UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS CLÍNICAS

TESIS DOCTORAL

TRATAMIENTO Y FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA DE LA HEPATITIS CRÓNICA POR VIRUS C CON INTERFERÓN ALFA

JOSÉ ALBERTO AGUIAR BAUTISTA

Las Palmas de Gran Canaria, Noviembre de 1996

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

19/1996-97

UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA
UNIDAD DE TERCER CICLO Y POSTGRADO

Reunido el día de la fecha, el Tribunal nombrado por el Excmo. Sr. Rector Magfco. de esta Universidad, el/a aspirante expuso esta TESIS DOCTORAL.

Terminada la lectura y contestadas por el/a Doctorando/a las objeciones formuladas por los señores miembros del Tribunal, éste calificó dicho trabajo con la nota de APTO CUM LAUDE POR UNANIMIDAD

Las Palmas de Gran Canaria a 19 de Diciembre de 1996.

El/a Presidente/a: Dr. D. Pedro Betancor León,

El/a Secretario/a: Dr. D. Luis Peña Quintana,

El/a Vocal: Dr. D. Zoilo Gonzalez Lama,

El/a Vocal: Dr. D. Carlos Casanova Trujillo,

El/a Vocal: Dr. D. Fermín Rodríguez Moreno,

El/a Doctorando/a: D. José Alberto Aguiar Bautista,

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS Y DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS CLINICAS

PROGRAMA DE PATOLOGIA GENERAL

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TRATAMIENTO Y FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA DE LA HEPATITIS CRONICA POR VIRUS C CON INTERFERON alfa

Tesis Doctoral presentada por D. ***José Alberto Aguiar Bautista.***

Dirigida por el Dr. D. ***José Luis Rodríguez San Román.***

El Director **El Doctorando**

Las Palmas de Gran Canaria, a 4 de Noviembre de 1996.

D. JOSE LUIS RODRIGUEZ SAN ROMAN, Doctor en Medicina y Profesor Asociado de Patología Médica del Departamento de Ciencias Clínicas de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria,

CERTIFICA:

Que la tesis realizada por **JOSE ALBERTO AGUIAR BAUTISTA**, Licenciado en Medicina y Cirugía, para optar al grado de Doctor con el título: **"TRATAMIENTO Y FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA DE LA HEPATITIS CRONICA POR VIRUS C CON INTERFERON alfa"**, ha sido realizada bajo mi dirección, haciendo constar asimismo, que una vez revisado el presente trabajo, lo encuentro apto para su defensa ante Tribunal.

Fdo. Dr. José Luis Rodríguez San Román

Las Palmas de Gran Canaria. Noviembre de 1996.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

ABREVIATURAS:

Ac = Anticuerpo

ADN = Acido desoxirribonucleico

ADVP = Adicción a drogas vía parenteral

Ag = Antígeno

AINE = Antiinflamatorio no esteroideo

ALT = Alanina aminotransferasa

AMA = Anticuerpos antimitocondriales

ANA = Anticuerpos antinucleares

Anti-LKM = Anticuerpos frente a los microsomas de células hepáticas y renales

anti-HBc = Anticuerpo anti-core del VHB

anti-HBe = Anticuerpo frente al antígeno e del VHB

anti-HBs = Anticuerpo de superficie del VHB

anti-VHC = Anticuerpo contra el virus de la hepatitis C

anti-VIH = Anticuerpos frente al virus de la inmunodeficiencia humana

AR = Ausencia de respuesta

ARN = Acido ribonucleico

ARNm= ARN mensajero

ARN-VHC = ARN del virus de la hepatitis C

ASMA = Anticuerpos anti-músculo-liso

AST = Aspartato aminotransferasa

Ci = cirrosis

ds = desviación estándar

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

ELISA = Enzimoinmunoanálisis

FA = Fosfatasa alcalina

GGT = Gammaglutamil-transpeptidasa

GOT = AST = Transaminasa glutámico oxalacética (Aspartato aminotransferasa)

GPT = ALT = Transaminasa glutámico pirúvica (Alanina aminotransferasa)

HC = Hepatitis crónica

HCA = Hepatitis crónica activa

HCA leve = HCAL = Hepatitis crónica activa leve

HCA moderada = HCAM = Hepatitis crónica activa moderada

HCA severa = HCAS = Hepatitis crónica activa severa

HCP = Hepatitis crónica persistente

HBcAg = Antígeno core del VHB

HBeAg = Antígeno e del VHB

HBsAg = Antígeno de superficie del VHB

IFN = Interferón

IFN-L = Interferón alfa linfoblastoide

IFN-R = Interferón alfa recombinante

m = media de la muestra

MUI = Millones de unidades internacionales

n = tamaño muestral

NANB = Hepatitis no A no B

NR = No respuesta

N.S. = No significativo

N.SIG. = Nivel de significación

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

p = Probabilidad estadística

PCR = Técnica de reacción de la polimerasa en cadena

PDGF = Factor de crecimiento derivado de las plaquetas

RC = Respuesta completa

RCS = Respuesta completa sostenida

RCT = Respuesta completa transitoria

RIBA = Técnica de inmunoblot recombinante

RP = Respuesta parcial

TGF = Factor de crecimiento transformante

TNF = Factor de necrosis tumoral

TSH = Hormona estimulante del tiroides

VHB = Virus de la hepatitis B

VHC = Virus de la hepatitis C

VHD = Virus de la hepatitis Delta

VIH = Virus de la inmunodeficiencia humana

(%) = Frecuencia relativa

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Indice

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

INDICE

I. INTRODUCCION 1

1. INTRODUCCION 1

2. HEPATITIS POR VIRUS C 2

2.1. Estructura y biología del virus C de la hepatitis 2

2.1.1. Genoma del VHC 2

2.1.2. Replicación del VHC 5

2.1.3. Tropismo del VHC 5

2.1.4. Heterogeneidad del VHC 6

2.1.5. Patogenia del VHC 8

2.2. Transmisión del VHC 9

2.2.1. Transmisión parenteral 10

2.2.2. Transmisión no parenteral 12

2.3. Historia natural de la infección por VHC 14

2.4. Diagnóstico de la hepatitis crónica por VHC 17

3. TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS CRONICA POR VIRUS C 18

3.1. Justificación y objetivos del tratamiento 18

3.2. Fármacos ensayados en la hepatitis crónica C 18

3.3. Interferón (IFN) 19

3.3.1. Descubrimiento del IFN 19

3.3.2. Tipos y estructura del IFN 19

3.3.3. Características de los IFNs 21

3.3.4. Funciones del IFN 23

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

3.3.5. Mecanismo de acción del IFN 35

3.3.6. Receptores del IFN 36

3.3.7. Segundos mensajeros en la acción del IFN 37

3.3.8. Genes inducibles por el IFN 39

3.3.9. Interacciones entre IFN y otras citoquinas 40

3.4. Tratamiento de la hepatitis crónica por VHC con IFN 42

3.4.1. Patrones de respuesta al IFN 45

3.4.2. Dosis y duración del tratamiento con IFN 47

3.4.3. Efectos del IFN sobre la histología hepática 48

3.4.4. Efectos del IFN sobre la fibrogénesis 48

3.4.5. Efectos del IFN sobre la replicación viral 49

3.4.6. Otros efectos del IFN en la hepatitis crónica por virus C 50

3.4.7. Factores predictivos de respuesta al IFN 51

3.4.8. Factores predictivos de recidiva 53

3.4.9. Perfil del paciente con mayores probabilidades de respuesta 54

3.4.10. Efectos secundarios del tratamiento con IFN 55

3.4.11. Monitorización de los pacientes en tratamiento con IFN 58

3.5. Otras alternativas terapéuticas 59

3.5.1. Uso de IFN con flebotomía 59

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

3.5.2. Tratamiento combinado de IFN con AINES 60

3.5.3. Tratamiento combinado de IFN con ácido ursodesoxicólico 62

3.5.4. Tratamiento combinado de IFN con ribavirina 63

3.6. Tratamiento de las hepatitis crónicas por VHC en situaciones especiales 64

3.6.1. En pacientes con transaminasas normales 64

3.6.2. En niños 65

3.6.3. En pacientes hemofílicos 65

3.6.4. En pacientes con patrón serológico atípico 66

3.6.5. En la enfermedad hepática descompensada 66

3.6.6. En pacientes inmunosuprimidos 67

3.6.7. En pacientes trasplantados hepáticos 68

3.6.8. Crioglobulinemia 68

3.6.9. Hepatitis aguda C 69

3.7. Recomendación actual 69

II. OBJETIVOS 71

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

III. MATERIAL Y METODOS 74

1. POBLACION DE ESTUDIO Y FUENTES DE INFORMACION 74

2. METODOS 75

2.1. Recogida de datos y variables analizadas 75

2.2. Técnicas 84

2.3. Criterios diagnósticos 89

2.4. Diseño del estudio 90

2.5. Método estadístico 93

IV. RESULTADOS 96

1. DESCRIPCION GENERAL DE LOS PACIENTES CON HEPATITIS CRONICA POR VHC TRATADOS CON IFN 96

1.1. Datos demográficos 96

1.2. Antecedentes epidemiológicos 97

1.3. Manifestaciones clínicas 98

1.4. Alteraciones bioquímicas 100

1.5. Alteraciones analíticas especiales 101

1.6. Anatomía patológica 103

1.7. Tratamiento con IFN 105

2. RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS CRONICA POR VHC CON IFN DURANTE 6 MESES 110

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

INDICE

I. Análisis descriptivo

2.1. Datos demográficos 110

2.2. Antecedentes epidemiológicos 111

2.3. Manifestaciones clínicas 112

2.4. Alteraciones bioquímicas 115

2.5. Alteraciones analíticas especiales 116

2.6. Anatomía patológica 117

2.7. Tratamiento con IFN 119

II. Análisis comparativo

2.8. Datos demográficos 124

2.9. Antecedentes epidemiológicos 126

2.10. Manifestaciones clínicas 127

2.11. Alteraciones bioquímicas 128

2.12. Alteraciones analíticas especiales 129

2.13. Anatomía patológica 131

2.14. Tratamiento con IFN 133

2.15. Monitorización del tratamiento mediante las cifras plasmáticas de ALT 135

2.16. Factores predictivos de respuesta completa al tratamiento durante 6 meses con IFN en la hepatitis crónica por virus C 139

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

INDICE

3. RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS CRONICA POR VHC CON IFN DURANTE 12 MESES 143

I. Análisis descriptivo

3.1. Datos demográficos 143

3.2. Antecedentes epidemiológicos 144

3.3. Manifestaciones clínicas 146

3.4. Alteraciones bioquímicas 148

3.5. Alteraciones analíticas especiales 149

3.6. Anatomía patológica 150

3.7. Tratamiento con IFN 152

II. Análisis comparativo

3.8. Datos demográficos 157

3.9. Antecedentes epidemiológicos 159

3.10. Manifestaciones clínicas 160

3.11. Alteraciones bioquímicas 162

3.12. Alteraciones analíticas especiales 163

3.13. Anatomía patológica 165

3.14. Tratamiento con IFN 168

3.15. Monitorización del tratamiento mediante las cifras plasmáticas de ALT 171

3.16. Factores predictivos de respuesta completa al tratamiento durante 12 meses con IFN en la hepatitis

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

crónica por virus C 175

3.17. Factores predictivos de respuesta completa sostenida en el tratamiento durante 12 meses con IFN en la hepatitis crónica por virus C 179

4. ANALISIS COMPARATIVO DE RESPUESTA AL IFN DE LA HEPATITIS CRONICA POR VHC SEGUN LA DURACION DEL TRATAMIENTO 181

I. Análisis comparativo

4.1. Datos demográficos, antecedentes epidemiológicos, clínica, analítica y anatomía patológica 181

4.2. Tratamiento con IFN 183

5. RESPUESTA GENERAL DE LOS PACIENTES CON HEPATITIS CRONICA POR VHC TRATADOS CON IFN alfa 188

I. Análisis comparativo

5.1. Datos demográficos 189

5.2. Antecedentes epidemiológicos 192

5.3. Manifestaciones clínicas 193

5.4. Alteraciones bioquímicas 194

5.5. Alteraciones analíticas especiales 196

5.6. Anatomía patológica 198

5.7. Tratamiento con IFN 201

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

5.8. Relación entre la respuesta al IFN y la evolución de las cifras plasmáticas de ALT 206

5.9. Autoanticuerpos no organoespecíficos e IFN alfa 207

5.10. Factores predictivos de respuesta completa al tratamiento con IFN en la hepatitis crónica por virus C 210

5.11. Factores predictivos de respuesta completa sostenida al tratamiento con IFN en la hepatitis crónica por virus C 214

6. CAUSAS Y CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES QUE ABANDONARON EL TRATAMIENTO CON IFN alfa 216

6.1.Abandono por efectos secundarios 216

6.2. Abandono por ausencia de respuesta/elevación de transaminasas 225

V. DISCUSION 231

1. DESCRIPCION GENERAL DE LOS PACIENTES CON HEPATITIS CRONICA POR VHC 231

2. TRATAMIENTO CON IFN EN LA HEPATITIS CRONICA C 235

2.1. Respuesta al tratamiento con IFN alfa y su relación con los factores dependientes del paciente y del tratamiento 235

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

INDICE

VI. CONCLUSIONES 270

VII. BIBLIOGRAFIA 279

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Introducción

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

1. INTRODUCCION

La hepatitis C constituye un importante problema sanitario, ya que es la forma de hepatitis más prevalente en el mundo occidental. A esta alta prevalencia contribuye su marcada tendencia a evolucionar crónicamente, lo que acontece en más del 50% de los casos[1]. Por otra parte, es frecuente la progresión a cirrosis, la cual está presente en el 10-40% de los pacientes[2], estimándose que la mortalidad relacionada con la enfermedad hepática por hepatitis crónica C es del 5 al 10%[3].

El tratamiento de la hepatitis crónica C debe ir dirigido a frenar la actividad de la enfermedad, la aparición o empeoramiento de la clínica, y a prevenir la progresión hacia la cirrosis. Debido a las dificultades en el estudio de la historia natural de la hepatitis crónica C a largo plazo, la mayoría de los estudios de la eficacia del tratamiento se han realizado a corto tiempo, midiendo resultados como la disminución de las transaminasas, la perdida del ARN-VHC, y los cambios en la histología hepática.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

2. HEPATITIS POR VIRUS C

2.1 ESTRUCTURA Y BIOLOGIA DEL VIRUS C DE LA HEPATITIS

El virus C de la hepatitis (VHC) fue descubierto en 1989[4], cuando Michael Houghton y sus colaboradores de la compañía Chiron Corporation de California comunicaron los resultados de una nueva estrategia, basada en la conjunción de procedimientos inmunológicos y de biología molecular, lo cual permitió el clonaje de parte del virus C y el desarrollo de un test para el diagnóstico de anticuerpos[5].

El virus C es un virus ARN de cadena única, perteneciente a la familia de los flavivirus. El virión tiene una envoltura formada por glicoproteínas y una nucleocápside que contiene el ARN viral.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

2.1.1 GENOMA DEL VHC

El genoma del virus C consiste en un ARN monocatenario de polaridad positiva, de 9.379 nucleótidos de longitud, que codifica una proteína de unos 3.011 aminoácidos. Esta proteína posteriormente se escinde por acción de proteasas virales y celulares para dar lugar a polipéptidos estructurales y no estructurales[6].

Hay dos pequeñas regiones no codificantes en los extremos 5´ y 3´del genoma.

Los genes que codifican las proteínas estructurales se localizan en el extremo 5´, y los no estructurales en el extremo 3´. En la región 5´ existe una secuencia no codificante muy conservada entre los diferentes VHC aislados, por lo que se piensa que puede jugar un papel importante en la regulación de la replicación viral[7], seguida de la región C que codifica para la proteína básica de la nucleocápside. A continuación, la región E1, que codifica para la primera glicoproteína de la envuelta, a la que sigue la región E1/NS1, que probablemente codifica para una segunda glicoproteína de la cubierta (gp35 y gp70) y una proteína no glicosilada (p19). Estas dos proteínas podrían exponerse en la membrana de la célula infectada y ser determinantes antigénicos.

Con respecto a las regiones no estructurales NS2 a NS5, la función del producto de la región NS2 se desconoce, aunque su secuencia revela que es una proteína muy hidrofóbica y que, por tanto, podría asociarse con las membranas celulares. El producto de la región NS3 tiene secuencias de consenso para dos actividades enzimáticas: una actividad helicasa que presumiblemente juegue un papel en la replicación del virus eliminando la estructura secundaria del ARN viral, y una actividad serin-proteasa que actuaría en el procesamiento de la poliproteína precursora. Los productos de las regiones NS4 y NS5 todavía no han sido caracterizados[7,8], aunque estudios muestran que la proteína NS4 podría ser una proteína de membrana, mientras que NS5 sería la ARN polimerasa ARN dependiente encargada de la replicación del genoma viral.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Además, en el extremo 3´ del genoma del VHC puede existir una cola de poliadenina poli (rA), lo que implicaría que el ARN genómico podría servir al mismo tiempo como ARN mensajero. La figura 1 muestra un resumen de las características de las diferentes proteínas del VHC.

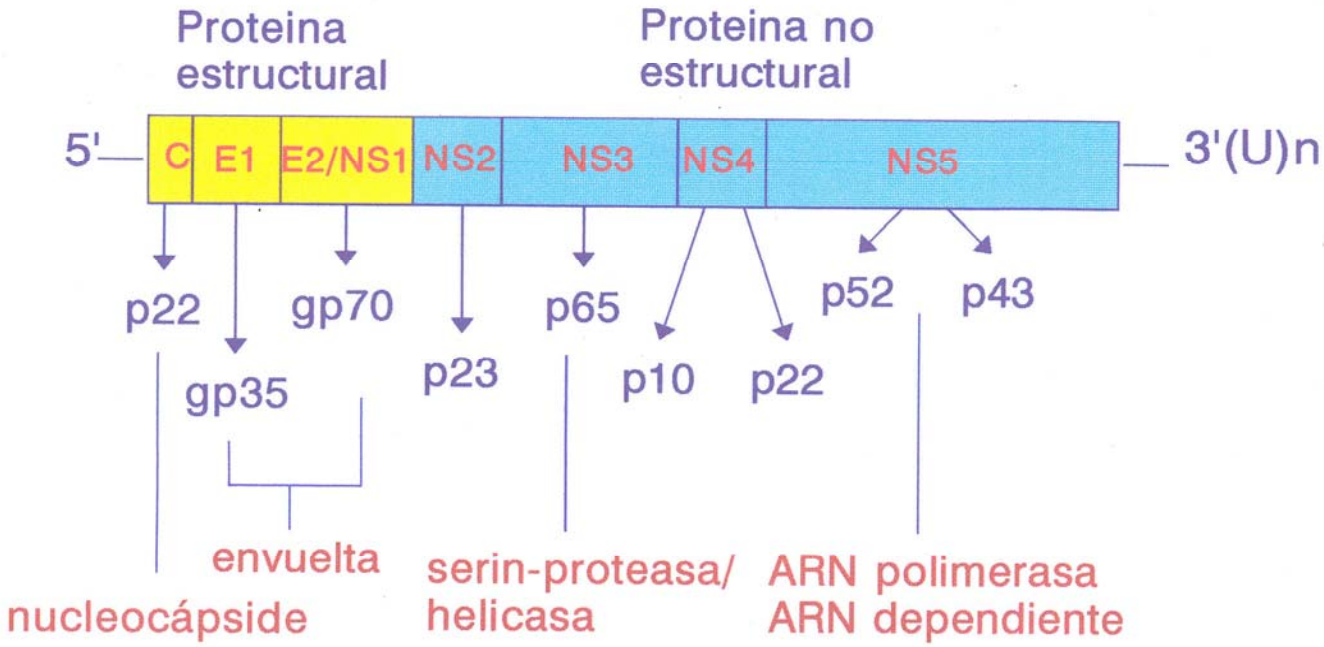


Figura 1. Esquema de la partícula del VHC

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

2.1.2 REPLICACION DEL VHC

Aunque se desconoce el mecanismo exacto de replicación del VHC, los estudios realizados sugieren que el virus se replica a través de un ARN de polaridad negativa (complementario al ARN genómico) al igual que flavivirus y pestivirus, sin que existan intermediarios replicativos de ADN[7]. Así, en el hígado de pacientes con hepatitis crónica por virus C en los que se detecta el ARN viral en el suero se encuentra, mediante la reacción de la polimerasa en cadena (PCR), tanto el ARN-VHC de polaridad positiva (genómico), como ARN-VHC de polaridad negativa (antigenómico)[9,10].

2.1.3 TROPISMO DEL VHC

El virus C es un virus hepatotropo, capaz además, al igual que otros miembros de la familia Flaviviridae, de infectar y replicarse en las células linfoides[11]. Mediante aplicación de la PCR se ha comprobado la existencia de ARNs de polaridad genómica y antigenómica en las células mononucleares de sangre periférica de pacientes con hepatitis crónica C. Esto indica que el VHC es capaz de replicarse en estas células mononucleares. Sin embargo, no existen evidencias que indiquen que los linfocitos infectados por VHC liberen partículas virales al medio[7,12,13].

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

La importancia de la infección de las células mononucleares de sangre periférica por el VHC radica en las implicaciones patogénicas que puede tener. Se ha comprobado que la infección de distintos tejidos del huésped por diferentes variantes de un mismo virus con distinto tropismo celular es uno de los mecanismos que utilizan los virus para escapar de la destrucción por el sistema inmune del huésped y establecer infecciones crónicas[14].

Por otro lado, el hecho de que el VHC pueda replicarse en tejidos extrahepáticos con producción de partículas virales completas, podría tener importantes repercusiones en el caso del trasplante hepático y en la terapia antiviral, pues las células mononucleares de sangre periférica podrían ser el reservorio viral responsable de las reinfecciones del órgano trasplantado, y de la reactivación de la enfermedad observada en la mayoría de los pacientes con HC por virus C sometidos a terapia antiviral[15-18].

2.1.4 HETEROGENEIDAD DEL VHC

El VHC es un virus ARN con una alta tasa de mutación. En un principio se identificaron seis variantes del mismo que se denominaron tipo I al VI según la clasificación de Okamoto y cols. Las homologías entre las secuencias genómicas de las distintas variantes no superan el 70-80%.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Por otro lado, Simmonds y cols. clasificaron las variantes del VHC en tres grupos filogenéticos, cada una con al menos dos subtipos: grupo 1, que incluye los tipos I y II de la clasificación de Okamoto y cols.; grupo 2, que incluye los tipos III y IV; y grupo 3, que corresponde a los tipos V y VI.

En estudios posteriores, Simmonds[19] ha descubierto nuevos genotipos, como se puede observar en la tabla 1, donde se comparan las diferentes clasificaciones para el genotipo del VHC según los principales autores. La homología de las secuencias nucleotídicas entre los distintos tipos es tan sólo de un 70%, mientras que entre los subtipos es del 80%. Dentro del mismo subtipo existe una variabilidad de hasta un 10%.

Incluso cuando a partir de un único paciente se aíslan muchos clones del VHC, existe una marcada heterogeneidad entre los mismos, especialmente en las regiones que codifican las proteínas de la envuelta viral[20].

Además, se sabe que el VHC puede variar en el curso de la infección crónica debido a la eliminación de alguna variante por la presión inmunológica o por la terapia con interferón[21].

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA 1.-Comparación de las principales clasificaciones para el genotipo del VHC.

SIMMONDS	CHIRON	ENAMOTO	OKAMOTO
1a	I	K-PT	I
1b	II	K-1	II
1c	nc	nc	nc
1c*	nc	nc	nc
2a	III	K-2a	III
2b	III	K-2b	IV
2c	III	nc	nc
3a	IV	nc	V
3b	IV	nc	VI
4	nc	nc	nc
5a	V	nc	nc
6a	nc	nc	nc

* genoma completo de otro subtipo del tipo 1 diferente de los subtipos 1a y 1b y del subtipo descrito previamente con el mismo nombre
nc no clasificado por los autores

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

2.1.5 PATOGENIA DEL VHC

No se conocen con exactitud los mecanismos por los que el VHC produce la lesión hepática. Parece existir en la hepatitis crónica C un daño mediado inmunológicamente. En este sentido se ha detectado citotoxicidad celular contra hepatocitos dependiente tanto de linfocitos T como de células NK. Por otra parte, la infección por el VHC induce en los hepatocitos la expresión de moléculas HLA de clase I[22], lo que favorece que las células hepáticas infectadas sean susceptibles del reconocimiento por los linfocitos T. Apoyan estas ideas los

estudios con chimpancés previamente inmunosuprimidos a los que no se les detecta un aumento de las transaminasas al ser infectados con el virus. Sin embargo, cuando la inmunosupresión cesa, se produce un aumento de las enzimas hepáticas[23].

Por otro lado, el VHC es capaz de producir un daño citopático directo. En apoyo de ello está el hecho de que el interferón ocasiona una rápida remisión de la lesión histológica en los pacientes tratados con este fármaco. Así mismo, se ha demostrado que el VHC ocasiona un estrés oxidativo en las células que infecta. El glutation reducido constituye la principal defensa celular frente al estrés oxidativo y al daño por radicales libres. En los pacientes con hepatitis crónica C se ha encontrado una disminución significativa de los niveles de glutation reducido, tanto en plasma (reflejo de los niveles hepáticos) como en linfocitos. Dado que el estrés oxidativo es uno de los mecanismos de daño celular, este podría ser uno de los modos de acción citopática directa del virus[8].

2.2 TRANSMISION DEL VHC

La elevada incidencia de infección por el VHC en los pacientes que han recibido sangre o hemoderivados, en los hemodializados o en los ADVP ha demostrado, sin lugar a dudas, que la vía parenteral constituye un importante mecanismo de

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

transmisión de la hepatitis C. Sin embargo, en muchos pacientes con hepatitis C no se registran antecedentes de inoculación parenteral, por lo que es probable que la transmisión del VHC pueda realizarse por otros mecanismos distintos de la vía parenteral.

2.2.1 TRANSMISION PARENTERAL

Transfusión de sangre y hemoderivados

Con el ELISA de primera generación se ha observado la presencia de anti-VHC en el 90% de las hepatitis agudas NANB postransfusionales[24,25] y entre el 75 y el 90% de las hepatitis crónicas criptogenéticas con antecedente de transfusión[5,26]. En hemofílicos tratados con concentrados de factores comerciales, se ha demostrado una prevalencia muy elevada, con cifras que oscilan entre el 64%[27] y el 82%[28].

Drogadicción parenteral

La hepatitis NANB es la causa de una proporción importante de las hepatitis agudas que se producen en este grupo de población. Así, se ha encontrado que el 96% de las hepatitis agudas NANB y el 91% de las hepatitis crónicas criptogenéticas en drogadictos parenterales son anti-VHC positivo en nuestro país[29,30].

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Hemodialisis

La existencia de hepatitis NANB en hemodializados es conocida desde hace años. La prevalencia del anti-VHC en ellos es muy variable, oscilando entre el 1% en Inglaterra y el 42% en Arabia Saudí. En España se han publicado tasas de prevalencia del anti-VHC en torno al 20%[27,31].

Trasplante de órganos

La hepatitis C es la causa más frecuente de enfermedad hepática en los receptores de trasplante renal. Se ha observado la seroconversión a anti-VHC y el desarrollo de hipertransaminasemia en el receptor de un riñón procedente de un donante anti-VHC positivo, sin que hubiesen mediado transfusiones de sangre seropositivas[32]. Esto obliga a plantearse la realización del anti-VHC en los donantes, y el destino de los órganos procedentes de aquellos que son positivos.

Exposición ocupacional

Se han descrito episodios de hepatitis aguda NANB en trabajadores de sanidad y en investigadores, pero su importancia cuantitativa es escasa, ya que menos del 5% de las hepatitis agudas y crónicas NANB se producen en sanitarios. En diversos estudios[33,34], sólo entre el 1,5 y el 2,7% de los sanitarios accidentados con agujas contaminadas con sangre anti-VHC positivo seroconvirtieron. Esta

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

baja incidencia de hepatitis tras punciones con agujas contaminadas puede ser debida al bajo título de virus presentes en la sangre.

2.2.2 TRANSMISION NO PARENTERAL

Transmisión vertical

En un principio se pensó que únicamente existía transferencia pasiva de anticuerpos de la madre al hijo, con desaparición de los mismos generalmente a los 6 meses.

Sin embargo, de forma ocasional se han detectado casos de transmisión maternofetal de la hepatitis C[35], particularmente a partir de madres infectadas por el VIH[36]. Además, en estudios más recientes[37] se ha demostrado la aparición de secuencias de ARN-VHC en el suero de una elevada proporción de recién nacidos de madres con hepatitis C, con o sin infección concomitante por VIH. En la actualidad, la transmisión vertical es objeto de intenso debate.

Transmisión sexual

Estudios realizados tanto en homosexuales masculinos, como en heterosexuales promiscuos y en parejas sexuales estables de pacientes anti-VHC positivo han demostrado una prevalencia del anticuerpo varias veces superior a la observada en donantes de sangre de la misma área geográfica[38,39], por lo que se puede

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

concluir que la transmisión del VHC por esta vía existe, aunque su eficacia es menor que la observada para el VHB y el VIH, probablemente debido al bajo título de virus existente en los portadores.

Transmisión intrafamiliar no sexual

En contactos familiares no sexuales de pacientes anti-VHC positivo, se ha observado una prevalencia superior a la hallada en donantes de sangre, y similar a la observada en los contactos sexuales[38], por lo que el virus podría transmitirse por inoculaciones parenterales inaparentes. Diaz Morant y cols.[39] encuentran una prevalencia de Anti-VHC + en contactos familiares no sexuales de 2,45%.

Sin embargo, el problema de la transmisión intrafamiliar del VHC es todavía motivo de discrepancia, pues en otros estudios[40] no se ha detectado enfermedad hepática ni datos serológicos indicativos de infección entre los contactos familiares de pacientes con hepatitis crónica C.

Hay un amplio porcentaje, en torno al 40%, donde la hepatitis C ocurre como un episodio individual sin asociación con ningún antecedente epidemiológico conocido[8]. Estas formas constituyen la *hepatitis C esporádica*.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

2.3 HISTORIA NATURAL DE LA INFECCION POR VHC

Una vez adquirido el VHC, el período de incubación oscila entre 5 y 12 semanas. La clínica de la hepatitis aguda por el VHC es similar a la de otras hepatitis víricas, aunque con un mayor número de casos anictéricos y asintomáticos[8,41]. Entre un 50% y un 80% se los individuos con infección aguda evolucionarán a un estado de infección crónico denominado hepatitis crónica C. De estos pacientes, la mayoría tendrán evidencia bioquímica e histológica de enfermedad hepática crónica, aunque se han descrito portadores `sanos` (niveles de transaminasas normales a pesar de existir viremia, con o sin daño histológico hepático)[3]. La remisión espontánea es extremadamente rara en los pacientes con hepatitis crónica C[42].

La anatomía patológica en los pacientes en los que la infección se cronifica muestra una hepatitis crónica activa en el 50% de los casos, y cirrosis hepática en el 25%, pudiendo alcanzar el 50% o más con seguimientos a largo plazo[3,8] (figura 2). Los factores que parece influenciar en la progresión a cirrosis incluyen la edad de exposición, la duración de la enfermedad, y la severidad del daño en la biopsia inicial. Takahashi y cols.[43], en un estudio de hepatitis C postransfusional con 335 pacientes, encontraron que el 42% tenían cirrosis después de 8 años, y del 66% al 71% habían desarrollado fibrosis o cirrosis después de 20 a 25 años. La progresión del daño hepático fue mayor en

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

pacientes con hepatitis crónica activa moderada o severa que en aquellos con hepatitis crónica persistente. El 19% desarrollo hepatocarcinoma, estimándose en 10 años el tiempo que suele transcurrir entre el desarrollo de una cirrosis hepática y la transformación maligna.

Tremolada y cols.[44] en un estudio similar con 135 pacientes con hepatitis NANB postransfusional que fueron seguidos durante 90 meses, observaron que el 77% se cronificaba, desarrollando cirrosis al final del seguimiento el 32% de ellos. Tan sólo el 1% tuvo una remisión histológica completa. Los enfermos restantes presentaron hepatitis crónica activa (32%), crónica persistente (27%), o crónica lobulillar (3%). El 3% murió por hemorragia por varices esofágicas, el 1% por fallo hepático, y el 1% por carcinoma hepatocelular. La edad de los pacientes era un factor que parecía influenciar en la progresión a cirrosis.

Recientemente, son diversos los autores[45,46] que han publicado que existe una progresión más severa de la hepatitis crónica C en los pacientes con genotipo 1b que en aquellos con el genotipo 2, y que dicha progresión es también más severa en aquellos pacientes con una población viral heterogénea ("cuasiespecies")[47]. Por otro lado, la recurrencia de la enfermedad hepática es más agresiva en los pacientes trasplantados cuando poseen el genotipo 1b[46].

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

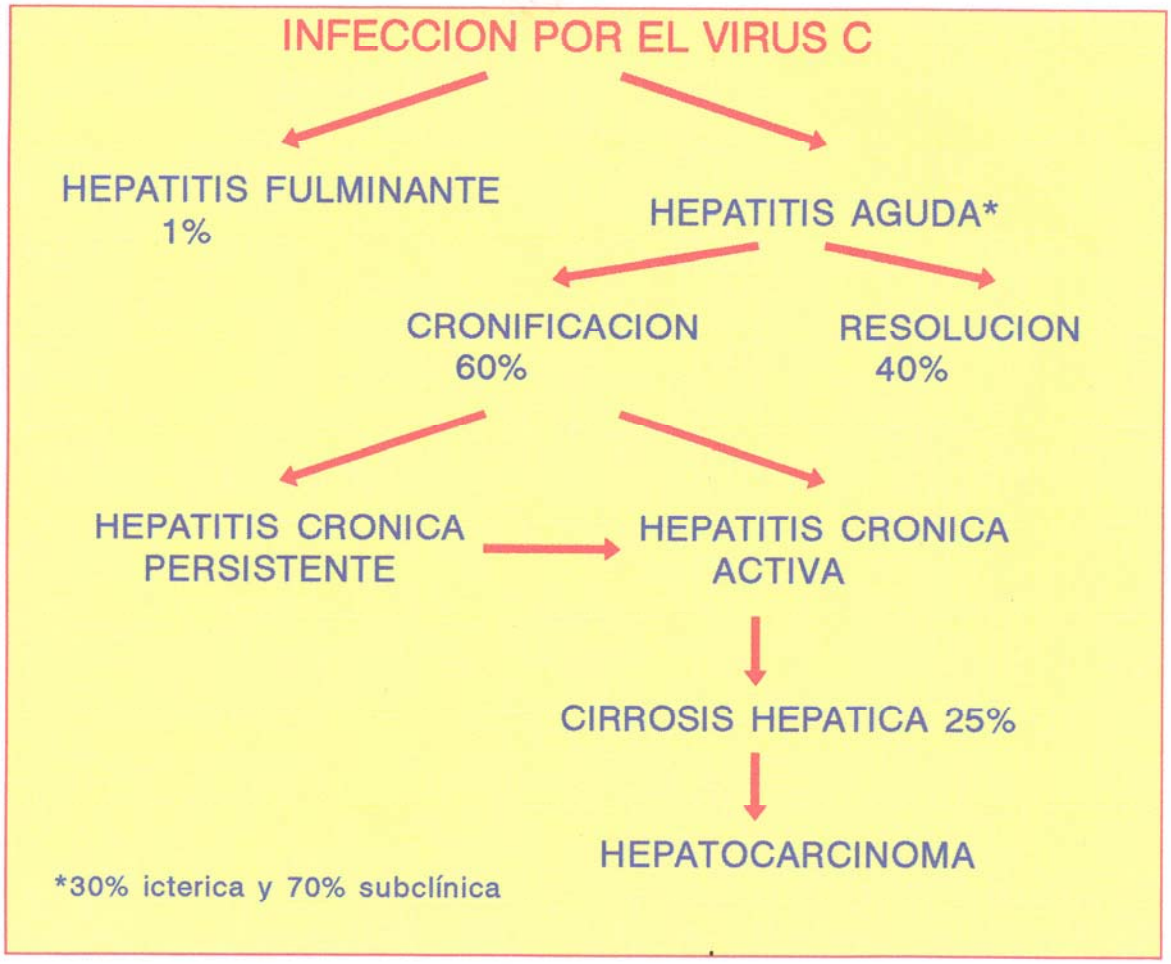


Figura 2. Historia natural de la infección por el VHC

Por otra parte, se ha encontrado anti-VHC positivo en el 65-70%[8,48] de los pacientes con hepatocarcinoma, llegando incluso en España al 75%[49], sin que hasta el momento se conozcan los mecanismos intrínsecos del efecto carcinogenético del virus. Por el curso natural de la enfermedad, la hepatitis C, es hoy en día, la indicación más frecuente de trasplante hepático en adultos.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

2.4 DIAGNOSTICO DE LA HEPATITIS CRONICA POR VHC

Actualmente se dispone de reactivos comerciales que mediante ELISA permiten la detección de anticuerpos específicos contra el VHC[5]. En los ensayos de segunda generación se han incluido proteínas recombinantes y péptidos sintéticos derivados de las regiones estructurales y no estructurales. Ultimamente se ha descrito un test de ELISA de tercera generación que, además de los péptidos anteriores, incluye el antígeno NS5 recombinante. Este test es más útil como método fiable de diagnóstico y cribaje.

Finalmente, el desarrollo de la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) ha posibilitado la detección del ARN del VHC en suero, tejido hepático[50], y más recientemente, en linfocitos[11]. Mediante esta técnica puede determinarse los distintos genotipos del VHC, y en la actualidad constituye la prueba más fehaciente de infección activa por el virus. Además es un método excelente para el diagnóstico precoz y útil para valorar la eficacia del tratamiento antiviral, ya que es el mejor factor predictivo de infección.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

3. TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS CRONICA POR VIRUS C

3.1 JUSTIFICACION Y OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

Dada la evolución progresiva de la enfermedad, el riesgo de desarrollo de cirrosis o fallo hepático, las escasas remisiones espontáneas de la enfermedad, y el costo sanitario de la hepatitis crónica C, parece evidente la conveniencia de realizar un tratamiento de esta enfermedad. El objetivo del tratamiento sería la reducción del riesgo de progresión histológica y funcional de la enfermedad. Desafortunadamente, la evidencia de tales beneficios es difícil de obtener según los limitados estudios realizados a corto tiempo. Sin embargo, respuestas inmediatas tales como la reducción de los niveles séricos de enzimas hepáticos y la evidencia histológica de disminución de la inflamación, podrían representar buenos indicadores de una respuesta beneficiosa del tratamiento a largo plazo.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

3.2 FARMACOS ENSAYADOS EN LA HEPATITIS CRONICA POR VIRUS C

Hasta la actualidad se han ensayado diversos tratamientos para esta enfermedad. Los corticoides y los antivirales como el aciclovir en pautas a corto plazo han sido ineficaces en el tratamiento de esta infección[51,52].

Por el contrario, la **RIVABIRINA** por vía oral ha conseguido una disminución

significativa en los niveles séricos de transaminasas que, aunque no se acompaña de una disminución de la viremia, se sigue de una mejoría histológica[53-57]. Recientemente se han descrito diversos casos de mejoría clínica y bioquímica tras el tratamiento con isoprinosis, pero recidiva el aumento de las transaminasas al abandonarlo[58,59]. Ofloxacino[60] y azidotimidina[61] han mostrado cierta actividad frente al VHC en ensayos preliminares.

3.3 INTERFERON

El único fármaco que ha mostrado actividad terapéutica en la hepatitis crónica por virus C es el interferón alfa. El interferón (IFN) es una familia de proteínas que el organismo produce como mecanismo defensivo de primera línea frente a la infección viral. También juega un papel destacado en el control de la replicación celular, desplegando actividad antiproliferativa. Tiene además acción inmunomoduladora y antifibrogénica. El IFN es pues una potente citoquina con múltiples acciones biológicas.

3.3.1 DESCUBRIMIENTO DEL INTERFERON

Cuando una célula se infecta por diversos virus, cada uno se multiplica por separado y de forma independiente. No obstante, en ciertas combinaciones, la

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

multiplicación de un virión puede inhibirse por la presencia de otros viriones. Este fenómeno se denomina "interferencia vírica".

Los primeros estudios sobre interferencia se desarrollaron en la década de los años 30 sobre virus que infectan vegetales. Fueron Isaacs y Lindenmann quienes, en 1957, descubrieron que la interferencia podía estar mediada por una sustancia producida por células infectadas por virus. Dicha sustancia se denominó interferón[62], el cual fue descubierto durante el estudio del efecto de los rayos ultravioletas sobre la actividad del virus de la gripe.

A mediados de los años 70 se utilizaron por primera vez los IFNs leucocitario y fibroblástico naturales en el tratamiento de la hepatitis crónica por virus B. La posterior obtención de estas citoquinas mediante técnicas de ingeniería genética han facilitado su amplio uso terapéutico en las hepatitis virales crónicas[15,16].

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

3.3.2 TIPOS Y ESTRUCTURA DEL INTERFERON

Es conocido que no existe un único IFN en cada especie animal. Actualmente, se sabe que en los humanos los interferones comprenden una serie de proteínas de tres subtipos con distintas estructuras y acciones: IFN alfa, IFN beta e IFN gamma[63,64]. A los IFNs alfa y beta, por su similitud genética y biológica, se les denomina IFNs de tipo I y están producidos por células linfoides, epiteliales y

fibroblastos, mientras que el IFN gamma se denomina de tipo II y está producido por células T activadas y células NK.

El IFN alfa es una familia de proteínas agrupadas en dos subfamilias: IFN alfa 1 y alfa 2. Es producido principalmente por los macrófagos por lo que se conoce como IFN leucocitario. El IFN alfa 1 son proteínas de 166 aminoácidos, mientras que el alfa 2 consta de 165 aminoácidos. Existe otro miembro de la familia del IFN alfa denominado IFN omega, el cual está constituido por 172 aminoácidos[63].

El IFN beta es una glicoproteína madura de 166 aminoácidos. Se denomina IFN fibroblástico por su origen celular. El péptido producido posee una secuencia señal de 21 aminoácidos que es eliminada de la proteína madura. La glicosilación se produce en el aminoácido 159[64].

El IFN gamma es otra glicoproteína con 146 aminoácidos en su estructura primaria. También se denomina IFN linfocítico o inmune.

3.3.3 CARACTERISTICAS DE LOS INTERFERONES

En la tabla 2 se resumen las principales características de los distintos tipos de interferón humano.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA 2.-Propiedades principales de los interferones

	INTERFERON I		INTERFERON II
	INTERFERON ALFA	INTERFERON BETA	INTERFERON GAMMA
Genes	>24	1	1
Origen celular	Leucocitos	Fibroblastos	Linfocitos T activados
Peso molecular (daltons)	17.500	20.000	20-25.000
Nº de aminoácidos	165-166-172	166	146
Glicosilación	no	si	si
Cromosoma	9 (brazo corto)	9 (brazo corto)	12
Introns	no	no	si
Estabilidad a ph 2	si	si	no
Inductores	Virus dsRNA	Virus dsRNA	antígenos mitógenos
Propiedades	antivirales antiproliferativas inmunomoduladoras		inmunomoduladoras

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

3.3.4 FUNCIONES DEL INTERFERON

Las funciones del IFN son comunes a todos los tipos de interferones aunque con efectividad muy diversa (Tabla 3).

TABLA 3.- Funciones del interferon.

1. Acción antiviral
2. Acción antiproliferativa
3. Acción inmunomoduladora
4. Acción antifibrogénica

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

1. ACCIÓN ANTIVIRAL.

Fue la primera función conocida y la que llevó a su descubrimiento y caracterización. El IFN alfa endógeno o exógeno es un potente antiviral. Sin embargo, la acción antiviral es limitada, incluyendo sólo a determinados virus.

El efecto antiviral del IFN se basa en un mecanismo de acción múltiple. Por una parte realiza una acción antiviral directa inhibiendo la síntesis de proteínas virales o estimulando la degradación del ARN viral. Por otra, potencia los mecanismos

del sistema inmune que facilita la destrucción de las células infectadas.

El IFN alfa mediante la inducción de la **protein-quinasa p68** inhibe la síntesis de proteínas virales lo que lleva consigo la inhibición de la replicación viral (figura 3). Es una protein-quinasa ARN dependiente que se activa produciendo la fosforilación del eIF_2, un factor que interviene en la síntesis proteica. Como consecuencia de la fosforilación se inhibe la síntesis proteica celular. Muchos virus han desarrollado mecanismos para bloquearlo, así, los adenovirus y el virus de la inmunodeficiencia humana sintetizan pequeñas secuencias de ARN viral que se unen a la p68 en su forma inactiva, impidiendo su activación por el ARN de doble cadena. Otros virus utilizan proteínas que inhiben la acción de la p68 como los reovirus, los vaccinia virus y virus de la influenza, o inducen su degradación como es el caso de los poliovirus[64].

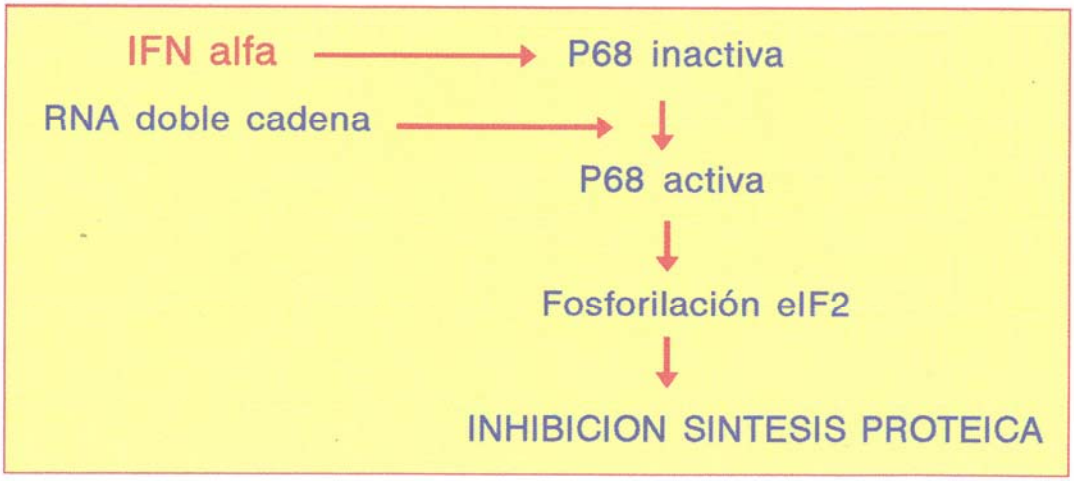


Figura 3. Acción de la protein quinasa P68

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Los IFN alfa y beta inducen las **proteínas Mx**[63], lo que no sucede con el IFN gamma. Las proteínas Mx parecen tener un efecto antiviral intrínseco, aunque no se conoce de forma muy precisa su mecanismo. Se han detectado niveles altos de proteínas Mx en células de sangre periférica de enfermos con infecciones virales agudas con una sensibilidad mayor que la detección de niveles séricos de IFN.

En el hombre se han identificado dos tipos de proteínas Mx, la A y la B. Sólo la proteína MxA posee actividad antiviral[63], aunque hasta el momento se desconoce el papel que podría tener en las infecciones crónicas por el VHB y VHC. Recientemente, Jakschies y cols.[65] ha publicado que las células mononucleares de sangre periférica de pacientes con hepatitis aguda B y C producen mucha menor cantidad de proteína MxA que las de pacientes con hepatitis aguda por VHA. Sin embargo, cuando estas células se estimulan in vitro con IFN alfa, producen niveles similares de proteína Mx. Esto sugiere que el bajo nivel de MxA detectado en pacientes con hepatitis aguda B y C se debe a un bajo nivel de IFN y no a un déficit intrínseco de la proteína.

Por otro lado, la inducción de la **2´-5´oligoadenilato sintetasa** por el IFN, tanto por los de tipo I como por el de tipo II, pone en marcha el mecanismo celular que destruye ARN viral. La proteína con actividad enzimática 2´-5´ oligoadenilato sintetasa cataliza la síntesis de oligonucleótidos. Es dependiente para su

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

activación de la presencia de ARN. La existencia en la célula de estos oligonucleótidos ocasiona la activación de un endoribonucleasa que degrada el ARN de cadena simple tanto viral como celular (figura 4). Los picornavirus son especialmente sensibles a este mecanismo de acción[63,64].

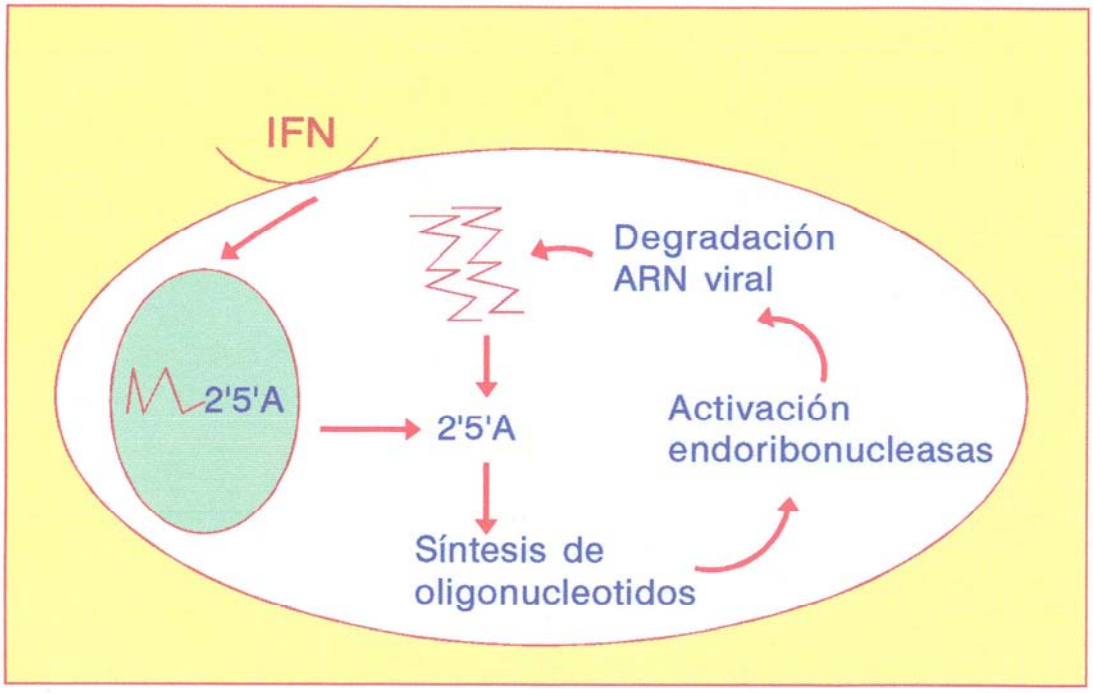


Figura 4. Acción de la 2'5' oligoadenilato sintetasa (2'5'A).

Todo lo anterior se potencia mediante el **efecto inmunomodulador.** El IFN alfa facilita la destrucción de las células infectadas por dos mecanismos[64]. En primer lugar, bajo la acción del IFN las células aumentan la expresión de las moléculas de HLA de clase I en la superficie celular lo que las hace más susceptibles a la

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

destrucción mediada por linfocitos T citotóxicos. En segundo lugar, potencia la acción de las células NK que son las primeras responsables de la eliminación de las células infectadas por virus.

Hay que tener en cuenta que junto a estos mecanismos conocidos existen otros poco conocidos.

Por tanto, la acción antiviral del IFN es triple según se resume en la figura 5:

-Inhibe la síntesis de proteínas virales por medio de la inducción de la protein quinasa p68.

-Induce la destrucción del ARN viral por acción del enzima 2´5´oligoadenilato sintetasa.

-Facilita la destrucción de las células infectadas por medio de la activación de las células NK y por el aumento de la expresión de moléculas HLA clase I en las células infectadas.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

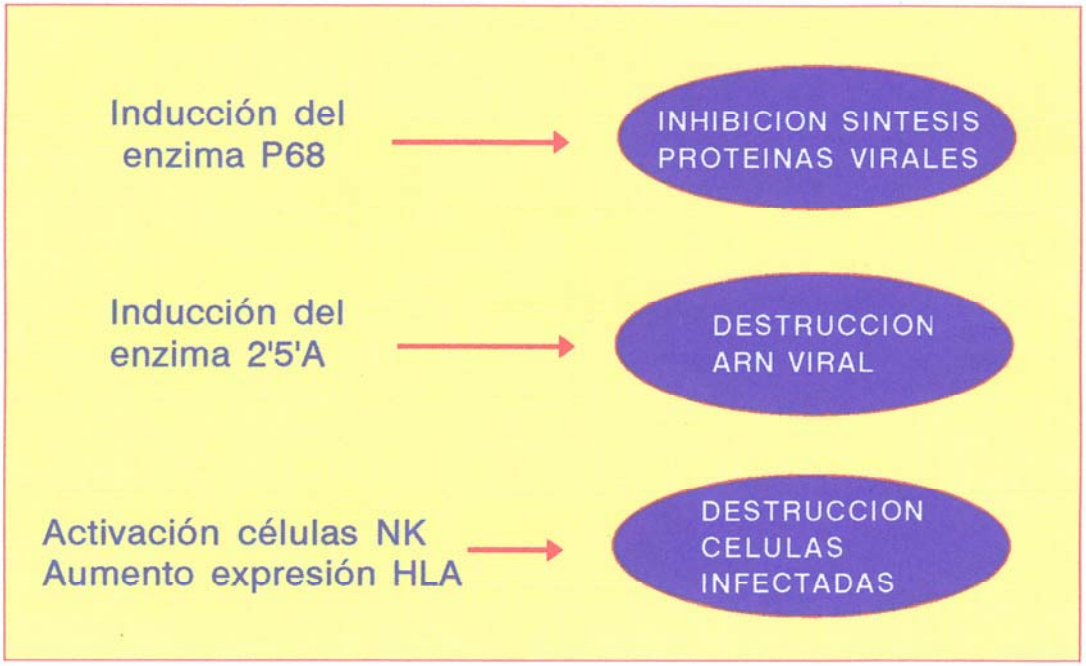


Figura 5. Acción antiviral del Interferón.

2. ACCIÓN ANTIPROLIFERATIVA.

El IFN es uno de los reguladores negativos de la proliferación celular. Esta acción antiproliferativa es especialmente importante para el IFN beta, y es la base para el uso en el tratamiento de algunas neoplasias[66].

Las vías a través de las cuales el IFN interfiere con la replicación celular no son totalmente conocidas (Tabla 4).

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA 4.- Acción antiproliferativa del interferón

1. Inhibición síntesis proteica
2. Interferencia con factores de crecimiento
3. acción anti-oncogenes

El IFN induce proteínas con actividad enzimática que inhiben la síntesis proteica. En parte son las mismas enzimas que bloquean la replicación viral. También están implicadas otras enzimas que inhiben la síntesis de aminoácidos esenciales como el triptófano o su incorporación a proteínas[64].

Además, el IFN puede actuar como autorregulador del crecimiento celular, ya que es producido en la fase de diferenciación terminal de ciertos tipos celulares, y contrarresta la actividad mitógena de diversos factores de crecimiento como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF)[64]. El IFN enlentece el crecimiento y proliferación de células tumorales prolongando el ciclo celular.

También modula la expresión de oncogenes. Se ha demostrado el efecto inhibidor del IFN sobre la transcripción de ciertos oncogenes y sobre el crecimiento de los tumores. El IFN beta disminuye la expresión de c-myc y reduce el crecimiento del linfoma de Burkitt. Efectos similares se han observado sobre los oncogenes src y Ha-ras.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

El IFN antagoniza el efecto del PDGF que induce a los oncogenes c-myc y c-fos[67].

Por otra parte, células neoplásicas de diversos orígenes presentan delecciones cromosómicas en el locus del IFN, lo que sugiere que el IFN interviene en el control de la proliferación celular inhibiendo la transformación neoplásica de algunos tejidos[68].

La acción antiproliferativa del IFN es la base para su uso en diferentes neoplasias.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

3. ACCIÓN INMUNOMODULADORA.

De los tres tipos de IFNs la acción inmunomoduladora corresponde fundamentalmente al IFN gamma[64].

3.1.- EFECTOS SOBRE EL SISTEMA INMUNE DEL **IFN ALFA**:

3.1.1.-*Aumenta la capacidad citolítica de las células NK.*

El IFN aumenta la expresión de moléculas de adhesión celular y la fluidez de la membrana celular, incrementando de este modo la actividad citotóxica de las células NK y su avidez por las células diana[69]. El IFN también aumenta el

metabolismo de las células NK, permitiendo la producción y secreción de moléculas citolíticas.

Existe un mecanismo de autorregulación positivo entre IFN y células NK[63,64], ya que éstas pueden ser estimuladas por virus, bacterias, mitógenos y ciertas células para producir IFN. Ante un contacto con las células diana, las células NK producen IFN que a su vez estimula a las propias células NK en su actividad citolítica y productora de IFN; si se produce un exceso de IFN, disminuye la actividad de las células NK.

3.1.2.-*Modula la expresión de moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH).*

El IFN alfa incrementa las moléculas de la clase I e inhibe la expresión de moléculas de la clase II. Los linfocitos citotóxicos reconocen los antígenos extraños unidos a moléculas de la clase I, y el IFN al aumentar la expresión de HLA de clase I de las células, facilita la fase efectora de la inmunidad mediada por células. Por otro lado, al inhibir la expresión de moléculas de clase II, disminuye la activación de las células T helper que reconocen estas moléculas en la superficie celular. De este modo el IFN alfa puede inhibir la fase de reconocimiento de la respuesta inmune.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

3.1.3.-También se han descrito *otras acciones inmunomoduladoras* del IFN alfa como son:

-La activación de los linfocitos T citotóxicos aumentando la expresión de moléculas de adhesión y la producción de factores cititóxicos.

-La acción sobre la inmunidad humoral, facilitando el efecto mitogénico de otros factores sobre los linfocitos B y promoviendo la producción de anticuerpos.

-Y por último, estimula la actividad de los macrófagos aumentando la expresión de receptores para la porción Fc de las inmunoglobulinas y por tanto la fagocitosis.

3.2.- ACCIONES INMUNOMODULADORAS DEL **IFN GAMMA**[64]:

3.2.1.-*Activador de los macrófagos.*

Es su principal efecto, induciendo la síntesis de enzimas de la cadena respiratoria y de radicales libres con lo que facilita la destrucción de microbios fagocitados. Esta parece ser una función exclusiva del IFN gamma. También induce la producción y liberación del factor de necrosis tumoral (TNF) alfa lo que contribuye a la eliminación de células tumorales. Además, induce la expresión de receptores de TNF en las células diana.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

3.2.2.-*Induce la expresión de moléculas de clase I y II del CMH.*

Al incrementar la expresión de moléculas de clase II, el IFN gamma amplifica la fase de reconocimiento del sistema inmune y promueve la activación de linfocitos T helper, que interaccionan con los macrófagos y las células presentadoras de antígenos. El resultado es una respuesta inmunitaria más rápida tanto humoral como celular.

3.2.3.-También *activa las células del endotelio vascular.* Por una parte incrementando la expresión de las moléculas de clase II y promoviendo la adhesión de linfocitos CD4, y por otra provocando alteraciones morfológicas que facilitan la extravasación linfocitaria. Así, el IFN gamma puede participar en la patogenia de enfermedades autoinmunes y se puede considerar un mediador en la inflamación. Además, potencia los efectos del TNF sobre el endotelio vascular.

3.2.4.-Así mismo, el IFN gamma *modula la actividad de los linfocitos T, B y NK* promoviendo la diferenciación celular e inhibiendo el crecimiento, especialmente de los linfocitos B. También induce la maduración de linfocitos T citotóxicos aumentando la producción de inmunoglobulinas por linfocitos B, y potenciando la activación de las células NK.

3.2.5-Por último, el IFN gamma *activa los neutrófilos estimulando la cadena respiratoria*, lo que aumenta la producción de radicales de oxígeno y la

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

capacidad destructora de dichas células.

4. ACCIÓN ANTIFIBROGÉNICA.

La fibrogénesis aparece en estadíos finales de la reacción inflamatoria. Su papel fisiológico es la reparación del tejido lesionado por el proceso inflamatorio. Recientemente se ha demostrado que el IFN a través de su relación con diferentes citoquinas, ejerce una potente acción antifibrogénica.

La acción antifibrogénica del IFN tipo I[69,70] se puede comprobar por el efecto de los anticuerpos anti-IFN y por el efecto sobre la fibrogénesis hepática en los sujetos con hepatitis crónica tratados con IFN alfa.

Los anticuerpos anti-IFN beta aumentan la actividad mitógena del TNF sobre los fibroblastos sugiriendo que el IFN beta inhibe el crecimiento mediado por TNF.

Durante los procesos inflamatorios existe un incremento del factor de crecimiento transformante (TGF) beta que ocasiona una proliferación de fibroblastos y un aumento de su actividad fibrogénica. Se ha comprobado en pacientes con hepatitis crónica C tratados con IFN alfa que, aquellos que responden al tratamiento con disminución de las transaminasas, presentan una disminución en la expresión del ARNm del TGF beta en el hígado y en células

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

mononucleares de sangre periférica. Esto sugiere que el IFN alfa disminuye la fibrogénesis por medio de la inhibición de la producción de TGF beta[64].

3.3.5 MECANISMO DE ACCION DEL IFN

El IFN realiza su actividad biológica mediante su unión a receptores específicos existentes en la membrana celular. Como consecuencia de la ocupación del receptor se activa la célula y en el núcleo celular tiene lugar la inducción de la expresión de un conjunto de genes[71]. La inducción génica tiene como consecuencia la síntesis de las proteínas que esos genes codifican y que serán las responsables de la acción antiviral, antoproliferativa, inmunomoduladora y antifibrogénica propia del IFN (figura 6).

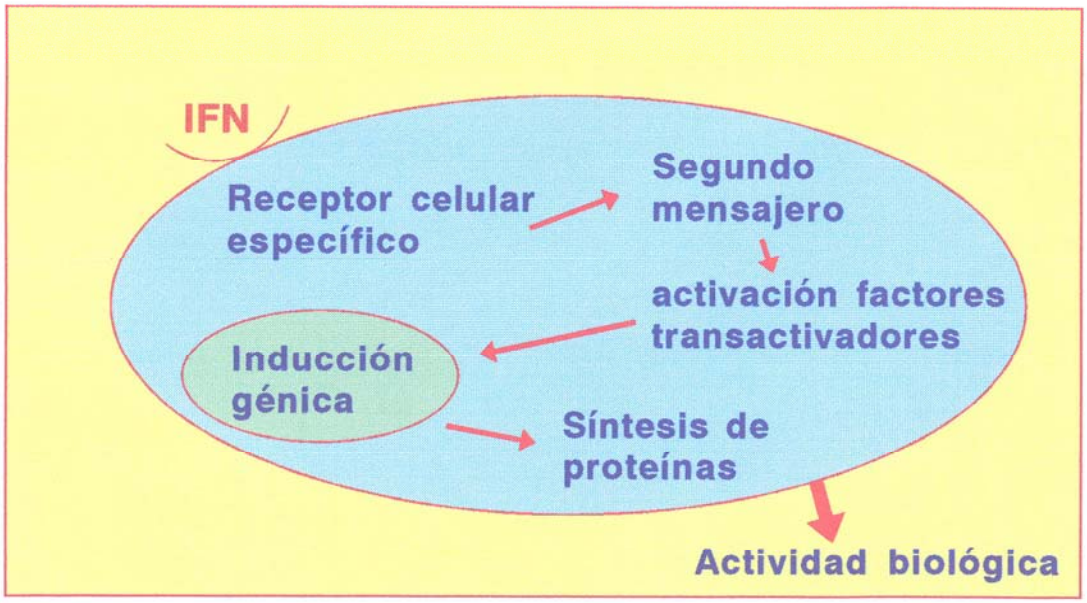


Figura 6. Mecanismo de acción del Interferón

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Desde el receptor al núcleo se transmite la señal de activación de un modo no conocido del todo. La señal de activación incluye la actuación de segundos mensajeros en el citoplasma celular y la activación de factores transactivadores. Estos factores son proteínas que existen en la célula en forma inactiva. Al activarse, se desplazan al núcleo donde se unen al ADN e inician la transcripción de unos genes determinados, los genes inducibles por el IFN[64].

3.3.6 RECEPTORES DEL IFN

La existencia de receptores específicos para el IFN en la superficie celular se ha demostrado tanto en humanos como en animales. Los IFNs alfa y beta se unen al mismo receptor celular de forma competitiva, mientras que el IFN gamma posee un lugar de unión a la superficie celular diferente.

La alta homología en las secuencias de los IFNs alfa y beta permite la unión al mismo dominio del receptor[63]. No obstante, aunque todas las clases de IFN alfa y beta comparten el mismo receptor, cada molécula diferente de IFN posee una afinidad distinta para dicho receptor, por lo que al seguir la unión un patrón competitivo, las clases de IFN con mayor afinidad desplazan del receptor a las de menor afinidad. El número de receptores por célula es del orden del millar, lo que significa de 10 a 100 veces menos que el de otras citoquinas. El gen que codifica para el receptor del IFN alfa/beta ha sido clonado y se sitúa en el brazo

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

largo del cromosoma 21[64].

El receptor para el IFN gamma está compuesto por dos polipéptidos, uno codificado por un gen situado en el cromosoma 6, mientras que el otro se piensa que lo codifica un gen localizado en el cromosoma 21[63].

Inmediatamente después de la unión del IFN con su receptor, el complejo IFN-receptor se acumula en puntos concretos de la membrana citoplasmática y posteriormente se internaliza por endocitosis, degradándose por los enzimas lisosomales.

La unión del IFN al receptor es necesaria para la actuación de aquel, ya que la introducción de IFN por microinyección al citoplasma o al núcleo celular no induce actividad antiviral.

3.3.7 SEGUNDOS MENSAJEROS EN LA ACCION DEL IFN

La unión del IFN alfa con su receptor determina la internalización del complejo formado por ambos y la inducción de segundos mensajeros.

Los segundos mensajeros son elementos intracelulares inducidos al ocuparse un receptor por su ligando específico. Transmiten la señal desde el receptor a la

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

maquinaria celular. En muchos casos, los segundos mensajeros son comunes tras la activación de distintos receptores celulares.

En el caso del IFN estos segundos mensajeros son altamente específicos[64].

Los dos posibles mensajeros para la acción del IFN son:

1. **Metabolitos del ácido araquidónico**. La unión del IFN con el receptor trae como consecuencia una activación de la fosfolipasa A2 que hidroliza fosfolípidos de la membrana produciendo un aumento del ácido araquidónico intracelular.

El ácido araquidónico puede metabolizarse por tres vías distintas: por la vía de la ciclooxigenasa dando lugar a las prostaglandinas, por la vía de la lipooxigenasa produciendo leucotrienos, y por la vía de la epoxigenasa que da lugar a la formación de ácidos epoxi-icosa-trienoicos. Por la acción del IFN además de aumentar el ácido araquidónico se produce una inducción específica de su metabolización por la vía de la epoxigenasa llegándose a la formación de un derivado icosaenoico específico que sería el auténtico segundo mensajero[64].

El bloqueo de la lipooxigenasa y de la ciclooxigenasa potencia la acción del IFN, probablemente porque deriva todo el metabolismo del ácido araquidónico hacia la síntesis de ácidos epoxi-icosa-trienoicos[72].

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

2. **Protein-quinasa específica**. Los inhibidores potentes de la actividad protein-quinasa como la estaurosporina y la K-252a, bloquean la respuesta celular al IFN. La protein-quinasa es altamente específica. Probablemente se trata de un isómero épsilon de la PKC que es calcio dependiente. No se conoce el sustrato que la fosforila[73,74].

3.3.8 GENES INDUCIBLES POR EL IFN

El IFN induce al menos 30 genes, de ellos 20 han sido clonados. Los genes que se inducen en respuesta al estímulo con IFN se caracterizan por poseer un promotor común. Dicho promotor es una secuencia de ADN en el extremo 5´ de los genes, llamada ISRE (interferon stimulated response element), es la secuencia de ADN en donde se unen los factores de transcripción tras ser activados por el IFN[64].

Entre los genes inducibles por IFN mejor conocidos destacan:

- **HLA de la clase I**. El IFN induce la transcripción de estos genes aumentando la expresión de moléculas HLA en la superficie celular. Así, las células son más susceptibles a la destrucción por los linfocitos T citotóxicos.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

- **2´-5´ oligoadenilato sintetasa**. Codifica una proteína con actividad enzimática, la 2´-5´ oligoadenilato sintetasa que cataliza la síntesis de oligonucleótidos. Es rápidamente inducida por el IFN en su acción antiviral.

- **Genes de las proteínas Mx**. Codifican proteínas de acción antiviral cuyo mecanismo de acción todavía es desconocido.

- **Protein-quinasa p68**. Es una proteína con actividad protein-quinasa que se induce por acción del IFN en forma inactiva. En el citoplasma, en presencia de ARN de doble cadena se autofosforila pasando a la forma activa.

El IFN induce otros muchos genes como la metallotioneina IIa, IFI-15K, IFI-54K, IFI-56K, IFI-78K, IFI-4, 1-8, 6-16, etc. La función que desempeñan las proteínas codificadas por estos genes es desconocida en la mayoría de los casos.

3.3.9 INTERACCIONES ENTRE IFN Y OTRAS CITOQUINAS

Las citoquinas pueden actuar como agonistas o como antagonistas con respecto al IFN[64].

Las principales interacciones **agonistas** son las siguientes:

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

1.- La existencia de una potenciación de la actividad antitumoral entre el IFN I y el II. El mecanismo no está claro, quizás la inducción de moléculas de clase I o la activación de células NK pueden participar en el mismo, o quizás estén implicadas otras citoquinas como en TNF. El IFN gamma incrementa la actividad citotóxica del TNF frente a diversas líneas celulares tumorales.

2.- El TNF y la interleukina-1 (IL-1) que sinergizan con el IFN en su acción antiviral. También tienen efectos sinérgicos con el IFN beta en la diferenciación terminal de ciertas leucemias mieloides M1.

3.- Otra interacción sinérgica se produce en la activación de los linfocitos T por los macrófagos. En la respuesta inmune los monocitos presentan los antígenos asociados a las moléculas de clase II del CMH a los linfocitos T helper. Los macrófagos liberan IL-1 que coopera en la activación de los linfocitos. Los linfocitos activados secretan interleukina-2 (IL-2) e IFN gamma. La IL-2 estimula la proliferación clonal de los linfocitos T, incrementa la producción de IL-2 e IFN gamma y aumenta la expresión de receptores para la IL-2 en los propios linfocitos activados. El IFN gamma estimula los macrófagos, los cuales aumentan la producción de IL-1 cerrando el círculo de interacciones.

4.- El IFN alfa induce una elevación plasmática de interleukina-6 (IL-6), la cual ha sido implicada en la elevación de la temperatura corporal tras la

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

administración del tratamiento, aunque otros factores también pueden estar implicados. Probablemente la IL-6 juegue un papel como antiinflamatorio en la hepatitis crónica C y contribuya positivamente a los efectos antivirales del IFN alfa[75].

Existen además interacciones **antagónicas** como la existente entre el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y el IFN I en su actividad antiproliferativa; o el efecto inmunosupresor endógeno del TGF beta que antagoniza la acción inmunomoduladora del IFN. Además, cifras plasmáticas elevadas de TNF alfa se han relacionado con una mayor resistencia al tratamiento con IFN alfa en la hepatitis crónica C[76].

3.4 TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS CRONICA POR VHC CON IFN

El único fármaco que ha mostrado actividad terapéutica en la hepatitis crónica por VHC es el IFN alfa. El primer estudio piloto de la hepatitis crónica NANB con IFN fue realizado por Hoofnagle y cols.[77] del Instituto Nacional de la Salud de EE.UU., en 1986. Diez pacientes recibieron tratamiento con IFN alfa 2b a dosis variables (de 1 a 5 millones de unidades al día). Ocho pacientes normalizaron las transaminasas entre el primer y el segundo mes de inicio del tratamiento. Sin

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

embargo, al dejar el tratamiento se observó un incremento de las transaminasas en dos pacientes, que nuevamente se normalizaban al readministrar el IFN. El tratamiento se prolongó durante un año en los 8 pacientes que respondieron y al interrumpirlo recayeron dos de ellos. Cinco de los seis restantes mantuvieron una remisión prolongada de la enfermedad durante un período de seguimiento de unos 3 años. La histología hepática mostró una mejoría de la inflamación lobulillar, la necrosis hepatocitaria y la infiltración portal.

Posteriormente, Davis[15] y Di Bisceglie[16] obtuvieron una tasa de respuesta completa, entendida como la normalización de los valores de transaminasas durante el tratamiento, que oscilaba entre el 50 y el 70% en pacientes tratados durante 24 semanas. No obstante, también fue elevada la tasa de recidivas, que osciló entre el 35 y el 80%. Además observaron una mejoría histológica al final del tratamiento, lo cual se ha confirmado posteriormente en otros estudios, mostrando incluso mayor mejoría histológica al cabo de un año del fin de tratamiento[78].

Autores como Herrero y Prieto[79] encuentran la tasa de respuesta completa dependiente de la dosis, siendo además la recidiva mayor cuando la dosis de IFN utilizada es muy baja. Sin embargo, se ha comprobado que el ajuste de dosis según respuesta bioquímica se asocia a un aumento en la tasa de respuestas, pero no disminuye el riesgo de recidiva[80].

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Según los estudios publicados, algunos de ellos ensayos clínicos randomizados, la dosis de IFN alfa recomendada para el tratamiento de la hepatitis crónica por VHC es de 3 a 5 MU en pauta de tres veces por semana. Los resultados de los principales ensayos[15,16,81-92] se resumen en la tabla 5.

TABLA 5 . ENSAYOS CLINICOS CONTROLADOS Y RANDOMIZADOS DE TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS CRONICA C CON INTERFERON ALFA.

Autor	Año	Número de pacientes	Duración	Respuesta completa	Respuesta sostenida	Dosis IFN (3 veces/sem)
Jacyna y cols	1989	14	16 sem	50%	–	3-5 MU
Davis y cols	1989	166	24 sem	16-38%	8-19%	1-3 MU
Di Bisceglie y cols	1989	41	24 sem	48%	10%	2 MU
Marcellin y cols	1991	56	24 sem	39-45%	25%	1-3 MU
Camps y cols	1992	72	12 meses	50%	36%	3 MU
Alberti y cols	1993	105	6 meses	63%	22%	3-6 MU
Alberti y cols	1993	119	12 meses	60%	35%	3-6 MU
Tsubota y cols	1994	60	6 meses	50%	42%	6 MU
Jouët P y cols	1994	52	6 meses	40%	12%	3 MU
Jouët P y cols	1994	56	12 meses	45%	29%	6 MU
Camps y cols	1994	37	12 meses	62%	40%	3 MU
Serfaty y cols	1994	75	6 meses	56%	27%	3 MU
Diodati y cols	1994	60	12 meses	47%	27%	3-6 MU
Hayashi y cols	1994	80	6 meses	45%	34%	6 MU
Pagliaro y cols	1994	334	12 meses	45%	18%	5-10 MU
Fernández y cols	1995	114	12 meses	52%	18%	5-6 MU

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

3.4.1 PATRONES DE RESPUESTA AL IFN

La respuesta al tratamiento con IFN está definida por los cambios de las transaminasas y del ARN viral. El tratamiento con IFN ocasiona cinco tipos de respuesta[8,93] en la hepatitis crónica C (figura 7):

No respuesta: las transaminasas permanecen invariables o descienden sin normalizarse, con persistencia del ARN viral durante el tratamiento.

Respuesta parcial: Se produce un descenso significativo en la cifra de transaminasas, sin llegar a normalizarse, persistiendo la viremia.

Respuesta completa transitoria: Después de normalizarse las transaminasas durante el tratamiento, vuelven a ascender al abandonar el mismo, reapareciendo la viremia.

Respuesta completa sostenida: Se normalizan las transaminasas durante el tratamiento y desaparece la viremia, persistiendo seis meses después de la retirada del tratamiento.

Recaida durante el tratamiento o "breakthrough": Se normalizan las cifras de transaminasas en las primeras semanas del tratamiento y, a pesar de seguir con IFN, presentan una reelevación de dichas cifras.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

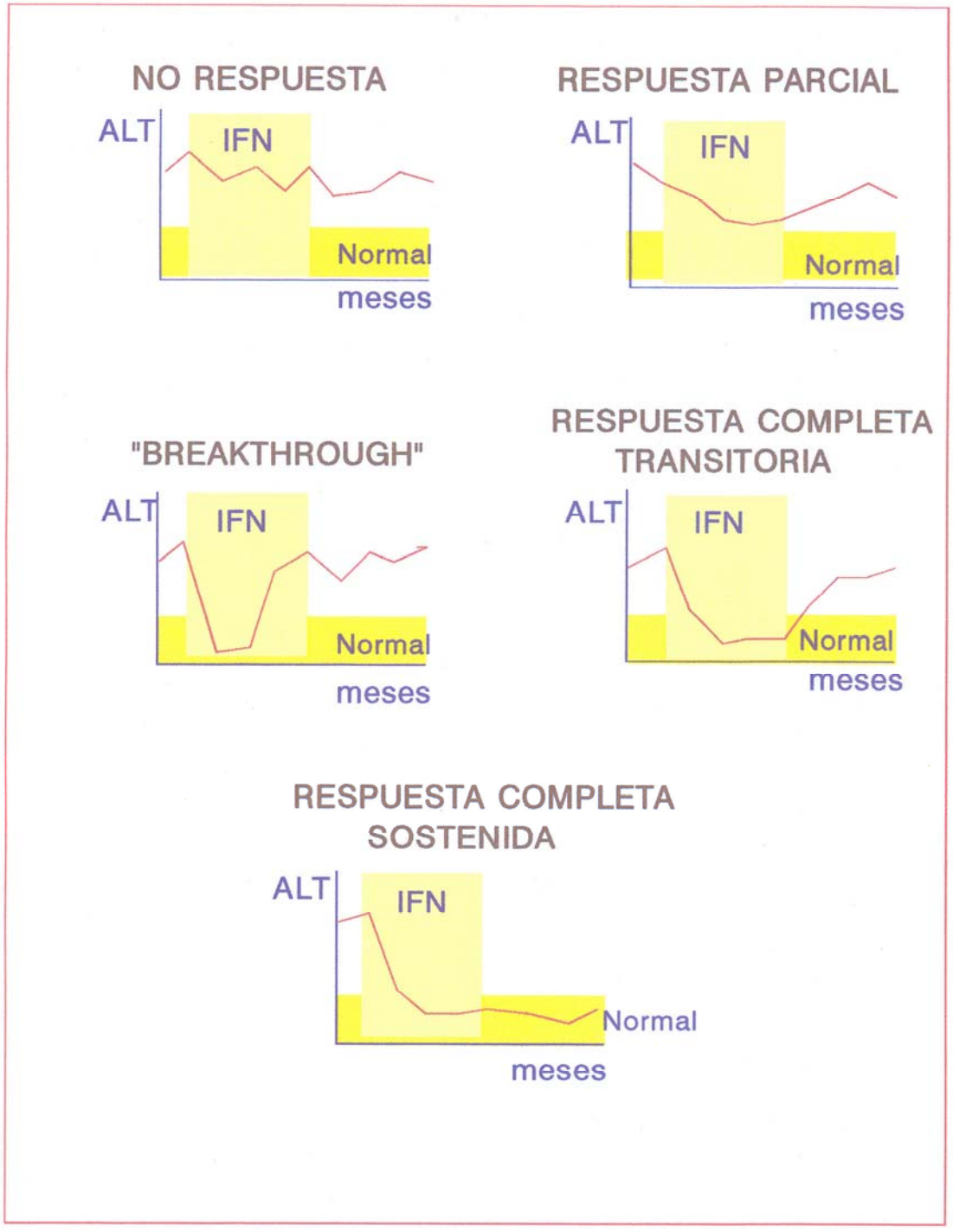


Figura 7. Patrones de respuesta al tratamiento con IFN.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

3.4.2 DOSIS Y DURACION DEL TRATAMIENTO CON INTERFERON

Probablemente los tratamientos de un año de duración con dosis de 3 MU tres días por semana sean capaces de inducir un mayor número de remisiones prolongadas que pautas más breves o con dosis menores. Así, Causse y cols.[94] comparan diferentes dosis de IFN (1 frente a 3 MU tres veces por semana), observando un mayor número de respuestas en el grupo de tratamiento con dosis mayores. A la misma conclusión llega Poynard y cols.[95] quienes además encuentran una mayor mejoría histológica en los pacientes tratados con dosis superiores.

Diversos autores como Camps y cols.[83] o Chemello y cols.[96] han observado que la tasa de recidiva de la enfermedad es inferior en los ensayos de 12 meses de tratamiento que en los de 6 meses. De todo ello se deduce que una pauta de tratamiento consistente en una fase de inducción (con dosis de 3-6 MU diarias) durante dos meses, seguida de una fase de mantenimiento (con dosis de 3 MU tres días por semana) hasta completar un año de tratamiento, podría obtener un número mayor de respuestas y, probablemente, un menor número de recidivas[8,97-99].

Respecto al **genotipo**, Cemello y cols.[100] encuentran relación entre la respuesta sostenida y la dosis y duración del tratamiento en pacientes infectados con el genotipo 1b. Sin embargo, tratamientos durante 24 y 60 semanas se han

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

mostrado igual de eficaces en pacientes con hepatitis crónica C cuando pertenecen a los genotipos 2a y 2b[101].

3.4.3 EFECTOS DEL IFN SOBRE LA HISTOLOGIA HEPATICA

En la mayoría de los estudios publicados, autores como Davis[15], Di Bisceglie[16], Diodati[88], Mazella[102] o David[103], se observa que el descenso del nivel de transaminasas se acompaña de mejoría histológica. La actividad inflamatoria en el tejido hepático disminuye durante el tratamiento, existiendo una mejoría global en el índice de Knodell[83,92,94], principalmente a expensas de la necrosis periportal[89], lesión lobulillar e inflamación portal. Dicha mejoría es más evidente en pacientes con hepatitis crónica activa que en pacientes con cirrosis.

En condiciones basales, una mayor actividad inflamatoria periportal y lobulillar predice una buena respuesta al tratamiento con IFN.

3.4.4 EFECTOS DEL IFN SOBRE LA FIBROGENESIS

En la hepatitis crónica C existe frecuentemente una actividad fibrogénica en el hígado, en relación con un considerable aumento en la expresión de ARNm del TGF beta en el parénquima hepático[70]. El TGF beta es una citoquina implicada en la producción de fibrosis hepática en animales de experimentación.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Diversos trabajos realizados por Camps y cols. han demostrado que el IFN es capaz de reducir la fibrosis hepática[83], lo que se traduce en una disminución de la expresión del ARNm del procolágeno I en el hígado[70], y en una reducción significativa de los niveles séricos del péptido aminoterminal del procolágeno tipo III, el cual es un marcador de actividad fibrogénica hepática[94]. Este descenso de la actividad fibrogénica se asocia a una normalización de los niveles de ARNm del TGF beta en el hígado.

El hecho de que en algunos trabajos no se haya observado ningún efecto de la terapia con IFN sobre la fibrosis hepática está probablemente en relación con la corta duración del tratamiento, lo que sugiere la posibilidad de que el efecto antifibrogénico del IFN requiera períodos de tratamiento más largos que los 6 meses empleados en la mayor parte de los primeros ensayos clínicos.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

3.4.5 EFECTOS DEL IFN SOBRE LA REPLICACION VIRAL

El IFN puede negativizar la viremia en los pacientes respondedores[90,104-106]. En el hígado y en el tejido linfoide[11], el VHC se replica a través de una hebra intermediaria conocida como hebra antigenómica (-), de modo que es posible detectar en los sujetos infectados con replicación viral activa, mediante PCR, una hebra genómica o hebra (+) y una hebra replicativa o hebra (-). En los pacientes no respondedores el IFN no modifica la replicación del VHC. En estos pacientes

persisten ambas hebras en hígado y en linfocitos al terminar el tratamiento. En los pacientes respondedores y sin recidiva, el IFN suprime la replicación viral, negativizándose ambas hebras. En los pacientes respondedores que experimentan recidiva, el IFN negativiza la hebra replicativa antigenómica (-), persistiendo la hebra genómica (+).

3.4.6 OTROS EFECTOS DEL IFN EN LA HEPATITIS CRONICA POR VHC

Como ya se ha comentado, el IFN posee una actividad inmunomoduladora consistente en un efecto inhibidor sobre la producción de TGF beta. Es esta una citoquina inmunosupresora cuya expresión transcripcional desciende en los pacientes tratados con IFN, tanto en células mononucleares de sangre periférica como en hígado. El IFN, al inhibir a un inmunosupresor, facilita la eliminación viral[8] (figura 8).

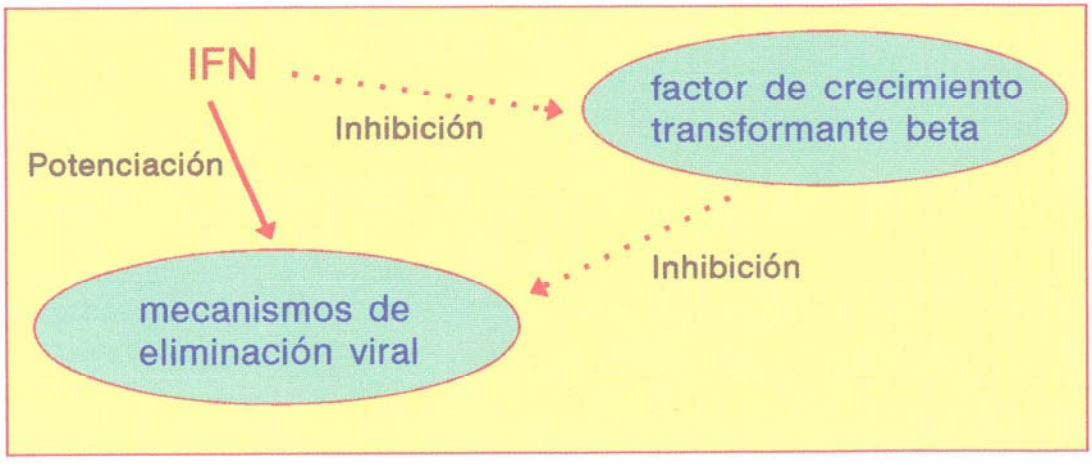


Figura 8. Mecanismos de acción del interferón

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Por otro lado, tal como se ha señalado, la replicación intracelular del VHC induce un estrés oxidativo que provoca un descenso del glutation reducido en plasma y en linfocitos. Poralla y cols.[107] encuentran que el tratamiento con IFN condiciona un aumento de los niveles de glutation reducido, llegando a alcanzar valores normales en los pacientes respondedores. Este ascenso se asocia a un descenso de las cifras de transaminasas. La normalización del glutation reducido intralinfocitario puede contribuir al efecto inmunopotenciante del IFN.

3.4.7 FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA AL IFN

Diversos estudios han intentado analizar cuales son los factores predictivos favorables de respuesta al IFN. Los factores del paciente que con más independencia se han asociado a una tasa de respuesta más elevada han sido la ausencia de cirrosis hepática[84,86,91,94,108-112], una edad joven[87,94,110,111] y una corta evolución de la enfermedad[91-110].

Entre los factores virales[84,90,109] que pueden predecir la respuesta al IFN se encuentran unas cifras pretratamiento de ARN viral menores en los pacientes con respuesta sostenida que en los no respondedores o que en aquellos con recidiva tras suspender el tratamiento[113-116]. Igualmente, el genotipo 1 (Simmonds) presenta una menor respuesta al IFN, siendo los genotipos 2a, 2b

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

y 3a los más sensibles[112,117-122]. Finalmente, una mayor heterogenicidad de la población viral se relaciona con una peor respuesta al IFN[123-127].

La dosis y duración óptima del tratamiento sigue en controversia y han sido numerosos los estudios que han investigado regímenes alternativos de IFN para el tratamiento de la hepatitis crónica C. Joüet y cols.[86] sugieren que cursos prolongados (12 meses) de terapia podrían ser más beneficiosos que otros de menor duración y, aunque una dosis específica no puede ser recomendada, algunos autores como Matsumoto[109] y Davis[128] relacionan una respuesta favorable con una mayor dosis total de IFN administrada.

Otros factores también asociados a respuesta al IFN son el sexo femenino[94,102], la ausencia de obesidad[108,110,128], el antecedente de uso de drogas por vía parenteral[87] o transfusión sanguínea[112], una concentración de hierro hepático baja[129,130], la positividad del antígeno 5-1-1[87], y la existencia de unos niveles séricos normales de GGT[86,87,102,108,110], ácidos biliares[87], fosfatasa alcalina[86], ferritina[87,111,131,132], albúmina[110], gammaglobulina[110] y plaquetas[110].

Finalmente, Ouzan y cols.[133] encuentran que, el mejor factor predictivo de respuesta a corto y largo plazo, es la cifra plasmática de ALT un mes después de haber iniciado el tratamiento.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Hay que tener en cuenta que algunos de estos factores podrían estar interrelacionados. Así, existen estudios[132] que encuentran que los enfermos infectados por el genotipo 1b tienen niveles séricos de ferritina superiores, de forma significativa, a los pacientes con otros genotipos.

3.4.8 FACTORES PREDICTIVOS DE RECIDIVA

Las recidivas oscilan alrededor del 50% en la mayoría de las series. Es importante pues, poder determinar los factores que, al finalizar el tratamiento, permitan predecir la aparición o no de recidiva de la enfermedad, así como determinar en que momento debe interrumpirse la terapia. Los principales factores relacionados en la recidiva son la persistencia de infección viral, determinada mediante PCR en suero o linfocitos, los niveles séricos del péptido aminoterminal del procolágeno tipo III, y la actividad histológica hepática, valorada mediante el índice de Knodell[134,135]. La ausencia de viremia, el descenso de la actividad fibrogénica estimado por la normalización de los niveles séricos del péptido aminoterminal del procolágeno tipo III, y una disminución en el índice de actividad histológica de Knodell mayor de 5, predicen una respuesta sostenida tras la interrupción del tratamiento[89].

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

3.4.9 PERFIL DEL PACIENTE CON MAYORES PROBABILIDADES DE RESPUESTA

De los datos anteriores, con las limitaciones lógicas que se derivan de las diferencias entre los distintos autores, el paciente ideal para lograr una respuesta completa transitoria o sostenida debería reunir las condiciones que se exponen en la tabla 6.

Antes de iniciar un tratamiento en un paciente con hepatitis crónica C, deberíamos disponer de hemograma, pruebas hepáticas rutinarias, sideremia, ferritina, cobre, ceruloplasmina, TSH, autoanticuerpos (incluyendo anti-LKM1, antimicrosomas tiroideos y antitiroglobulina), inmunoglobulinas, biopsia hepática y anti-core IgM-VHC. Si es posible se cuantificaría la carga viral y se determinaría el genotipo[136].

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA 6. FACTORES RELACIONADOS CON UNA RESPUESTA FAVORABLE EN EL ANALISIS UNIVARIADO O MULTIVARIADO

Edad	Inferior a 40-45 años
Sexo	Femenino
Duración de la infección	Menor de 5 años
Peso	Ausencia de obesidad
Vía de contagio	Parenteral, drogadictos
Cociente GOT/GPT	De aproximadamente 0,5
Gamma-GT	Normal
Ferritina	Normal
Biopsia	Sin cirrosis ni fibrosis y con hierro normal
Anti-core IgM-VHC	Negativo
Genotipo viral	Diferente del 1b
Carga viral	Baja

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

3.4.10 EFECTOS SECUNDARIOS DEL TRATAMIENTO CON IFN

A las dosis que el IFN alfa se utiliza en la hepatitis crónica C, es bien tolerado, siendo sus efectos secundarios leves y predecibles. Los efectos secundarios se dividen en tempranos y tardíos. Los primeros aparecen aproximadamente a las

4-8 horas después de la inyección, consistiendo en un cuadro seudogripal, con escalofríos, fiebre, cefalea, artromialgia, anorexia y nauseas, y, menos frecuentemente, diarrea, insomnio o hipersomnia. Este cuadro muy variable según la susceptibilidad individual, puede ser minimizado con la administración de paracetamol por vía oral.

Con la terapia prolongada, pueden aparecer efectos tardíos, siendo las más frecuentes la astenia, anorexia, febrícula persistente, cefaleas, disgeúsia, caída de cabello, irritabilidad, depresión y ansiedad. Se ha descrito una mayor susceptibilidad a las infecciones bacterianas, así como la aparición de diversos fenómenos autoinmunes[137]. A dosis altas, se han descrito cuadros neurológicos y psiquiátricos severos[138] (Tabla 7)[93].

Los efectos adversos suelen ser leves, tolerables y reversibles al cesar el tratamiento, no obligando, en la mayoría de los casos, a suspender el mismo o reducir la dosis. Además, son más intensos y frecuentes con la administración diaria de IFN, disminuyendo cuando se administra tres días por semana.

El IFN produce una supresión medular que se expresa fundamentalmente por la aparición de leucopenia y trombopenia, normalmente moderadas, que pueden limitar su empleo en pacientes con cirrosis hepática e hiperesplenismo. Diversos estudios han comunicado una mayor incidencia de efectos secundarios por el

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

tratamiento con IFN en pacientes con cirrosis hepática, así como en enfermos de mayor edad[94].

TABLA 7.-EFECTOS SECUNDARIOS DEL IFN ALFA.

SISTEMICOS: Fatiga, mialgias, fiebre, cefalea, anorexia, perdida de peso, nauseas, vómito, diarrea, dolor abdominal, perdida de cabello.

NEUROLOGICOS: Dificultad de concentración, perdida de motivación, alteraciones del sueño, delirium, desorientación, coma, cambios electroencefalográficos.

PSICOLOGICOS: Ansiedad, irritabilidad, depresión, alejamiento social, disminución de la líbido, ideas paranoicas y suicidas, retorno del ansia de alcohol o drogas.

HEMATOLOGICOS: Disminución de las plaquetas, leucocitos, y del hematocrito.

INFECCIOSOS: Aumento de la susceptibilidad de infecciones bacterianas, especialmente bronquitis, sinusitis, furúnculos, infecciones del tracto urinario. En raras ocasiones, neumonía, abscesos pulmonares o cerebrales, septicemia, peritonitis bacteriana.

AUTOINMUNES: Desarrollo de autoanticuerpos, anticuerpos antiinterferón, hipertiroidismo, hipotiroidismo, vasculitis, y otras enfermedades autoinmunes.

OTRAS: En raras ocasiones, proteinuria, nefritis intersticial, síndrome nefrótico, arritmias cardiacas, insuficiencia cardiaca congestiva, exacerbación aguda de la enfermedad hepática, hemorragia retiniana, perdida de audición.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

3.4.11 MONITORIZACION DE LOS PACIENTES EN TRATAMIENTO CON IFN

Los pacientes con hepatitis crónica C deben ser evaluados previamente con el fin de determinar la necesidad del tratamiento, identificar los efectos secundarios de la terapia, y valorar otras decisiones clínicas. En todos los enfermos se debería realizar una biopsia hepática previa con el fin de ayudar a seleccionar a los pacientes a tratar. Así mismo, antes de iniciar el tratamiento es esencial determinar analítica de pruebas hepáticas, hemograma con plaquetas y pruebas de función tiroidea. La frecuencia de las visitas estará dictada por la severidad de la enfermedad hepática y por el grado de tolerancia de los efectos secundarios. La valoración de la respuesta al tratamiento se obtiene por los niveles séricos de ALT[42] y la viremia determinada por PCR. La evaluación definitiva no debe hacerse hasta al menos 6 meses después de finalizado el tratamiento para conocer cuando la respuesta es completa y sostenida. La biopsia hepática postratamiento no es imprescindible[93].

Los niveles de actividad de la ALT disminuyen rápidamente durante los tres primeros meses en aquellos pacientes que responden al IFN. Sin embargo, los pacientes sin un apreciable cambio en las cifras de ALT o ARN-VHC durante las doce primeras semanas, probablemente no se beneficiarán de continuar con la terapia, y se debe considerar la suspensión precoz del IFN[15].

Cuando durante el tratamiento con IFN en la hepatitis crónica C ocurre un

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

marcado aumento del nivel de transaminasas, obliga a suspender dicho tratamiento e investigar la posible existencia de otro agente etiológico como causa de la enfermedad hepática. A este respecto se han publicado casos de exacerbación aguda de la hepatitis crónica C durante el tratamiento con IFN, encontrándose en algunos de ellos una hepatitis autoinmune asociada a anti-VHC (+), lo cual obliga siempre a asegurar el diagnóstico de hepatitis crónica C previamente al uso de IFN[139-141].

Estudios recientes sobre la cuantificación del ARN-VHC demuestran que son también útiles para predecir la respuesta y para el seguimiento del paciente mientras dure el tratamiento con IFN. El uso adecuado de estas pruebas cuantitativas, junto con las determinaciones cualitativas del ARN-VHC, permitirán que el tratamiento se ajuste de forma individual a cada paciente.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

3.5 OTRAS ALTERNATIVAS TERAPEUTICAS

3.5.1 USO DE IFN CON FLEBOTOMIA

La sobrecarga de hierro es un hecho frecuente en las hepatopatías alcohólicas y en las de etiología viral[130,142,143]. El exceso de hierro parece potenciar la lesión hepática inducida por los VHB y VHC[144], posiblemente por la activación de los mecanismos de peroxidación[145].

La existencia de niveles séricos elevados de ferritina y/o sideremia se ha asociado de forma significativa, a una mala respuesta al IFN en pacientes con hepatitis crónica por virus C[87,111,131,133,146]. En un estudio reciente, Zein y cols.[132] comprobaron que los pacientes con genotipo 1b (Simmonds) tenían concentraciones medias de ferritina del orden del doble de las halladas en pacientes con otros genotipos. Aunque las concentraciones de ferritina se han relacionado con el grado de citólisis, concretamente con la AST[130], los pacientes no respondedores tienen una concentración media de hierro en tejido hepático significativamente superior a la de los respondedores[129,147].

Por lo anterior, cabría pensar que el uso de flebotomías, quelantes del hierro y/o hemodiluciones mejoraría la respuesta en aquellos pacientes con cifras basales altas de sideremia y/o ferritina que no respondieron a un primer ciclo de IFN. Sin embargo, la mayoría de los estudios realizados no han encontrado mejoría significativa en la respuesta[148,149]. Se han encontrado algunas respuestas practicando flebotomías semanales y administrando dosis más altas de IFN[150].

3.5.2 TRATAMIENTO COMBINADO DE IFN CON ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINE)

Como se comentó anteriormente, los metabolitos del ácido araquidónico parecen jugar un importante papel en la modulación de la actividad postreceptor del IFN

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

alfa, siendo posiblemente un segundo mensajero.

El ácido araquidónico puede metabolizarse por tres vías: por la vía de la ciclooxigenasa, la de la lipooxigenasa, y la de la epooxigenasa. Por medio de esta última vía, el ácido araquidónico se metaboliza para dar lugar a un derivado icosaenoico específico que sería el segundo autentico mensajero en la acción del IFN.

Por esta razón, se ha sugerido que el uso de AINEs, que bloquean la vía de la lipooxigenasa y ciclooxigenasa, potenciaría la acción del IFN alfa, pues derivaría todo el metabolismo del ácido araquidónico hacía la vía de la epooxigenasa. Estos hallazgos sugieren que el tratamiento combinado de IFN alfa con AINE pudiera estar indicado en los pacientes que no responden al IFN[151].

Andreone y cols.[152] ensayaron el tratamiento combinado con IFN alfa (6 millones de unidades, tres veces por semana) y ketoprofeno (300 mg al día) durante 4 meses, en pacientes que no habían respondido previamente al tratamiento con IFN alfa. Al finalizar el tratamiento, el 37% respondieron normalizando las transaminasas, presentando una respuesta sostenida el 19%.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

3.5.3 TRATAMIENTO COMBINADO DE IFN CON ACIDO URSODESOXICOLICO

El ácido ursodesoxicólico se ha relacionado con la mejoría histológica de los pacientes con hepatitis crónica C tratados, pero no así con la erradicación de la enfermedad[153].

El uso del ácido ursodesoxicólico en la terapia combinada con IFN se basa, por una parte, en que es un fármaco anticolestásico bien tolerado, efectivo en la disminución de los niveles séricos de ALT en pacientes con hepatitis crónica viral y no viral[154-158]; y por otro lado, en que la presencia de colestasis, con aumento de las cifras plasmáticas de GGT y de la concentración de ácidos biliares, se ha relacionado con un menor grado de respuesta al IFN en la hepatitis crónica C[87].

Bouchers y cols.[159] comparan el tratamiento con IFN solo y combinado con ácido ursodesoxicólico, mostrando respuestas similares al finalizar el tratamiento. Sin embargo, a los seis meses de haber cesado el tratamiento existía una menor recaida en los pacientes tratados con IFN y ácido ursodesoxicólico, diferencia que desaparecía a los doce meses de finalizada la terapia. No hubo cambios en cuanto a la viremia ni a la histología atribuibles a la adición del ácido ursodesoxicólico al IFN.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

3.5.4 TRATAMIENTO COMBINADO DE IFN CON RIBAVIRINA

En 1991, Reichard y cols.[53] comunicaron por primera vez la posible utilidad de la ribavirina en el tratamiento de la hepatitis crónica C. La mayoría de los 10 pacientes tratados tuvieron una reducción y normalización transitoria de transaminasas, que se elevaban al suspender el tratamiento. Desgraciadamente, este efecto no se acompaña de una reducción en los niveles de ARN-VHC.

Hasta el momento, son escasos los estudios que han evaluado la eficacia terapéutica de la asociación IFN-ribavirina, bien frente a IFN solo[152,160-163], bien frente a ribavirina sola[164], o frente a ambos[165,166], en el tratamiento de la hepatitis crónica C. Estos estudios demuestran que el porcentaje de respuesta al tratamiento combinado con IFN-ribavirina es mayor que el tratamiento con IFN (77% frente al 50%).

Por otra parte, las recidivas son menos frecuentes al utilizar los dos fármacos[167], y algunos pacientes que no responden al IFN, responden a la combinación. Así, Brillanti y cols.[160] obtienen una respuesta sostenida en el 40% de los pacientes que estaba siempre acompañada de una perdida de ARN-VHC en el suero.

Respecto a los efectos secundarios, ambos fármacos se toleran bien sin incrementarse los efectos adversos.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

En la actualidad, se está valorando la eficacia de la terapia combinada IFN-ribavirina en diferentes situaciones: como tratamiento inicial de la hepatitis crónica C, como tratamiento en los pacientes que no responden a IFN, y como alternativa terapéutica en los pacientes con respuesta transitoria al IFN. Probablemente se convierta en la terapia de elección en la hepatitis crónica C en un futuro inmediato.

3.6 TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS CRONICA POR VHC EN SITUACIONES ESPECIALES

Existen una serie de situaciones en la hepatitis crónica por VHC en las que el tratamiento no está bien establecido, como son los pacientes con transaminasas normales, niños, hemofílicos, pacientes inmunosuprimidos, pacientes coinfectados por el VIH, pacientes trasplantados, pacientes con insuficiencia renal avanzada, pacientes con cirrosis hepática descompensada, y los pacientes afectos de una hepatitis aguda por virus C.

3.6.1 EN PACIENTES CON TRANSAMINASAS NORMALES

Los pacientes con infección crónica por el VHC tienen diversos grados de daño hepático. Muchos pacientes no tendrán elevación sérica de las transaminasas,

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

aunque algunos pueden tener daño histológico demostrable en la biopsia hepática[168,169]. Actualmente, no se recomienda tratamiento a los pacientes con cifras de transaminasas normales. La infección crónica por VHC puede estar comenzando y no estar asociada con daño hepático progresivo. Estos pacientes deben ser seguidos y tratados solamente si la evidencia clínica o bioquímica de enfermedad llega a ser manifiesta.

3.6.2 EN NIÑOS

Estudios preliminares sobre el tratamiento con IFN en la hepatitis crónica C en los niños indican que el grado de respuesta en ellos es similar a la del adulto[170-172]. No hay evidencia de que los niños tengan una susceptibilidad especial al IFN, y el tratamiento recomendado es a la dosis de 3 MU/m^2 tres veces por semana durante 6 meses. Los criterios para el tratamiento y el proceso de monitorización son los mismos que para los adultos.

3.6.3 EN PACIENTES HEMOFILICOS

Es escaso el número de enfermos hemofílicos tratados, aunque la eficacia del IFN parece ser similar a los otros pacientes[167]. Por ello, no es razón para no recomendar el tratamiento en estos enfermos.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

3.6.4 EN PACIENTES CON PATRON SEROLOGICO ATIPICO

Algunos pacientes con anti-VHC negativo por ELISA pueden ser diagnosticados de hepatitis criptogenética. En esta situación es importante excluir hepatitis autoinmune, hepatitis tóxica por fármacos, colangitis esclerosante, enfermedad de Wilson, y déficit de alfa 1 antitripsina. En algunos casos el diagnóstico de hepatitis crónica C puede ser establecido por la detección del ARN-VHC en el suero, mediante la PCR.

Se debe ser cauto con el uso de IFN en estas situaciones, pues los pacientes con hepatitis crónica autoinmune pueden exacerbar la enfermedad con dicho tratamiento[173]. Por esta razón, en los casos de hepatitis criptogenética es preferible intentar primero un curso de corticoides antes de iniciar el tratamiento con IFN alfa. Si no hay respuesta a los corticoides se puede entonces ensayar el tratamiento con IFN.

3.6.5 EN LA ENFERMEDAD HEPATICA DESCOMPENSADA

Los pacientes con hepatitis crónica C avanzada y clínicamente con cirrosis pueden responder al tratamiento con IFN, aunque los resultados son significativamente peores que en los pacientes con menor severidad histológica[86,109]. Estos enfermos pueden tener diversos efectos secundarios con el IFN, tales como fatiga, pérdida de peso, anorexia, infecciones bacterianas y

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

cambios psicológicos. En los casos avanzados, el trasplante hepático es la única posibilidad terapéutica.

3.6.6 EN PACIENTES INMUNOSUPRIMIDOS

Los pacientes con deficiencias inmunes o aquellos que reciben medicamentos inmunosupresores son infectados frecuentemente por el VHC, y representan un grupo de difícil manejo. La hepatitis crónica C es común entre los pacientes oncológicos, de dialisis renal, con VIH, y receptores de trasplantes de órganos.

La inmunosupresión por si misma puede empeorar la enfermedad hepática subyacente. Estos pacientes presentan, en general, niveles de viremia más elevados, especialmente si están coinfectados por el VIH o reciben tratamiento con esteroides. Los valores de transaminasas no son un parámetro útil para valorar la respuesta al tratamiento, ya que a menudo existen discrepancias entre los niveles de transaminasas y el ARN-VHC.

No existen estudios prospectivos ni ensayos controlados sobre el tratamiento de la hepatitis crónica C con IFN en pacientes inmunodeprimidos. Pequeños estudios pilotos han sugerido que los pacientes con VHC y VIH puedan responder al tratamiento con IFN alfa[174]. La seguridad y el relativo beneficio de la terapia con IFN en estas situaciones está todavía por determinar.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

3.6.7 EN PACIENTES TRASPLANTADOS HEPATICOS

En los pacientes trasplantados hepáticos, el IFN puede provocar o asociarse a episodios de rechazo, debiéndose considerar entre sus efectos indeseables. En trasplantados hepáticos, el IFN consigue una remisión completa en el 15% de los casos, y una remisión parcial en el 54% de ellos[167]. Sin embargo, parece que la administración de IFN conlleva un mayor número de rechazo. La baja eficacia del IFN en esta situación, ha conducido a la realización de estudios controlados con otros fármacos como la ribavirina. Todavía no se dispone de resultados concluyentes.

3.6.8 CRIOGLOBULINEMIA

Recientes estudios han demostrado una asociación entre la infección por VHC y la crioglobulinemia mixta esencial, donde la prevalencia del anti-VHC alcanza hasta el 98%[175,176]. Basado en esta asociación, se ha utilizado el IFN alfa en el tratamiento de los pacientes con crioglobulinemia y hepatitis crónica C con considerable eficacia. Misiani y cols.[177] en un estudio controlado y aleatorio, observaron que el tratamiento con IFN alfa durante 24 semanas produjo la perdida del ARN-VHC en el 60% de los pacientes, con un descenso significativo de los niveles séricos de crioglobulinas, así como una mejora de las vasculitis cutáneas y de la función renal. Desafortunadamente, una vez suspendido el IFN,

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

el ARN-VHC y los síntomas de crioglobulinemia reaparecieron en todos los pacientes. Resultados similares se han observado en estudios publicados por Marcellin[178] y Bloch[179]. La eficacia de la terapia prolongada con IFN en estos pacientes se encuentra todavía en estudio.

3.6.9 HEPATITIS AGUDA C

Con respecto a la hepatitis aguda C, se han publicado distintos trabajos que demuestran que el IFN previene o disminuye la evolución a la cronicidad[167]. Sin embargo, el número global de pacientes tratados es bajo, la dosis y el tiempo de tratamiento variables, por lo que es difícil establecer una recomendación general.

3.7 RECOMENDACION ACTUAL

Por todo lo anterior, para el tratamiento de la hepatitis crónica C se recomienda la administración de IFN, a dosis de 3 a 5 millones de unidades, tres veces por semana y de seis a doce meses. A las 8-12 semanas del inicio del tratamiento, se deben evaluar los resultados, determinando los niveles de transaminasas y el ARN-VHC.

Si las transaminasas se han normalizado y el ARN-VHC se ha negativizado, se

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

debe continuar el tratamiento con la misma dosis de IFN hasta completar, como mínimo, un año.

Si las transaminasas persisten elevadas o el ARN-VHC es positivo, se aconseja añadir al tratamiento ribavirina 1.200 mg al día y evaluar a los 2-3 meses los resultados del tratamiento combinado. Si la respuesta es favorable, debe continuarse el tratamiento durante un año, como mínimo.

En las recidivas, se recomienda un retratamiento con la misma dosis de IFN, pero durante un período de tiempo más prolongado.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Objetivos

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

OBJETIVOS

Como ya se ha comentado, el VHC constituye la causa más frecuente de hepatitis crónica en España y en el mundo occidental. En los últimos años, a raíz del descubrimiento del virus de la hepatitis C, se han producido importantes avances dentro del apartado de su tratamiento.

Previamente al uso del interferón alfa, se han intentado el tratamiento con diversos fármacos antivirales como la ribavirina, sin conseguir una respuesta aceptable.

Actualmente se dispone del interferón, que puede conseguir una modificación favorable del curso de la enfermedad; pero, desafortunadamente, esto no ocurre en todos los pacientes y además, presenta un coste económico elevado y no está exento de efectos secundarios.

Por dicho motivo, disponer de información sobre la respuesta al IFN alfa en los pacientes de nuestra isla (Gran Canaria), sus efectos secundarios, y tratar de identificar aquellos sujetos que por sus características se beneficiarían de la terapia con IFN, así como las pautas de tratamiento más eficaces, tendría gran interés científico, sanitario y económico.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

OBJETIVOS

Los objetivos planteados del presente trabajo han sido los siguientes:

- Conocer la **respuesta** de los pacientes con hepatitis crónica por virus C tratados con IFN alfa durante períodos de 6 o 12 meses en la Unidad Monográfica de Hepatitis Crónica Viral del Hospital Ntra. Sra. del Pino de Las Palmas de Gran Canaria.

- Describir la relación entre las **características** demográficas, epidemiológicas, clínicas e histológicas de los pacientes con hepatitis crónica por virus C incluidos en el estudio y la respuesta al tratamiento.

- Detallar los **efectos secundarios** presentados por estos pacientes en el transcurso del tratamiento con IFN alfa.

- Evaluar la **prevalencia y repercusión clínica de autoanticuerpos no organoespecíficos** inducidos por el IFN alfa .

- Determinar la **pauta más eficaz** en cuanto a dosis y duración de IFN alfa, tanto para conseguir una respuesta completa al finalizar el tratamiento, como una respuesta sostenida.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

- Investigar en la población global estudiada y tratada con IFN alfa los posibles **factores predictivos de respuesta completa** dependientes del sujeto y de la pauta terapéutica empleada.

- Así mismo, conocer dichos **factores predictivos de respuesta completa** al IFN alfa diferenciando los pacientes sin y con cirrosis hepática.

- Averiguar en la población global tratada con IFN alfa los posibles **factores predictivos de respuesta completa sostenida**, con persistencia de niveles de ALT normales durante el seguimiento, dependientes del sujeto y de la posología empleada.

- Determinar las **características y las causas** de los pacientes a los que se les suspendió el tratamiento antes de finalizar el estudio.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Material y Métodos

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

1. POBLACION DE ESTUDIO Y FUENTE DE INFORMACION

1.1 PACIENTES

Hemos estudiado un total de 176 pacientes con hepatitis crónica por virus C tratados con IFN alfa en la UNIDAD MONOGRAFICA DE HEPATITIS CRONICA VIRAL del Hospital Nuestra Señora del Pino, durante el período Enero 1990 a Diciembre 1995.

1.2 TIPO DE ESTUDIO

Se ha realizado un estudio Prospectivo durante un período de 6 años (Desde Enero de 1990 hasta Diciembre de 1995).

1.3 VARIABLES ANALIZADAS

Las variables que se han analizado para el estudio de los pacientes tratados con IFN alfa han sido:

-Datos demográficos: edad y sexo

-Ingesta de fármacos y alcohol

-Enfermedades concomitantes

-Tiempo conocido de hipertransaminasemia

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

-Encuesta epidemiológica

-Síntomas y signos clínicos de enfermedad hepática

-Marcadores de infección viral de la hepatitis

-Determinaciones de analítica general y específica de hepatopatía

-Resultado histológico de la biopsia hepática

-Datos en relación con el tratamiento:

1.-tipo de IFN alfa utilizado, dosis mensual y total de IFN administrado, duración del tratamiento y aparición de efectos secundarios.

2.-Respuesta al tratamiento con IFN alfa

3.-Causas de abandono del tratamiento

2. METODOS

2.1 RECOGIDA DE DATOS Y VARIABLES ANALIZADAS:

Los datos se recogieron a partir de las historias clínicas de cada paciente, realizadas por los profesionales que llevan y dirigen la Unidad Monográfica de Hepatitis Crónica Viral del Hospital Ntra. Sra. del Pino. La descripción de las variables analizadas es la siguiente:

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

2.1.1 DATOS DE IDENTIFICACION

-EDAD: Variable contínua. Se refiere al número de años que tiene el paciente en el momento de iniciar el tratamiento.

-SEXO: Variable cualitativa, con dos categorías: varones y mujeres.

2.1.2 INFORMACION EPIDEMIOLOGICA

La información epidemiológica fue recogida mediante entrevista con el paciente. La información referente a los factores de riesgo relacionados con la hepatitis vírica se registró en las siguientes variables cualitativas, con dos categorías (si, no):

-Antecedente de recibir transfusiones de sangre o hemoderivados

-Adicción a drogas por vía parenteral

-Tatuajes

-Prácticas sexuales de riesgo: promiscuidad sexual y/o homosexual

-Antecedentes de intervenciones quirúrgicas

-Manipulaciones denteras

-Uso de inyecciones con material no desechable

-Acupuntura

-Convivir con personas que hayan padecido hepatitis

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

2.1.3 DATOS CLINICOS

-TIEMPO CONOCIDO DE EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD: Variable contínua.

Intervalo de tiempo, expresado en meses, transcurrido desde que se objetivó la alteración de las transaminasas hasta que se inició el tratamiento.

-ANTECEDENTE DE ETILISMO: Variable cualitativa.

Consideramos 4 categorías: No bebedor, bebedor leve (ingesta menor de 20 g de alcohol/día), moderado (40-60 g de alcohol/día) y severo (mayor de 80 g de alcohol/día para los varones y de 60 g de alcohol/día para las mujeres).

-ENFERMEDADES ASOCIADAS:

*Metabólicas (Diabetes Mellitus, dislipemia, obesidad)

*Otras: Hígado de éstasis, enfermedades musculares, patología del tracto biliar

*SIDA/VIH+

*Fármacos. Variable cualitativa con tres categorías: No hepatotóxicos, fármacos que aumentan los niveles de transaminasas y fármacos que producen hepatitis crónica.

-SINTOMAS: (Astenia, Anorexia, Dolor en hipocondrio derecho, Adelgazamiento

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

y ausencia de síntomas). Variables cualitativas. Se consideran dos categorías: si, no.

-SIGNOS CLINICOS: (Estigmas cutáneos de hepatopatía crónica, Hepatomegalia, Esplenomegalia y ausencia de signos). Variables cualitativas. Se consideran dos categorías: si, no.

-BIOPSIA HEPATICA: Variable cualitativa. Se establecieron 10 categorías: hepatitis crónica persistente (HCP), hepatitis crónica activa leve (HCA leve), hepatitis crónica activa moderada (HCA moderada), hepatitis crónica activa severa (HCA severa), hepatitis crónica lobulillar, cirrosis inactiva, cirrosis activa, esteatosis, inespecífica (cambios mínimos) y normal.

Cuando en el material histológico estudiado coincidían lesiones correspondientes a más de un estadío se consideró el de más gravedad.

En aquellos casos en que se han realizado comparaciones, y ha sido necesario reagrupar las lesiones histológicas, se han hecho según criterios de severidad y pronóstico en tres grupos:

Grupo 1 (Lesiones histológicas de buen pronóstico): HCP o HCA leve.

Grupo 2 (Lesiones histológicas de evolución variable): HCA moderada.

Grupo 3 (Lesiones histológicas de mal pronóstico): HCA severa o cirrosis.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

2.1.4 PARAMETROS ANALITICOS:

-MARCADORES VIRALES: Variables cualitativas con dos categorías: positivo y negativo. Consideramos los siguientes marcadores: HBsAg, HBeAg, anti-HBs, anti-HBc, anti-HBc (IgM), anti-HBe, anti-Delta, anti-VHC y anti-VIH.

-DATOS ANALITICOS: Variables continuas. Se han analizado los resultados de la determinación en sangre de ALT (GPT) (UI/L), AST (GOT) (UI/L), GGT (UI/L), fosfatasa alcalina (UI/L), proteínas totales (g/dl), albúmina (g/dl), gammaglobulina (g/dl), bilirrubina total y directa (mg/dl), creatinina (mg/dl), y tiempo de protrombina (%).

HEMOGRAMA: Hemoglobina (g/dl), leucocitos y fórmula (nº total/mm^3), y plaquetas (nº total/mm^3).

-PRUEBAS ANALITICAS ESPECIALES:

-Autoanticuerpos: Variable cualitativa con 2 categorías: títulos<1/80 y títulos> o =180.

-Anticuerpos antinucleares (ANA)

-Anticuerpos antimitocondriales (AMA)

-Anticuerpos antimúsculo liso (ASMA)

-Ferritina (ng/dl). Considerándose valor patológico >300 ng/dl

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

-Alfa1-antitripsina (mg/dl). Valor patológico <190 mg/dl

-Ceruloplasmina (mg/dl). Valor patológico <15 mg/dl

-Cobre en orina de 24 horas (ug/dl). Valor patológico >100 ug/24 h.

-Alfa-fetoproteína (ng/dl). Valor patológico >10 ng/dl

-Inmunoglobulinas (mg/dl): Ig G (valor patológico >1800 mg/dl), Ig A (valor patológico >450 mg/dl), e Ig M (valor patológico >250 mg/dl).

-Complemento (mg/dl): C3 (valor patológico <55 mg/dl), C4 (valor patológico <20 mg/dl).

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

2.1.5 DATOS EN RELACION CON EL TRATAMIENTO

DURACION DEL TRATAMIENTO: Variable cualitativa con dos categorías: 6 y 12 meses.

DOSIS DE IFN ADMINISTRADA: Variable cuantitativa. Expresada en MUI (Millones de Unidades Internacionales).

Se calculó la dosis mensual media, sumando todas las dosis administradas durante el tratamiento y dividiéndolas por su duración expresada en meses.

RESPUESTA AL TRATAMIENTO: Variable cualitativa. Se consideraron cuatro categorías:

Respuesta completa sostenida (RCS): Se normalizan las transaminasas durante el tratamiento, persistiendo la normalización seis meses después de la retirada del IFN alfa.

Respuesta completa transitoria (RCT): Después de normalizarse las transaminasas durante el tratamiento, vuelven a ascender al abandonar el mismo.

Respuesta parcial (RP): Se produce un descenso significativo en la cifra de transaminasas, sin llegar a normalizarse.

No respuesta (AR): las transaminasas permanecen prácticamente invariables o descienden muy ligeramente (menos del 50% de la hipertransaminasemia basal).

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

En las ocasiones en que, con fines analíticos, fue necesario comparar la respuesta en los diferentes grupos, ésta se reagrupó en dos categorías:

Respuesta completa (RC): Incluía la RCS y RCT.

Falta de respuesta (NR): RP y AR.

EFECTOS SECUNDARIOS AL IFN: Las reacciones adversas se dividieron por grados de toxicidad (tabla 8) de acuerdo con las recomendaciones de la OMS.

Se consideró como una variable cualitativa con cinco categorías:

No efectos secundarios

Efectos secundarios leves

Efectos secundarios moderados

Efectos secundarios severos

Efectos secundarios muy severos o graves

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA 8. EFECTOS SECUNDARIOS Y GRADO DE SEVERIDAD DEL IFN

Efectos secundarios	Grado de severidad	Toxicidad
Fiebre	1-2 3-4	Media (fiebre 35-40°C) Severa (fiebre 40°C)
Neurotoxicidad	1 2 3-4	Letargo transitorio medio Somnolencia moderada (<50% horas de vigilia) Somnolencia severa (>50% horas de vigilia)
Cardiacos	1 2 3-4	Taquicardia media sinusal (<120 en reposo) Moderada (PVC unifocal, Arritmia auricular) Severa (PVC multifocal, Taquicardia ventricular)
Hipotensión	1-2 3-4	Media (Asintomática. Caída < 20 mmHg diastólica) Severa (>20 mmHg, Sintomática o no)
Alérgica/cutánea	1 2 3-4	Edema (lugar de inyección) Rash (lugar de inyección), prurito Broncoespasmo, anafilaxia, Dermatitis exfoliativa
Náuseas	1 2 3-4	Media Moderada-transitoria Vómitos severos (requieren terapia o intratables)
Diarrea	1 2 3-4	Media-transitoria (2 deposiciones/día) Moderada (<8 deposiciones/día <4 días) Severa (>8 deposiciones/día >4 días)
Anorexia	1 2 3-4	Media Moderada. (Perdida del 10-20% del peso del cuerpo debido más al fármaco que a la enfermedad) Severa. (Perdida del 20% del peso corporal debido al fármaco)
Hematológicos	 0-1 2 3-4	Granulocitos (/mm^3) / Plaquetas (/mm3) Ninguna-Media >1500 >75000 Moderada >1500 50-75000 1000-1500 >50000 Severa <1000 Cualquiera Cualquiera <50000

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Efectos secundarios	Grado de severidad	Toxicidad
Función hepática (ALT/AST/FA)	0	Ninguna-Media (<1.25 x encima del límite normal)
	1	Media (1.26-2.5 x encima del límite normal)
	2	Moderada (2.6-5 x encima del límite normal)
	3-4	Severa (>5 x encima del límite normal)

0: no toxicidad; 1: leve; 2: moderada; 3: severa; 4: muy severa

Además de las reacciones adversas de la tabla anterior, se consideraron efectos secundarios severos la aparición de hiper e hipotiroidismo, así como la aparición de anticuerpos antitiroideos.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

2.2 TECNICAS

El estudio analítico y serológico se realizó en los laboratorios de bioquímica, hematología y microbiología del Hospital Nuestra Señora del Pino (Las Palmas).

2.2.1 BIOQUIMICA

La determinación de AST, ALT, GGT, fosfatasa alcalina, bilirrubina total y proteínas totales se realizó mediante un autoanalizador HITACHI 717 (Boehringer Mannhein, GmBH).

La alfafetoproteína y ferritina mediante el sistema IMx, que es un inmunoensayo

enzimático de micropartículas (Laboratorio Abbott).

La hemoglobina, los leucocitos y las plaquetas se determinaron de manera automatizada con un "Counter Coulter" modelo STKR. Para el tiempo de protrombina se ha utilizado el reactivo Tromborel de la casa Behring.

Las inmunoglobulinas (IgG, IgM e IgA), complemento (C3 y C4), albúmina, ceruloplasmina y alfa1-antitripsina se efectuaron por nefelometría en un Nefelómetro BNA 300 (Instituto BEHRING-HOECHST IBERICA). Para el cobre se utilizó el método de absorción atómica.

Los autoanticuerpos (ANA, ASMA y AMA) se determinaron por inmunofluorescencia indirecta.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

2.2.2 DETERMINACION DE LOS MARCADORES SEROLOGICOS:

2.2.2.1 Marcadores serológicos del VHB

La determinación cualitativas de los anticuerpos específicos frente al VHB (anti-HBs, anti-HBc, anti-HBe y anti-HBc IgM) y del HBeAg se efectuó con el sistema IMx (Laboratorios Abbott) que es un inmunoensayo enzimático de micropartículas.

Para la detección de HBsAg se empleó el ensayo cualitativo IMx HBsAg (Laboratorios Abbott) que es un inmunoensayo enzimático de micropartículas de tercera generación a base de anti-HBs de cabra conjugado (micropartículas recubiertas de anticuerpo Monoclonal de ratón). Las muestras que resultaron reactivas se confirmaron por un procedimiento de neutralización utilizando anti-HBs humano (Ensayo Confirmatorio IMx para HBsAg, Laboratorios Abbott).

2.2.2.2 Marcadores serológicos del VHC

Para la detección del Anti-VHC se empleó el ELISA de segunda generación (ABBOTT VHC ELISA, Laboratorios Abbott), que es un inmunoensayo cualitativo in vitro de segunda generación con una sensibilidad del 98%.

Este test se lleva a cabo diluyendo el suero o plasma a estudiar con un diluyente de muestras e incubándolo luego con una esfera de poliestrieno recubierta de antígeno recombinante (E.coli, levadura) del VHC. Si la muestra contiene anticuerpos anti-VHC, las inmunoglobulinas del paciente se fijan a la esfera. Después de lavar los materiales no unidos a la esfera, se detectan las inmunoglobulinas humanas unidas a la fase sólida, incubando el complejo esfera-antígeno-anticuerpo con una solución que contiene anticuerpos de cabra dirigidos contra las inmunoglobulinas humanas y marcados con peroxidasa de rábano picante. A continuación se elimina el conjugado enzimático no unido y se lavan las esferas. Posteriormente se agrega a la esfera una solución de o-feliendina

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

que contiene peróxido de hidrógeno, y tras la incubación, se desarrolla un color amarillo-anaranjado cuya intensidad es directamente proporcional a la cantidad de anti-VHC unido a la esfera.

Para confirmar los casos dudosos del ELISA 2ª generación, se ha utilizado una prueba de inmunoblot recombinante (RIBA, Chiron Corporation). En este sistema los antígenos recombinantes de la hepatitis C son inmovilizados como bandas individuales con tiras de nitrocelulosa, la misma matriz que se utiliza en los Western Blots. Durante el período de incubación de las tiras con el suero, los anticuerpos, si están presentes, se unirán a las correspondientes bandas de antígenos, revelándose posteriormente con un conjugado de IgG con peroxidasa de rábano. La intensidad de color azul-negro de las bandas están en proporción a la cantidad de anticuerpos que existen en el suero.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

2.2.2.3 Marcadores del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

Los anticuerpos del VIH se determinaron por un ELISA recombinante de tercera generación (Laboratorios ABBOTT).

2.2.3 HISTOLOGIA

Las biopsias de tejido hepático se realizaron bajo anestesia local con aguja de biopsia Trucut o por vía transyugular. El tejido hepático obtenido fue fijado en

formaldehido al 10%, incluido en parafina y teñido con hematoxilina-eosina, tricrómico de Masson, Orceína (Orcein-Merck, para HBsAg) y PAP con anti-HBc (Laboratorios Dako). El hallazgo de HBcAg en hígado confirmó el diagnóstico hepatitis por virus B. En determinados casos se realizaron técnicas específicas para descartar causas poco frecuentes de lesión hepática, tales como hemocromatosis y enfermedad de Wilson.

En la clasificación anatomopatológica de las *hepatitis crónicas activas leve, moderada y severa* se ha seguido los criterios de *Peter Scheuer*:

-HCA LEVE: La necrosis "piecemeal" ocupa menos del 40% de los hepatocitos de la membrana limitante.

-HCA MODERADA: La necrosis "piecemeal" se extiende del 40 al 100% de los hepatocitos de la membrana limitante.

-HCA SEVERA: Se constata necrosis parcelar sobre los puentes de necrosis, independientemente de la extensión de necrosis en la membrana limitante.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

2.2.4 TRATAMIENTO

Los IFN alfa utilizados en este estudio fueron los siguientes:

-IFN alfa recombinante:

*IFN alfa recombinante-2a (ROFERON-A, Laboratorios Roche).

*IFN alfa recombinante-2b (INTRON A, Laboratorios Schering-Plough).

-IFN alfa linfoblastoide (WELLFERON, Laboratorios Gayoso Wellcome).

2.3 CRITERIOS DIAGNOSTICOS

2.3.1 Criterios de inclusión

-Hipertransaminasemia, con cifras de ALT superiores a dos veces los valores normales, durante un período igual o superior a 6 meses.

-Presencia de anti-VHC positivo por ELISA de segunda generación o RIBA.

2.3.2 Criterios de exclusión

-Menores de 18 años y mayores de 65 años.

-Pacientes con serología positiva al VIH.

-Cirrosis descompensada y/o hepatocarcinoma.

-Cifras plasmáticas de leucocitos inferiores a 3 x 10^9/l y/o plaquetas menores de 80 x 10^9/l.

-Existencia de hemocromatosis, enfermedad de Wilson o HBsAg positivo.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

2.4 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se incluyeron 176 pacientes que cumplían los criterios previamente comentados.

Todos los pacientes fueron tratados con IFN alfa entre el 1 de Enero de 1990 y el 30 de Junio de 1995 en la Unidad Monográfica de Hepatitis Crónica Viral del Hospital Ntra. Sra. del Pino, y seguidos al menos durante 6 meses después de haber finalizado el tratamiento.

Dichos pacientes se dividieron en dos grupos según la duración del tratamiento con IFN alfa. En un principio, en la Unidad Monográfica de Hepatitis Viral los primeros pacientes fueron tratados durante un período de 6 meses, mientras que posteriormente la duración del tratamiento se aumentó a 12 meses.

El GRUPO I, constituido por 55 pacientes, fue tratado durante seis meses.

El GRUPO II, integrado por 121 pacientes, lo hizo durante 12 meses.

La dosis de IFN alfa administrada fue de 3-6 MUI 3 veces por semana.

Previamente al tratamiento, todos los pacientes fueron estudiados mediante una encuesta epidemiológica, anamnesis clínica y exploración física.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Así mismo, se les practicó una **analítica** que incluía:

-Hemograma completo y fórmula leucocitaria

-Bioquímica completa

-Proteínas totales y proteinograma

-Coagulación

-Autoanticuerpos no organoespecíficos (ANA, ASMA, AMA)

-Serología (VHB, VHC y VIH)

-Hormonas tiroideas y anticuerpos antitiroideos

-Determinaciones plasmáticas de hierro, ferritina, ceruloplasmina, alfa1-antitripsina, alfa-fetoproteína, inmunoglobulinas y complemento

También se realizó ecografía abdominal, y biopsia hepática en aquellos pacientes en que no estaba contraindicada, y que no se opusieron a ella.

Durante el tratamiento (6 meses en el GRUPO I y 12 meses en el GRUPO II), se hizo el siguiente seguimiento de control:

MENSUAL:

-Hemograma completo y fórmula leucocitaria

-Bioquímica que incluía pruebas de función hepática.

-Coagulación (tiempo de protrombina)

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TRIMESTRAL:

-Autoanticuerpos no organoespecíficos (ANA, ASMA, AMA)

-Proteínas totales y proteinograma

-Hormonas tiroideas y anticuerpos antitiroideos

-Alfa-fetoproteina

Tras **finalizar el tratamiento** se realizó control trimestral hasta al menos seis meses después de concluir la terapia. Dicho control incluía:

-Hemograma completo y fórmula leucocitaria

-Bioquímica hepática completa

-Estudio de coagulación

-Autoanticuerpos no organoespecíficos (ANA, ASMA, AMA)

-Proteínas totales y proteinograma

-Hormonas tiroideas y anticuerpos antitiroideos

-Alfa-fetoproteina

El tratamiento siempre fue cumplido durante el período establecido, excepto en los casos en que bien por los efectos secundarios, o por una exacerbación de la enfermedad durante la terapia con IFN, tuvo que ser suspendido antes de lo previsto.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

En aquellos pacientes en tratamiento con IFN alfa recombinante que tras una respuesta inicial recayeron antes de finalizar el mismo, se sustituyó dicho IFN alfa recombinante por el IFN alfa linfoblastoide (natural) ante la sospecha de una posible aparición de anticuerpos específicos frente al primero.

2.5 METODO ESTADISTICO

Para el estudio estadístico se utilizó el programa SPSS/PC v 4.0 (Statistical Package For the Social Sciences).

En primer lugar, se ha realizado un estudio estadístico descriptivo de las variables descritas anteriormente. Para las variables cuantitativas se han calculado las medidas de centralización (media) y de dispersión (desviación estándar). En las variables cualitativas calculamos la frecuencia para cada una de las categorías.

Para los contrastes de hipótesis de variables cualitativas, hemos calculado la correspondiente tabla de contingencia y medido la asociación entre ambas, mediante la *prueba de chi cuadrado,* aplicando *la corrección de Yates* cuando las frecuencias observadas eran menores de 20 o las esperadas menores de 5. En los casos en que el número de datos era reducido, se utilizó el *test exacto de Fisher.*

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Para la comparación de medias se usó la *prueba de la t de Student* cuando las distribuciones fueron normales, y el test no paramétrico de la *U de Mann-Whitney* en distribuciones no normales. Para la inferencia de dos muestras relacionadas utilizamos *la prueba de Wilcoxon.* Consideramos como significativo los valores de *p* inferiores a 0,05.

Utilizamos un *Modelo de regresión múltiple* para analizar la influencia de un conjunto de variables sobre la variable dependiente dicotómica (respuesta o no al tratamiento con IFN alfa) en los pacientes con hepatitis crónica por Virus C. El modelo se define por:

$$Y = A + B_1X_1 + B_2X_2 + ... + B_KX_K$$

Con ello analizamos hasta que punto las variables X_1, X_2, ..., X_K explican el comportamiento de la variable Y; esto es, hasta que punto sería válida la aproximación que conseguimos de los valores de la variable dependiente Y mediante la ecuación antes descrita, también denominada ecuación de regresión.

El conjunto de parámetros A, B_1, B_2, ..., B_K miden la influencia conjunta de cada una de las variables sobre Y. Así por ejemplo B_i=0 indica que la variable X_i no afecta a Y.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

El *coeficiente de correlación parcial* entre las variables Y y X_1 elimina la influencia que tienen en la misma las variables X_2, ..., X_K. El *coeficiente de correlación múltiple* es un indicador de la relación existente entre una variable, y todo un grupo de variables consideradas como un conjunto único. Mide la relación existente entre las variables X_1, X_2, ..., X_K y la variable Y. El *coeficiente de determinación múltiple*, que se calcula elevando al cuadrado el coeficiente de correlación múltiple, precisa la aproximación que se consigue mediante la regresión múltiple. A modo de definición podríamos decir que el coeficiente de determinación múltiple nos indica el porcentaje de la varianza dependiente que es explicado por un conjunto de variables independientes.

El *coeficiente de determinación ajustado*, que es con el que se trabaja, se calcula introduciendo un factor de corrección para, de alguna forma, compensar la parte que es debida al azar.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Resultados

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

1. DESCRIPCION GENERAL DE LOS PACIENTES CON HEPATITIS CRONICA POR VHC TRATADOS CON INTERFERON (IFN).

1.1 DATOS DEMOGRAFICOS

Un total de 176 pacientes con hepatitis crónica por VHC tratados con IFN alfa fueron incluidos en el estudio.

1.1.1-DISTRIBUCION POR SEXO

La distribución por sexo mostró un ligero predominio de varones (55.1%) en relación a las mujeres (44.9%) (Tabla 9).

TABLA 9.-DISTRIBUCION POR SEXO

VARONES	MUJERES	TOTAL(n)
97 (55.1%)	79 (44.9%)	176

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

1.1.2-EDAD

La edad media era de **45.4 ± 12.3 años.**

1.1.3-TIEMPO DE EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD

En el momento de iniciarse el tratamiento con IFN, el tiempo medio conocido de evolución de la enfermedad hepática crónica fue de **55.5 ± 49.3 meses.**

1.2 ANTECEDENTES EPIDEMIOLOGICOS

Los antecedentes epidemiológicos de los pacientes se exponen en la tabla 10.

TABLA 10. ANTECEDENTES EPIDEMIOLOGICOS

ANTECEDENTES EPIDEMIOLOGICOS	casos	(%)	n
ADVP	6	3.5	172
TRANSFUSION SANGUINEA	73	41.7	173
HOMOSEXUALIDAD	4	2.5	161
ANTECEDENTE FAMILIAR HEPATITIS	15	8.9	169
AUSENCIA DE ANTECEDENTES	86	49.7	173

n: número de pacientes en que se valoró el parámetro epidemiológico

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Tenían antecedente de transmisión por vía parenteral (transfusión sanguinea y/o ADVP) el **43.4% de los pacientes**, y no parenteral (sexual y/o intrafamiliar) **el 10.9%** (TABLA 11).

TABLA 11. VIAS DE TRANSMISION

PARENTERAL	NO PARENTERAL	ESPORADICA
76 (43.4%)	19 (10.9%)	86 (49.7%)

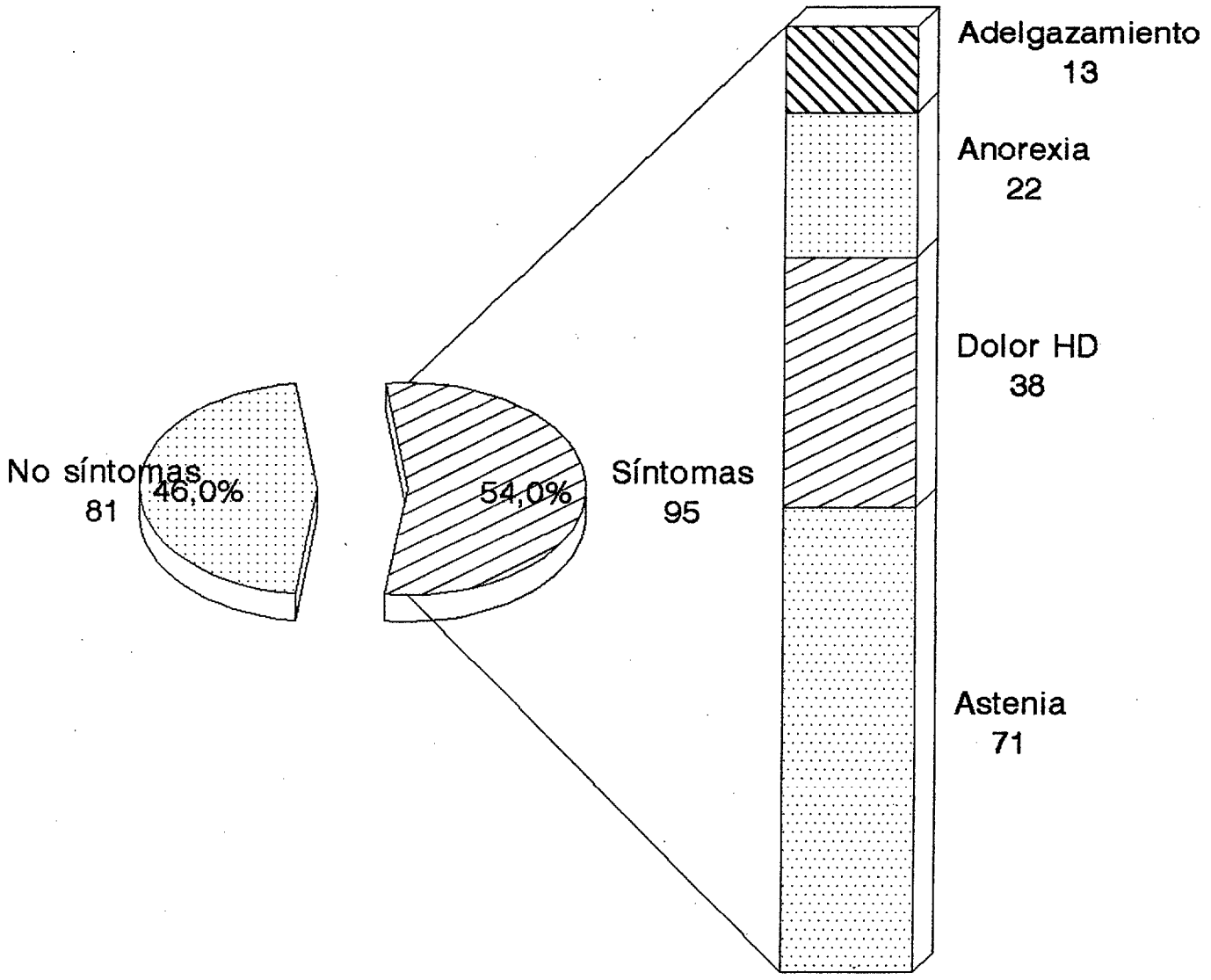
El antecedente de ingesta de alcohol de forma moderada o severa estaba presente en 9 pacientes (5.1%) de los 176 incluidos en el estudio.

1.3 MANIFESTACIONES CLINICAS

La mitad de los pacientes se encontraban asintomáticos (figura 9), y el resto presentaban algún tipo de síntoma, según se detalla en la tabla 12.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Manifestaciones clínicas



© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Figura 9

TABLA 12. MANIFESTACIONES CLINICAS

	CASOS	(%)
ASINTOMATICOS	81	46.1
SINTOMATICOS	95	53.9
Astenia	71	40.3
Dolor hipocondrio dcho	38	21.6
Anorexia	22	12.5
Adelgazamiento	13	7.4
SIGNOS CLINICOS		
Estigmas cutáneos	32	18.2
Hepatomegalia	79	44.9
Esplenomegalia	14	8
Ausencia de alteraciones	91	51.7

La hepatomegalia fue el signo clínico más frecuente, hallándose en el 44.9% de los pacientes.

1.4 ALTERACIONES BIOQUIMICAS

Las alteraciones bioquímicas basales de los pacientes incluidos en el estudio se muestran en la tabla 13.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA 13. ALTERACIONES ANALITICAS

PRUEBAS HEPATICAS	m ± d.s.
Bilirrubina (mg/dl)	0.72 ± 0.34
ALT (UI/L)	175.9 ± 103.9
AST (UI/L)	118.1 ± 79.9
Fosfatasa alcalina (UI/L)	215.5 ± 98.1
GGT (UI/L)	95.4 ± 108.7
Proteínas Totales (g/dl)	7.59 ± 0.64
Albúmina (g/dl)	4.49 ± 0.49
Gammaglobulina (g/dl)	1.56 ± 0.45
Tiempo de protrombina (%)	91.2 ± 11.9
HEMOGRAMA	**m ± d.s.**
Hemoglobina (g/dl)	14.8 ± 1.4
Leucocitos (nº total/mm^3)	6.54 ± 1.85
Plaquetas (nº total/mm^3)	198.49 ± 71.02

m: media; **d.s.:** desviación estándar

1.5 ALTERACIONES ANALITICAS ESPECIALES

Los resultados se exponen en la Tabla 14. Respecto a los datos obtenidos de la serología, todos los pacientes presentaban el HBs-Ag y el Anti-VIH negativos, pues su positividad era criterio de exclusión del estudio.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA 14. ALTERACIONES ANALITICAS ESPECIALES

PRUEBAS ESPECIALES	**m ± d.s.**
Ferritina (mg/dl)	215.3 ± 297.5
Sideremia (mg/dl)	121.9 ± 53.8
Alfa 1-antitripsina (mg/dl)	253.3 ± 57.2
Ceruloplasmina (mg/dl)	24.1 ± 15.9
Alfa-fetoproteína (ng/dl)	15.3 ± 38.3
INMUNOGLOGULINAS	**m ± d.s.**
IgG (mg/dl)	1964.9 ± 561.29
IgA (mg/dl)	323.4 ± 187.45
IgM (mg/dl)	255.34 ± 200.37
COMPLEMENTO	**m ± d.s.**
C3 (mg/dl)	80.89 ± 20
C4 (mg/dl)	25.4 ± 11.25
AUTOANTICUERPOS (Títulos > 1/80)	**n c.p. / (%)**
ANA	176 16 / (9%)
ASMA	176 1 / (0.6%)
AMA	166 3 / (1.8%)
SEROLOGIA	**n c.p. / (%)**
Anti-HBc	139 30 / (21.6%)

m: media; **d.s.:** desviación estándar; **n:** número de pacientes a los que se le realizó el parámetro analítico; **c.p.:** número de casos en los que el parámetro resulto patológico; **%:** frecuencia de casos patológicos.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

1.6 ANATOMIA PATOLOGICA

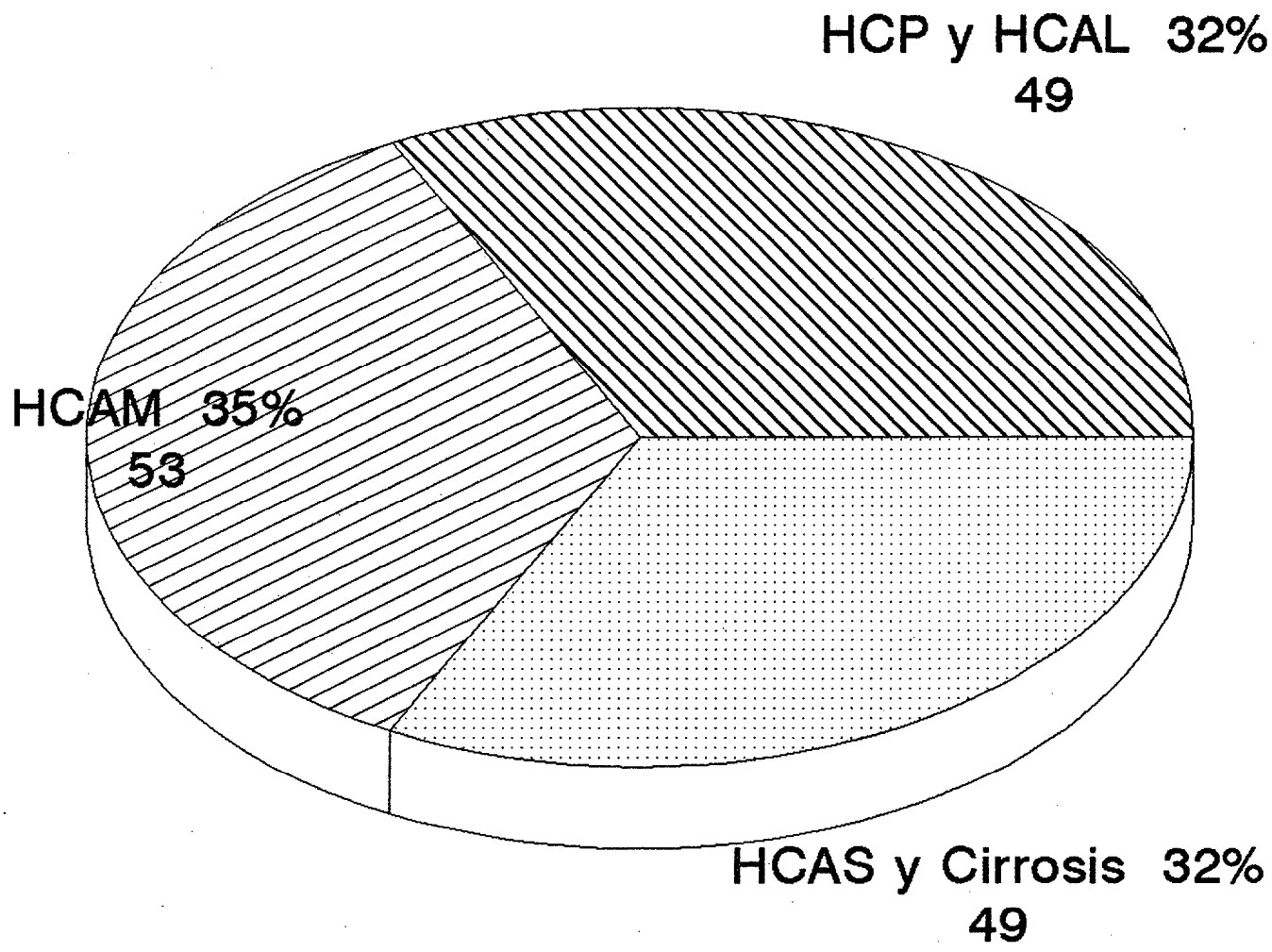
Se realizó biopsia hepática a 155 pacientes de los 176 incluidos en el estudio (88.06%). Los diagnósticos histológicos aparecen en la tabla 15, y agrupados en la figura 10. La hepatitis crónica activa moderada fue la lesión hepática que se presentó con mayor frecuencia, seguida de las hepatitis crónicas activas leve y severa.

TABLA 15. DIAGNOSTICO HISTOLOGICO

DIAGNOSTICO HISTOLOGICO	casos	(%)
ESTEATOSIS	1	0.6
HEPATITIS CRONICA PERSISTENTE	5	3.2
HEPATITIS CRONICA ACTIVA LEVE	44	28.4
HEPATITIS CRONICA ACTIVA MODERADA	53	34.2
HEPATITIS CRONICA ACTIVA SEVERA	34	21.9
HEPATITIS CRONICA LOBULILLAR	3	1.9
CIRROSIS	15	9.7

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Histología de los pacientes tratados



© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Figura 10

1.7 TRATAMIENTO CON IFN

1.7.1 TIPO DE IFN USADO

El tipo de IFN alfa usado en los diferentes pacientes se indica en la Tabla 16. En 20 pacientes, tras iniciar el tratamiento con IFN alfa recombinante, este fue sustituido por IFN alfa linfoblastoide debido a una reactivación de la hipertransaminasemia durante el tratamiento.

TABLA 16. TIPOS DE IFN alfa UTILIZADOS.

TIPO DE IFN	casos	(%)
IFN alfa recombinante 2-a	74	42
IFN alfa recombinante 2-b	15	8.5
IFN alfa linfoblastoide	67	38.1
IFN alfa recombinante + linfoblastoide	20	11.2

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

1.7.2 DOSIS EMPLEADA DE IFN

La dosis empleada en cada paciente fue de 3-6 MUI/ 3 veces a la semana administrada por vía subcutánea, ajustándose la misma según la respuesta terapéutica o aparición de efectos secundarios. Por ello, a la hora de analizar los resultados consideramos tres grupos según la dosis media mensual administrada (Tabla 17).

TABLA 17. DOSIS MENSUAL ADMINISTRADA DE IFN alfa.

DOSIS EMPLEADA	casos	(%)
< 40 MUI/mes	97	55.1
40-80 MUI/mes	76	42.8
> 80 MUI/mes	3	1.7

1.7.3 DURACION DEL TRATAMIENTO

1.7.3.1 PERIODO DE 6 MESES (GRUPO I)

De los 55 pacientes incluidos en el GRUPO I, 43 de ellos (78.2%) completaron el estudio, abandonándolo 12 (27.8%), bien por efectos secundarios o por ausencia de respuesta.

1.7.3.2 PERIODO DE 12 MESES (GRUPO II)

Se incluyeron en este grupo 121 pacientes. Ciento siete (88.4%) completaron los 12 meses de tratamiento, siendo la tasa de abandono de un 15.6% por los motivos ya comentados en el grupo I .

1.7.4 EFECTOS ADVERSOS DEL IFN

En la tabla 18 se describen los efectos secundarios del IFN alfa según el grado de toxicidad.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA 18. EFECTOS ADVERSOS DEL IFN alfa.

EFECTOS SECUNDARIOS	casos	(%)
Ausencia de efectos secundarios	83	47.8
Leves	31	17.7
Moderados	38	21.7
Severos	12	6.9
Muy severos	11	6.3

La mitad de los pacientes no presentaron efectos secundarios al IFN alfa, y sólo el 13.2% fueron severos o muy severos (figura 11).

Los distintos efectos secundarios que presentaron los pacientes durante el tratamiento con IFN alfa se muestran en la tabla 19.

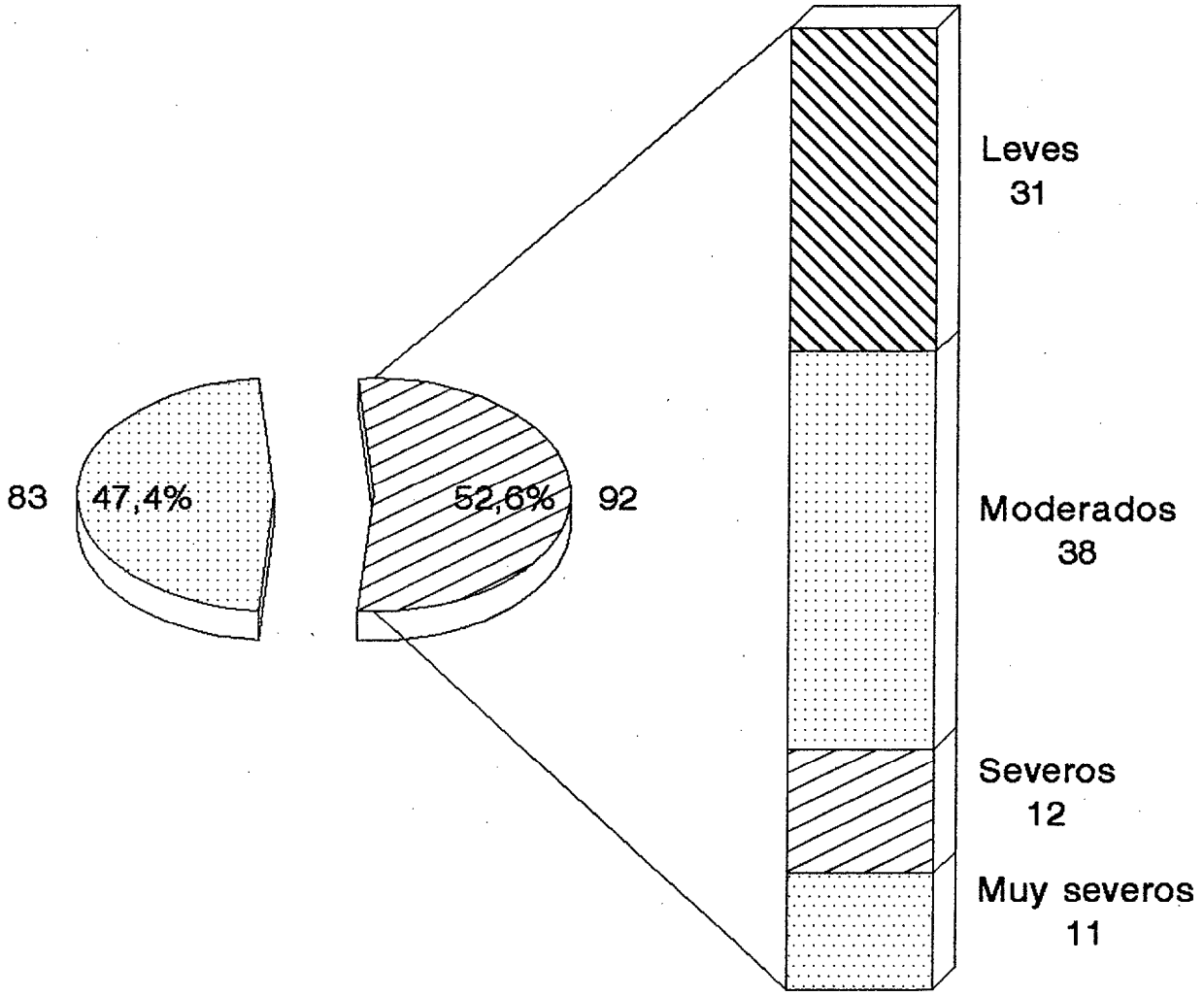
© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA 19. DIFERENTES EFECTOS SECUNDARIOS DEL IFN alfa

EFECTOS SECUNDARIOS	casos	%
Síndrome seudogripal	47	26.7
Astenia	28	15.9
Neutropenia	23	13.1
Adelgazamiento	20	11.3
Trombopenia	17	9.6
Cefalea	17	9.6
Artromialgia	16	9.1
Depresión	15	8.6
Caída cabello	12	5.7
Eritema local	5	2.8
Diarrea	5	2.8
Vómitos	3	1.7
Somnolencia	2	1.1
Taquicardia	2	1.1
Ansiedad	2	1.1
Hipotiroidismo	2	1.1
Hipertensión arterial	2	1.1
Mareos	2	1.1
Hipotensión	1	0.6
Ac antitiroideos	1	0.6

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Efectos adversos del IFN alfa



© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Figura 11

2. RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS CRONICA POR VHC CON IFN DURANTE 6 MESES (GRUPO I)

A) ANALISIS DESCRIPTIVO

2.1 DATOS DEMOGRAFICOS

Completaron el tratamiento con IFN alfa durante 6 meses cuarenta y tres pacientes.

2.1.1-DISTRIBUCION POR SEXO

En este grupo, la distribución por sexo tuvo un ligero predominio de mujeres (51.2%) en comparación a los varones (48.8%) (Tabla 20).

TABLA 20.-DISTRIBUCION POR SEXO

VARONES	MUJERES	TOTAL(n)
21 (48.8%)	22 (51.2%)	43

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

2.1.2-EDAD

La edad media era de **51.9 ± 10.8 años**, siendo el 34.9% menores de 50 años y el 65.1% mayores de dicha edad.

2.1.3-TIEMPO DE EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD

El tiempo medio conocido de evolución de la enfermedad hepática crónica fue de **56.2 ± 52.2 meses.**

2.2 ANTECEDENTES EPIDEMIOLOGICOS

Los antecedentes epidemiológicos de los pacientes se muestran en la tabla 21.

TABLA 21. ANTECEDENTES EPIDEMIOLOGICOS

ANTECEDENTES EPIDEMIOLOGICOS	casos	(%)	n
ADVP	0	0	43
TRANSFUSION SANGUINEA	19	45.2	43
HOMOSEXUALIDAD	1	2.4	42
ANTECEDENTE FAMILIAR HEPATITIS	6	14.3	42
AUSENCIA DE ANTECEDENTES	19	44.2	43

n: número de pacientes en que se valoró el parámetro epidemiológico

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

La vía de transmisión, parenteral o no parenteral, se expone en la tabla 22.

TABLA 22. VIAS DE TRANSMISION

PARENTERAL	NO PARENTERAL	ESPORADICA
19 (46.6%)	7 (16.6%)	19 (46.6%)

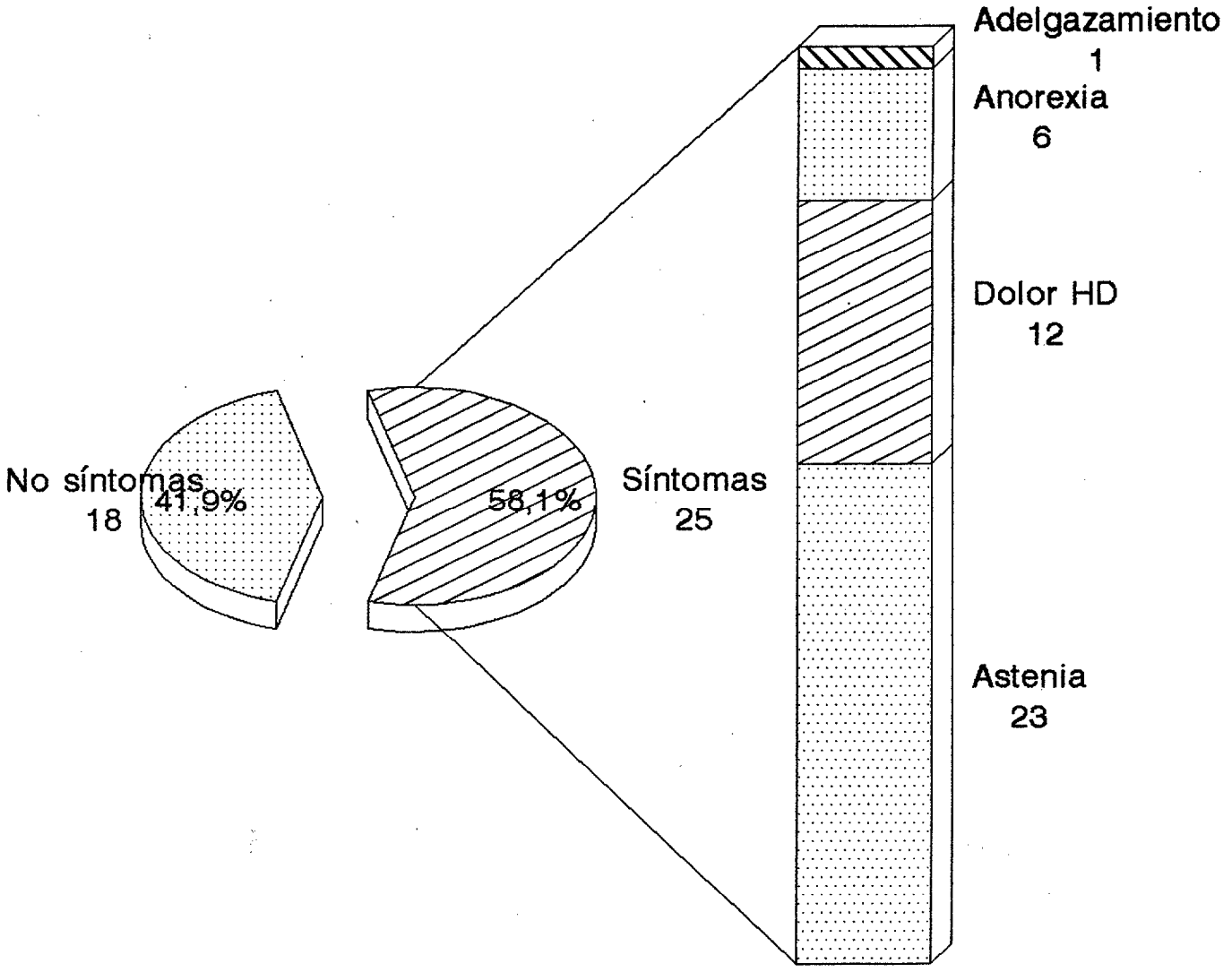
Dos pacientes (4.6%) presentaron antecedentes de ingesta de alcohol de forma moderada o severa.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

2.3 MANIFESTACIONES CLINICAS

Casi la mitad de los pacientes se encontraban asintomáticos (figura 12). Las características más relevantes de la anamnesis y exploración física de los pacientes se detallan en la tabla 23.

Manifestaciones clínicas de los pacientes del GRUPO I



© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Figura 12

TABLA 23. MANIFESTACIONES CLINICAS

	CASOS	(%)
ASINTOMATICOS	18	41.9
SINTOMATICOS	25	58.1
Astenia	23	53.5
Dolor hipocondrio dcho	12	27.9
Anorexia	6	13.9
Adelgazamiento	1	2.3
SIGNOS CLINICOS		
Estigmas cutáneos	10	23.2
Hepatomegalia	23	53.5
Esplenomegalia	1	2.3
Ausencia de alteraciones	19	44.2

El 44.2% de los pacientes no presentaban signos clínicos en la exploración realizada previamente al inicio del tratamiento.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

2.4 ALTERACIONES BIOQUIMICAS

Las alteraciones bioquímicas basales de los pacientes tratados durante 6 meses se muestran en la tabla 24.

TABLA 24. ALTERACIONES ANALITICAS

PRUEBAS HEPATICAS	**m ± d.s.**
Bilirrubina (mg/dl)	0.71 ± 0.26
ALT (UI/L)	181.4 ± 121
AST (UI/L)	129.7 ± 90.1
Fosfatasa alcalina (UI/L)	224.5 ± 53.5
GGT (UI/L)	112.6 ± 99.7
Proteínas Totales (g/dl)	7.45 ± 0.65
Albúmina (g/dl)	4.35 ± 0.4
Gammaglobulina (g/dl)	1.46 ± 0.38
Tiempo de protrombina (%)	91.2 ± 12
HEMOGRAMA	**m ± d.s.**
Hemoglobina (g/dl)	14.9 ± 1.1
Leucocitos (nº total/mm^3)	6.6 ± 2.3
Plaquetas (nº total/mm^3)	190.9 ± 71.1

m: media; **d.s.:** desviación estándar

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

2.5 ALTERACIONES ANALITICAS ESPECIALES

TABLA 25. ALTERACIONES ANALITICAS ESPECIALES

PRUEBAS ESPECIALES	**m ± d.s.**
Ferritina (mg/dl)	228.3 ± 231.1
Sideremia (mg/dl)	121.9 ± 42.6
Alfa 1-antitripsina (mg/dl)	258.4 ± 76.4
Ceruloplasmina (mg/dl)	32.26 ± 5.6
Alfa-fetoproteína (ng/dl)	26 ± 49.8
INMUNOGLOGULINAS	**m ± d.s.**
IgG (mg/dl)	2050.1 ± 552.7
IgA (mg/dl)	344.9 ± 145.2
IgM (mg/dl)	268.8 ± 263.4
COMPLEMENTO	**m ± d.s.**
C3 (mg/dl)	78.9 ± 17.3
C4 (mg/dl)	25.2 ± 11.7
AUTOANTICUERPOS (Títulos > 1/80)	**n c.p. / (%)**
ANA	43 5 / (11.6%)
ASMA	43 0/ (0%)
AMA	43 3/ (7.3%)
SEROLOGIA	**n c.p. / (%)**
Anti-HBc	34 4 / (11.8%)

m: media; **d.s.:** desviación estándar; **n:** número de pacientes a los que se le realizó el parámetro analítico; **c.p.**: número de casos en los que el parámetro resulto patológico; **%**: frecuencia de casos patológicos.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

2.6 ANATOMIA PATOLOGICA

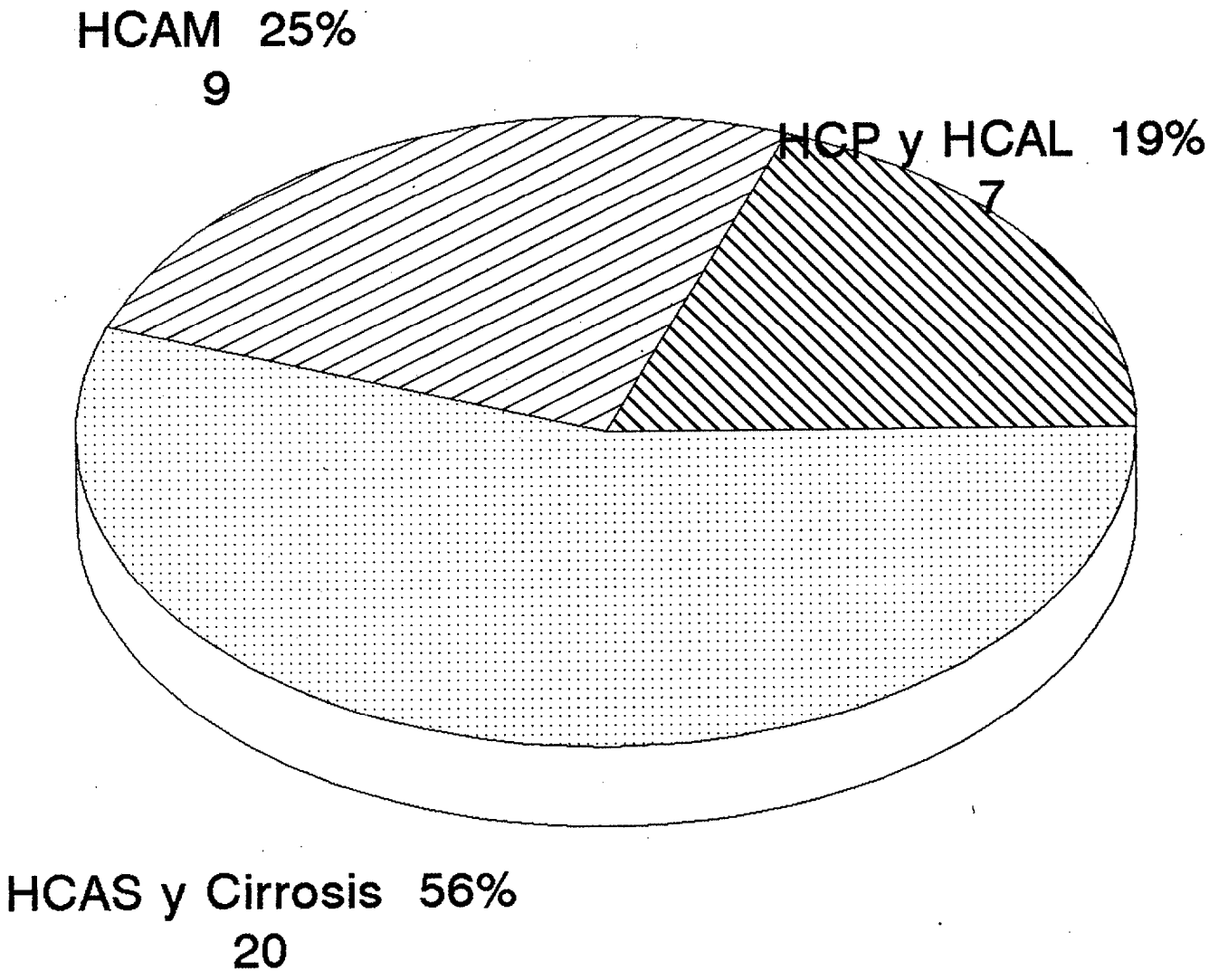
Se realizó biopsia hepática a 36 pacientes de los 43 incluidos en el grupo I (83.72%). Los diagnósticos histológicos aparecen en la tabla 26, y agrupados en la figura 13.

TABLA 26. DIAGNOSTICO HISTOLOGICO

DIAGNOSTICO HISTOLOGICO	casos	(%)
HEPATITIS CRONICA ACTIVA LEVE	7	19.4
HEPATITIS CRONICA ACTIVA MODERADA	9	25
HEPATITIS CRONICA ACTIVA SEVERA	15	41.7
CIRROSIS	5	13.9

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Histología de los pacientes tratados durante 6 meses



© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Figura 13

2.7 TRATAMIENTO CON IFN

2.7.1 TIPO DE IFN USADO

TABLA 27. TIPOS DE IFN alfa UTILIZADOS.

TIPO DE IFN	casos	(%)
IFN alfa recombinante 2-a	22	51.2
IFN alfa recombinante 2-b	4	9.3
IFN alfa linfoblastoide	15	34.9
IFN alfa recombinante + linfoblastoide	2	4.7

El 65.1% de los pacientes fue tratado con IFN alfa recombinante, tanto 2-a como 2-b, sustituyéndose en dos casos (4.7% de los pacientes del GRUPO I) por IFN alfa linfoblastoide debido a la recaida de la enfermedad durante el tratamiento.

2.7.2 DOSIS EMPLEADA DE IFN

La dosis empleada fue de 3-6 MUI/ 3 veces a la semana, ajustando la dosis según la respuesta o la aparición de efectos secundarios. Por ello, a la hora de analizar los datos dividimos la dosis empleada en grupos según la dosis media administrada mensual (Tabla 28).

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA 28. DOSIS MENSUAL ADMINISTRADA DE IFN alfa.

DOSIS EMPLEADA	casos	(%)
< 40 MUI/mes	23	53.5
40-80 MUI/mes	20	46.5

2.7.3 RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON IFN alfa

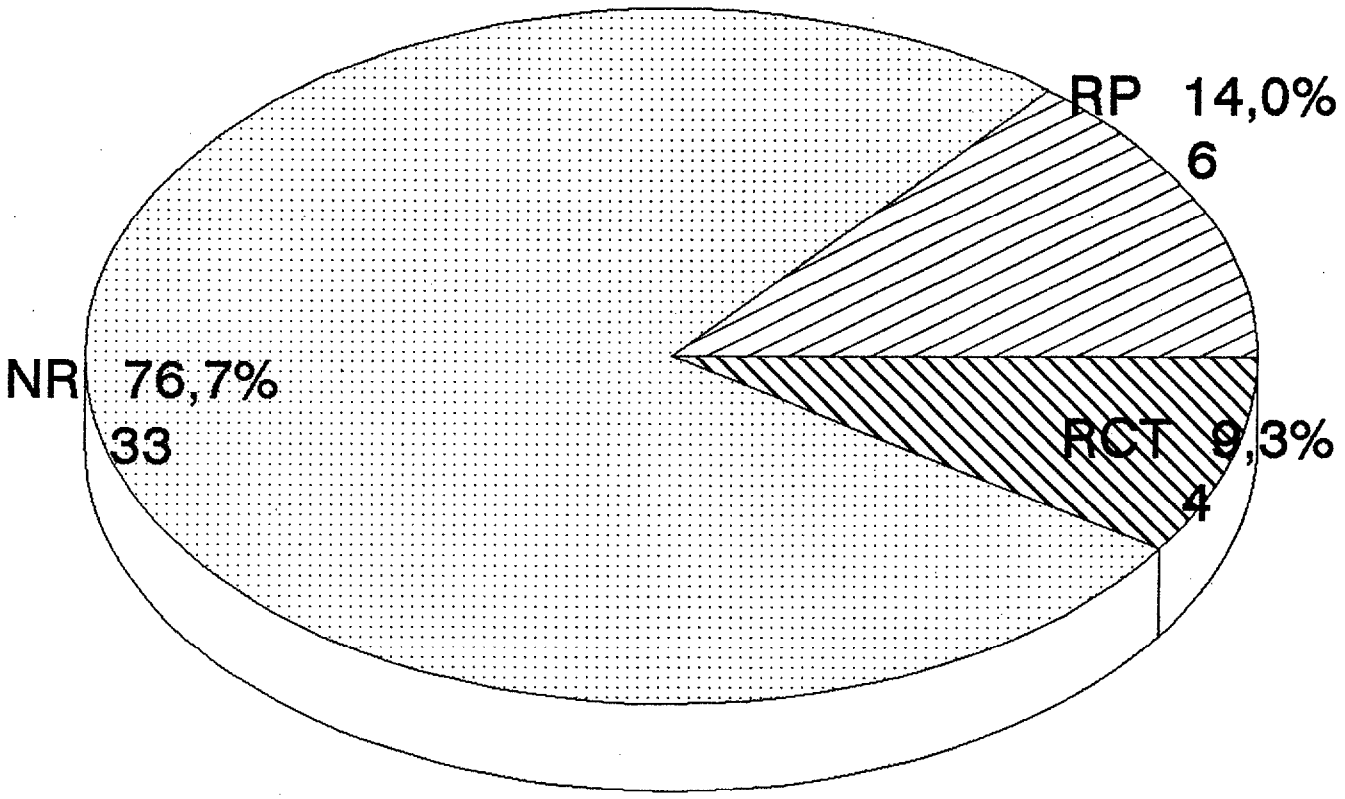
La respuesta al tratamiento con IFN alfa, tras un seguimiento de al menos 6 meses después de su finalización, se muestra en la tabla 29. Sólo el 9.3% de los pacientes mostró una respuesta completa al término de los 6 meses de tratamiento, mientras que las cifras plasmáticas de ALT permanecieron elevadas en el 90.7% (figura 14). Ningún paciente presentó una respuesta completa sostenida.

TABLA 29. RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON IFN alfa.

RESPUESTA	casos	(%)
Respuesta completa sostenida	0	0
Respuesta completa transitoria	4	9.3
Respuesta parcial	6	14
No respuesta	33	76.7

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Respuesta al tratamiento con IFN alfa en los pacientes del GRUPO I



© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Figura 14

2.7.4 EFECTOS SECUNDARIOS DEL IFN

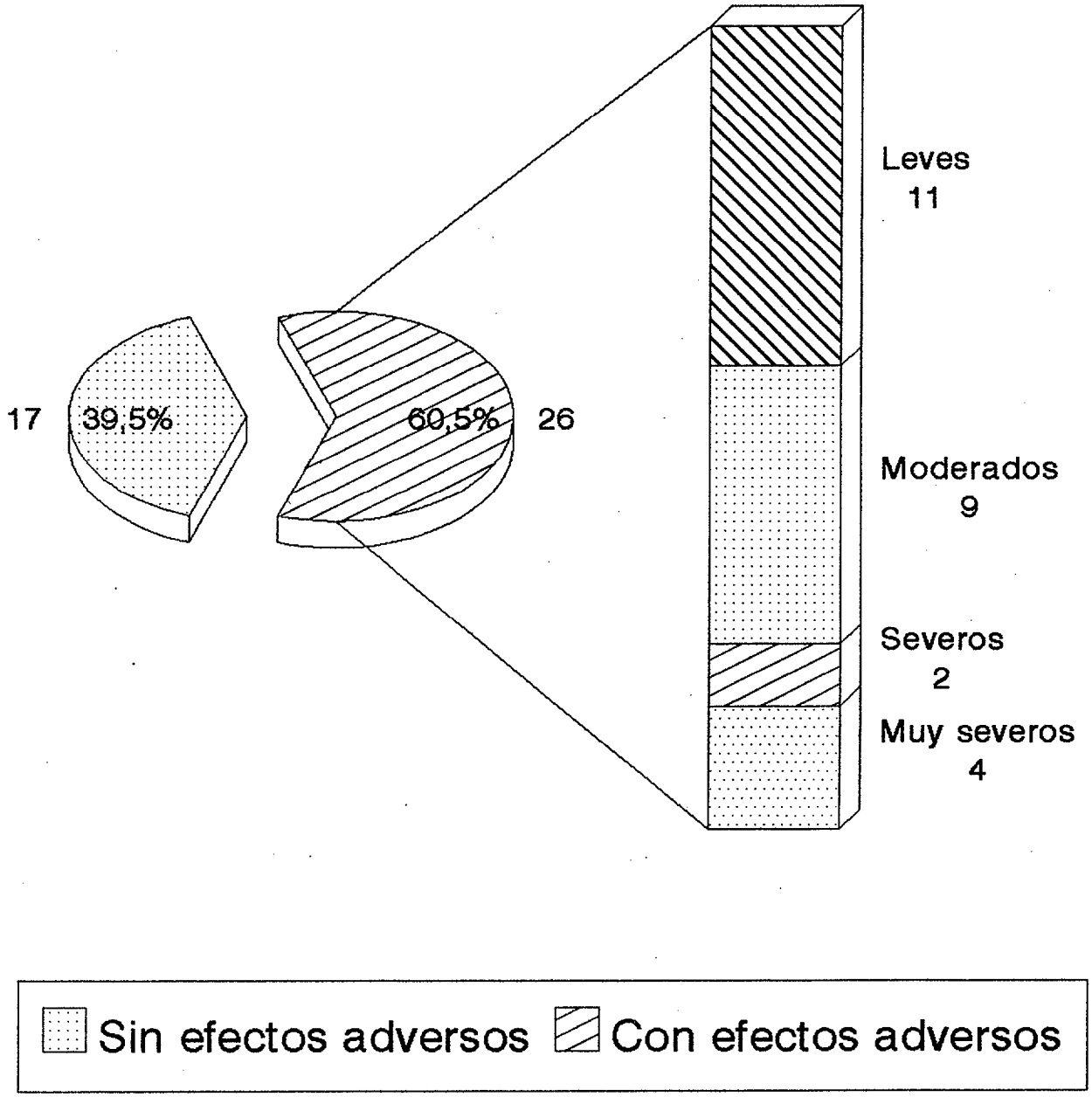
Las reacciones adversas debidas al IFN alfa que presentaron estos pacientes, evaluadas según la clasificación de la OMS, se observan en la tabla 30 y figura 15.

TABLA 30. EFECTOS ADVERSOS DEL IFN alfa.

EFECTOS SECUNDARIOS	casos	(%)
Ausencia de efectos secundarios	17	39.5
Leves	11	25.6
Moderados	9	44.2
Severos	2	4.7
Muy severos	4	9.3

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Efectos adversos del IFN alfa entre los pacientes del GRUPO I



© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Figura 15

B) ANALISIS COMPARATIVO

Se hizo un estudio comparativo entre los pacientes con **respuesta completa y no respuesta,** de acuerdo a lo descrito en material y métodos, según presentaran o no normalización de las transaminasas al final del tratamiento con IFN alfa.

B.1 ANALISIS UNIVARIABLE

2.8 DATOS DEMOGRAFICOS

2.8.1 SEXO

El número de mujeres fue superior al de varones entre los pacientes que respondieron al tratamiento con IFN alfa (tabla 31).

TABLA 31. RELACION ENTRE EL SEXO Y LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

SEXO	RC	NR	nivel de significación
VARON	0 (0%)	21 (100%)	p<0.05
MUJER	4 (18.2%)	18 (81.8%)	

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Sólo 4 mujeres (18.2% de ellas) respondieron al tratamiento con IFN alfa.

2.8.2 EDAD

Las edades medias de edad se muestran en la tabla 32.

TABLA 32. COMPARACION DE LA EDAD DE LOS PACIENTES TRATADOS CON IFN alfa DURANTE 6 MESES SEGUN SU RESPUESTA.

	RC	NR	nivel de significación
EDAD (m ± d.s.)	51 ± 13.2	51.9 ± 10.7	N. S.

Tampoco se encontraron diferencias significativas al estratificar a los pacientes por grupos de edades.

2.8.3 TIEMPO DE EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD

En el momento de iniciarse el tratamiento con IFN, el tiempo medio conocido de evolución de la enfermedad hepática crónica en los pacientes con RC fue de **95 ± 35.6 meses**, mientras que en los enfermos que no respondieron era de **50.1 ± 50.1 meses.**

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

2.9 ANTECEDENTES EPIDEMIOLOGICOS

Los antecedentes epidemiológicos según la respuesta terapéutica se exponen en la tabla 33.

TABLA 33. ANTECEDENTES EPIDEMIOLOGICOS Y SU RELACION CON LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON IFN alfa.

ANTECEDENTES EPIDEMIOLOGICOS	RC	NR	nivel de significación
ADVP	0 (0%)	0 (0%)	
TRANSFUSION SANGUINEA	4 (21%)	15 (79%)	N.S.
HOMOSEXUALIDAD	0 (0%)	1 (100%)	N.S.
ANTECEDENTE FAMILIAR HEPATITIS	2 (33.3%)	4 (66.7%)	N.S.
AUSENCIA DE ANTECEDENTES	0 (0%)	19 (100%)	N.S.

Sólo el 21% de los pacientes transfundidos y una tercera parte de los que presentaban antecedente familiar de hepatitis presentaron una respuesta completa.

Ninguno de los dos pacientes con antecedentes de consumo moderado o severo de alcohol respondió al tratamiento.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

2.10 MANIFESTACIONES CLINICAS

Los resultados de la anamnesis y la exploración física relacionados con la respuesta al tratamiento con IFN alfa se muestran en la tabla 34.

TABLA 34. MANIFESTACIONES CLINICAS Y RESPUESTA AL IFN alfa.

	RC	NR	nivel de significación
ASINTOMATICOS	4 (22.2%)	14 (77.8%)	N.S.
SINTOMATICOS	0 (0%)	25 (100%)	
Astenia	0 (0%)	23 (100%)	
Dolor hipocondrio dcho	0 (0%)	12 (100%)	
Anorexia	0 (0%)	6 (100%)	
Adelgazamiento	0 (0%)	1 (100%)	
SIGNOS CLINICOS			
Estigmas cutáneos	0 (0%)	10 (100%)	
Hepatomegalia	0 (0%)	23 (100%)	
Esplenomegalia	0 (0%)	1 (100%)	
Ausencia de alteraciones	4 (21%)	15 (79%)	N.S.

El 22% de los pacientes asintomáticos respondió al tratamiento, hecho que no ocurrió con ninguno de los pacientes sintomáticos o con presencia de signos clínicos en la exploración física.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

2.11 ALTERACIONES BIOQUIMICAS

Las alteraciones bioquímicas de los pacientes incluidos en el grupo I, según el grado de respuesta al tratamiento, se muestran en la tabla 35.

TABLA 35. ALTERACIONES ANALITICAS Y SU RELACION CON LA RESPUESTA AL IFN alfa.

	RC	NR	nivel de significación
PRUEBAS HEPATICAS	**m ± d.s.**	**m ± d.s.**	
Bilirrubina (mg/dl)	0.55 ± 0.13	0.73 ± 0.27	N.S.
ALT (UI/L)	93.5± 45.2	196.4 ± 123.2	N.S.
AST (UI/L)	58.5 ± 20.8	137 ± 91.3	p<0.05
Fosfatasa alcalina (UI/L)	164.5 ± 42.9	230.6 ± 51.1	p<0.05
GGT (UI/L)	43.7 ± 49.9	119.8 ± 101	N.S.
Proteínas Totales (g/dl)	7.57 ± 0.39	7.44 ± 0.68	N.S.
Albúmina (g/dl)	4.4 ± 0.21	4.35 ± 0.42	N.S.
Gammaglobulina (g/dl)	1.52 ± 0.3	1.46 ± 0.39	N.S.
Tiempo de protrombina (%)	96.2 ± 4.5	90.7 ± 12.5	N.S.
HEMOGRAMA	**m ± d.s.**	**m ± d.s.**	
Hemoglobina (g/dl)	13.9 ± 1.5	15.9 ± 1.1	N.S.
Leucocitos (nº total/mm^3)	6.8 ± 2.1	6.6 ± 2.3	N.S.
Plaquetas (nº total/mm^3)	234.5 ± 124.1	186.4 ± 124	N.S.

m: media; **d.s.:** desviación estándar

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Unas cifras plasmáticas menores de fosfatasa alcalina y AST se relacionaron con una mayor respuesta al IFN.

2.12 ALTERACIONES ANALITICAS ESPECIALES

TABLA 36. RELACION ENTRE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO Y LAS ALTERACIONES ANALITICAS ESPECIALES.

	RC	NR	nivel de significación
PRUEBAS ESPECIALES	**m ± d.s.**	**m ± d.s.**	
Ferritina (mg/dl)	63.2 ± 73.9	245.2 ± 236.2	N.S.
Sideremia (mg/dl)	86.7 ± 55.9	125.5 ± 40.2	N.S.
Alfa 1-antitripsina (mg/dl)	231.6 ± 10	261.3 ± 79.9	N.S.
Ceruloplasmina (mg/dl)	31.3 ± 4.5	32.36 ± 7.63	N.S.
Alfa-fetoproteína (ng/dl)	2.9 ± 0.67	28.8 ± 52.1	p<0.005
INMUNOGLOGULINAS	**m ± d.s.**	**m ± d.s.**	
IgG (mg/dl)	1962 ± 384.1	2060.3 ± 573.5	N.S.
IgA (mg/dl)	391.5 ± 116.9	339.3 ± 148.6	N.S.
IgM (mg/dl)	289.2 ± 165.2	266.3 ± 274.6	N.S.
COMPLEMENTO	**m ± d.s.**	**m ± d.s.**	
C3 (mg/dl)	76.1 ± 14	79.2 ± 17.8	N.S.
C4 (mg/dl)	24 ± 8.9	25.3 ± 12.1	N.S.

m: media; **d.s.:** desviación estándar

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Sólo 8 pacientes presentaban autoanticuerpos no organoespecíficos con títulos superiores a 1/80. En cinco casos se trataba de ANA y en tres de AMA. Cuatro pacientes presentaron positividad del Anti-HBc. En la tabla 37 vemos su relación con la respuesta terapéutica al IFN alfa.

TABLA 37.- RELACION ENTRE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO Y LA PRESENCIA DE AUTOANTICUERPOS NO ORGANOESPECIFICOS Y Anti-HBc

	RC	NR	nivel de significación
AUTOANTICUERPOS (Título >1/80)	c.p. / (%)	c.p. / (%)	
ANA	1 / (20%)	4 / (80%)	N.S.
ASMA	0 / (0%)	0 / (0%)	
AMA	0 / (0%)	3 / (100%)	N.S.
SEROLOGIA	c.p. / (%)	c.p. / (%)	
Anti-HBc	0 / (0%)	4 / (100%)	N.S.

c.p.: número de casos en los que el parámetro resulto patológico; %: frecuencia de casos patológicos.

Sólo un paciente (20%) de los que presentaban ANA a títulos superiores a 1/80 respondió al tratamiento con IFN alfa.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

2.13 ANATOMIA PATOLOGICA

Se practicó biopsia hepática a 36 pacientes (2 con respuesta completa y 34 no respondedores). Los diagnósticos histológicos aparecen en la tabla 38.

TABLA 38. DIAGNOSTICO HISTOLOGICO

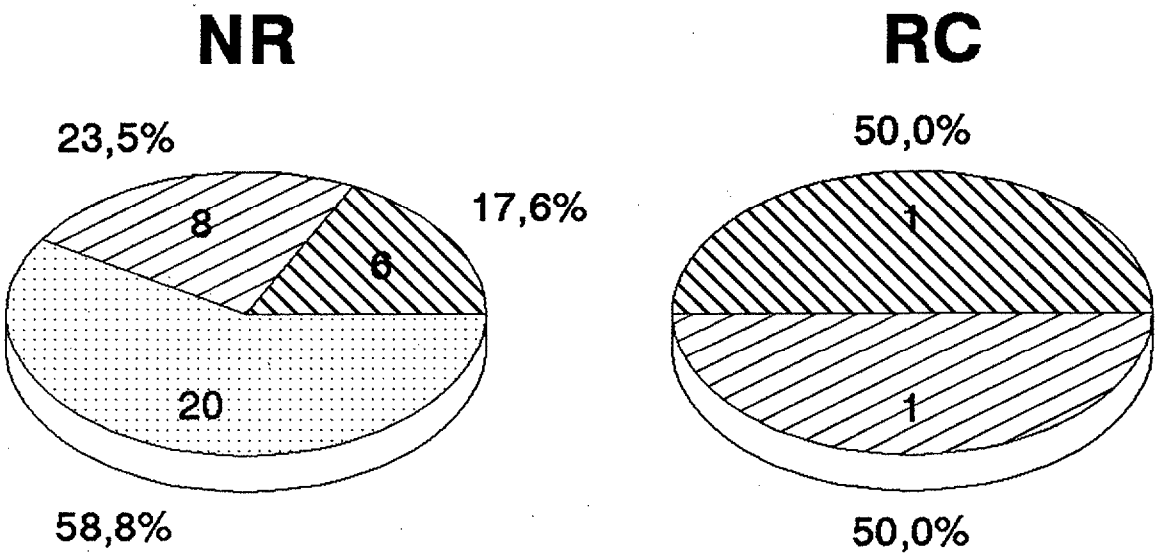
DIAGNOSTICO HISTOLOGICO	RC	NR
HEPATITIS CRONICA ACTIVA LEVE	1 (14.3%)	6 (85.7%)
HEPATITIS CRONICA ACTIVA MODERADA	1 (11.1%)	8 (88.9%)
HEPATITIS CRONICA ACTIVA SEVERA	0 (0%)	15 (100%)
CIRROSIS	0 (0%)	5 (100%)

Ningún paciente con cirrosis normalizó las cifras de ALT tras finalizar los 6 meses de tratamiento.

Las lesiones histológicas se agruparon según su pronóstico de acuerdo a lo descrito en la metodología, y se compararon los que tenían una RC con los de falta de respuesta (NR), como se observa en la figura 16.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Histología de los pacientes del GRUPO I según su respuesta al IFN alfa



No significativo

HCP y HCAL HCAM HCAS y Cirrosis

Figura 16

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

2.14 TRATAMIENTO CON IFN

2.14.1 TIPO DE IFN USADO

TABLA 39. TIPOS DE IFN alfa UTILIZADOS SEGUN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO.

	IFN-R 2-a	IFN-R 2-b	IFN-L	IFN-R + IFN-L
RC	2 (50%)	0 (0%)	2 (50%)	0 (0%)
NR	20 (51.3%)	4 (10.2%)	13 (33.3%)	2 (5.1%)
nivel de significación	N.S.			

IFN-R: IFN alfa recombinante; IFN-L: IFN alfa linfoblastoide; IFN-R + IFN-L: IFN alfa recombinante inicialmente, sustituido por IFN alfa linfoblastoide

A la mitad de los pacientes que presentaron una RC se les administró IFN alfa recombinante 2-a, y a la otra mitad IFN alfa linfoblastoide. En dos pacientes, y por recidiva de la enfermedad durante el tratamiento, el IFN alfa recombinante fue sustituido por IFN alfa linfoblastoide (natural), sin lograr una normalización de las transaminasas al finalizar el tratamiento.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

2.14.2 DOSIS EMPLEADA DE IFN

La dosis media mensual administrada se muestra en la tabla 40.

TABLA 40. DOSIS MENSUAL ADMINISTRADA DE IFN alfa.

DOSIS EMPLEADA	RC	NR	nivel de significación
< 40 MUI/mes	3 (13%)	20 (87%)	N.S.
40-80 MUI/mes	1 (5%)	19 (95%)	

Tres pacientes (13%) tratados con dosis inferiores a 40 MUI/mes presentaron RC, mientras que entre los pacientes con dosis superiores sólo 1 (5%) presentó dicha respuesta, no observándose diferencias significativas entre ambos grupos.

2.14.3 EFECTOS SECUNDARIOS DEL IFN

Las reacciones adversas debidas al IFN alfa que presentaron los pacientes, y evaluadas según la clasificación de la OMS, se observan en la tabla 41.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA 41. EFECTOS ADVERSOS Y RESPUESTA AL IFN alfa

EFECTOS SECUNDARIOS	RC	NR	nivel de significación
Ausencia de efectos secundarios	1 (25%)	16 (41%)	
Leves	0 (0%)	11 (28.2%)	
Moderados	3 (75%)	6 (15.4%)	N.S.
Severos	0 (0%)	2 (5.1%)	
Muy severos	0 (0%)	4 (10.3%)	

Solamente el 25% de los pacientes con RC al tratamiento con IFN alfa no presentó reacciones adversas al mismo, cifra que ascendió al 41% entre los pacientes no respondedores.

2.15 MONITORIZACION DEL TRATAMIENTO MEDIANTE LAS CIFRAS PLASMATICAS DE ALT.

La monitorización del tratamiento mediante las cifras plasmáticas de ALT mostró diferencias significativas entre los pacientes que respondieron al IFN y los que no lo hicieron (tablas 42 y 43). En la figura 17 se muestra la evolución según los tres tipos de respuesta que se observaron en estos pacientes.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA 42. EVOLUCION DE LAS CIFRAS DE ALT SEGUN LA RESPUESTA AL IFN alfa.

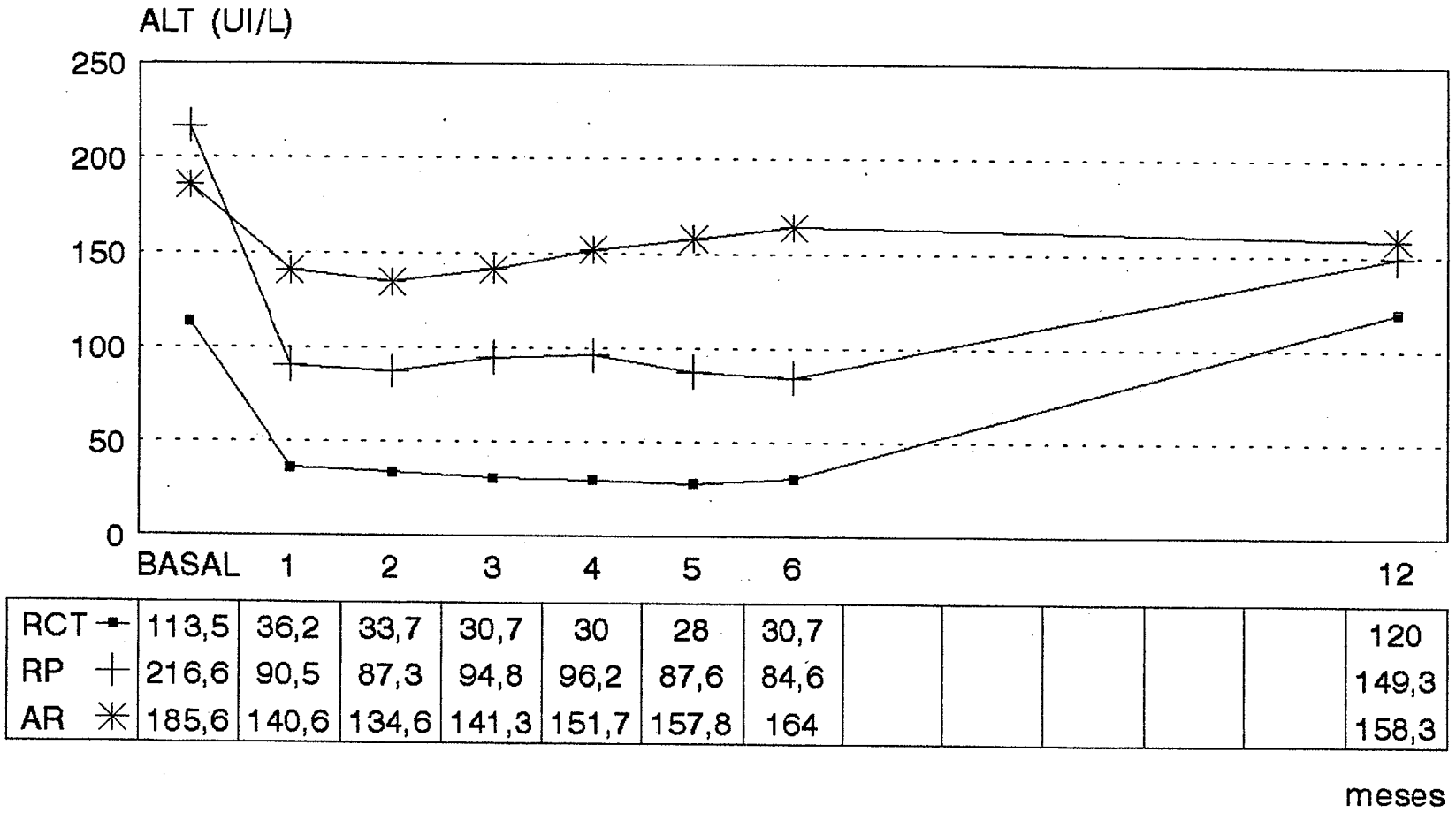
ALT (UI/L)	RC	NR	nivel de significación
	m ± d.s.	m ± d.s.	
Basal	113.5 ± 45.2	196.4 ± 123.2	N.S.
3 meses	30.7 ± 9.8	137.7 ± 82.2	p<0.05
6 meses	30.7 ± 11.3	151.8 ± 91.1	p<0.05
12 meses	120.1 ± 90.4	156.9 ± 83.3	N.S.

TABLA 43. PORCENTAJE DE PACIENTES CON ALT NORMAL SEGUN EL MES DE TRATAMIENTO

	MESES					
	1	2	3	4	5	6
RC	100%	100%	100%	100%	100%	100%
NR	7.6%	5.1%	5.1%	0%	0%	0%
nivel de significación	p<0.0005	p<0.0000	p<0.0000	p<0.0000	p<0.0000	p<0.0000

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Evolución de las cifras de ALT según la respuesta al IFN en los pacientes del GRUPO I



	BASAL	1	2	3	4	5	6						12
RCT	113,5	36,2	33,7	30,7	30	28	30,7						120
RP	216,6	90,5	87,3	94,8	96,2	87,6	84,6						149,3
AR	185,6	140,6	134,6	141,3	151,7	157,8	164						158,3

RCT: Respuesta completa transitoria; RP: Respuesta parcial; AR: Ausencia de respuesta

Figura 17

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

El 100% de los pacientes que presentó una RC al término de los 6 meses de tratamiento con IFN alfa había normalizado la cifra de ALT desde el primer mes de terapia. Sólo el 7.6% de los pacientes que no respondieron al finalizar los 6 meses normalizó los niveles de ALT durante el primer mes, disminuyendo progresivamente este porcentaje hasta el 0% durante el 4 mes.

De la aplicación del analisis univariable se deduce que los siguientes parámetros influyen en una **mayor respuesta al IFN alfa,** aunque no se pueden considerar como factores predictivos independientes. Dichos parámetros son:

1) Sexo femenino.

2) Unas cifras plasmáticas basales bajas de AST, fosfatasa alcalina y alfafetoproteína.

3) La normalización de la ALT a los tres meses de iniciado el tratamiento.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

B.2 ANALISIS MULTIVARIABLE

2.16 FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA COMPLETA AL TRATAMIENTO DURANTE 6 MESES CON IFN EN LA HEPATITIS CRONICA POR VIRUS C

Se aplicó un **modelo de regresión múltiple**, como ya se comentó en material y métodos, donde la variable dependiente es la **respuesta o no al IFN alfa**, para analizar en los pacientes con hepatitis crónica por VHC la influencia de las siguientes variables: edad, sexo, antecedente de consumo de alcohol, transfusión y ADVP, presencia de síntomas, hepatoesplenomegalia, duración de la enfermedad, valores basales de fosfatasa alcalina, hierro, ferritina, neutrófilos, plaquetas, ALT, GGT, albúmina, gammaglobulina y autoanticuerpos, cifra de ALT a los 3 meses de iniciado el tratamiento, diagnóstico histológico y dosis de IFN administrada.

En dicho modelo se han incluido e interrelacionado las variables analíticas que podrían influir en la respuesta al tratamiento. De todas las variables sólo una mostró valor predictivo. Los resultados se expresan en la tabla 44.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA 44. FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA COMPLETA AL TRATAMIENTO CON IFN alfa DURANTE 6 MESES.

VARIABLE	B	SE B	ESTADISTICO	N.SIG.
PLAQUETAS	-0.00239	5.214E-04	21.069	0.0003

B: parámetro de la variable; **SE B**: desviación típica de B; **N.SIG.**: nivel de significación

El coeficiente de determinación ajustado fue de 0.54141

La aplicación del modelo de regresión múltiple muestra los siguientes datos:

1) A mayor número de plaquetas existe una mayor probabilidad de respuesta al tratamiento.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

2.16.1 FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA COMPLETA AL IFN alfa EN PACIENTES CON AUSENCIA DE CIRROSIS HEPATICA Y TRATADOS DURANTE 6 MESES

Tras excluir a los pacientes que presentaban lesiones histológicas de cirrosis hepática, se realizó una nueva regresión múltiple, donde se incluyeron las mismas variables ya comentadas, siendo nuevamente la variable dependiente la respuesta al IFN alfa. Los resultados se muestran en la tabla 45.

TABLA 45. FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA COMPLETA AL TRATAMIENTO CON IFN alfa DURANTE 6 MESES, EN AUSENCIA DE CIRROSIS.

VARIABLE	B	SE B	ESTADISTICO	N.S.
PLAQUETAS	-0.00239	5.589E-04	18.407	0.0007

B: parámetro de la variable; **SE B**: desviación típica de B; **N.SIG.**: nivel de significación

El coeficiente de determinación ajustado fue 0.53714.

La aplicación del modelo de regresión múltiple muestra los siguientes datos:

1) A semejanza de la totalidad de los pacientes de este grupo, sólo el número de plaquetas se asocia a una mayor probabilidad de respuesta completa al IFN alfa.

2.16.2 FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA COMPLETA AL IFN alfa EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPATICA Y TRATADOS DURANTE 6 MESES

Se realizó un analisis mediante el modelo de regresión múltiple en los pacientes que presentaban cirrosis hepática, incluyendo las variables anteriormente comentadas, excepto el diagnóstico histológico, y utilizando la misma variable dependiente.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

En estos pacientes, no se encontró ningún factor predictivo de respuesta al IFN alfa tras 6 meses de tratamiento.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

3. RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS CRONICA POR VHC CON IFN DURANTE 12 MESES (GRUPO II)

A) ANALISIS DESCRIPTIVO

3.1 DATOS DEMOGRAFICOS

Ciento siete pacientes con hepatitis crónica por VHC completaron el tratamiento con IFN alfa durante 12 meses.

3.1.1-DISTRIBUCION POR SEXO

La distribución por sexo tuvo un predominio de varones (58.9%) en comparación a las mujeres (41.1%) (Tabla 46).

TABLA 46.-DISTRIBUCION POR SEXO

VARONES	MUJERES	TOTAL(n)
63 (58.9%)	44 (41.1%)	107

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

3.1.2-EDAD

La edad media era de **42.8 ± 11.8 años**, siendo el 72.9% menores de 50 años y el 27.1% mayores de dicha edad.

3.1.3-TIEMPO DE EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD

El tiempo medio conocido de evolución de la enfermedad hepática crónica fue de **51.2 ± 40.7 meses.**

3.2 ANTECEDENTES EPIDEMIOLOGICOS

Los antecedentes epidemiológicos de los pacientes se muestran en la tabla 47.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA 47. ANTECEDENTES EPIDEMIOLOGICOS

ANTECEDENTES EPIDEMIOLOGICOS	casos	(%)	n
ADVP	6	5.8	107
TRANSFUSION SANGUINEA	46	43.4	107
HOMOSEXUALIDAD	2	2.1	94
ANTECEDENTE FAMILIAR HEPATITIS	8	7.8	102
AUSENCIA DE ANTECEDENTES	51	47.6	107

n: número de pacientes en que se valoró el parámetro epidemiológico

La vía de transmisión, parenteral o no parenteral, se expone en la tabla 47.

TABLA 48. VIAS DE TRANSMISION

PARENTERAL	NO PARENTERAL	ESPORADICA
51 (47.6%)	10 (9.8%)	51 (47.6%)

El antecedente de ingesta de alcohol de forma moderada o severa estaba presente en 6 pacientes (5.6%) de los 107 incluidos en el GRUPO II.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

3.3 MANIFESTACIONES CLINICAS

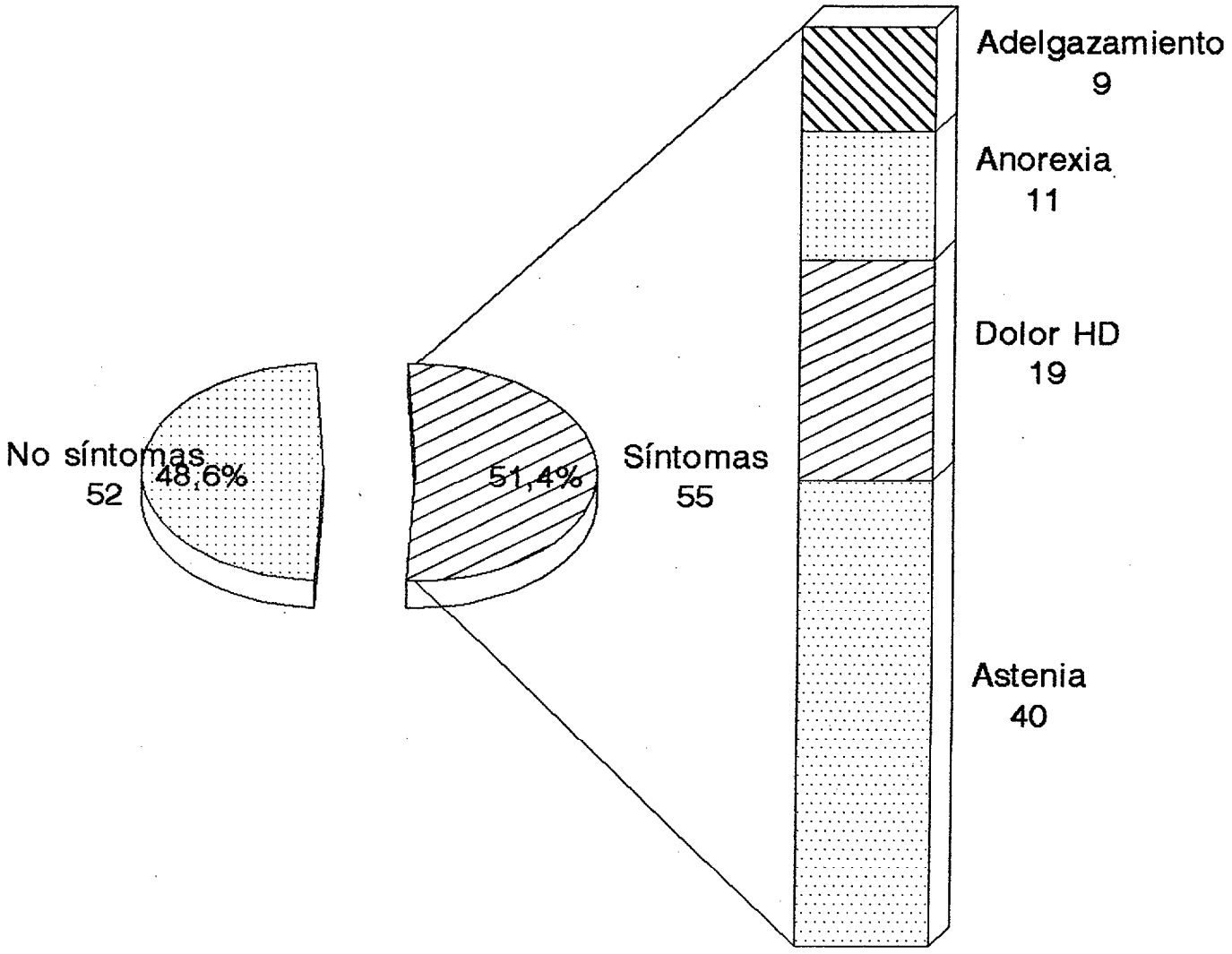
Casi la mitad de los pacientes se encontraban asintomáticos (figura 18). Las características más relevantes de la anamnesis y exploración física de los pacientes se detallan en la tabla 49.

TABLA 49. MANIFESTACIONES CLINICAS

	CASOS	(%)
ASINTOMATICOS	52	48.6
SINTOMATICOS	55	51.4
Astenia	40	37.4
Dolor hipocondrio dcho	19	17.7
Anorexia	11	10.3
Adelgazamiento	9	8.4
SIGNOS CLINICOS		
Estigmas cutáneos	15	14
Hepatomegalia	43	40.2
Esplenomegalia	11	10.3
Ausencia de alteraciones	60	56.1

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Manifestaciones clínicas de los pacientes del GRUPO II



© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Figura 18

3.4 ALTERACIONES BIOQUIMICAS

Las alteraciones bioquímicas basales de los pacientes incluidos en el grupo II se muestran en la tabla 50.

TABLA 50. ALTERACIONES ANALITICAS

PRUEBAS HEPATICAS	**m ± d.s.**
Bilirrubina (mg/dl)	0.69 ± 0.34
ALT (UI/L)	182.3 ± 101
AST (UI/L)	109.7 ± 69.6
Fosfatasa alcalina (UI/L)	199.8 ± 89.9
GGT (UI/L)	72.2 ± 84.5
Proteínas Totales (g/dl)	7.65 ± 0.63
Albúmina (g/dl)	4.54 ± 0.51
Gammaglobulina (g/dl)	1.61 ± 0.48
Tiempo de protrombina (%)	91.7 ± 11.7
HEMOGRAMA	**m ± d.s.**
Hemoglobina (g/dl)	14.8 ± 1.5
Leucocitos (nº total/mm^3)	6.5 ± 1.6
Plaquetas (nº total/mm^3)	203.4 ± 66.5

m: media; **d.s.:** desviación estándar

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

3.5 ALTERACIONES ANALITICAS ESPECIALES

TABLA 51. ALTERACIONES ANALITICAS ESPECIALES

PRUEBAS ESPECIALES	m ± d.s.
Ferritina (mg/dl)	188.9 ± 259
Sideremia (mg/dl)	115.8 ± 55.9
Alfa 1-antitripsina (mg/dl)	247.1 ± 46.4
Ceruloplasmina (mg/dl)	24.1 ± 15.9
Alfa-fetoproteína (ng/dl)	7.6 ± 17.2
INMUNOGLOGULINAS	**m ± d.s.**
IgG (mg/dl)	1982.1 ± 567.7
IgA (mg/dl)	323.7 ± 212.9
IgM (mg/dl)	255.1 ± 185.7
COMPLEMENTO	**m ± d.s.**
C3 (mg/dl)	82.7 ± 21.3
C4 (mg/dl)	25.5 ± 11.4
AUTOANTICUERPOS (Títulos > 1/80)	**n c.p. / (%)**
ANA	107 9 / (8.4%)
ASMA	107 1 / (0.9%)
AMA	102 0 / (0%)
SEROLOGIA	**n c.p. / (%)**
Anti-HBc	84 18 / (21.4%)

m: media; **d.s.**: desviación estándar; **n**: número de pacientes a los que se le realizó el parámetro analítico; **c.p.**: número de casos en los que el parámetro resulto patológico; **%**: frecuencia de casos patológicos.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

3.6 ANATOMIA PATOLOGICA

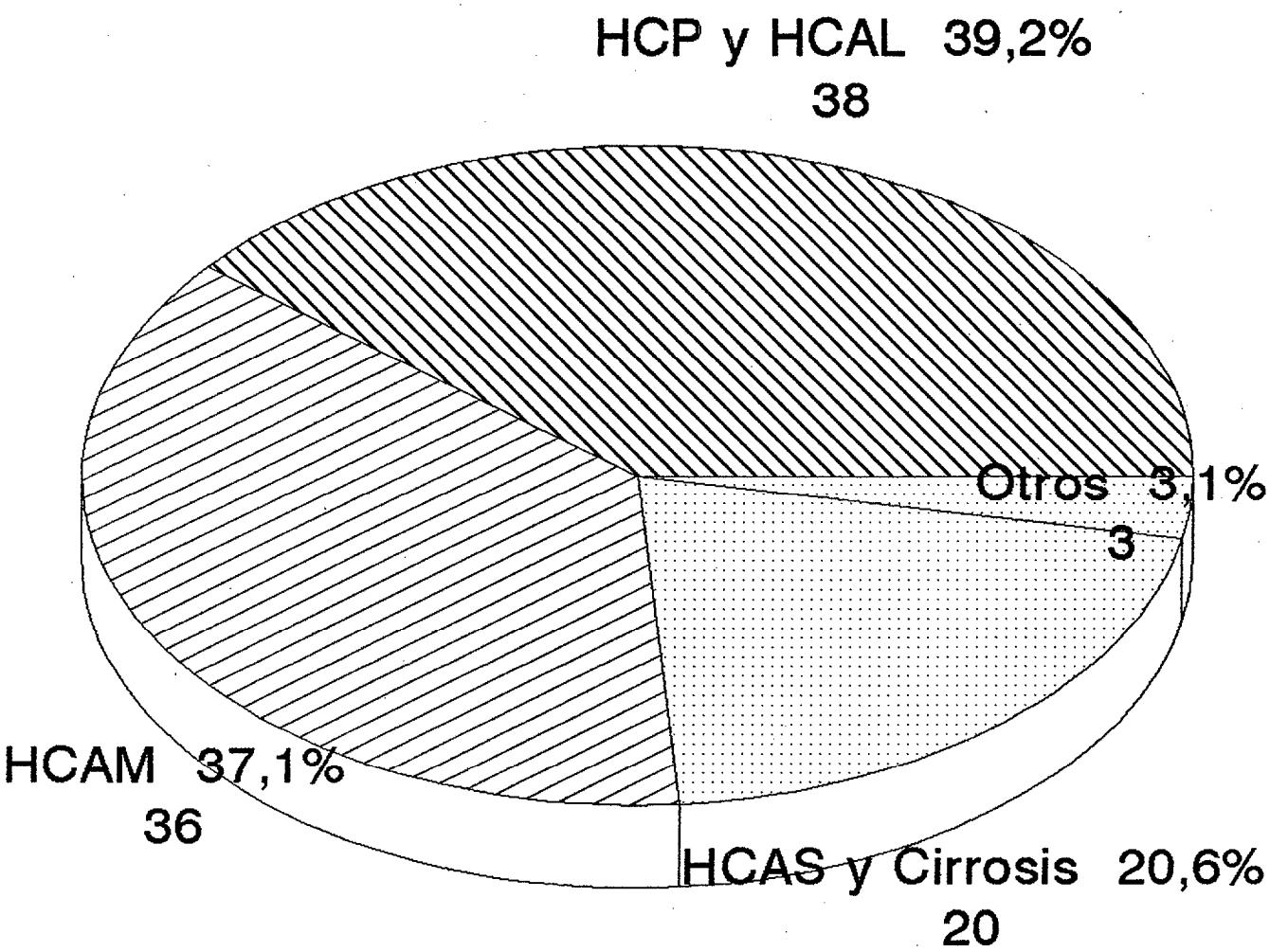
Se realizó biopsia hepática a 97 pacientes de los 107 incluidos en este grupo (90.65%). Los diagnósticos histológicos aparecen en la tabla 52, y agrupados en la figura 19. Las hepatitis crónicas activas moderada y leve fueron las lesiones hepáticas que se presentaron con mayor frecuencia.

TABLA 52. DIAGNOSTICO HISTOLOGICO

DIAGNOSTICO HISTOLOGICO	casos	(%)
ESTEATOSIS	1	1
HEPATITIS CRONICA PERSISTENTE	5	5.1
HEPATITIS CRONICA ACTIVA LEVE	33	34
HEPATITIS CRONICA ACTIVA MODERADA	36	37.1
HEPATITIS CRONICA ACTIVA SEVERA	14	14.4
HEPATITIS CRONICA LOBULILLAR	2	2.1
CIRROSIS	6	6.2

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Histología de los pacientes tratados durante 12 meses



© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Figura 19

3.7 TRATAMIENTO CON IFN

3.7.1 TIPO DE IFN USADO

TABLA 53. TIPOS DE IFN alfa UTILIZADOS.

TIPO DE IFN	casos	(%)
IFN alfa recombinante 2-a	43	46.2
IFN alfa recombinante 2-b	9	8.4
IFN alfa linfoblastoide	37	34.6
IFN alfa recombinante + linfoblastoide	18	16.8

El 16.8% de los pacientes presentó una respuesta al tratamiento con IFN alfa recombinante con recaida durante el mismo, por lo que fue sustituido por IFN alfa linfoblastoide.

3.7.2 DOSIS EMPLEADA DE IFN

La dosis empleada fue de 3-6 MUI/ 3 veces a la semana, ajustando la dosis según la respuesta o la aparición de efectos secundarios. A la hora de analizar los datos dividimos la dosis empleada en grupos según la dosis media administrada mensual (Tabla 54).

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA 54. DOSIS MENSUAL ADMINISTRADA DE IFN alfa.

DOSIS EMPLEADA	casos	(%)
< 40 MUI/mes	58	54.2
40-80 MUI/mes	49	45.8

3.7.3 RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON IFN alfa

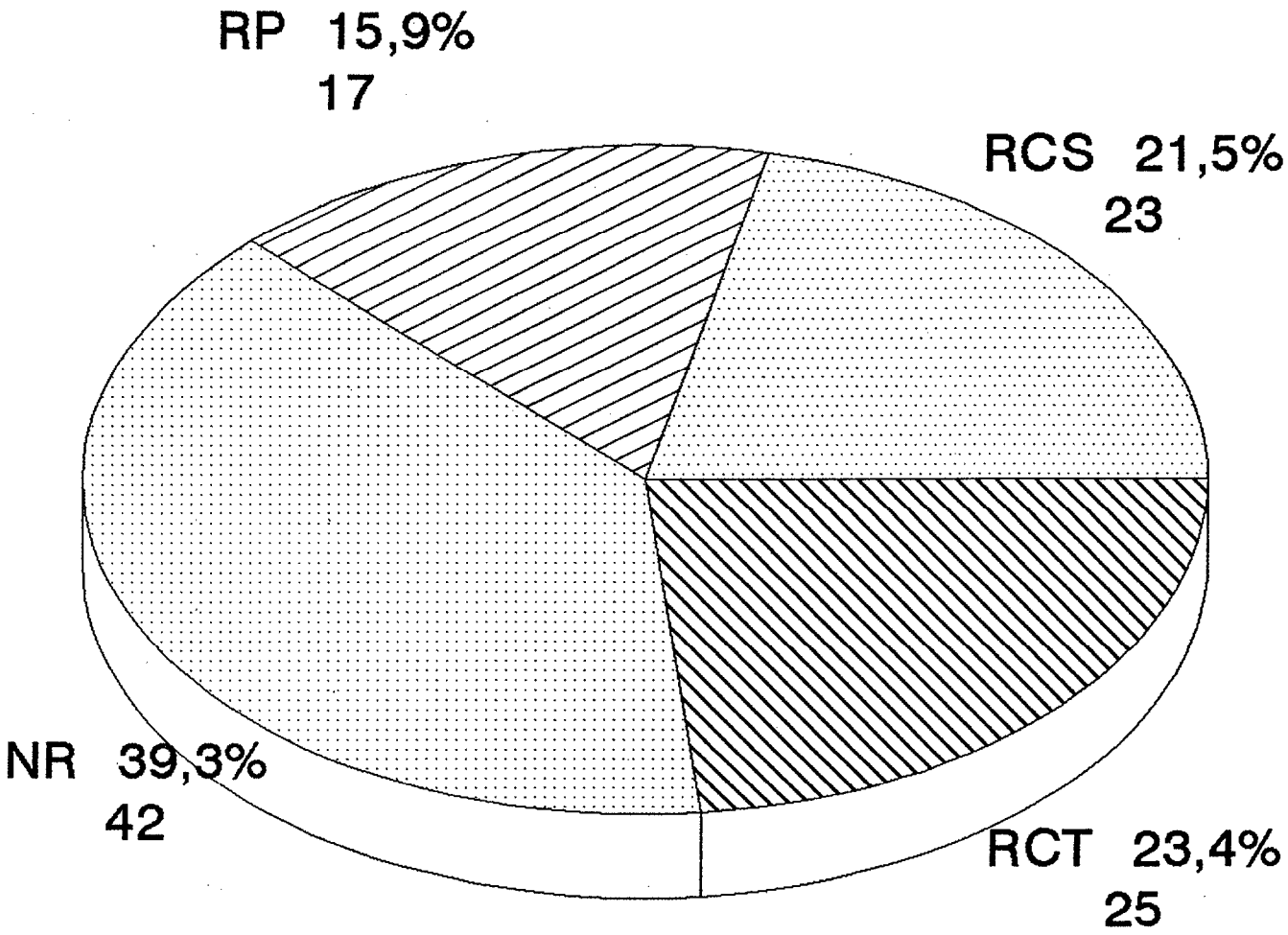
La respuesta al tratamiento con IFN alfa, tras un seguimiento de al menos 6 meses después de su finalización, se muestra en la tabla 55. El 44.9% tuvo una respuesta completa al término de los 12 meses de tratamiento, mientras que el 55.1% no normalizó las cifras plasmáticas de ALT (figura 20).

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA 55. RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON IFN alfa.

RESPUESTA	casos	(%)
Respuesta completa sostenida	23	21.5
Respuesta completa transitoria	25	23.4
Respuesta parcial	17	15.9
No respuesta	42	39.3

Respuesta al tratamiento con IFN alfa en los pacientes del GRUPO II



© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Figura 20

3.7.4 EFECTOS SECUNDARIOS DEL IFN

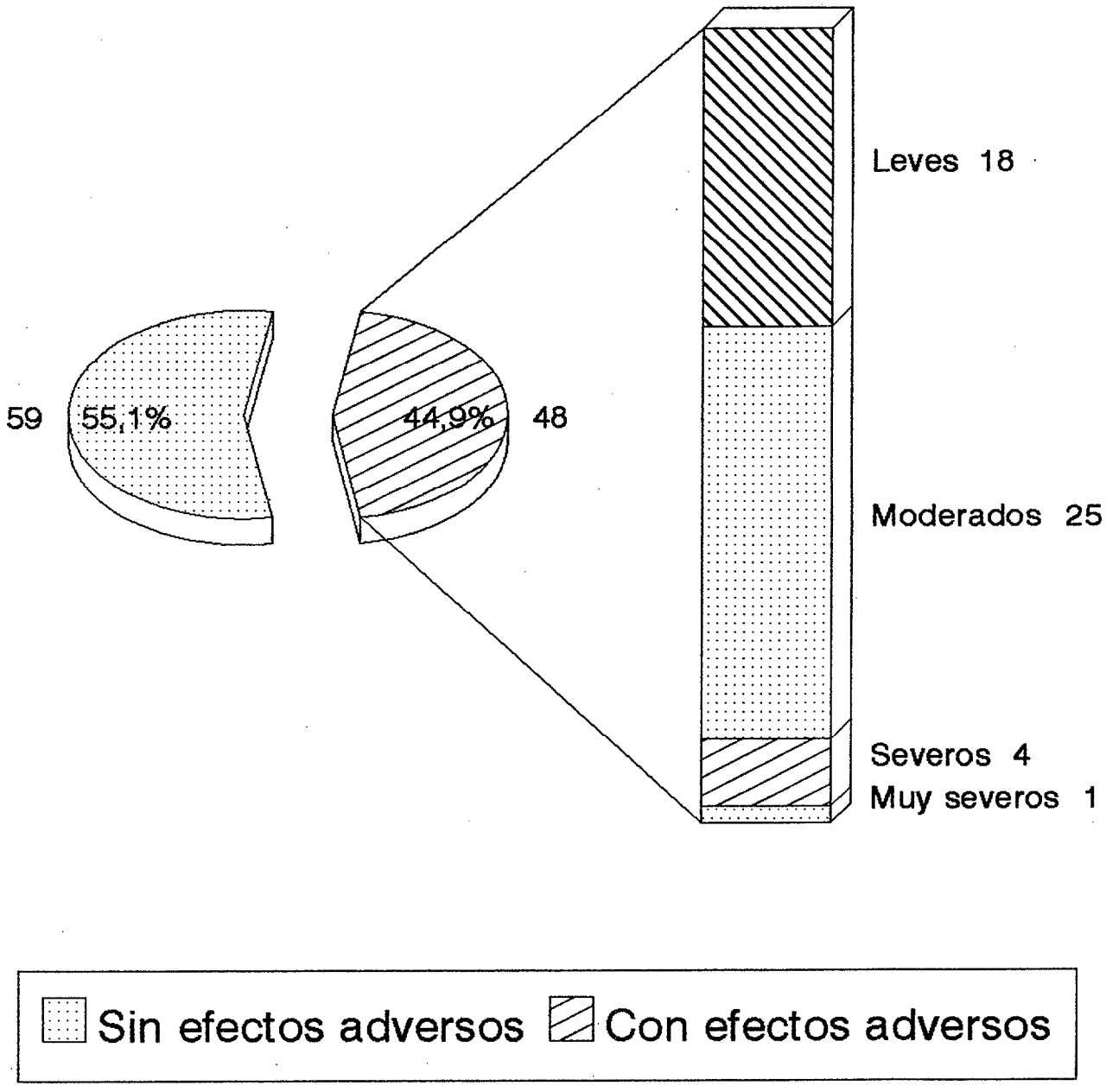
Las reacciones adversas debidas al IFN alfa que presentaron los pacientes de este grupo, y evaluadas según la clasificación de la OMS, se observan en la tabla 56 y la figura 21.

TABLA 56. EFECTOS ADVERSOS DEL IFN alfa.

EFECTOS SECUNDARIOS	casos	(%)
Ausencia de efectos secundarios	59	55.1
Leves	18	16.8
Moderados	25	23.4
Severos	4	5.7
Muy severos	1	0.9

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Efectos adversos del IFN alfa entre los pacientes del GRUPO II



© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Figura 21

B) ANALISIS COMPARATIVO

Se hizo un estudio comparativo entre los pacientes con **respuesta completa y no respuesta**, de acuerdo a lo descrito en material y métodos, según presentaran o no normalización de las transaminasas al final del tratamiento con IFN alfa.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

B.1 ANALISIS UNIVARIABLE

3.8 DATOS DEMOGRAFICOS

3.8.1 SEXO

El 47.6% de los varones tuvo una RC, hecho que ocurrió en el 40.9% de las mujeres. No se encontraron diferencias entre el sexo de los pacientes que respondieron y los que no lo hicieron (tabla 57).

TABLA 57. RELACION ENTRE EL SEXO Y LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

SEXO	RC	NR	nivel de significación
VARON	30 (47.6%)	33 (52.4%)	N.S.
MUJER	18 (40.9%)	26 (58.1%)	

3.8.2 EDAD

Las edades medias de ambos grupos se muestran en la tabla 58.

TABLA 58. COMPARACION DE LA EDAD DE LOS PACIENTES TRATADOS CON IFN alfa DURANTE 1 AÑO SEGUN SU RESPUESTA.

	RC	NR	nivel de significación
EDAD (m ± d.s.)	41.8 ± 11.8	43.6 ± 11.8	N. S.

Tampoco se encontraron diferencias significativas al estratificar a los pacientes por grupos de edades.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

3.8.3-TIEMPO DE EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD

En el momento de iniciarse el tratamiento con IFN, el tiempo medio conocido de evolución de la enfermedad hepática crónica en los pacientes con RC fue de **52.8 ± 36.8 meses**, mientras que en los enfermos que no respondieron era de **49.9 ± 44.1 meses.** Esta diferencia no es significativa.

3.9 ANTECEDENTES EPIDEMIOLOGICOS

Los antecedentes epidemiológicos según la respuesta terapéutica se exponen en la tabla 59.

TABLA 59. ANTECEDENTES EPIDEMIOLOGICOS Y SU RELACION CON LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON IFN alfa.

ANTECEDENTES EPIDEMIOLOGICOS	RC	NR	nivel de significación
ADVP	3 (50%)	3 (50%)	N.S.
TRANSFUSION SANGUINEA	17 (36.9%)	29 (63.1%)	N.S.
HOMOSEXUALIDAD	1 (50%)	1 (50%)	N.S.
ANTECEDENTE FAMILIAR HEPATITIS	3 (37.5%)	5 (62.5%)	N.S.
AUSENCIA DE ANTECEDENTES	26 (51%)	25 (49%)	N.S.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

La mitad de los pacientes con antecedentes de ADVP u homosexualidad presentaron una RC al tratamiento con IFN. Entre los que habían recibido transfusión sanguinea, esto ocurrió en el 36.9%.

De los 6 pacientes con antecedente de consumo moderado o severo de alcohol, una tercera parte (33.3%) respondió al tratamiento, mientras que el 66.7% no lo hizo.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

3.10 MANIFESTACIONES CLINICAS

Los resultados de la anamnesis y la exploración física relacionados con la respuesta al tratamiento con IFN alfa se muestran en la tabla 60.

TABLA 60. MANIFESTACIONES CLINICAS Y RESPUESTA AL IFN alfa.

	RC	NR	nivel de significación
ASINTOMATICOS	23 (44.2%)	29 (55.8%)	N.S.
SINTOMATICOS	25 (45.5%)	30 (54.5%)	N.S.
Astenia	16 (41%)	23 (59%)	N.S.
Dolor hipocondrio dcho	9 (47.4%)	10 (52.6%)	N.S.
Anorexia	2 (18.2%)	9 (81.8%)	N.S.
Adelgazamiento	2 (22.2%)	7 (77.8%)	N.S.
SIGNOS CLINICOS			
Estigmas cutáneos	6 (40%)	9 (60%)	N.S.
Hepatomegalia	20 (46.5%)	23 (53.5%)	N.S.
Esplenomegalia	3 (27.3%)	8 (72.7%)	N.S.
Ausencia de alteraciones	26 (43.3%)	34 (56.7%)	N.S.

No se encontró diferencia significativa en cuanto a los síntomas o signos clínicos que presentaban los pacientes de ambos grupos. Casi la mitad de los pacientes asintomáticos (44.2%) y de los pacientes sin signos clínicos (43.3%) normalizaron las cifras plasmáticas de ALT al finalizar los 12 meses de tratamiento con IFN.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

3.11 ALTERACIONES BIOQUIMICAS

Las alteraciones bioquímicas de los pacientes incluidos en el grupo II, según el grado de respuesta al tratamiento se muestran en la tabla 61.

TABLA 61. ALTERACIONES ANALITICAS Y SU RELACION CON LA RESPUESTA AL IFN alfa.

	RC	NR	nivel de significación
PRUEBAS HEPATICAS	**m ± d.s.**	**m ± d.s.**	
Bilirrubina (mg/dl)	0.72 ± 0.34	0.67 ± 0.34	N.S.
ALT (UI/L)	185 ± 101.8	180.1 ± 101	N.S.
AST (UI/L)	111.6 ± 75.2	108.1 ± 65.4	N.S.
Fosfatasa alcalina (UI/L)	179.6 ± 51.4	216 ± 109.1	$p<0.05$
GGT (UI/L)	59.9 ± 45.9	81.5 ± 104	N.S.
Proteínas Totales (g/dl)	7.56 ± 0.67	7.73 ± 0.58	N.S.
Albúmina (g/dl)	4.56 ± 0.62	4.53 ± 0.4	N.S.
Gammaglobulina (g/dl)	1.6 ± 0.6	1.61 ± 0.4	N.S.
Tiempo de protrombina (%)	93.5 ± 10.7	90.4 ± 12.4	N.S.
HEMOGRAMA	**m ± d.s.**	**m ± d.s.**	
Hemoglobina (g/dl)	14.6 ± 1.6	15.02 ± 1.3	N.S.
Leucocitos (nº total/mm^3)	6.6 ± 1.8	6.4 ± 1.5	N.S.
Plaquetas (nº total/mm^3)	209.9 ± 54.2	198.3 ± 75.4	N.S.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Unas cifras plasmáticas bajas de fosfatasa alcalina se relacionan con una mayor respuesta al IFN alfa.

3.12 ALTERACIONES ANALITICAS ESPECIALES

TABLA 62. RELACION ENTRE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO Y LAS ALTERACIONES ANALITICAS ESPECIALES.

	RC	NR	nivel de significación
PRUEBAS ESPECIALES	**m ± d.s.**	**m ± d.s.**	
Ferritina (mg/dl)	130.8 ± 144.3	236.4 ± 318.2	p<0.05
Sideremia (mg/dl)	110.7 ± 52.9	119.8 ± 55.9	N.S.
Alfa 1-antitripsina (mg/dl)	236.4 ± 34.3	255.7 ± 53.2	N.S.
Ceruloplasmina (mg/dl)	32.93 ± 8.8	33.97 ± 7.6	N.S.
Alfa-fetoproteína (ng/dl)	4.53 ± 2.9	10.23 ± 22.9	N.S.
INMUNOGLOGULINAS	**m ± d.s.**	**m ± d.s.**	
IgG (mg/dl)	2022.8 ± 667.7	1952.8 ± 487.7	N.S.
IgA (mg/dl)	343.3 ± 208.8	309.3 ± 216.8	N.S.
IgM (mg/dl)	256.6 ± 205.5	255.5 ± 172.6	N.S.
COMPLEMENTO	**m ± d.s.**	**m ± d.s.**	
C3 (mg/dl)	89.7 ± 22.6	76.9 ± 18.5	p<0.05
C4 (mg/dl)	28.5 ± 11.1	23.07 ± 11.2	p<0.05

m: media; d.s.: desviación estándar.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Encontramos relación entre una mayor probabilidad de respuesta al IFN alfa y unas cifras plasmáticas menores de ferritina y mayores de complemento.

Presentaron autoanticuerpos con títulos superiores a 1/80 diez pacientes. Por otra parte, 18 pacientes tuvieron Anti-HBc positivo (tabla 63).

TABLA 63.- RELACION ENTRE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO Y LA PRESENCIA DE AUTOANTICUERPOS NO ORGANOESPECIFICOS Y Anti-HBc

	RC	NR	nivel de significación
AUTOANTICUERPOS (Título >1/80)	c.p. / (%)	c.p. / (%)	
ANA	4 / (44.4%)	5 / (55.6%)	N.S.
ASMA	1 / (100%)	0 / (0%)	N.S.
AMA	0 / (0%)	0 / (0%)	
SEROLOGIA	c.p. / (%)	c.p. / (%)	
Anti-HBc	10 / (55.6%)	8 / (44.4%)	N.S.

c.p.: número de casos en los que el parámetro resulto patológico; **%:** frecuencia de casos patológicos.

De los pacientes que presentaron ANA con títulos basales superiores a 1/80, 4 (44.4%) presentaron una RC, mientras que 5 (55.6%) no lo hicieron. Sólo un paciente tenía ASMA a títulos superiores a 1/80 y normalizó las cifras de

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

transaminasas durante el tratamiento con IFN.

3.13 ANATOMIA PATOLOGICA

Se realizó biopsia hepática a 45 pacientes (93.7%) con RC, y 52 (88.1%) con NR. Los diagnósticos histológicos aparecen en la tabla 64.

TABLA 64. DIAGNOSTICO HISTOLOGICO

DIAGNOSTICO HISTOLOGICO	RC	NR
ESTEATOSIS	0 (0%)	1 (100%)
HEPATITIS CRONICA PERSISTENTE	1 (20%)	4 (80%)
HEPATITIS CRONICA ACTIVA LEVE	19 (57.6%)	14 (42.4%)
HEPATITIS CRONICA ACTIVA MODERADA	19 (52.7%)	17 (47.2%)
HEPATITIS CRONICA ACTIVA SEVERA	3 (21.4%)	11 (78.6%)
HEPATITIS CRONICA LOBULILLAR	1 (50%)	1 (50%)
CIRROSIS	2 (33.3%)	4 (66.7%)

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

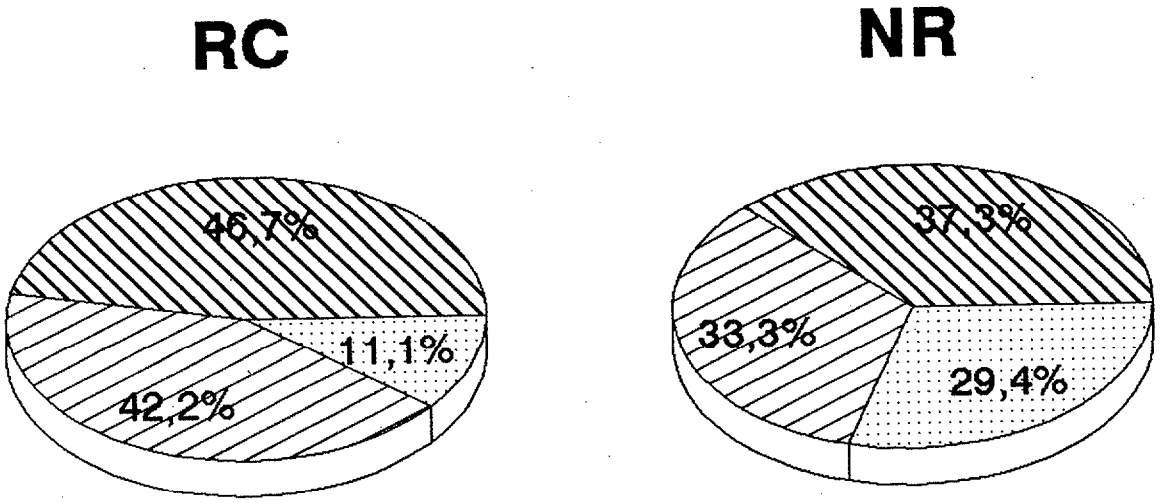
Entre los pacientes que presentaron una hepatitis crónica activa leve o moderada en la biopsia hepática, el porcentaje de respuesta al IFN fue superior al 50% (57.6% y 52.7% respectivamente); mientras que en los que presentaron hepatitis crónica activa severa o cirrosis, dicho porcentaje fue inferior al 35% (21.4% y 33.3% respectivamente).

De los 2 pacientes (33.3%) con cirrosis que respondieron al tratamiento, sólo 1 permaneció con los valores de transaminasas dentro de los límites normales tras el periodo de seguimiento, mientras que el otro paciente presentó una respuesta completa transitoria.

Las lesiones histológicas se agruparon según su pronóstico y se compararon entre los pacientes con RC y NR (figura 22). Existe una mayor respuesta en aquellos pacientes con menor grado de daño histológico.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Histología de los pacientes del GRUPO II según su respuesta al IFN alfa



$p<0.05$

HCP, HCAL y HC lobulillar | HCAM | HCAS y Cirrosis

Figura 22

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

3.14 TRATAMIENTO CON IFN

3.14.1 TIPO DE IFN USADO

TABLA 65. TIPOS DE IFN alfa UTILIZADOS SEGUN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO.

	IFN-R 2-a	IFN-R 2-b	IFN-L	IFN-R + IFN-L
RC	21 (43.7%)	4 (8.3%)	18 (37.5%)	5 (10.4%)
NR	22 (37.3%)	5 (8.5%)	19 (32.2%)	13 (22%)
nivel de significación	N.S.			

IFN-R: IFN alfa recombinante; **IFN-L**: IFN alfa linfoblastoide; **IFN-R + IFN-L**: IFN alfa recombinante inicialmente, sustituido por IFN alfa linfoblastoide

El 49% de los pacientes con RC fue tratado con IFN alfa recombinante (43.7% con IFN alfa recombinante 2-a y el 8.3% con el 2-b), el 37.5% con IFN alfa linfoblastoide, y el 10.4% fueron tratados con ambos tipos de IFN por recaida de la enfermedad durante el tratamiento con IFN alfa recombinante.

3.14.2 DOSIS EMPLEADA DE IFN

La dosis media administrada mensual se muestra en la tabla 66.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA 66. DOSIS MENSUAL ADMINISTRADA DE IFN alfa.

DOSIS EMPLEADA	RC	NR	nivel de significación
< 40 MUI/mes	28 (48.3%)	30 (51.7%)	N.S.
40-80 MUI/mes	20 (40.8%)	29 (59.2%)	

El 48.3% de los pacientes tratados con dosis <40 MUI/mes y el 40.8% con dosis superiores normalizaron las transaminasas al finalizar el tratamiento, no siendo esta diferencia significativa.

3.14.3 EFECTOS SECUNDARIOS DEL IFN

Las reacciones adversas debidas al IFN alfa que presentaron los pacientes, y evaluadas según la clasificación de la OMS, se observan en la tabla 67.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA 67. EFECTOS ADVERSOS Y RESPUESTA AL IFN alfa

EFECTOS SECUNDARIOS	RC	NR	nivel de significación
Ausencia de efectos secundarios	25 (42.4%)	34 (57.6%)	
Leves	8 (44.4%)	10 (55.6%)	
Moderados	14 (56%)	11 (44%)	N.S.
Severos	1 (25%)	3 (75%)	
Muy severos	0 (0%)	1 (100%)	

De los pacientes que no presentaron efectos secundarios, el 42.4% respondió al tratamiento, mientras que el 57.6% no lo hizo.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

3.15 MONITORIZACION DEL TRATAMIENTO MEDIANTE LAS CIFRAS PLASMATICAS DE ALT.

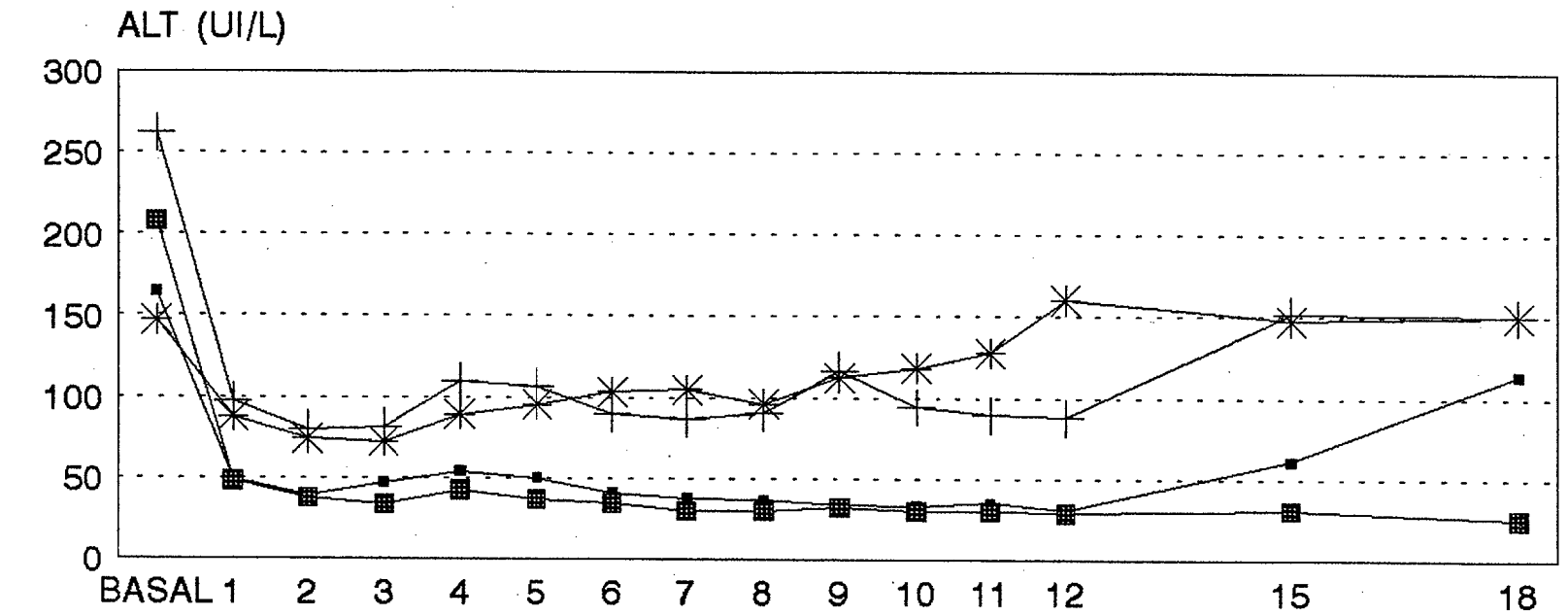
La monitorización del tratamiento mediante las cifras plasmáticas de ALT mostró diferencias significativas entre los pacientes que respondieron al IFN y los que no lo hicieron (tabla 68 y 69). En la figura 23 se muestra la evolución según los cuatro tipos de respuesta posibles al tratamiento.

TABLA 68. EVOLUCION DE LAS CIFRAS DE ALT SEGUN LA RESPUESTA AL IFN alfa.

ALT (UI/L)	RC	NR	nivel de significación
	m ± d.s.	m ± d.s.	
Basal	185 ± 101.8	180.1 ± 101	N.S.
3 meses	41.04 ± 36.3	75.05 ± 54.8	p<0.0005
6 meses	37.8 ± 25.3	99.3 ± 72.3	p<0.00005
12 meses	34.7 ± 26.9	139.3 ± 124	p<0.00005
18 meses	71.3 ± 65.1	150.2 ± 82.4	p<0.00005

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Evolución de las cifras de ALT según la respuesta al IFN en los pacientes del GRUPO II



	BASAL	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12			15			18
RCS	207,6	48	37,5	33,8	42,5	36,9	34,4	29,8	29,7	32,1	30,1	29,9	28,8			30,6			24,9
RCT	164,3	49,3	39	46,9	53,8	49,9	40,9	37,5	36,6	33,9	32,9	34,9	30,6			61,2			113,9
RP	261,9	97,2	79,9	81,4	109,6	106,5	89,9	86,7	90,8	116,6	94,2	89,4	87,9			151,5			150,2
AR	147,1	87,7	74,1	72,4	89,3	95,2	103,1	104,9	96	112,6	118,3	127,9	160,2			147,9			150,2

meses

RCS: Respuesta completa sostenida; RCT: Respuesta completa transitoria
RP: Respuesta parcial; AR: Ausencia de Respuesta

Figura 23

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA 69. PORCENTAJE DE PACIENTES CON ALT NORMAL SEGUN EL MES DE TRATAMIENTO

	MESES					
	1	2	3	4	5	6
RC	58.3%	72.9%	75%	75%	72.9%	78.6%
NR	22%	28.8%	33.9%	20.3%	15.3%	15.3%
nivel de significación	p<0.005	p<0.0005	p<0.0005	p<0.0000	p<0.0000	p<0.0000
	MESES					
	7	8	9	10	11	12
RC	87.5%	89.6%	87.5%	95.8%	100%	100%
NR	15.3%	6.8%	3.4%	1.7%	0%	0%
nivel de significación	p<0.0000	p<0.0000	p<0.0000	p<0.0000	p<0.0000	p<0.0000

Entre los pacientes que presentaron tras los 12 meses de tratamiento una RC, el 58.3% normalizó las cifras de ALT durante el primer mes, lo cual sólo ocurrió en el 22% de los no respondedores. Estas cifras fueron aumentando progresivamente hasta el tercer mes (75% entre los pacientes con RC y 33.9% en los pacientes sin respuesta). A partir del quinto mes se observa un aumento progresivo del porcentaje de pacientes que presentaban cifras plasmáticas de

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

ALT normales entre los pacientes que respondieron al IFN alfa, mientras que dicho porcentaje disminuyó entre los que no respondieron.

Sólo un paciente que presentó al final del estudio una RCS no había normalizado la ALT a los tres meses de haberse iniciado el tratamiento, mientras que los restantes 22 enfermos que tuvieron una respuesta sostenida si la habían normalizado.

De la aplicación del analisis univariable se obtiene que los siguientes parámetros influyen en una **mayor respuesta al IFN alfa**, aunque no se pueden considerar factores predictivos independientes. Dichos parámetros son:

1) Unas cifras plasmáticas menores de fosfatasa alcalina y ferritina.

2) Un menor grado de lesión histológica en la biopsia hepática.

3) La normalización de la ALT entre los dos y tres meses de iniciado el tratamiento. Este último es el factor asociado con mayor fuerza.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

B.2 ANALISIS MULTIVARIABLE

3.16 FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA COMPLETA EN EL TRATAMIENTO DURANTE 12 MESES CON IFN DE LA HEPATITIS CRONICA POR VIRUS C

Para analizar en los pacientes con hepatitis crónica por VHC la influencia de las siguientes variables: edad, sexo, antecedente de consumo de alcohol, transfusión y ADVP, presencia de síntomas, hepatoesplenomegalia, duración de la enfermedad, valores basales de fosfatasa alcalina, hierro, ferritina, neutrófilos, plaquetas, ALT, GGT, albúmina, gammaglobulina y autoanticuerpos, cifra de ALT a los 3 meses de iniciado el tratamiento, diagnóstico histológico y dosis de IFN administrada, se ha aplicado, como ya se comentó en material y métodos, un **modelo de regresión múltiple** donde la variable dependiente es **la respuesta o no al IFN alfa**.

En dicho modelo se han incluido e interrelacionado las variables analíticas que podrían influir en la respuesta al tratamiento. De todas las variables sólo tres mostraron valor predictivo. Los resultados se expresan en la tabla 70.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA 70. FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA COMPLETA AL TRATAMIENTO CON IFN alfa DURANTE 12 MESES.

VARIABLES	B	SE B	ESTADISTICO	N.SIG.
ALT a los 3 m.	0.00381	0.001281	8.862	0.0050
FA	0.00139	5.537E-04	6.336	0.0162
HISTOLOGIA	0.41818	0.167780	6.212	0.0170

B: parámetro de la variable; **SE B**: desviación típica de B; **N.SIG.**: nivel de significación

El coeficiente de correlación ajustado fue de 0.36776.

La aplicación del modelo de regresión múltiple muestra los siguientes datos:

1) La normalización de las cifras plasmáticas de ALT a los tres meses de iniciado el tratamiento es el factor predictivo de mayor fuerza encontrado en nuestros pacientes.

2) A mayor nivel plasmático de fosfatasa alcalina existe una menor probabilidad de respuesta al tratamiento. No obstante, la media de los valores de fosfatasa alcalina, tanto en los pacientes que respondieron como en los que no lo hicieron, se encontraba dentro de los límites normales.

3) La ausencia de cirrosis y hepatitis crónica activa severa en los hallazgos histológicos implica una mayor probabilidad de respuesta al IFN alfa.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

3.16.1 FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA COMPLETA AL IFN alfa EN PACIENTES CON AUSENCIA DE CIRROSIS HEPATICA Y TRATADOS DURANTE 12 MESES

Tras excluir a los pacientes que presentaban lesiones histológicas de cirrosis hepática, se realizó una nueva regresión múltiple, donde se incluyeron las mismas variables ya comentadas, siendo nuevamente la variable dependiente la respuesta al IFN alfa. Los resultados se muestran en la tabla 71.

TABLA 71. FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA COMPLETA AL TRATAMIENTO CON IFN alfa DURANTE 12 MESES, EN AUSENCIA DE CIRROSIS.

VARIABLES	B	SE B	ESTADISTICO	N.SIG.
ALT a los 3 m.	0.00658	0.001361	23.379	0.0000
FA	0.00156	04.881E-04	10.269	0.0030
HISTOLOGIA	0.38564	0.149170	6.684	0.0143

B: parámetro de la variable; **SE B**: desviación típica de B; **N.SIG.**: nivel de significación

El coeficiente de correlación ajustado fue de 0.51180

La aplicación del modelo de regresión múltiple muestra los siguientes datos:

1) La normalización de las cifras plasmáticas de ALT a los tres meses de iniciado el tratamiento continúa siendo el factor predictivo de más importante.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

2) Igualmente, a mayor nivel plasmático de fosfatasa alcalina existe una menor probabilidad de respuesta al tratamiento.

3) A menor grado de lesión hepática existe una mayor probabilidad de respuesta al IFN alfa.

3.16.2 FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA COMPLETA AL IFN alfa EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPATICA Y TRATADOS DURANTE 12 MESES

Se realizó un analisis mediante el modelo de regresión múltiple en los pacientes que presentaban cirrosis hepática, incluyendo las variables anteriormente comentadas, excepto el diagnóstico histológico, y utilizando la misma variable dependiente.

En estos pacientes, no se encontró ningún factor predictivo de respuesta al IFN alfa tras 12 meses de tratamiento.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

3.17 FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA COMPLETA SOSTENIDA EN EL TRATAMIENTO DURANTE 12 MESES CON IFN EN LA HEPATITIS CRONICA POR VIRUS C

Se aplicó un modelo de **regresión múltiple**, donde la variable dependiente era **la respuesta completa sostenida o no al IFN alfa**, para analizar la influencia de las variables ya comentadas en el punto 3.16. De dichas variables, sólo dos presentaron valor predictivo (Tabla 72).

TABLA 72. FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA COMPLETA SOSTENIDA AL TRATAMIENTO CON IFN alfa DURANTE 12 MESES.

VARIABLES	B	SE B	ESTADISTICO	N.SIG.
HISTOLOGIA	0.3000	0.141668	7.484	0.0406
ALT a los 3 m.	0.00291	0.001151	6.386	0.0157

B: parámetro de la variable; **SE B**: desviación típica de B; **N.SIG.**: nivel de significación

El coeficiente de determinación ajustado fue de 0.24383

De la regresión múltiple obtenemos los siguientes datos:

1) La ausencia de hepatitis crónica severa y cirrosis como hallazgos en la biopsia hepática se relacionan con una mayor probabilidad de RCS.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

2) La normalización de las cifras plasmáticas de ALT a los tres meses de iniciada la terapia también se asocia a una mayor probabilidad de RCS, aunque con menor fuerza que a la RC.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

4. ANALISIS COMPARATIVO DE RESPUESTA AL IFN DE LA HEPATITIS CRONICA POR VHC SEGUN LA DURACION DEL TRATAMIENTO

A) ANALISIS COMPARATIVO

4.1 DATOS DEMOGRAFICOS, ANTECEDENTES EPIDEMIOLOGICOS, CLINICA, ANALITICA Y ANATOMIA PATOLOGICA.

Tras comparar los datos demográficos, los antecedentes epidemiológicos, los síntomas y signos clínicos, los valores analíticos y la histología hepática, sólo encontramos diferencias significativas entre el GRUPO I (6 meses de tratamiento) y el GRUPO II (12 meses de tratamiento) en cuanto a la edad de los pacientes y la histología hepática.

La edad de los enfermos del GRUPO I era de **51.9 ± 10.76 años**, mientras que la del grupo II fue **42.81 ± 11.8 años ($p<0.05$)**.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

La relación entre los hallazgos histológicos y la duración del tratamiento se muestra en la tabla 73.

TABLA 73. DIAGNOSTICO HISTOLOGICO

	HCP + HCA leve	HCA moderada	HCA severa + Ci
GRUPO I	7 (19.4%)	9 (25%)	20 (55.6%)
GRUPO II	38 (40.4%)	36 (38.3%)	20 (21.3%)
nivel de significación	p<0.001		

HCP: hepatitis crónica persistente; **HCA**: hepatitis crónica activa; **Ci**: cirrosis

El 55.6% de los pacientes del GRUPO I (6 meses de tratamiento) y el 21.3% de los del GRUPO II (12 meses) presentaban lesiones histológicas de hepatitis crónica activa severa o cirrosis. La hepatitis crónica persistente o activa leve se encontró en el 19.4% de los pacientes del GRUPO I, y en el 40.4% de los del GRUPO II. Estas diferencias son significativas (p<0.001).

Todos los datos anteriores se pueden observar en los puntos 2 y 3 del apartado RESULTADOS.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

4.2 TRATAMIENTO CON IFN

4.2.1 TIPO DE IFN USADO

No se encontraron diferencias entre los IFNs alfa utilizados en ambos grupos (tabla 74).

TABLA 74. TIPOS DE IFN alfa UTILIZADOS.

	IFN-R 2-a	IFN-R 2-b	IFN-L	IFN-R + IFN-L
GRUPO I	22 (51.1%)	4 (9.3%)	15 (34.9%)	2 (4.6%)
GRUPO II	43 (40.2%)	9 (8.4%)	37 (34.6%)	18 (16.8%)
nivel de significación	N.S.			

El 60.4% de los pacientes del GRUPO I y el 49.2% del GRUPO II fueron tratados con IFN alfa recombinante, tanto del tipo 2-a como 2-b. Con IFN alfa linfoblastoide fueron tratados el 34.9% y el 34.6% de los pacientes de los GRUPOS I y II respectivamente.

Se utilizaron ambos tipos de IFN alfa (por recaida de la enfermedad durante el tratamiento con IFN alfa recombinante) en el 4.6% de los pacientes del GRUPO

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

I y en el 16.8% de los del GRUPO II.

En ningún caso la diferencia fue significativa.

4.2.2 DOSIS EMPLEADA DE IFN

Como ya se ha comentado, la dosis administrada fue de 3-6 MUI 3 veces a la semana, ajustando la dosis según la respuesta o la aparición de efectos secundarios. La dosis empleada, en intervalos según la dosis media administrada mensual, se muestra en la tabla 75.

TABLA 75. DOSIS MENSUAL ADMINISTRADA DE IFN alfa.

	< 40 MUI/mes	40-80 MUI/mes
GRUPO I	23 (53.5%)	20 (46.5%)
GRUPO II	58 (54.2%)	49 (45.8%)
nivel de significación	N.S.	

El 53.5% de los pacientes del GRUPO I y el 54.2% de los del GRUPO II fueron tratados con dosis acumulada mensual menor de 40 MUI, no existiendo diferencias entre ambos grupos.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

4.2.3 RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON IFN alfa

La respuesta al tratamiento con IFN alfa, tras un seguimiento de al menos 6 meses tras su finalización, se muestra en la tabla 76. Ningún paciente del GRUPO I tuvo una respuesta completa sostenida.

TABLA 76. RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON IFN alfa SEGUN LA DURACION DEL TRATAMIENTO.

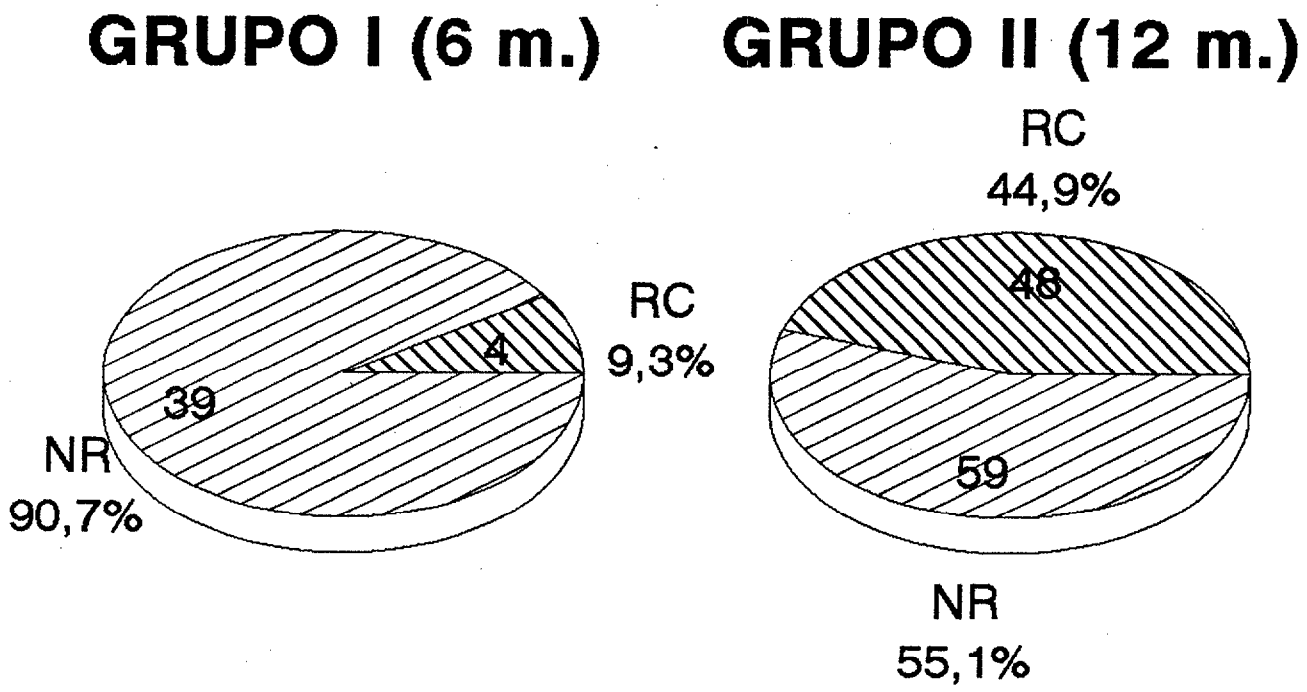
	RCS	RCT	RP	AR
GRUPO I	0 (0%)	4 (9.3%)	6 (14%)	33 (76.7%)
GRUPO II	23 (21.5%)	25 (23.4%)	17 (15.9%)	42 (39.3%)
nivel de significación	p<0.001			

RCS: Respuesta completa sostenida; **RCT:** Respuesta completa transitoria; **RP:** Respuesta parcial; **AR:** No respuesta.

Si tenemos en cuenta el seguimiento y la posibilidad de tener una respuesta completa sostenida, vemos que existe diferencias significativas entre ambos GRUPOS de pacientes. Al comparar la respuesta agrupada en RC y NR (figura 24), observamos que al final del tratamiento también existe diferencia entre los pacientes tratados durante 6 y 12 meses.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Relación entre la respuesta y la duración del tratamiento con IFN alfa



p<0.0001

Figura 24

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

4.2.4 EFECTOS SECUNDARIOS DEL IFN

Las reacciones adversas debidas al IFN alfa que presentaron los pacientes, y evaluadas según la clasificación de la OMS, se observan en los puntos 2 y 3 del apartado RESULTADOS. No existen diferencias significativas entre los pacientes de los GRUPOS I y II.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

5. RESPUESTA GENERAL DE LOS PACIENTES CON HEPATITIS CRONICA POR VHC TRATADOS CON IFN alfa.

En este apartado, comparamos la respuesta de los 150 pacientes que completaron el estudio, considerando la duración del tratamiento como una variable más que podría influenciar la respuesta al mismo.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

A) ANALISIS COMPARATIVO

De acuerdo a lo descrito en material y métodos, según presentaran o no normalización de las transaminasas al final del tratamiento con IFN, se realizó un estudio comparativo entre los pacientes con **respuesta completa y no respuesta**.

A.1 ANALISIS UNIVARIABLE

5.1 DATOS DEMOGRAFICOS

5.1.1 SEXO

No se encontraron diferencias entre los pacientes que respondieron y los que no (tabla 77).

TABLA 77. RELACION ENTRE EL SEXO Y LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

SEXO	RC	NR	nivel de significación
VARON	30 (35.7%)	54 (64.3%)	N.S.
MUJER	22 (33.3%)	44 (66.7%)	

5.1.2 EDAD

Las edades medias de ambos grupos se muestran en la tabla 78. Una menor edad se asocia a una mayor probabilidad de respuesta al IFN.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA 78. COMPARACION DE LA EDAD DE LOS PACIENTES TRATADOS CON IFN alfa SEGUN SU RESPUESTA.

	RC	NR	nivel de significación
EDAD (m ± d.s.)	42.5 ± 12.1	46.9 ± 12.1	p<0.05

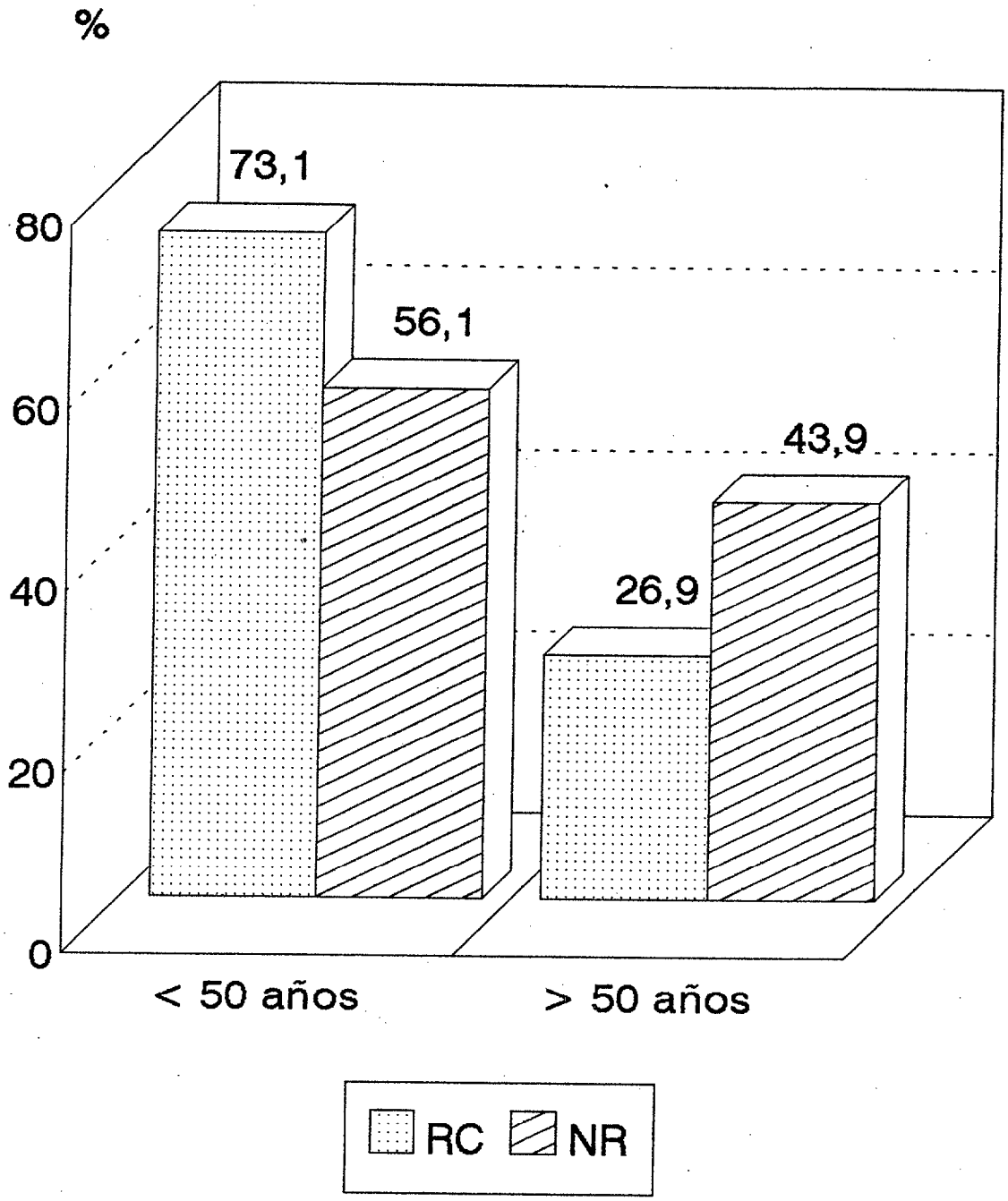
Al estratificar a los pacientes por grupos de edades, encontramos diferencias significativas (p<0.05), asociándose una respuesta completa a los pacientes menores de 50 años (figura 25).

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

5.1.3-TIEMPO DE EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD

El tiempo medio conocido de evolución de la enfermedad hepática crónica en los pacientes con RC fue de **57.7 ± 40 meses**, mientras que en los enfermos que no respondieron era de **50 ± 46.4 meses.** Esta diferencia no es significativa.

Relación entre la edad y la respuesta al tratamiento con IFN alfa



p<0.05

Figura 25

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

5.2 ANTECEDENTES EPIDEMIOLOGICOS

Los antecedentes epidemiológicos según la respuesta se exponen en la tabla 79.

TABLA 79. ANTECEDENTES EPIDEMIOLOGICOS Y SU RELACION CON LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON IFN alfa.

ANTECEDENTES EPIDEMIOLOGICOS	RC	NR	nivel de significación
ADVP	3 (50%)	3 (50%)	N.S.
TRANSFUSION SANGUINEA	21(32.3%)	44(67.7%)	N.S.
HOMOSEXUALIDAD	1 (33.3%)	2 (66.6%)	N.S.
ANTECEDENTE FAMILIAR HEPATITIS	5 (35.7%)	9 (64.3%)	N.S.
AUSENCIA DE ANTECEDENTES	26 (37.1%)	44 (62.9%)	N.S.

La mitad de los pacientes con ADVP respondieron al tratamiento con IFN, mientras que la otra mitad no lo hicieron. Entre los pacientes que recibieron transfusión sanguinea, tenían antecedentes familiares de hepatitis o eran homosexuales, aproximadamente una tercera parte normalizaron las transaminasas al terminar el tratamiento con IFN alfa (32.3%, 35.7% y 33.3% respectivamente).

Como ya se comentó anteriormente, al describir los GRUPOS I y II, sólo 2

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

pacientes (25%) con antecedentes de una ingesta de alcohol de forma moderada o severa respondieron al tratamiento, mientras que 6 (75%) no normalizaron las transaminasas.

5.3 MANIFESTACIONES CLINICAS

La presencia de síntomas y signos clínicos y su relación con la respuesta al tratamiento con IFN alfa se muestran en la tabla 80.

TABLA 80. MANIFESTACIONES CLINICAS Y RESPUESTA AL IFN alfa.

	RC	NR	nivel de significación
ASINTOMATICOS	27 (38.6%)	43 (61.4%)	N.S.
SINTOMATICOS	25 (31.2%)	55 (68.8%)	N.S.
Astenia	16 (25.8%)	46 (74.2%)	N.S.
Dolor hipocondrio dcho	9 (29%)	22 (71%)	N.S.
Anorexia	2 (11.7%)	15 (88.3%)	N.S.
Adelgazamiento	2 (20%)	8 (80%)	N.S.
SIGNOS CLINICOS			
Estigmas cutáneos	6 (24%)	19 (76%)	N.S.
Hepatomegalia	20 (30.3%)	46 (69.7%)	N.S.
Esplenomegalia	3 (25%)	9 (75%)	N.S.
Ausencia de alteraciones	30 (38%)	49 (62%)	N.S.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

El 38.6% de los pacientes asintomáticos y el 31.2% de los sintomáticos presentaron una RC al tratamiento. En cuanto a la exploración física, sólo el 38% de los pacientes sin alteraciones normalizaron las cifras plasmáticas de transaminasas. No se encontró diferencia significativa en cuanto a los síntomas o signos clínicos que presentaban los pacientes según su respuesta al tratamiento.

5.4 ALTERACIONES BIOQUIMICAS

Las alteraciones bioquímicas basales de los pacientes, según el grado de respuesta al tratamiento, se muestran en la tabla 81.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA 81. ALTERACIONES ANALITICAS Y SU RELACION CON LA RESPUESTA AL IFN alfa.

	RC	NR	nivel de significación
PRUEBAS HEPATICAS	**m ± d.s.**	**m ± d.s.**	
Bilirrubina (mg/dl)	0.7 ± 0.33	0.7 ± 0.31	N.S.
ALT (UI/L)	177.9 ± 101.2	184.2 ± 109	N.S.
AST (UI/L)	107.5 ± 73.4	119.6 ± 77.6	N.S.
Fosfatasa alcalina (UI/L)	178.4 ± 50.6	221.8 ± 90.5	p<0.005
GGT (UI/L)	58.5 ± 45.9	96.9 ± 104.1	p<0.05
Proteínas Totales (g/dl)	7.56 ± 0.66	7.61 ± 0.64	N.S.
Albúmina (g/dl)	4.54 ± 0.6	4.45 ± 0.42	N.S.
Gammaglobulina (g/dl)	1.6 ± 0.55	1.55 ± 0.4	N.S.
Tiempo de protrombina (%)	93.7 ± 10.3	90.5 ± 12.3	N.S.
HEMOGRAMA	**m ± d.s.**	**m ± d.s.**	
Hemoglobina (g/dl)	14.6 ± 1.6	15.01 ± 1.2	N.S.
Leucocitos (nº total/mm^3)	6.6 ± 1.8	6.5 ± 1.9	N.S.
Plaquetas (nº total/mm^3)	211.9 ± 60.6	193.6 ± 70.8	N.S.

m: media; **d.s.:** desviación estándar

Unas cifras plasmáticas menores de fosfatasa alcalina y de GGT se relacionan con una mayor respuesta al IFN.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

5.5 ALTERACIONES ANALITICAS ESPECIALES

TABLA 82. RELACION ENTRE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO Y LAS ALTERACIONES ANALITICAS ESPECIALES.

	RC	NR	nivel de significación
PRUEBAS ESPECIALES	**m ± d.s.**	**m ± d.s.**	
Ferritina (mg/dl)	125.3 ± 140.2	240.1 ± 285.1	p<0.01
Sideremia (mg/dl)	108.6 ± 53.4	122.2 ± 49.9	N.S.
Alfa 1-antitripsina (mg/dl)	236.4 ± 32.7	258.1 ± 65.5	N.S.
Ceruloplasmina (mg/dl)	22.53 ± 10.78	24.62 ± 15.75	N.S.
Alfa-fetoproteína (ng/dl)	4.4 ± 2.9	17.7 ± 38.34	p<0.05
INMUNOGLOGULINAS	**m ± d.s.**	**m ± d.s.**	
IgG (mg/dl)	2017.1 ± 643.6	1995.1 ± 522.6	N.S.
IgA (mg/dl)	347.8 ± 201.5	320.8 ± 193.1	N.S.
IgM (mg/dl)	257.8 ± 200.5	259.7 ± 215.4	N.S.
COMPLEMENTO	**m ± d.s.**	**m ± d.s.**	
C3 (mg/dl)	88.7 ± 22.3	77.8 ± 18.1	p<0.05
C4 (mg/dl)	28.2 ± 10.9	23.9 ± 11.5	N.S.

m: media; **d.s.:** desviación estándar

Encontramos una mayor probabilidad de respuesta al IFN alfa en relación a unas cifras plasmáticas bajas de ferritina y elevadas de C3.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Dieciocho pacientes presentaron autoanticuerpos no organoespecíficos a títulos mayores de 1/80. Los ANA fueron los autoanticuerpos más frecuentemente encontrados elevados por encima de dicho título, con un total de 14 pacientes. De ellos, 5 (35.7%) respondieron al tratamiento con IFN alfa, mientras que 9 (64.3%) no lo hicieron (tabla 83).

TABLA 83.- RELACION ENTRE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO Y LA PRESENCIA DE AUTOANTICUERPOS NO ORGANOESPECIFICOS Y Anti-HBc

	RC	NR	nivel de significación
AUTOANTICUERPOS (Título >1/80)	c.p. / (%)	c.p. / (%)	
ANA	5 / (35.7%)	9 / (64.3%)	N.S.
ASMA	1 / (100%)	0 / (0%)	N.S.
AMA	0 / (0%)	3 / (100%)	N.S.
SEROLOGIA	c.p. / (%)	c.p. / (%)	
Anti-HBc	10 / (45.5%)	12 / (54.5%)	N.S.

c.p.: número de casos en los que el parámetro resulto patológico; %: frecuencia de casos patológicos.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

5.6 ANATOMIA PATOLOGICA

A 133 pacientes (88.66%) se les practicó biopsia hepática. De ellos, 47 presentaron una respuesta completa, y 86 no respondieron. Los diagnósticos histológicos se muestran en la tabla 84.

TABLA 84. DIAGNOSTICO HISTOLOGICO

DIAGNOSTICO HISTOLOGICO	RC	NR
ESTEATOSIS	0 (0%)	1 (100%)
HEPATITIS CRONICA PERSISTENTE	1 (20%)	4 (80%)
HEPATITIS CRONICA ACTIVA LEVE	20 (50%)	20 (50%)
HEPATITIS CRONICA ACTIVA MODERADA	20 (44.5%)	25 (55.5%)
HEPATITIS CRONICA ACTIVA SEVERA	3 (10.3%)	26 (89.7%)
HEPATITIS CRONICA LOBULILLAR	1 (50%)	1 (50%)
CIRROSIS	2 (18.2%)	9 (81.8%)

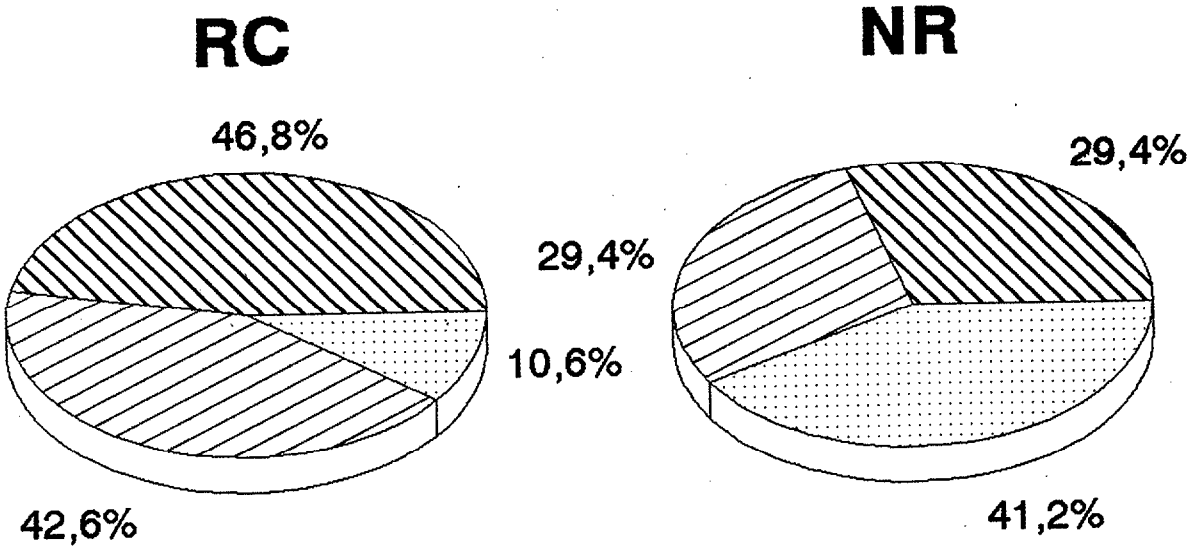
© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Entre los resultados anteriores destaca que sólo el 10.3% de los pacientes que presentaron hepatitis crónica activa severa en la biopsia hepática respondieron al tratamiento. Por otra parte, de los 11 enfermos con cirrosis hepática tuvieron una RC dos de ellos (18.2%).

Las lesiones histológicas se agruparon según su pronóstico de acuerdo a lo descrito en metodología, y se compararon los que tenían una RC con los de falta de respuesta (figura 26). Existe una mayor respuesta en aquellos pacientes con menor grado de daño histológico (ausencia de cirrosis y hepatitis crónica activa severa).

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Histología del total de pacientes según su respuesta al IFN alfa



© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

$p<0.05$

HCP, HCAL y HC lobulillar | HCAM | HCAS y Cirrosis

Figura 26

5.7 TRATAMIENTO CON IFN

5.7.1 TIPO DE IFN USADO

TABLA 85. TIPOS DE IFN alfa UTILIZADOS EN LA TOTALIDAD DE PACIENTES SEGUN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO.

	IFN-R 2-a	IFN-R 2-b	IFN-L	IFN-R + IFN-L
RC	23 (44.2%)	4 (7.7%)	20 (38.5%)	5 (9.6%)
NR	42 (42.8%)	9 (9.2%)	32 (32.6%)	15 (15.3%)
nivel de significación	N.S.			

IFN-R: IFN alfa recombinante; IFN-L: IFN alfa linfoblastoide; IFN-R + IFN-L: IFN alfa recombinante inicialmente, sustituido por IFN alfa linfoblastoide

El 51.9% de los pacientes que respondieron y el 52% de los que no lo hicieron, fueron tratados con IFN alfa recombinante (IFN alfa recombinante 2-a o 2-b). El IFN alfa linfoblastoide se utilizó en el 38.5% de los pacientes con RC y en el 32.6% con falta de respuesta. No existe diferencia significativa entre ambos tipos de respuesta.

En 20 pacientes (13.3%) el IFN alfa recombinante fue sustituido a lo largo del tratamiento por IFN alfa linfoblastoide, por recidiva de la enfermedad durante el tratamiento. Una cuarta parte de ellos tuvo una respuesta completa.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

5.7.2 DURACION DEL TRATAMIENTO

Como ya se comentó anteriormente, en el apartado 4.2.3, al comparar el grado de respuesta con la duración del tratamiento, es decir, con los GRUPOS I y II, encontramos diferencias significativas al final del periodo de administración del IFN (Tabla 86). Igualmente, si la comparación la realizamos teniendo en cuenta los cuatro tipos de respuesta, también aparecen diferencias entre ambos grupos (figura 27).

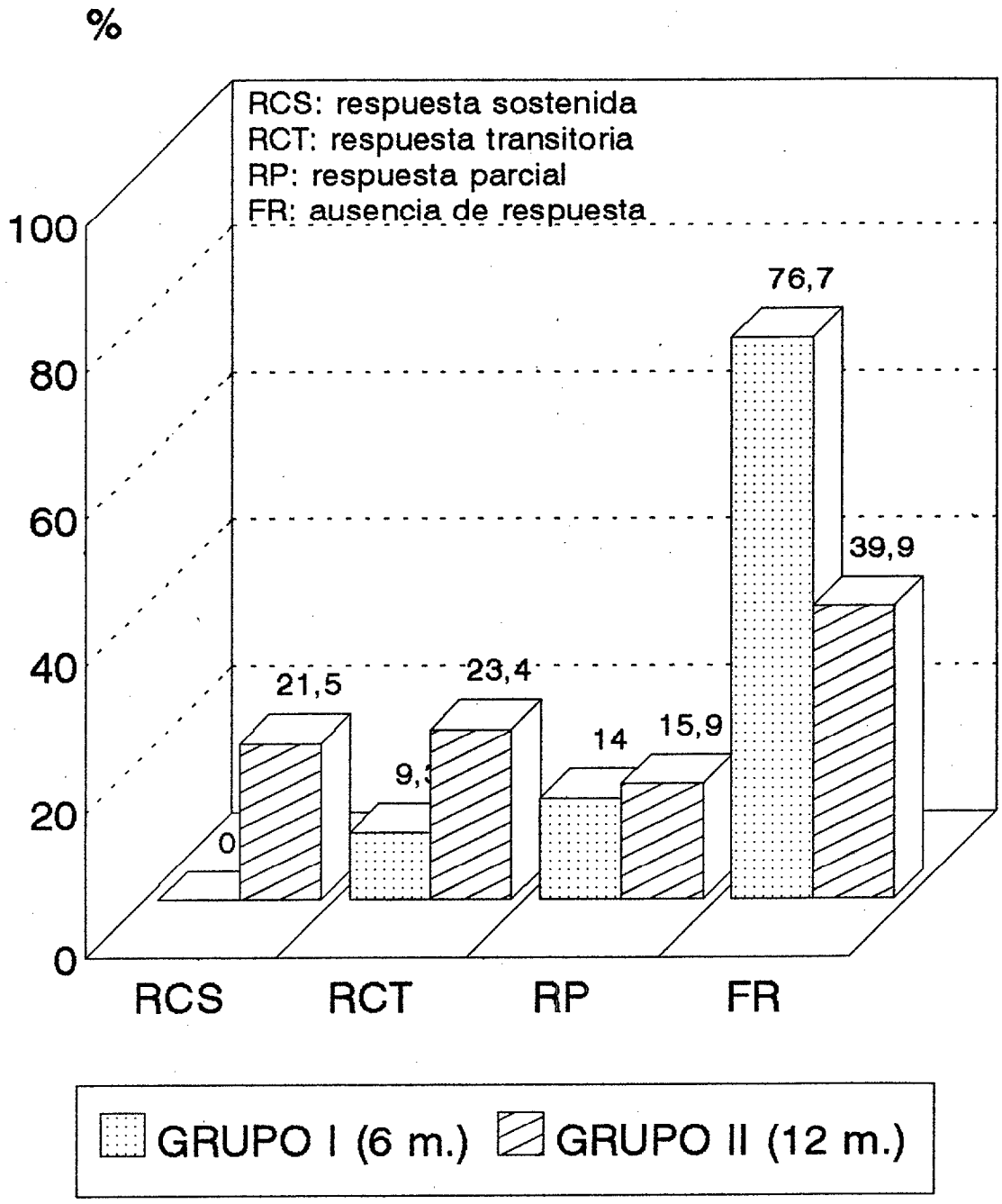
TABLA 86. RELACION ENTRE LA RESPUESTA Y LA DURACION DEL TRATAMIENTO

DURACION	RC	NR	nivel de significación
6 meses	4 (9.3%)	39 (90.7%)	p<0.001
12 meses	48 (44.9%)	59 (55.1%)	

Encontramos relación entre una normalización de las cifras plasmáticas de transaminasas al término del tratamiento y la duración del mismo.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Relación entre la duración y la respuesta al tratamiento con IFN alfa



p<0.0001

Figura 27

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

5.7.3 DOSIS EMPLEADA DE IFN

La dosis media administrada mensual se muestra en la tabla 87. Tampoco se observan diferencias según la dosis de IFN administrada.

TABLA 87. DOSIS MENSUAL ADMINISTRADA DE IFN alfa.

DOSIS EMPLEADA	RC	NR	nivel de significación
< 40 MUI/mes	31 (38.3%)	50 (61.7%)	N.S.
40-80 MUI/mes	21 (30.4%)	48 (69.6%)	

Menos del 40% de los pacientes que fueron tratados, tanto con dosis inferiores como superiores a 40 MUI/mes, respondieron al tratamiento con IFN alfa.

5.7.4 EFECTOS SECUNDARIOS DEL IFN

Las reacciones adversas debidas al IFN alfa que presentaron los pacientes que completaron el estudio se observan en la tabla 88, y evaluadas según la clasificación de la OMS en la tabla 89.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA 88. DIFERENTES EFECTOS SECUNDARIOS DEL IFN alfa

EFECTOS SECUNDARIOS	casos	%
Síndrome seudogripal	39	26
Astenia	24	16
Neutropenia	19	12.7
Adelgazamiento	17	11.3
Artromialgia	14	9.3
Trombopenia	13	8.6
Cefalea	13	8.6
Depresión	12	8
Caída cabello	11	7.3
Eritema local	4	2.6
Diarrea	4	2.6
Vómitos	3	2
Somnolencia	2	1.3
Hipertensión arterial	2	1.3
Taquicardia	1	0.6
Ansiedad	1	0.6
Mareos	1	0.6
Hipotensión	1	0.6

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA 89. EFECTOS ADVERSOS Y RESPUESTA AL IFN alfa

EFECTOS SECUNDARIOS	RC	NR	nivel de significación
Ausencia de efectos secundarios	26 (34.2%)	50 (65.8%)	
Leves	8 (27.6%)	21 (72.4%)	
Moderados	17 (50%)	17 (50%)	N.S.
Severos	1 (16.6%)	5 (83.4%)	
Muy severos	0 (0%)	5 (100%)	

El 34.2% de los pacientes que no presentaron efectos adversos al IFN alfa tuvieron una RC, mientras que el 65.8% no respondieron. Ningún paciente con efectos secundarios muy severos normalizó las transaminasas al finalizar el tratamiento con IFN.

5.8 RELACION ENTRE LA RESPUESTA AL IFN Y LA EVOLUCION DE LAS CIFRAS PLASMATICAS DE ALT.

La monitorización del tratamiento mediante las cifras plasmáticas de ALT mostró diferencias significativas entre los pacientes que respondieron al tratamiento y los que no lo hicieron (Tabla 90).

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA 90. EVOLUCION DE LAS CIFRAS DE ALT SEGUN LA RESPUESTA AL IFN alfa.

ALT (UI/L)	RC	NR	nivel de significación
	m ± d.s.	m ± d.s.	
Basal	177.9 ± 101.2	184.2 ± 109	N.S.
3 meses del inicio	40.2 ± 35.1	99.6 ± 73.2	p<0.00005
Final del tratamiento	34.7 ± 26.4	92.4 ± 107	p<0.00005
6 meses postratamiento	75.1 ± 67.5	152.9 ± 82.4	p<0.00005

m: media; d.s.: desviación estándar

5.9 AUTOANTICUERPOS NO ORGANOESPECIFICOS (ANA, ASMA, AMA) E IFN alfa

Tras comparar por medio de la prueba de Wilcoxon los autoanticuerpos no organoespecíficos basales con los encontrados a los 6 y 12 meses de tratamiento, así como a los 6 meses de seguimiento tras finalizar la terapia, vemos que durante el tratamiento con IFN alfa se produce un aumento significativo de dichos autoanticuerpos (p=0.0435 a los 6 meses y p=0.0245 a los 12 meses) que disminuyen a los 6 meses de haberse suspendido, hasta el punto de no encontrarse diferencias con los títulos basales (p=0.499) (Tabla 91).

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Los pacientes que desarrollaron autoanticuerpos no organoespecíficos no presentaron exacerbación de la enfermedad hepática ni manifestaron síntomas sistémicos. Por otra parte, la inducción de autoanticuerpos durante el tratamiento con IFN no se relacionó con la respuesta al mismo ni con la dosis administrada.

TABLA 91. RELACION ENTRE EL IFN alfa Y LOS TITULOS DE AUTOANTICUERPOS NO ORGANOESPECIFICOS

TITULOS	Basales	6 meses	12 meses	6 meses de seguimiento
1/20	0.8%	0%	0%	0%
1/40	16.7%	12.1%	10.8%	18.2%
1/80	4.5%	7.6%	5.4%	4.5%
1/160	6.8%	9.1%	8.1%	13.6%
1/320	2.3%	4.5%	5.4%	10.5%
1/640	0%	3%	8.1%	0%

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

De la aplicación del analisis univariable, y como ya se ha extraído de los puntos anteriores, los siguientes parámetros influyen en una mayor respuesta al IFN alfa, aunque no se pueden considerar factores predictivos independientes:

1) Una menor edad (inferior a 50 años).

2) Unas cifras plasmáticas menores de fosfatasa alcalina, ferritina y GGT.

3) La ausencia de cirrosis hepática o hepatitis crónica activa severa en la biopsia hepática.

4) La normalización de la ALT a los tres meses de iniciado el tratamiento. Este último, como en los GRUPO I y II, es el factor asociado con mayor fuerza.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

A.2 ANALISIS MULTIVARIABLE

5.10 FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA COMPLETA EN EL TRATAMIENTO CON IFN DE LA HEPATITIS CRONICA POR VIRUS C

Para analizar en los pacientes con hepatitis crónica por VHC la influencia de las siguientes variables: edad, sexo, antecedente de consumo de alcohol, transfusión y ADVP, presencia de síntomas, hepatoesplenomegalia, duración de la enfermedad, valores basales de fosfatasa alcalina, hierro, ferritina, neutrófilos, plaquetas, ALT, GGT, albúmina, gammaglobulina y autoanticuerpos, cifra de ALT a los 3 meses de iniciado el tratamiento, diagnóstico histológico, dosis de IFN administrada y duración del tratamiento, se ha aplicado un **modelo de regresión múltiple** donde la variable dependiente es **la respuesta o no al IFN alfa**.

En dicho modelo se han incluido e interrelacionado las variables analíticas que podrían influir en la respuesta al tratamiento. De todas las variables, tres mostraron valor predictivo. Los resultados se expresan en la tabla 92.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA 92. FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA COMPLETA AL TRATAMIENTO CON IFN alfa.

VARIABLES	B	SE B	ESTADISTICO	N.SIG.
ALT a los 3 m.	0.00251	8.7305E-04	8.285	0.0056
HISTOLOGIA	0.26500	0.11351	5.451	0.0231
FA	0.00113	5.0227E-04	5.119	0.0275

B: parámetro de la variable; **SE B**: desviación típica de B; **N.SIG.**: nivel de significación

El coeficiente de determinación ajustado fue de 0.29943

La aplicación del modelo de regresión múltiple muestra que los siguientes datos implican una mayor probabilidad de respuesta al tratamiento con IFN alfa en los pacientes con hepatitis crónica por VHC:

1) La normalización de las cifras plasmáticas de ALT a los tres meses de iniciado el tratamiento es el factor predictivo de mayor fuerza encontrado en nuestros pacientes.

2) La ausencia de cirrosis y hepatitis crónica activa severa en los hallazgos histológicos.

3) Un menor nivel plasmático de fosfatasa alcalina.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

5.10.1 FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA COMPLETA AL IFN alfa EN PACIENTES CON AUSENCIA DE CIRROSIS HEPATICA

Tras excluir a los pacientes que presentaban lesiones histológicas de cirrosis hepática, se realizó una nueva regresión múltiple, donde se incluyeron las mismas variables ya comentadas, siendo nuevamente la variable dependiente la respuesta al IFN alfa. Los resultados se muestran en la tabla 93.

TABLA 93. FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA COMPLETA AL TRATAMIENTO CON IFN alfa EN AUSENCIA DE CIRROSIS.

VARIABLES	B	SE B	ESTADISTICO	N.SIG.
ALT a los 3 m.	0.00356	8.8249E-04	16.328	0.0002
HISTOLOGIA	0.32144	0.111802	8.266	0.0059
FA	0.00137	5.0066E-04	7.547	0.0083

B: parámetro de la variable; **SE B**: desviación típica de B; **N.SIG.**: nivel de significación

El coeficiente de determinación ajustado fue 0.40844

La aplicación del modelo de regresión múltiple muestra los siguientes datos:

1) La normalización de las cifras plasmáticas de ALT a los tres meses de iniciado el tratamiento continúa siendo el factor predictivo de más importante.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

2) Un menor grado de daño hepático en la histología se asocia a una mayor probabilidad de respuesta al IFN alfa.

3) Además, a mayor nivel plasmático de fosfatasa alcalina existe una menor probabilidad de respuesta al tratamiento.

5.10.2 FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA COMPLETA AL IFN alfa EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPATICA

Se realizó un análisis mediante el modelo de regresión múltiple en los pacientes que presentaban cirrosis hepática, incluyendo las variables anteriormente comentadas, excepto el diagnóstico histológico, y utilizando la misma variable dependiente.

En estos pacientes, sólo se encontró una variable con valor predictivo de respuesta al IFN alfa (Tabla 94).

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA 94. FACTOR PREDICTIVO DE RESPUESTA COMPLETA AL IFN alfa EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPATICA.

VARIABLE	B	SE B	ESTADISTICO	N.SIG.
GAMMAGLOBULINA	-0.80895	0.22703	12.695	0.0235

B: parámetro de la variable; **SE B**: desviación típica de B; **N.SIG.**: nivel de significación

El coeficiente de determinación ajustado fue 0.70052

La aplicación del modelo de regresión múltiple muestra que unas cifras elevadas de gammaglobulina se asocian a una mayor probabilidad de respuesta al IFN alfa en los pacientes que presentan una cirrosis hepática.

5.11 FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA COMPLETA SOSTENIDA EN EL TRATAMIENTO CON IFN EN LA HEPATITIS CRONICA POR VIRUS C

Se aplicó un modelo de **regresión múltiple**, donde la variable dependiente era **la respuesta completa sostenida o no al IFN alfa**, para analizar la influencia de las variables ya comentadas en el punto 5.16. De dichas variables, sólo dos presentaron valor predictivo (Tabla 95).

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA 95. FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA COMPLETA SOSTENIDA AL TRATAMIENTO CON IFN alfa.

VARIABLES	B	SE B	ESTADISTICO	N.SIG.
HISTOLOGIA	0.27653	0.110451	6.269	0.0163
ALT a los 3 m.	0.00194	8.3097E-04	5.459	0.0243
DURACION DEL TRATAMIENTO	-0.20370	0.085092	5.231	0.0192

B: parámetro de la variable; SE B: desviación típica de B; N.SIG.: nivel de significación

El coeficiente de determinación ajustado fue 0.31690.

De la regresión múltiple obtenemos los siguientes datos:

1) Un menor grado de severidad histológica se asocia a una RCS en los pacientes con hepatitis crónica por VHC tratados con IFN alfa.

2) La normalización de las cifras plasmáticas de ALT a los tres meses de iniciada la terapia se asocia a una mayor probabilidad de RCS, aunque con menor fuerza que a la RC, tal como ocurría en los pacientes tratados durante 12 meses.

3) El periodo de 12 meses de tratamiento se asocia a una mayor probabilidad de RCS que el de 6 meses.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

6. CAUSAS Y CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES QUE ABANDONARON EL TRATAMIENTO CON IFN alfa

Un total de 26 pacientes abandonaron el tratamiento con IFN alfa. La causa del abandono en 17 pacientes fue la presencia de efectos secundarios (objetivos y/o subjetivos); mientras que 9 lo suspendieron por ausencia de respuesta con elevación de las transaminasas.

6.1 *ABANDONO POR EFECTOS SECUNDARIOS*

6.1.1 DATOS DEMOGRAFICOS

6.1.1.1-DISTRIBUCION POR SEXO

De los 17 pacientes que suspendieron el tratamiento con IFN alfa debido a los efectos secundarios del mismo, 8 eran varones y 9 mujeres.

6.1.1.2-EDAD

La edad media era de **45 ± 13.41 años**.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

6.1.1.3-TIEMPO DE EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD

El tiempo medio conocido de evolución de la enfermedad hepática crónica fue de **87.6 ± 81.6 meses.**

6.1.2 ANTECEDENTES EPIDEMIOLOGICOS

Los antecedentes epidemiológicos de los pacientes se muestran en la tabla 96. Ningún paciente presentaba antecedente de consumo de alcohol de forma moderada o severa.

TABLA 96. ANTECEDENTES EPIDEMIOLOGICOS

ANTECEDENTES EPIDEMIOLOGICOS	casos	(%)	n
ADVP	0	0	17
TRANSFUSION SANGUINEA	6	35.3	17
HOMOSEXUALIDAD	0	0	17
ANTECEDENTE FAMILIAR HEPATITIS	1	5.9	17
AUSENCIA DE ANTECEDENTES	10	58.8	17

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

6.1.3 MANIFESTACIONES CLINICAS

Las características más relevantes de la anamnesis y exploración física de los pacientes se expresan en la tabla 97.

TABLA 97. MANIFESTACIONES CLINICAS

	CASOS	(%)
ASINTOMATICOS	8	47.1
SINTOMATICOS	9	52.9
SIGNOS CLINICOS		
Estigmas cutáneos	5	29.4
Hepatomegalia	9	52.9
Esplenomegalia	2	5.9
Ausencia de alteraciones	8	47.1

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

6.1.4 ALTERACIONES BIOQUIMICAS

Las alteraciones bioquímicas basales de los pacientes que abandonaron el tratamiento por las reacciones adversas al mismo se muestran en la tabla 98.

TABLA 98. ALTERACIONES ANALITICAS

PRUEBAS HEPATICAS	**m ± d.s.**
Bilirrubina (mg/dl)	0.83± 0.48
ALT (UI/L)	113.41 ± 46.96
AST (UI/L)	120.7 ± 98.01
Fosfatasa alcalina (UI/L)	279.17 ± 188.6
GGT (UI/L)	164.11 ± 191.06
Proteínas Totales (g/dl)	7.52 ± 0.5
Albúmina (g/dl)	4.45 ± 0.48
Gammaglobulina (g/dl)	1.42 ± 0.31
Tiempo de protrombina (%)	87.62 ± 14.99
HEMOGRAMA	**m ± d.s.**
Hemoglobina (g/dl)	14.51 ± 1.73
Leucocitos (nº total/mm^3)	6.1 ± 1.3
Plaquetas (nº total/mm^3)	194.64 ± 97.37

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

6.1.5 ALTERACIONES ANALITICAS ESPECIALES

TABLA 99. ALTERACIONES ANALITICAS ESPECIALES

PRUEBAS ESPECIALES	m ± d.s.
Ferritina (mg/dl)	301.25 ± 586.33
Sideremia (mg/dl)	135.13 ± 45.46
Alfa 1-antitripsina (mg/dl)	274.22 ± 61.49
Ceruloplasmina (mg/dl)	22.64 ± 14.94
Alfa-fetoproteína (ng/dl)	16.19 ± 19.95
INMUNOGLOGULINAS	**m ± d.s.**
IgG (mg/dl)	1672 ± 386.01
IgA (mg/dl)	294.07 ± 134.66
IgM (mg/dl)	236.99 ± 149.94
COMPLEMENTO	**m ± d.s.**
C3 (mg/dl)	74.81 ± 19.83
C4 (mg/dl)	22.34 ± 8.77
AUTOANTICUERPOS (Títulos > 1/80)	**n c.p. / (%)**
ANA	17 2/(11.7%)
ASMA	15 0/(0%)
AMA	15 0/(0%)
SEROLOGIA	**n c.p. / (%)**
Anti-HBc	17 8/(47.1%)

n: número de pacientes a los que se le realizó el parámetro analítico; c.p.: número de casos en los que el parámetro resulto patológico; %: frecuencia de casos patológicos.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

6.1.6 ANATOMIA PATOLOGICA

Se realizó biopsia hepática a 14 pacientes (Tabla 100).

TABLA 100. DIAGNOSTICO HISTOLOGICO

DIAGNOSTICO HISTOLOGICO	casos	(%)
HEPATITIS CRONICA ACTIVA LEVE	4	28.5
HEPATITIS CRONICA ACTIVA MODERADA	5	35.7
HEPATITIS CRONICA ACTIVA SEVERA	3	21.5
CIRROSIS	2	14.3

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

6.1.7 TRATAMIENTO CON IFN

6.1.7.1 TIPO DE IFN USADO

TABLA 101. TIPOS DE IFN alfa UTILIZADOS.

TIPO DE IFN	casos	(%)
IFN alfa recombinante 2-a	5	29.6
IFN alfa recombinante 2-b	1	5.9
IFN alfa linfoblastoide	11	64.7

6.1.7.2 DOSIS EMPLEADA DE IFN

TABLA 102. DOSIS MENSUAL ADMINISTRADA DE IFN alfa.

DOSIS EMPLEADA	casos	(%)
< 40 MUI/mes	11	68.8
40-80 MUI/mes	3	18.8
> 80 MUI/mes	2	12.5

6.1.7.2 EFECTOS SECUNDARIOS DEL IFN

El efecto secundario más frecuentemente encontrado en los pacientes que abandonaron el tratamiento por dicho motivo fue el síndrome seudogripal, al igual que ocurrió con la totalidad de los pacientes. Ocho enfermos presentaron alteraciones hematológicas severas (neutropenia o trombopenia). A dos pacientes (1.1% del total de pacientes) se les suspendió el tratamiento por presentar hipotiroidismo en el transcurso del mismo. Sólo un paciente presentó anticuerpos antitiroideos (antitiroglobulina) con hormonas tiroideas normales a los 9 meses de tratamiento, por lo que también se le retiró el IFN alfa. Otros efectos adversos se muestran el la tabla 103.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA 103. DIFERENTES EFECTOS SECUNDARIOS DEL IFN alfa

EFECTOS SECUNDARIOS	casos
Síndrome seudogripal	8
Astenia	4
Neutropenia	4
Trombopenia	4
Cefalea	4
Depresión	3
Adelgazamiento	3
Hipotiroidismo	2
Artromialgia	2
Caída cabello	1
Eritema local	1
Diarrea	1
Taquicardia	1
Ansiedad	1
Mareos	1
Ac ANTITIROIDEOS	1

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Al comparar los datos demográficos, los antecedentes epidemiológicos, las manifestaciones clínicas, los datos de laboratorio, la histología y el tipo y dosis de IFN alfa administrado no encontramos ninguna diferencia significativa entre los pacientes que abandonaron el tratamiento por la aparición de efectos secundarios y los que lo completaron. Si bien se observa sobre todo diferencia en la GGT, ALT, AST, fosfatasa alcalina o ferritina entre este grupo de pacientes y los que fueron tratados durante 6 y 12 meses, al aplicar la *t de Student* las diferencias no son significativas por la amplitud de la varianza que presentan.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

6.2 *ABANDONO POR AUSENCIA DE RESPUESTA/ELEVACION DE TRANSAMINASAS*

6.2.1 DATOS DEMOGRAFICOS

6.2.1.1-DISTRIBUCION POR SEXO

Nueve pacientes suspendieron el tratamiento con IFN alfa debido a esta causa. Cinco eran varones y 4 mujeres.

6.2.1.2-EDAD

La edad media era de 47 ± 10.7 años.

6.2.1.3-TIEMPO DE EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD

El tiempo medio conocido de evolución de la enfermedad hepática crónica hasta el inicio del tratamiento fue de 41.3 ± 27.6 meses.

6.2.2 ANTECEDENTES EPIDEMIOLOGICOS

Los antecedentes epidemiológicos de los pacientes se muestran en la tabla 104. Sólo un paciente tenía antecedente de ingesta de alcohol de forma moderada.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TABLA 104. ANTECEDENTES EPIDEMIOLOGICOS

ANTECEDENTES EPIDEMIOLOGICOS	casos	(%)	n
ADVP	0	0	9
TRANSFUSION SANGUINEA	2	22.2	9
HOMOSEXUALIDAD	1	11.1	9
ANTECEDENTE FAMILIAR HEPATITIS	0	0	9
AUSENCIA DE ANTECEDENTES	6	66.7	9

6.2.3 MANIFESTACIONES CLINICAS

TABLA 105. MANIFESTACIONES CLINICAS

	CASOS	(%)
ASINTOMATICOS	3	33.3
SINTOMATICOS	6	66.6
SIGNOS CLINICOS		
Estigmas cutáneos	2	22.2
Hepatomegalia	4	44.4
Esplenomegalia	1	11.1
Ausencia de alteraciones	5	55.5

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

6.2.4 ALTERACIONES BIOQUIMICAS

Las alteraciones bioquímicas basales de los pacientes se muestran en la tabla 106.

TABLA 106. ALTERACIONES ANALITICAS

PRUEBAS HEPATICAS	**m ± d.s.**
Bilirrubina (mg/dl)	0.83 ± 0.33
ALT (UI/L)	192.7 ± 104.2
AST (UI/L)	155.88 ± 102.45
Fosfatasa alcalina (UI/L)	236.77 ± 91.81
GGT (UI/L)	137.22 ± 114.58
Proteínas Totales (g/dl)	7.63 ± 0.86
Albúmina (g/dl)	4.58 ± 0.56
Gammaglobulina (g/dl)	1.67 ± 0.49
Tiempo de protrombina (%)	90.55 ± 9.64
HEMOGRAMA	**m ± d.s.**
Hemoglobina (g/dl)	14.81 ± 1.25
Leucocitos (nº total/mm3)	7.42 ± 2.62
Plaquetas (nº total/mm3)	183.66 ± 71.54

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

6.2.5 ALTERACIONES ANALITICAS ESPECIALES

TABLA 107. ALTERACIONES ANALITICAS ESPECIALES

PRUEBAS ESPECIALES	m ± d.s.
Ferritina (mg/dl)	293 ± 243.61
Sideremia (mg/dl)	166.88 ± 84.5
Alfa 1-antitripsina (mg/dl)	264 ± 46.76
Ceruloplasmina (mg/dl)	28.28 ± 16.71
Alfa-fetoproteína (ng/dl)	56.35 ± 112.01
INMUNOGLOGULINAS	**m ± d.s.**
IgG (mg/dl)	1888.28 ± 725.61
IgA (mg/dl)	263.85 ± 101.12
IgM (mg/dl)	223.14 ± 80.11
COMPLEMENTO	**m ± d.s.**
C3 (mg/dl)	78.68 ± 16.53
C4 (mg/dl)	30.28 ± 10.75
AUTOANTICUERPOS (Títulos > 1/80)	**n c.p. / (%)**
ANA	7 0/(0%)
ASMA	8 0/(0%)
AMA	8 0/(0%)
SEROLOGIA	**n c.p. / (%)**
Anti-HBc	9 3/(33.3%)

n: número de pacientes a los que se le realizó el parámetro analítico; c.p.: número de casos en los que el parámetro resulto patológico; %: frecuencia de casos patológicos.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

6.2.6 ANATOMIA PATOLOGICA

A 8 pacientes se les practicó biopsia hepática. Los resultados se expresan en la tabla 108.

TABLA 108. DIAGNOSTICO HISTOLOGICO

DIAGNOSTICO HISTOLOGICO	casos	(%)
HEPATITIS CRONICA LOBULILLAR	1	12.5
HEPATITIS CRONICA ACTIVA MODERADA	3	37.5
HEPATITIS CRONICA ACTIVA SEVERA	2	25
CIRROSIS	2	25

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

6.2.7 TRATAMIENTO CON IFN

6.2.7.1 TIPO DE IFN USADO

TABLA 109. TIPOS DE IFN alfa UTILIZADOS.

TIPO DE IFN	casos	(%)
IFN alfa recombinante 2-a	4	44.4
IFN alfa recombinante 2-b	1	11.1
IFN alfa linfoblastoide	4	44.4

6.2.7.2 DOSIS EMPLEADA DE IFN

TABLA 110. DOSIS MENSUAL ADMINISTRADA DE IFN alfa.

DOSIS EMPLEADA	casos	(%)
< 40 MUI/mes	5	55.6
40-80 MUI/mes	4	44.4

Al comparar los datos demográficos, los antecedentes epidemiológicos, las manifestaciones clínicas, los datos de laboratorio, la histología y el tipo y dosis de IFN alfa administrado, no encontramos ninguna diferencia significativa entre los pacientes que abandonaron el tratamiento por elevación de las transaminasas y los que lo completaron.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Discusión

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

El presente estudio fue realizado sobre 176 pacientes con edades comprendidas entre los 18 y 65 años, derivados a la Unidad Monográfica de Hepatitis Crónica Viral del Hospital Nuestra Señora del Pino por enfermedad hepática crónica por VHC, y a los que se instauró tratamiento con IFN alfa.

DESCRIPCION GENERAL DE LOS PACIENTES CON HEPATITIS CRONICA POR VHC.

El 55.1% de los pacientes con VHC fueron varones, y el 44.9% mujeres, proporción semejante a la hallada por Rodríguez San Román[180] en un reciente estudio sobre la hepatitis crónica por VHC en nuestra zona (Gran Canaria). La edad media era de casi 45 años, ligeramente inferior a la hallada en nuestra zona, debido probablemente a la exclusión en nuestro estudio de los pacientes mayores de 65 años, pero similar a la encontrada por Titó y cols.[181] en un estudio sobre el seguimiento de 306 pacientes, que fue de 44 años.

El promedio conocido de duración de la enfermedad hasta el inicio del tratamiento con IFN alfa fue de 4 años y medio. Evidentemente, el tiempo de duración de la enfermedad conocido de los pacientes no se puede relacionar con el tiempo real de su evolución, ya que casi siempre desconocemos el momento exacto en que el sujeto contrajo la infección por el virus C, y además, el hallazgo

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

de la hepatopatía fue en muchos casos de forma casual. Por regla general, se acepta que la enfermedad se debió presentar antes de que se conociese el diagnóstico.

ANTECEDENTES EPIDEMIOLOGICOS

Entre los mecanismos probables de adquisición de la enfermedad, la transmisión parenteral representó casi el 43% de los casos, siendo un 41.7% por transfusión sanguínea o hemoderivados y/o un 3.5% por ADVP.

Un 10.9% presentaba, entre los mecanismos probables de transmisión, la vía no parenteral (sexual o intrafamiliar). Existía un pequeño porcentaje de pacientes (4%) que presentaban ambos mecanismos de transmisión, parenteral y no parenteral.

El resto, un 49.7%, correspondía a las denominadas *esporádicas*, en las cuales no se encontró ningún tipo de antecedente de riesgo.

Respecto a la transfusión sanguínea como mecanismo de transmisión, es probablemente el que está más claro de todos, y así, Tító y cols.[181] la encuentran presente en el 24% de los pacientes con hepatitis crónica por VHC, cifra que asciende al 37.2% en un estudio realizado por Bárcena y cols.[182].

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Además, Bárcena y cols.[182] y Titó y cols.[181] hallan presente la ADVP en el 4.5% y 5.5% de los pacientes respectivamente, tasa ligeramente superior a la de nuestro estudio.

Esteban y cols.[27] encontraron una asociación del VHC en la población de homosexuales entre el 4 y el 8%, porcentajes igualmente superiores a los pacientes de nuestra serie que fue de 3.5%. Por otro lado, Rodrigo Sáez y cols.[38], afirman que aunque el VHC se puede transmitir por vía sexual, la eficiencia de esta transmisión es menor comparada con el VHB o el VIH.

En otro estudio, Alter y cols.[183] observaron que el 59% presentaban antecedentes de transmisión por vía parenteral (transfusiones, ADVP u ocupacional), datos superiores a los de nuestra serie, y en el 6% por vía no parenteral (sexual o intrafamiliar). Hollinger[184], refiere que menos del 5% de las hepatitis crónicas por virus C no son transmitidas a través de la sangre, y sugiere que en la mayoría de la infecciones por VHC adquiridas en la comunidad no se han definido bien los mecanismos de contacto, o los portadores no reconocieron tener relaciones con los grupos de riesgo, y se cuestiona si son las exposiciones inaparentes percutáneas, el uso de ADVP o las transfusiones en recién nacidos la causa de hepatitis crónica adquirida en la comunidad.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

MANIFESTACIONES CLINICAS Y ANALITICAS

Más de la mitad de los pacientes de nuestro estudio (53.9%) presentaban síntomas clínicos poco relevantes, mientras que el 46.1% estaban asintomáticos. El síntoma más frecuente fue la astenia, presente en el 40.3% de los casos.

Sin embargo, más de la mitad de los pacientes (51.7%) no presentaban alteraciones en el examen físico. La hepatomegalia se observó en el 44.9% de los enfermos, los estigmas de hepatopatía crónica en el 18.2%, y la esplenomegalia sólo en el 8%.

Todos los pacientes presentaron cifras basales de ALT y AST elevadas por encima de 2 veces sus valores normales, mientras que las cifras GGT se encontraba en muchas ocasiones dentro de los rangos normales. El resto de los parámetros analíticos estaban dentro de los límites normales.

HISTOLOGIA HEPATICA

La lesión histológica más frecuente la constituyó la HCA (84.5%), donde la HCA leve representaba el 28.4%, la HCA moderada el 34.2% y la HCA severa el 21.9%. La HCP y la Cirrosis se registraron en el 3.2% y el 9.7% de los casos respectivamente.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

TRATAMIENTO CON INTERFERON EN LA HEPATITIS CRONICA POR VIRUS C

Numerosos ensayos han demostrado que el tratamiento con IFN alfa normaliza las cifras plasmáticas de ALT y mejora el daño histológico en cerca de la mitad de los pacientes con hepatitis crónica por virus C[15,16,82,185,186]. Sin embargo, en cerca del 50% de los pacientes respondedores, la enfermedad hepática recidiva en un corto período de tiempo tras la suspensión del tratamiento; estos pacientes son solamente respondedores transitorios. El resto de los pacientes respondedores, correspondiente al 25% de aquellos tratados inicialmente, son considerados generalmente como respondedores permanentes.

Todavía no se conoce cuando los pacientes están realmente curados de la hepatitis crónica C y cual es el efecto exacto del IFN alfa sobre el VHC.

RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON IFN alfa Y SU RELACION CON LOS FACTORES DEPENDIENTES DEL PACIENTE Y DEL TRATAMIENTO

Sólo 4 pacientes (9.3%) del GRUPO I (6 meses) tuvo una respuesta completa al finalizar el tratamiento, mientras que 48 (44.9%) lo hicieron en el GRUPO II (12 meses).

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Tras 6 meses de seguimiento después de haber suspendido el IFN alfa, ningún paciente del GRUPO I sostuvo la normalización de las cifras plasmáticas de ALT, recidivando la enfermedad tras suspenderse la administración del mismo. En el GRUPO II, en 23 personas (21.5%) las cifras séricas de ALT persistieron dentro de los límites normales tras el seguimiento de al menos 6 meses.

En el GRUPO I, las cifras son menores que las halladas por ensayos similares realizados durante el mismo período de tiempo, probablemente debido al elevado número de pacientes con cirrosis y hepatitis crónica activa severa (55.6%) incluidos en este grupo. Así, diversos autores como Davis[15], Di Bisceglie[16] y otros[82,84-87,90] encuentran una tasa de respuesta completa al finalizar el tratamiento entre el 39% y el 56%. En estos mismos estudios, el porcentaje de respuesta sostenida disminuye hasta cifras del 10% al 42% (figura 28), observándose que las tasas de respuesta superiores las obtienen los ensayos realizados en Japón, donde el genotipo viral predominante es el tipo 2 (Simmonds), que es el mejor que responde al IFN alfa[112,122]. Por lo tanto, estas diferencias de respuesta pudieran deberse al mayor grado de lesión hepática en nuestros pacientes, sobre todo la presencia de cirrosis hepática, y posiblemente también al predominio del genotipo viral de peor respuesta (1b de Simmonds).

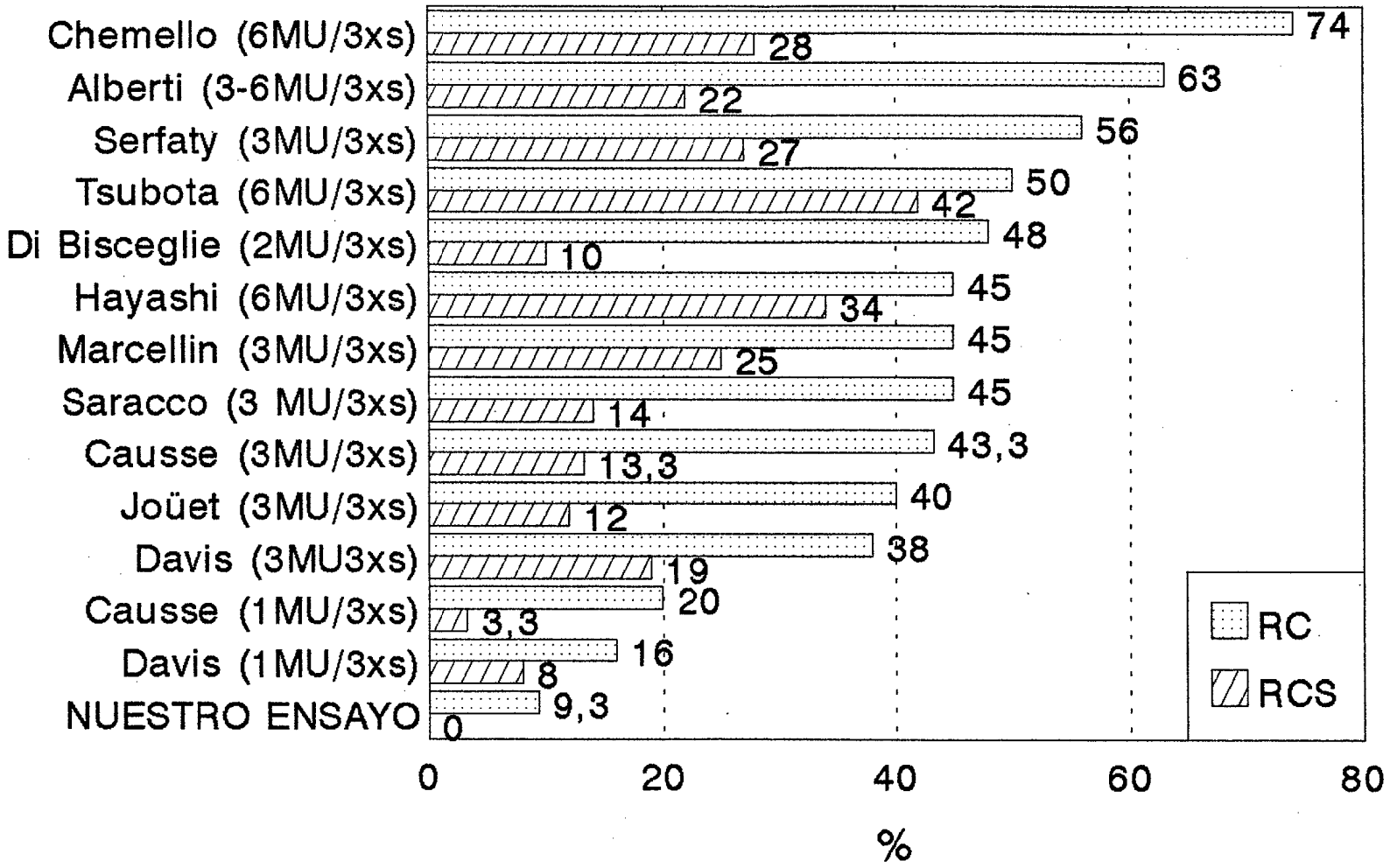
© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Sin embargo, los ensayos realizados durante períodos de 12 meses presentan unos resultados muy semejantes a los de nuestra serie. Camps[89], Joüet[86], y otros autores[85,88,91,92,100] obtienen unas tasas de respuesta completa tras 12 meses de tratamiento comprendidas entre el 45 y el 62%, con una respuesta sostenida entre el 18% y el 36% (figura 29).

Respecto a la distribución por sexo y su relación con la respuesta al tratamiento con IFN alfa, el 35.7% de los varones y el 33.3% de las mujeres presentaron una respuesta completa. Sólo en el GRUPO I, donde las 4 personas que respondieron fueron mujeres, la diferencia fue significativa ($p<0.05$), si bien, el hecho de que el número de pacientes con respuesta completa sea escaso implica un posible sesgo a este respecto. Algunos autores han hallado una mejor respuesta en mujeres, tanto en el análisis univariable[94] como multivariable[86,94,102,115], y se ha especulado que podría ser debido a un menor peso y a menores concentraciones de ferritina[136]. En contraste, Camps y cols.[89,108] encuentran una respuesta favorable a los varones.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

ENSAYOS CLINICOS REALIZADOS DURANTE 6 MESES

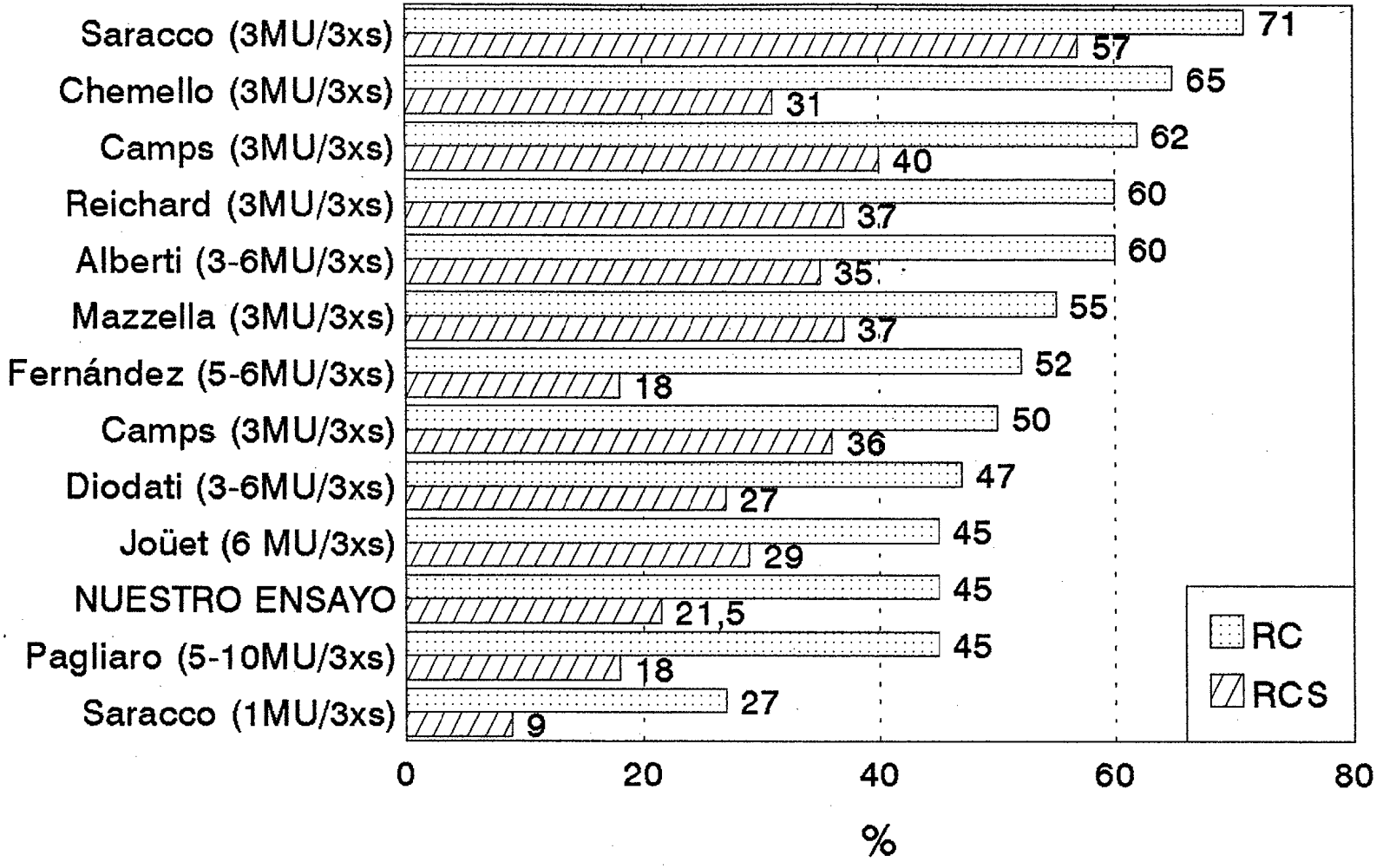


RC: Respuesta completa; RCS: Respuesta completa sostenida; 3xs: 3 veces a la semana

Figura 28

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

ENSAYOS CLINICOS REALIZADOS DURANTE 12 MESES



RC: Respuesta completa; RCS: Respuesta completa sostenida; 3xs: 3 veces a la semana

Figura 29

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

La edad de los pacientes con RC fue de 42 años y medio, inferior a la de los que no respondieron, que fue de casi 47 años, siendo esta diferencia significativa. El hecho de que una menor edad se relaciona con una mejor respuesta al IFN alfa también ha sido descrita por diversos autores[87,94,100,110,111,187]. Camps y cols.[108] cifraron el límite de edad por debajo del cual suelen responder los pacientes en 40 años, mientras que Alberti[85] asciende dicha cifra a 45 años. En nuestro estudio, la edad a partir de la cual observamos que existe un aumento de pacientes no respondedores es a partir de los 50 años, cifra ligeramente superior.

Al observar la relación entre la edad y la respuesta al tratamiento en ambos GRUPOS por separados, no existe diferencia entre los pacientes que respondieron y los que no lo hicieron. Sin embargo, si existe diferencia en la edad de los pacientes incluidos en los dos GRUPOS. Así, los pacientes tratados durante 6 meses presentaban una edad media de casi 52 años, superior a la de los pacientes tratados durante 12 meses que fue de casi 43 años. Como ya se comentó anteriormente, así como en la introducción, una menor edad se relaciona con un mayor grado de respuesta, por lo que este hecho podría influir en la menor proporción de respuesta encontrada en el GRUPO I.

El tiempo de evolución de la enfermedad hepática crónica fue superior en los

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

pacientes que respondieron al tratamiento, 57 meses y medio, que en los que no lo hicieron, 50 meses. Esto se observó tanto en la totalidad de los pacientes, como en ambos GRUPOS por separados. Reichard y cols.[115], así como otros autores[91-110,118,123,188], encuentran una relación entre un menor tiempo de evolución de la enfermedad hepática y un mayor grado de respuesta al IFN alfa. La mayoría de estos estudios se realizaron con pacientes transfundidos y consideran la fecha de la transfusión como el inicio de la infección por el virus.

Sin embargo, el tiempo conocido de duración de la enfermedad no se puede relacionar con el tiempo real de evolución, lo cual crea un sesgo, pues en casi todos los casos se desconoce el momento exacto en que se produjo el contagio del virus C, siendo en muchas ocasiones el hallazgo de la hipertransaminasemia un encuentro casual. De todos modos, una duración de la infección superior a 5 años se relaciona con una peor respuesta[136], por lo que se aconseja que el tratamiento se instaure lo más precozmente posible.

ANTECEDENTES EPIDEMIOLOGICOS

Los sujetos con antecedente de drogadicción intravenosa han mostrado mejor respuesta, probablemente por ser más jóvenes, con infección más reciente, y quizás por estar infectados por cepas de virus más sensibles[87,189].

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Yoshioka y cols.[112], y Brouwer y cols.[164] encuentran que existe una mayor probabilidad de respuesta cuando la vía de transmisión ha sido a través de transfusión sanguínea que aquellos con infección esporádica. Sin embargo, los estudios que relacionan estos antecedentes a la respuesta son muy escasos. En nuestra serie, tanto al analizar el total de pacientes, como al hacerlo diferenciándolos según la duración del tratamiento, no encontramos diferencias entre la presencia de los distintos antecedentes epidemiológicos estudiados y la respuesta obtenida.

De los pacientes incluidos en el estudio, sólo 8 (5.3%) presentaban antecedente de consumo de alcohol moderado o severo. Trabajos publicados respecto al virus C y el alcohol como los de Pares[190], Nishiguchi[191] o Rodríguez San Román[180], este último realizado en nuestra Comunidad, demuestran que los pacientes con hepatopatía crónica por virus C e ingesta severa de alcohol presentaban un mayor porcentaje de cirrosis y HCA severa que los pacientes con hepatopatía crónica por virus C sin antecedente de alcohol, sugiriendo que el VHC puede estar involucrado en el daño hepático de los pacientes con hepatopatía alcohólica.

Esto nos debería hacer creer que al aumentar el daño histológico, la respuesta al tratamiento en estos pacientes fuera peor. Sin embargo, la presencia del antecedente del consumo de alcohol no influyó en la respuesta al IFN alfa en

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

nuestro estudio, si bien, el porcentaje de pacientes que presentaban dicho antecedente fue muy bajo. Por otra parte, tampoco se ha encontrado relación entre el consumo de alcohol y una peor respuesta al tratamiento en los artículos publicados y que incluyen en el estudio este parámetro[94].

MANIFESTACIONES CLINICAS Y ANALITICAS

La normalización de las cifras de ALT sérica no se asoció en ningún GRUPO ni en el total de los pacientes con la presencia o ausencia de síntomas, ni con las alteraciones existentes en el examen físico.

Respecto a los pacientes tratados durante el período de 6 meses, observamos que existe relación significativa entre unas cifras plasmáticas altas de fosfatasa alcalina y AST con una peor respuesta. En los pacientes tratados durante 12 meses, sólo se observó dicha relación con las cifras elevadas de fosfatasa alcalina.

Al considerar el conjunto total de pacientes de nuestra serie, además de encontrar relación entre una peor respuesta y unas cifras basales altas de fosfatasa alcalina, también la encontramos con unos niveles elevados de GGT.

Las cifras basales de transaminasas (ALT y AST) pocas veces se han

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

relacionado con la respuesta. Trabajos publicados como el de Causse[94] muestran que un valor alto de ALT basal se correlaciona con una peor respuesta. Pérez y cols.[146] en un estudio con IFN alfa recombinante 2-b durante un período de 9 meses, encuentra que los pacientes que presentan una respuesta parcial pueden tener valores más altos de ALT y AST. Por otro lado, Serfaty y cols.[87] encuentran concentraciones más altas de AST en aquellos pacientes con respuesta completa transitoria.

La elevación de los valores basales de GGT se relaciona con frecuencia con una mala respuesta[87,102,108,110,133,146]. Autores como Serfaty[87] o Joüet y cols.[86] han obtenido resultados similares con cifras elevadas de fosfatasa alcalina.

En lo que respecta a las pruebas analíticas especiales encontramos, tanto en el total de pacientes como en aquellos tratados durante 12 meses, relación entre una peor respuesta y unas cifras elevadas de ferritina.

La elevación de la concentración sérica de ferritina ha mostrado una asociación altamente significativa con ausencia de respuesta, tanto en el análisis multivariado como demostraron Pérez y cols.[146], como en el análisis univariado[87,131,146,192]. Zein y cols.[132], en un reciente estudio comprobaron que los pacientes con el genotipo 1b de Simmonds tenían concentraciones medias de ferritina del orden del doble de las halladas en pacientes con otros genotipos.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Aunque nos fue imposible conocer el genotipo de los pacientes de nuestra serie, por la región en que vivimos, probablemente la mayoría sea del tipo 1b.

La alfafetoproteína se encontró en niveles superiores de forma significativa en los pacientes sin respuesta al IFN alfa, tanto en el total de pacientes ($p<0.05$) como en aquellos tratados durante 6 meses ($p<0.005$). Si bien esta relación ha sido significativa, probablemente sea debido a la existencia de algunos pacientes tratados durante 6 meses que no respondieron al tratamiento y que presentaban cifras basales de alfafetoproteína mayores de 200 ng/dl.

Otro hallazgo encontrado al comparar los pacientes que respondieron y los que no lo hicieron, fue la existencia de relación significativa entre una respuesta completa al IFN alfa y unos niveles séricos superiores de complemento en los pacientes del GRUPO II (12 meses) y en la totalidad de los enfermos incluidos en el estudio.

Este hecho podría explicarse porque el complemento es uno de los principales mediadores de las reacciones inflamatorias que puede ser activado por medio de anticuerpos en inmunocomplejos (vía clásica de activación), o a través de una vía alternativa que se activa en presencia de ciertas superficies microbianas. Por tanto, es un mediador de la inmunidad tanto innata como adaptativa, encontrándose entre sus acciones la activación de linfocitos y fagocitos, la

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

liberación de mediadores de la inflamación, quimiotaxis de neutrófilos y macrófagos, la opsonización, el transporte de inmunocomplejos y la lisis celular[193].

Estas acciones podrían adicionarse a las del IFN alfa y aumentar las eficacia de este último, aunque otros estudios a este respecto deberían realizarse para conocer con más exactitud el papel que el complemento pueda jugar en la infección y en el tratamiento.

Michalack y cols.[194] en un estudio que incluía a pacientes con hepatitis crónica B, sugieren que las células hepáticas de los pacientes con hepatitis crónica severa podrían ser más susceptibles a la citotoxicidad mediada directamente por el complemento que aquellos con histología hepática inactiva.

Riccio y cols.[195] observaron que en los pacientes con infección por el VHB, VHD Y VHC, las fracciones del complemento C3c y C4 estaban significativamente disminuidas sólo en los pacientes con cirrosis, sin correlación con el agente viral.

Por otra parte, la infección por virus C parece inducir una respuesta inmune que puede en parte explicarse por su alta tendencia a la cronicidad de la infección, y que frecuentemente incluye algunos fenómenos autoinmunes como la producción de bajos títulos de autoanticuerpos[196]. Por ello tratamos de investigar

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

si la presencia de autoanticuerpos no organoespecíficos a títulos superiores a 1/80, no explicados por la misma infección, podrían influenciar en la respuesta al IFN alfa.

Dieciocho pacientes (12%) presentaron autoanticuerpos no organoespecíficos a títulos superiores a 1/80, siendo los ANA los más frecuentemente encontrados. No encontramos relación entre la presencia de dichos autoanticuerpos y la respuesta al tratamiento, lo cual es semejante a lo publicado por Camps[108].

Entre los pacientes a los que se suspendió el IFN alfa antes de completar el estudio, no hubo ningún caso con autoanticuerpos no organoespecíficos a títulos superiores a 1/80, por lo que dicha ausencia de respuesta o exacerbación de la enfermedad no puede ser achacada a la presencia de una hepatitis crónica autoinmune.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

HISTOLOGIA HEPATICA

La cirrosis es uno de los factores que con mayor frecuencia se ha asociado en la mayoría de los estudios a una ausencia de respuesta al tratamiento con IFN alfa.

En nuestra serie, encontramos relación significativa entre el grado de lesión

hepática y la respuesta al tratamiento con IFN alfa, de tal forma que los pacientes con HCA severa y cirrosis respondieron peor al tratamiento ($p<0.05$). Este hecho se observó entre los pacientes del GRUPO II (12 meses) y en el total de los incluidos en el estudio.

De los pacientes que presentaban cirrosis, 2 (18.2%) normalizaron la ALT al término del tratamiento, mientras que sólo uno mantuvo la respuesta sostenida. Ambos fueron tratados durante 12 meses. Por ello, habría que tratar de identificar aquellos pacientes con cirrosis que pudieran responder al tratamiento antes de excluirlos por presentar dicho hallazgo histológico.

Joüet y cols.[86] tras tratar a 35 pacientes con cirrosis por VHC, obtienen una respuesta completa en el 26% de los casos, porcentaje ligeramente superior al nuestro, aunque el número de pacientes con cirrosis de nuestro estudio fue bajo.

El 55.6% de los pacientes del GRUPO I (6 meses) presentaban en la biopsia hepática lesiones de HCA severa o cirrosis, mientras que dicho porcentaje en el GRUPO II (12 meses) sólo ascendía al 21.3%.

Sólo el 19.4% de los sujetos incluidos en el GRUPO I presentaban lesiones de HCP o HCA leve, mientras que en el GRUPO II fue del 40.4%.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Estas diferencias son significativas y debido a que los hallazgos histológicos influyen en el grado de respuesta, este hecho podría ser determinante en la peor respuesta que presentaron los pacientes del GRUPO I. Por otro lado, recordamos que este GRUPO tenía una edad media superior. Todo ello supone un sesgo importante a la hora de comparar ambos grupos de tratamiento.

IFN alfa

El 50.5% de los pacientes fueron tratados con IFN alfa recombinante (2a ó 2b) y el 38.1% con IFN alfa linfoblastoide. En el restante 11.4% se inició el tratamiento con IFN alfa recombinante, pero este fue sustituido por IFN alfa linfoblastoide por elevación de las cifras séricas de ALT tras una respuesta inicial favorable. Esta recaída fue probablemente debida a la aparición de anticuerpos anti-IFN recombinante que ha sido descrito en diversos estudios, aunque debido a la imposibilidad de su detección en nuestro medio no podemos afirmarlo con certeza.

Pawlotsky y cols.[197] realizaron un estudio para determinar cuales son los factores que influyen en la aparición de ruptura de la respuesta ("breakthrough") durante el tratamiento con IFN alfa, es decir, las razones de la elevación de la ALT una vez que se había normalizado. De todas las características estudiadas no se identificó ninguna que fuera predictiva de la aparición de pérdida de respuesta.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Sin embargo, la presencia de anticuerpos anti-IFN neutralizantes se ha detectado en el 46% de los pacientes que presentaron la elevación de la ALT y solamente en el 8% de aquellos que no lo hicieron, siendo esta diferencia significativa.

En nuestro estudio, de los 20 pacientes que presentaron una pérdida de respuesta durante el tratamiento con IFN alfa recombinante, tras sustituirlo por IFN alfa linfoblastoide 5 (25%) tuvieron una respuesta completa al término de la terapia.

No hallamos diferencias entre el tipo de IFN alfa utilizado y la respuesta encontrada, lo cual es lógico, pues los diferentes IFNs alfa presentan el mismo receptor de membrana celular y el mismo mecanismo de acción, por lo que el uso de uno u otro tipo de IFN alfa es arbitrario.

Fernández y cols.[92] no encuentran diferencias en la eficacia ni en los efectos secundarios de los pacientes con HCA por el VHC tratados con IFN alfa recombinante 2a y 2b. Datos similares fueron hallados al comparar la eficacia de los IFNs recombinante y linfoblastoide[198].

Los pacientes que fueron tratados durante el período de 12 meses se relacionaron de forma significativa con un mayor grado de respuesta completa al finalizar el tratamiento (44.9% frente al 9.3%), y con una respuesta completa

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

sostenida al finalizar el período de seguimiento (21.5% frente al 0%) que los pacientes tratados sólo durante 6 meses; aunque, como ya se comentó con anterioridad, en este último grupo predominaba de forma significativa la mayor edad de los enfermos y la presencia de cirrosis hepática.

Chemello y cols.[100], comparando 3 regímenes diferentes de IFN alfa 2a no encuentran una mayor respuesta completa al final del tratamiento entre los pacientes tratados durante 6 o 12 meses. Sin embargo, Rumi[80] o Fernández y cols.[92] demuestran que el tratamiento durante 12 meses puede producir normalización de las transaminasas en un porcentaje mayor de enfermos.

En general, la mayoría de los autores[85,86,99,115,199] coincide en que el tratamiento de 12 meses logra aumentar el porcentaje de respuesta sostenida, que llega a ser de alrededor del 37%, e incluso en algún estudio cercano al 50%[200]. No obstante, no siempre se ha conseguido mejorar los resultados tratando durante un año ó 18 meses[95,187,201,202].

En nuestro estudio no encontramos relación entre la respuesta y la dosis de IFN alfa administrado en ninguno de los GRUPOS. Debido a que en ocasiones las dosis de IFN alfa se modificaron por la aparición de efectos adversos o la respuesta al tratamiento, consideramos analizar los resultados según la dosis mensual administrada como ya se explicó en el apartado de material y métodos.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Respecto a la dosis administrada, diversos autores como Causse[94] o Poynard y cols[95]. encuentran que dosis bajas, como 1 ó 2 MUI tres veces por semana, suelen ser menos eficaces que dosis de 3 MUI, aunque no siempre se alcanzan diferencias estadísticamente significativas[82]. No obstante, el empleo de dosis bajas también se ha mostrado eficaz. Un estudio reciente[187] demostró que el tratamiento con 1.5 MUI durante 48 semanas, si bien lograba un porcentaje de respuesta sostenida inferior al alcanzado con dosis de 5 MUI, las diferencias no alcanzaron la significación estadística, y el aumento de la dosis por encima de 1.5 MUI no modificaba prácticamente los resultados finales, sugiriendo que los pacientes que no responden a dosis bajas tampoco lo hacen con dosis más altas.

Por otra parte, Yoshioka[112] compara la respuesta a 4 dosis diferentes de IFN alfa sin encontrar diferencias significativas, hallazgo similar al encontrado recientemente por Piciotto y cols.[203] al comparar dosis de 3 y 6 MUI 3 veces por semana.

Durante los primeros meses de tratamiento, 17 pacientes abandonaron el tratamiento por la presencia de efectos secundarios subjetivos y/o objetivos. Estos pacientes constituyen el 9.6% de todos los pacientes incluidos inicialmente en el estudio.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

En un estudio de Poynard y cols.[95], 20 de 329 pacientes (6.1%) suspendieron el tratamiento durante los primeros 6 meses a causa de los efectos adversos, cifra ligeramente inferior a la encontrada en nuestra serie.

El 47.8% de los pacientes que completaron el estudio no presentó efectos secundarios atribuibles al IFN alfa. Los efectos adversos encontrados más frecuentemente fueron el síndrome seudogripal (26.7%), la astenia (15.9%), la neutropenia (13.1%), el adelgazamiento (11.3%) y la trombopenia (9.6%). Dos pacientes (1.1%) presentaron hipotiroidismo, y sólo uno (0.6%) Ac antitiroideos con hormonas tiroideas dentro de los límites normales.

Fernández y cols.[92] encuentran igualmente como efecto secundario más frecuente el síndrome seudogripal, aunque en un porcentaje superior a nuestra serie (85%) quizás por la prevención del mismo con paracetamol en todos nuestros pacientes, seguido de astenia (62-65%) y adelgazamiento (25-34%). La trombopenia afectó al 24% de los pacientes y la leucopenia al 12%. Sin embargo, Causse[94] sólo encuentra neutropenia o trombopenia en el 8% de los pacientes tratados con IFN alfa.

Con respecto a los efectos no deseados del IFN alfa sobre la función tiroidea, Pizzigallo y cols.[204] en un estudio que incluyó a 52 pacientes obtienen que un 16% de los pacientes desarrollaron disfunción tiroidea: 2 pacientes

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

hipertiroidismo autoinmune, 5 hipotiroidismo y 1 tiroiditis con función normal de tiroides, demostrando que el IFN alfa aumenta el porcentaje de disfunción tiroidea, por lo que es conveniente tener en cuenta la función tiroidea antes de iniciar el tratamiento con IFN alfa y realizar controles durante el mismo. Otras publicaciones[72] han hallado porcentajes menores de alteraciones tiroideas (2-3%).

La depresión fue el efecto adverso psiquiátrico más frecuente en nuestra serie (8.6%), obligando en ocasiones a suspender el tratamiento. Otros trabajos[72,94] sitúan este porcentaje entre el 6.6% y el 13%, y relacionan, tanto la depresión como el resto de los desordenes psiquiátricos, con un mayor número de administraciones por semana del IFN alfa[205].

Nueve pacientes (5%) sufrieron tras las primeras dosis un aumento de las transaminasas a dos veces su valor pretratamiento que obligó a suspender el IFN. Este hecho podría explicarse por un mecanismo de toxicidad directa del IFN, o bien tratarse de daño hepatocelular mediado por fenómenos de autoinmunidad[206], aunque en ninguno de estos pacientes se encontraron anticuerpos no organoespecíficos. Fernández y cols.[92] retiraron el tratamiento por este mismo motivo en el 3% de los pacientes incluidos en su estudio, porcentaje ligeramente inferior al nuestro.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Fracassetti y cols.[207] han evaluado los cambios en los niveles de ALT durante los primeros meses de tratamiento como posible factor predictivo de respuesta. En un estudio en el que incluyeron a 170 pacientes y tratados durante un período de 12 meses, comprobaron que de los pacientes con RC al final del tratamiento, el 95% tenían las cifras plasmáticas de ALT normales al segundo mes de terapia. Esto podría implicar la suspensión del tratamiento en aquellos pacientes que después de 2 meses no tuvieran bioquímica hepática normal, pero para ello habría que tratar de identificar que pacientes de ese 5% que aún permanecen con elevación de ALT podrían responder en los meses posteriores.

Ouzan y cols.[133] encuentran que el mejor factor predictivo de respuesta, tanto completa como sostenida, es el nivel sérico de ALT un mes después del inicio del tratamiento.

En nuestra serie, de los 4 pacientes del GRUPO I (6 meses) que presentaron una RC al final del tratamiento todos habían normalizado la ALT al primer mes de terapia, lo cual sólo ocurrió en el 7.6% de los pacientes que no respondieron. Sin embargo, en los 48 pacientes que presentaron una RC tras 12 meses de tratamiento (GRUPO II) sólo el 58.3% normalizó la ALT durante el primer mes, cifra que ascendió al 72.9% y 75% al segundo y tercer mes de terapia respectivamente.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Si suspendiéramos el tratamiento en aquellos pacientes que no normalizan la ALT tras el primer mes de terapia, casi la mitad de los pacientes respondedores con RC al final del tratamiento se perderían, mientras que si fuera tras el tercer mes, esto ocurriría con una cuarta parte de los respondedores. Por ello, habría que tratar de identificar a ese 25% de pacientes que tras 3 meses de terapia siguen con cifras de ALT elevadas y que las van a normalizar en los meses posteriores.

Al relacionar la respuesta sostenida con la normalización de las cifras de ALT a los 3 meses de iniciado el tratamiento, observamos que sólo 1 paciente de los 23 que presentaron dicha respuesta al finalizar el seguimiento (0.7% del total de sujetos que completaron el estudio) no había normalizado la ALT a los 3 meses de tratamiento, mientras que los 22 restantes si lo hicieron.

La administración de IFN se acompaña en un elevado porcentaje de casos de la aparición de autoanticuerpos no organoespecíficos, habiéndose cifrado según algunos autores en más de un 50% de los casos[137,208]. Aunque normalmente se presentan a títulos bajos y sin repercusión clínica, en ocasiones, los títulos alcanzados son elevados y se acompañan de fenómenos sistémicos autoinmunes y un marcado empeoramiento de la función hepática lo que obliga a la suspensión del tratamiento[139,209,210].

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

En nuestra serie, presentaban anticuerpos no organoespecíficos (con títulos entre 1/20 y 1/320) previamente al tratamiento el 28.8% de los pacientes. Tras instaurarse el tratamiento con IFN alfa se observó un aumento significativo de los anticuerpos tanto a los 6 como a los 12 meses ($p<0.05$), llegando a presentarlos el 37.8% de los casos, porcentaje similar al constatado por otros autores[137,208]. Los títulos oscilaron entre 1/40 y 1/640, y desaparecieron antes de los 6 meses de su supresión, de forma que no observamos diferencias significativas entre los autoanticuerpos no organoespecíficos basales y a los 6 meses de suspender el IFN alfa.

Los pacientes que desarrollaron autoanticuerpos no organoespecíficos no presentaron exacerbación de la enfermedad hepática ni manifestaron síntomas sistémicos, hechos que concuerdan con lo publicado por otros autores[137,208,211]. Por otra parte, la inducción de autoanticuerpos durante el tratamiento con IFN no influyó en la respuesta al mismo ni constatamos relación alguna con la dosis de IFN administrada.

Olaso y cols.[211] evaluaron la prevalencia y repercusión clínica de autoanticuerpos en 44 pacientes tratados con IFN alfa recombinante a dosis de 3-6 MUI/3 veces por semana durante 24-36 semanas. Encuentran una prevalencia de autoanticuerpos aparecidos durante el tratamiento de aproximadamente un 30%, porcentaje algo inferior al constatado en nuestro estudio.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Resultados similares a los nuestros los obtiene Ortega y cols.[212] en un estudio en el que incluyeron 20 pacientes sometidos a tratamiento durante 12 meses con IFN alfa recombinante 2-b. Encontraron ANA positivos, en algún momento del tratamiento, en el 25% de los casos, con títulos que oscilaron entre 1/40 y 1/160, llegando en un caso a títulos de 1/1000. En todos ellos, la presencia de ANA se detectó cuando habían transcurrido al menos 6 meses del inicio de la terapia y desaparecieron antes de los 6 meses tras su supresión.

Respecto a los autoanticuerpos organoespecíficos, sólo en un caso se detectó anticuerpos antitiroideos al noveno mes de tratamiento, suspendiéndose entonces el IFN alfa. Los anticuerpos antimicrosomales de hígado y riñon (anti-LKM) no se determinaron por falta de medios técnicos en el momento de realizar el estudio.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA COMPLETA AL TRATAMIENTO CON IFN alfa

En el presente estudio analizamos diversas variables que podrían influenciar la respuesta al tratamiento con IFN alfa en pacientes con hepatitis crónica C. Los resultados publicados difieren de acuerdo a las características de los pacientes evaluados o a las instituciones donde se realizaron los estudios. La explicación de estas variaciones incluye las pautas de administración del IFN, las

características del paciente y las propiedades del virus. Desde el punto de vista práctico, la modalidad terapéutica puede ser lo más importante porque es el único factor que puede ser modificado.

Debido a que en el momento del estudio fue imposible en nuestro medio conocer las características del virus como el genotipo, viremia y su cuantificación, heterogeneidad de la región hipervariable, anti-core IgM o anticuerpo anti C100-3, que podrían influir en la respuesta al tratamiento con IFN alfa, analizamos los factores dependientes del paciente y del tratamiento que si podrían hacerlo. Para ello realizamos un análisis multivariable con el fin de conocer los factores predictivos de respuesta al IFN alfa en la hepatitis crónica por virus C, tanto en el total de pacientes como en cada GRUPO por separado.

Respecto a los factores predictivos de respuesta completa, estos fueron los mismos tanto si considerábamos los pacientes tratados sólo durante 12 meses como si evaluábamos a la totalidad de ellos independientemente del período de tratamiento.

El principal factor predictivo de respuesta completa al término del tratamiento con IFN alfa fue la **normalización de las cifras de ALT a los tres meses de iniciar el tratamiento**. Decidimos utilizar en el análisis el valor de ALT a los 3 meses de empezado el tratamiento, en lugar del primer o segundo mes como lo hicieron

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

otros autores[207], debido a que el porcentaje de casos que no habían normalizado la ALT en los dos primeros meses y que al final del tratamiento presentaban una RC era elevado y, por tanto, ello implicaba dejar fuera muchos pacientes que normalizarían la ALT en los meses siguientes. Por otra parte, existen estudios del tratamiento con IFN en los Estados Unidos y en Francia que sugieren que el tratamiento podría ser suspendido si no presenta respuesta después de 16 semanas[213,214].

Del mismo modo, Davis[42] recomienda que se suspenda el IFN alfa a aquellos pacientes que no han normalizado la ALT a las 12 semanas de iniciado el tratamiento.

La **ausencia de cirrosis y hepatitis crónica activa severa** en la biopsia hepática es el segundo factor predictivo encontrado en nuestros pacientes. Esto coincide con otros autores como Pagliaro[91] o Yoshioka y cols.[112], quienes demuestran que el mayor grado de lesión histológica es un factor con valor predictivo independiente.

Por último, la **elevación de los valores basales de fosfatasa alcalina** se relaciona con una mala respuesta al tratamiento con IFN alfa. Resultados similares obtiene Serfaty[87], quien encuentra significativa la relación entre una mala respuesta y cifras altas de fosfatasa alcalina en el análisis multivariable.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Sin embargo, el único factor predictivo de respuesta completa entre los pacientes tratados durante 6 meses fue un **valor basal de plaquetas elevado.** La trombopenia es un factor asociado a una mala respuesta según algunos autores[87,108,136], muy probablemente en relación con la existencia de hiperesplenismo.

Aunque no se haya analizado en nuestro trabajo es obligado comentar, de acuerdo a lo publicado hasta el momento actual, que entre los factores predictivos de respuesta figuran los dependientes del virus como son el genotipo viral, la negativización de la PCR al mes de tratamiento y la cuantificación de la viremia durante la monitorización del tratamiento, por lo que su realización debe hacerse siempre que técnicamente sea posible.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

FACTORES DE RESPUESTA COMPLETA EN PACIENTES SIN CIRROSIS

La cirrosis es uno de los factores que con mayor frecuencia se ha asociado a una ausencia de respuesta[84,108,146,199,201,215]. Por ello y con la intención de determinar aquellos factores que pudieran tener un valor predictivo independiente en los pacientes sin cirrosis hepática, realizamos un nuevo análisis multivariable tras excluir a los que presentaban este hallazgo en la biopsia hepática.

Tanto en la totalidad de los pacientes como en aquellos tratados durante 12

meses, los factores predictivos encontrados fueron los mismos descritos anteriormente: **la normalización de las cifras de ALT en el tercer mes de tratamiento, una menor severidad histológica en la biopsia hepática, y unas cifras basales bajas de fosfatasa alcalina**. En los pacientes tratados durante un período de 6 meses, las **cifras elevadas de plaquetas** volvieron a ser el único factor predictivo de respuesta completa.

Aunque habíamos excluido a los pacientes con cirrosis, la mayor severidad histológica se relacionó con una peor respuesta. Esto es debido a que la respuesta es inferior en los pacientes con hepatitis crónica activa que en aquellos con hepatitis crónica persistente, y dentro de los pacientes con hepatitis crónica activa, es aún peor en los que presentan mayor lesión histológica[215].

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

FACTORES DE RESPUESTA COMPLETA EN PACIENTES CON CIRROSIS

Aunque la cirrosis se ha asociado a una mala respuesta al tratamiento con IFN alfa, existe un cierto porcentaje de pacientes que responden normalizando las cifras de ALT. Por ello, excluir de la terapia a los pacientes sólo por presentar una cirrosis hepática dejaría sin posibilidad a personas que si se beneficiarían del tratamiento. Por este motivo se deben buscar factores predictivos en estos pacientes que nos permitan identificar aquellos que se beneficiarían del tratamiento.

En nuestra serie, sólo dos pacientes con cirrosis hepática, ambos pertenecientes al GRUPO II, respondieron al tratamiento. El único factor con valor predictivo independiente encontrado fue el **valor de la gammaglobulina**, de forma que cifras plasmáticas elevadas se podría asociar a una mayor posibilidad de respuesta.

FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA COMPLETA SOSTENIDA AL TRATAMIENTO CON IFN alfa

Al utilizar la variable dependiente respuesta completa sostenida o no al tratamiento con IFN alfa, encontramos tres variables con valor predictivo independiente.

El menor grado de severidad histológica fue la variable más fuertemente asociada a la RCS, tanto en el total de pacientes como en los incluidos en el GRUPO II (ningún paciente del GRUPO I tuvo las transaminasas normales a los 6 meses del seguimiento).

Camps y cols.[89], tras estudiar los factores predictivos de respuesta sostenida en 37 pacientes con hepatitis crónica C, encuentran que una disminución del índice de actividad histológica, la normalización plasmática del procolágeno III y la ausencia de viremia tras el tratamiento se asociaron significativamente a la respuesta sostenida. Mazzella[102] también predice una respuesta completa

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

sostenida en aquellos pacientes con mejoría histológica postratamiento.

La **normalización de las cifras plasmáticas de ALT** al tercer mes de tratamiento también se asoció a una mayor probabilidad de RCS, y al igual que la histología, esto ocurrió tanto en el total de pacientes como en los que fueron tratados durante 12 meses.

Como ya comentamos anteriormente, tanto Ouzan[133] como Fracassetti[207] encuentran asociación entre la respuesta, tanto completa como sostenida, y la normalización de la ALT al primer y segundo mes de tratamiento respectivamente.

Por último, el **período de tratamiento de 12 meses** es más eficaz que el de 6 meses para conseguir una RCS, pues si bien existe gran disparidad en los trabajos publicados acerca de la duración de la terapia que consigue un mejor porcentaje de respuestas completas al final de la misma, la gran mayoría coincide en que el tratamiento durante 12 meses logra aumentar el porcentaje de respuestas sostenidas[85,86,99,115,199,200].

Un tema muy debatido con respecto al tratamiento con IFN alfa es si desde el punto de vista económico es realmente beneficioso su uso. Hasta la actualidad

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

son pocos los estudios que analizan este aspecto. Dusheiko y cols.[216] realizaron un estudio con una cohorte hipotética de 1000 pacientes donde intentan evaluar la relación coste-beneficio del uso del IFN en la hepatitis C. El coste fue estimado para la terapia con IFN, su monitorización y el tratamiento de la enfermedad, incluido el trasplante, basado en los costes del Royal Free Hospital de Londres. El beneficio de la terapia fue expresado en términos de coste por vida salvada, coste por año de vida salvado y coste por año de calidad de vida salvado. En la cohorte hipotética de pacientes, el IFN alfa disminuyó la tasa de progresión de la enfermedad y redujo el número de muertes. El coste del grupo tratado era superior al del grupo no tratado en el primer año debido al precio del tratamiento, pero durante los años sucesivos, los costes asociados al grupo tratado fueron menores que en el grupo no tratado.

El estudio anterior es un modelo hipotético debido a la ausencia de evaluaciones prospectivas a largo plazo tras tratamiento de la hepatitis crónica por virus C con IFN alfa. Sin embargo, puede proporcionar una idea para facilitar la decisión acerca del impacto de dicha terapéutica.

Como resumen final y a modo práctico, de acuerdo a nuestro estudio y a lo publicado hasta ahora, se consideran **factores predictivos de respuesta favorable** los expuestos en la tabla 111. Como variables analíticas que influyen de forma negativa en la respuesta se consideran la existencia de valores altos de GGT y

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

fosfatasa alcalina, cifras de sideremia y ferritina elevadas, así como un recuento bajo de plaquetas y leucocitos. Los **factores predictivos de no respuesta o recidiva** al tratamiento con IFN se indican en la tabla 112.

TABLA 111. FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA FAVORABLE AL TRATAMIENTO CON IFN alfa EN LA HEPATITIS CRONICA C.

Edad joven
Sexo femenino
Corta duración de la infección
Ausencia de cirrosis
Normalización de la ALT durante los primeros meses de la terapia
Bajos niveles de ARN-VHC
Genotipo 2a/2b

TABLA 112. FACTORES PREDICTIVOS DE NO RESPUESTA O RECIDIVA AL TRATAMIENTO CON IFN alfa EN LA HEPATITIS CRONICA C

Cirrosis
Persistencia de niveles de ALT elevados tras el inicio de la terapia
Duración de la terapia inferior a 12 meses
Títulos elevados de ARN-VHC
Genotipo 1b

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

En suma, **la recomendación actual para el tratamiento de la hepatitis crónica C** es la administración de IFN a dosis de 3 a 5 MUI tres veces por semana durante 12 meses. A las 8-12 semanas del inicio del tratamiento se deben evaluar los resultados determinando los niveles de transaminasas y el ARN-VHC. Si las transaminasas se han normalizado y el ARN-VHC se ha negativizado, se debe continuar el tratamiento con la misma dosis de IFN hasta completar, como mínimo, un año.

Si las transaminasas persisten elevadas o el ARN-VHC es positivo, se aconseja añadir al tratamiento ribavirina 1200 mg al día y evaluar a los 2-3 meses los resultados del tratamiento combinado. Si la respuesta es favorable, debe continuarse el tratamiento durante un año como mínimo.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Desafortunadamente en nuestro estudio no hemos podido evaluar los posibles factores predictivos dependientes del virus, aunque también hemos de tener en cuenta que dichos factores, al igual que los dependientes del paciente no son modificables, y por tanto no podemos actuar sobre ellos. Los únicos factores sobre los que si es posible nuestra acción es sobre los dependientes del tratamiento.

Como conclusión final pensamos que este ESTUDIO de tipo prospectivo, realizado durante un período de 4 años a una población determinada (pacientes con hepatitis crónica por virus C), y ejecutado por un único grupo de trabajo (Unidad de Hepatitis Crónica Viral) ubicado en el Hospital Ntra. Sra. del Pino de Las Palmas de Gran Canaria, nos permite obtener, no sólo un importante número de datos sobre la respuesta al tratamiento con Interferón alfa, sino identificar aquellos pacientes que se podrían beneficiar de la terapia, así como las pautas de IFN alfa más adecuadas para intentar conseguir una respuesta completa sostenida.

Lo que si está claramente demostrado es que el reconocimiento de la hepatitis crónica por virus C es trascendental, y que por su evolución clínica indolente pero progresiva, se justifica en la mayoría de los casos una terapéutica antiviral con Interferón u otros agentes antivirales como la Ribavirina, o incluso terapias combinadas con ambos.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Por último indicar que nuestra Unidad de Hepatitis Crónica Viral, pionera en Gran Canaria en el tratamiento de la hepatitis crónica C con IFN, y actualmente integrada en el Grupo Canario para el estudio de las enfermedades hepáticas, sigue la misma línea de trabajo que el realizado hasta ahora. Como perspectiva inmediata tenemos la de iniciar un protocolo terapéutico de terapia combinada con IFN alfa y ribavirina o AINE en aquellos pacientes no respondedores o con recidiva precoz tras suspender el IFN.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Conclusiones

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

CONCLUSIONES

Del análisis de los 176 pacientes con hepatitis crónica por virus C estudiados y tratados con IFN alfa de forma prospectiva, se CONCLUYE:

ANALISIS UNIVARIABLE

1.- No existen diferencias significativas en cuanto a la eficacia o aparición de efectos secundarios entre los distintos tipos de IFN alfa (IFN alfa recombinante 2-a ó 2-b e IFN alfa linfoblastoide).

2.- La pauta de tratamiento durante 12 meses se mostró más efectiva que la de 6 meses a la hora de conseguir una respuesta completa (44.9% frente al 9.3%) y una respuesta sostenida (21.5% frente al 0%) ($p<0.001$).

3.- La dosis administrada de IFN alfa (moderada y alta) no se relaciona de forma significativa con la respuesta al tratamiento.

4.- Casi el 10% de los pacientes a los que se sustituyó el IFN alfa recombinante por IFN alfa linfoblastoide por recaída de la enfermedad durante el tratamiento, presentaron una respuesta completa al finalizar la terapia.

5.- Más de la mitad de los pacientes (52.2%) presentó efectos adversos, siendo en el 13.2% severos o muy severos. No encontramos relación entre la presencia de efectos adversos y la respuesta al tratamiento. El efecto secundario más

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

frecuente del IFN alfa fue el síndrome seudogripal (27%).

6.- Las alteraciones hematológicas como trombopenia o leucopenia afectaron al 9.6% y 13.1% respectivamente, provocando en 8 casos la interrupción del tratamiento. Al 5% de los pacientes se le suspendió el IFN por aumento de las transaminasas a más del doble del valor basal tras iniciar la terapia.

7.- El efecto adverso psiquiátrico más frecuente y grave fue la depresión (8.6%), obligando en 3 casos a suspender el tratamiento.

8.- Se observó disfunción tiroidea en el 1.1% de los casos (2 pacientes con hipotiroidismo). Se detectaron anticuerpos antitiroideos (antitiroglobulina) en un sólo caso.

9.- Los pacientes con menor edad responden mejor al tratamiento con IFN alfa. Al estratificar a los pacientes por grupos de edad, observamos que el límite de edad por debajo del cual suelen responder los pacientes se sitúa en los 50 años ($p<0.05$).

10.- Ni el sexo ni el tiempo de evolución de la enfermedad se relacionó con el grado de respuesta al IFN alfa.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

11.- No encontramos relación entre la respuesta al tratamiento con IFN alfa y los antecedentes epidemiológicos de transfusión sanguínea, adicción a drogas por vía parenteral, consumo de alcohol, homosexualidad y/o promiscuidad sexual o el hecho de existir antecedentes familiares de hepatitis crónica. La respuesta al IFN alfa tampoco se asoció a la existencia de síntomas o signos clínicos en la exploración física.

12.- Unas cifras plasmáticas basales de AST altas se relacionan con una peor respuesta solamente en los pacientes tratados durante 6 meses ($p<0.05$).

13.- Unos niveles séricos basales de GGT elevados se asocian de forma significativa a una peor respuesta al tratamiento ($p<0.05$).

14.- Las cifras elevadas de fosfatasa alcalina pretratamiento se asocian de forma significativa a una peor respuesta en ambos GRUPOS de tratamiento (6 y 12 meses).

15.- Unas cifras elevadas de ferritina basales se asocian también a una peor respuesta al IFN alfa ($p<0.01$).

16.- El complemento (C3) se relaciona con una mejor respuesta tanto en el total de pacientes como en aquellos incluidos en el GRUPO II ($p<0.05$)

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

17.- La presencia de anticuerpos no organoespecíficos a títulos inferiores a 1/320 no se correlaciona con una peor respuesta al IFN alfa. No podemos concluir que tal afirmación sea válida para sujetos con anticuerpos a títulos superiores, pues ningún paciente presentó títulos mayores pretratamiento.

18.- Un mayor grado de severidad en los hallazgos histológicos se relaciona con una peor respuesta al IFN alfa ($p<0.05$). Sólo el 18.2% de los pacientes con cirrosis hepática y el 10.3% con hepatitis crónica activa severa normalizaron las transaminasas al final del tratamiento. Dicho porcentaje aumentó al 44.5% y 50% en los sujetos con hepatitis crónica activa moderada y leve respectivamente.

19.- Desde el primer mes se observan diferencias significativas entre el porcentaje de pacientes que normalizan la ALT y la respuesta al final del tratamiento, diferencias que van aumentando a medida que transcurre la terapia. De los pacientes tratados durante 6 meses, el 100% de los que presentaron una respuesta completa normalizó las cifras de ALT durante el primer mes, mientras que sólo el 58.3% de los pacientes tratados durante 12 meses lo hicieron. Dicho porcentaje aumentó al 75% tras 3 meses de terapia.

20.- El IFN alfa induce la aparición de autoanticuerpos no organoespecíficos mientras se administra ($p<0.05$), llegando a presentarlos el 37.8% de los pacientes. Tras su retirada, los autoanticuerpos desaparecen antes de los 6

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

meses de la supresión, de forma que no observamos diferencias significativas entre los autoanticuerpos no organoespecíficos basales y a los 6 meses de suspender el IFN alfa. La aparición de estos autoanticuerpos no se relaciona con una exacerbación de la enfermedad hepática, ni con síntomas sistémicos, ni con la respuesta al tratamiento.

ANALISIS MULTIVARIABLE

FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA COMPLETA

21.- En el GRUPO I (6 meses de tratamiento), el único factor predictivo de respuesta completa al final del tratamiento fue un mayor número de plaquetas en el hemograma.

22.- La normalización de las cifras de ALT a los tres meses de iniciado el tratamiento, los niveles bajos de fosfatasa alcalina y la ausencia de cirrosis y hepatitis crónica activa severa fueron los únicos factores con valor predictivo independiente de respuesta completa que se encontraron tanto en el GRUPO II (12 meses de tratamiento), como al considerar la totalidad de los pacientes incluidos en el estudio.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA COMPLETA EN AUSENCIA DE CIRROSIS

23.- Al excluir a aquellos pacientes que presentaban cirrosis hepática, en el GRUPO I (6 meses) el único factor predictivo de respuesta completa volvió a ser el mayor número de plaquetas ($p<0.005$).

24.- En la totalidad de los pacientes sin cirrosis hepática incluidos en este estudio, así como en los tratados sólo durante 12 meses, los factores predictivos de respuesta completa también fueron semejantes a los encontrados sin excluir las cirrosis: la normalización de las cifras de ALT a los tres meses de iniciado el tratamiento, los niveles bajos de fosfatasa alcalina y la ausencia de hepatitis crónica activa severa.

FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA COMPLETA EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPATICA

25.- Al considerar por separado a los pacientes con cirrosis tratados durante 6 y 12 meses con IFN alfa, no encontramos ningún factor con valor predictivo independiente de respuesta completa.

26.- Respecto a la totalidad de los pacientes con cirrosis incluidos en el estudio, tanto si fueron tratados durante 6 ó 12 meses, obtenemos que unas cifras elevadas de Gammaglobulina presenta valor predictivo independiente de

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

respuesta completa.

FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA COMPLETA SOSTENIDA

27.- Ningún paciente del GRUPO I (6 meses) mantuvo unas cifras plasmática de ALT normales al finalizar el período de seguimiento, recidivando la enfermedad en todos los casos que habían presentado una respuesta completa durante el tratamiento con IFN alfa.

28.- En el grupo de los pacientes tratados durante 12 meses, dos variables tuvieron valor predictivo independiente de respuesta sostenida al IFN alfa: la normalización de las cifras de ALT a los tres meses de iniciado el tratamiento y la ausencia de cirrosis y hepatitis crónica activa severa.

29.- Al incluir a todos los pacientes, fueron tres las variables con valor predictivo independiente: la normalización de las cifras de ALT a los tres meses de iniciado el tratamiento, la ausencia de cirrosis y hepatitis crónica activa severa, y la duración del tratamiento de 12 meses. Esto último implica que, aunque los pacientes tratados durante 6 meses tenían una edad superior y un mayor grado de daño histológico, la duración de 12 meses del tratamiento por si misma se asocia a una mejor respuesta al IFN alfa, independientemente de las diferencias que puedan existir entre otras variables

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

CONCLUSIONES

Como **RESUMEN** de estas conclusiones podemos indicar lo siguiente:

1º- En nuestro medio, el IFN alfa normaliza las transaminasas tras 12 meses de tratamiento en casi la mitad de los pacientes con hepatitis crónica por virus C, y en una quinta parte de los pacientes mantiene una respuesta sostenida.

2º- El tratamiento durante 12 meses es más eficaz que el de 6 meses, sobre todo en lo referente a conseguir un mayor porcentaje de respuesta sostenida.

3º- La normalización de la ALT tras 3 meses (12 semanas) de tratamiento nos ayudará a predecir si el paciente va o no a responder. Sin embargo, todavía existe un porcentaje considerable de pacientes (25%) que sin normalizarla, al final del tratamiento responden ("respondedores tardíos"), por lo que habría que tratar de identificar a dichas personas.

4º- El tratamiento con IFN alfa no está exento de efectos secundarios, por lo que debe realizarse un seguimiento estricto de estos pacientes.

5º- A tenor del análisis de este estudio se puede establecer un protocolo útil a seguir en todo individuo susceptible de tratamiento con IFN alfa para intentar identificar aquellos pacientes que más se beneficiarían de la terapia, lo que nos permitiría un considerable ahorro económico.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

6º- Sin embargo, todavía queda un alto porcentaje de pacientes que no responden al IFN alfa. Recientes ensayos de terapias combinadas con IFN y ribavirina o AINES están ofreciendo resultados esperanzadores, aunque estudios más amplios serán necesarios en el futuro.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Bibliografía

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

1. Koretz RL, Stone O, Mousa M, Gitnick GL. Non-A, non-B post-transfusion hepatitis a decade later. Gastroenterology 1985; 88: 1251-1254.

2. Mattson L, Weiland O, Glaumann H. Chronic non-A non-B hepatitis developed after transfusions, illicit self-injections or sporadically. Outcome of long-term follow-up a comparison. Liver 1988; 8:184-188.

3. Davis GL, Lau JYN, Lim HL. Therapy for chronic hepatitis C. Gastroenterology clinics of North America 1994; 23 (3): 603-613.

4. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A non-B viral hepatitis genome. Science 1989; 244: 359-362.

5. Kuo G, Choo QL, Alter HJ, Gitnick GI, Redeker AG, Purcell RH, et al. An assay for circulating antibodies to a mayor etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. Science 1989; 244: 362-364.

6. Sherlock S. Chronic Hepatitis C. Master in medicine 1994; 15(3): 117-196.

7. Bartolomé J. Biologia molecular del virus C de la hepatitis. Hepatología clínica 1993; 1: 37-45.

8. Garcia N, Prieto J. Hepatitis C y su tratamiento. In: Prieto J, Civeira MP, editors. El sistema del interferon y las hepatitis virales. Madrid: Ene ediciones, 1993: 63-81.

9. Takehara T, Hayashi N, Mita E, Hagiwara H, Ueda K, Katayama K, et al. Detection of the minus strand of hepatitis C virus RNA by reverse transcription and polymerase chain reaction: implications for hepatitis C virus replication in infected tissue. Hepatology 1992; 15: 387-390.

10. Fong TL, Shindo M, Feinstone SM, Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM. Detection of replicative intermediates of hepatitis C viral ARN in liver and serum of patients with chronic hepatitis C. J Clin Invest 1991; 88: 1058-1060.

11. Qian C, Camps J, Civeira MP, Maluenda MD, Prieto J. Replication of hepatitis C virus in peripheral blood mononuclear cells: Effect of alfa interferon therapy. J Hepatol 1992; 16: 380-383.

12. Zignego A, Macchia D, Monti M, Thiers V, Mazzetti M, Foschi M, et al. Infection of peripheral blood mononuclear cells infected patiens. J Hepatol 1992; 15: 382-386.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

13. Artini M, Natoli G Avanttaggiati ML, Balsano C, Chirillo P, Costanzo A, et al. Detection of replicative intermediates of hepatitis C viral RNA in peripheral blood mononuclear cells from crhonic HCV carriers. J Hepatol 1992; 17 (Suppl 1): S13.

14. Ahmed R, Hahn CS, Somasundaram T, Villarete L, Matloubian M, Straus JH. Molecular basis of organ-specific selection of viral variants during chronic infection. J Virol 1991; 65: 4242-4247.

15. Davis GL, Balart LA, Schiff ER, Lindsay K, Bodenheimer HC, Perrillo RP, et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alpha: a multicenter randomized, controlled trial. N Engl J Med 1989; 321: 1501-1506.

16. Di Bisceglie AM, Martin P, Kassianiles C, Lisker-Melman M, Murray L, Waggoner J, et al. Recombinant interferon alpha terapy for chronic hepatitis C: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. N Engl J Med 1989; 321: 1506-1510.

17. Saleh MG, Tibbs CJ, Koskinas J, Pereira L, Bomford AB, Portmann BC, et al. Hepatic and extrahepatic hepatitis C virus replication in relation to response to interferon therapy. Hepatology 1994; 20: 1399-1404.

18. Gil B, Qian C, Riezu-Boj JI, Civeira MP, Prieto J. Hepatic and extrahepatic HCV RNA strands in chronic hepatitis C: different patterns of response to interferon treatment. Hepatology 1993; 18: 1050-1054.

19. Simmonds P. Variability of hepatitis C virus. Hepatology 1995; 21(2): 570-583.

20. Shikata T, Esumi M. Heterogeneidad del virus C de la hepatitis. Hepatología Clínica 1993; 2: 87-95.

21. Weiner A, Geysen MH, Christopherson C, et al. Evidence for inmune selection of hepatitis C virus (HCV) putative envelope glycoprotein variants: Potential role in chronic HCV infections. Proc Natl Acad Sci USA 1992; 89: 3468-3472.

22. Haruna Y, Hayashi N, Hagiwara H, Mita E, Kasahara A, Fusamoto H, et al. Mechanism of liver injury in chronic hepatitis C. Hepatology 1990; 12: 964.

23. Krawczynski K, Beach M, Bradley DW, Meeks E, Spelbring JE. Immunosupression and pathogenetic studies of acute hepatitis C virus (HCV) infection in chimpanzees. Hepatology 1992; 16: 131A.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

24. Esteban JI, González A, Hernández JM, Viladomiu L, Sánchez C, López-Talavera JC, et al. Evaluation of antibodies to hepatitis C virus in a study of transfusion-associated hepatitis. N Engl J Med 1990; 323: 1107-1112.

25. Tremolada F, Casarin C, Tagger A, Ribero ML, Realdi G, Alberti A, et al. Antibody to hepatitis C virus in post-transfusion hepatitis. Ann Inter Med 1991;114: 277-281.

26. Feinman SV, Berris B, Herst R. Anti-HCV in post-transfusion hepatitis: deductions from a prospective study. J Hepatol 1991; 12: 377-381.

27. Esteban JI, Esteban R, Viladomiu L, López-Talavera JC, González A, Hernández JM, et al. Hepatitis C virus antibodies among risk groups in Spain. Lancet 1989; 2: 294-297.

28. Rumi MG, Colombo M, Gringeri A, Mannucci PM. High prevalence of antibody to hepatitis C virus in multitransfused hemophiliacs with normal transaminase levels. Ann Inter Med 1990; 112: 379-380.

29. Rodríguez M, Riestra S, San Román F, Pérez R, Suarez A, Sánchez JL, et al. Prevalence of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed acute non-A, non-B hepatitis from different epidemiological categories. Liver 1991; 11: 129-133.

30. Sánchez Tapias JM, Barrera JM, Costa J, Ercilla MG, Parés A, Colmarrena L, et al. Hepatitis C infection in patient with nonalcoholic chronic liver disease. Ann Inter Med 1990; 112: 921-924.

31. Teruel JL, Fernández R, Gámez C, Marcén R, Celma ML, Liaño F, et al. Infección por el virus de la hepatitis C en enfermos tratados con hemodialisis. Med Clin 1990; 95: 81-83.

32. Pereira BJG, Milford EL, Kirkman RL, Levey AS. Transmission of hepatitis C virus by organ transplantation. N Engl J Med 1991; 325: 454-460.

33. Mortimer PP, Cohen BJ, Litton PA, Vandervelde EM, Bassendine MF, Brind AM, et al. Hepatitis C virus antibody. Lancet 1989; 335: 798.

34. Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, Nakano Y, Furuto S, Nishioka K, et al. Hepatitis C in hospital employees with needlestick injuries. Ann Inter Med 1991; 115: 367-369.

35. Wejstal R, Hermodsson S, Iwarson S, Norkrans G. Mother to infant

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

transmission of hepatitis C virus infection. J Med Virol 1990; 30: 178-180.

36. Giovannini M, Tagger A, Ribero ML et al. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus and HIV infections: a possible interaction. Lancet 1990; 335: 1166.

37. Thaler MM, Park CK, Landers DW, Wara DW, Houghton M, Veereman-Wauters G, et al. Vertical transmission of hepatitis C virus. Lancet 1991; 338: 17-18.

38. Rodrigo Sáez L, Rodríguez Garcia M, Linares Rodríguez A. Etiología y epidemiología de la hepatitis crónica. Gastroenterol Hepatol 1994;17: 50-59.

39. Díaz Morant V, De la Mata M, Costán G, Delgado M, Fraga E, Montero JL, et al. Transmisión intrafamiliar del virus de la hepatitis C. Rev Esp Enf Digest 1996; 88: 340-343.

40. Everhart JE, Di Bisceglie AM, Murray LM, Alter HJ, Melpoder JJ, Kuo G, et al. Risk for non-A, non-B (type C) hepatitis through sexual or household contact with chronic carriers. Ann Inter Med 1990; 112: 544-545.

41. Di Bisceglie AM, Goodman ZD, Ishak KG, Hoofnagle JH, Melpolder JJ, Alter HJ. Long-term clinical and histopathological follow-up of chronic posttransfusion hepatitis. Hepatology 1991; 14(6): 969-974.

42. Davis GL. Interferon treatment of chronic hepatitis C. Am J Med 1994; 96 (Suppl 1A): 41S-46S.

43. Takahashi M, Yamada G, Miyamoto R, Toshihiko D, Endo H, Tsuji T. Natural course of chronic hepatitis C. Am J Gastroenterol 1993; 88: 240-243.

44. Tremolada F, Casarín C, Alberti A, Drago C, Tagger A, Ribero ML, et al. Long-term follow-up of non-A, non-B (type C) post-transfusion hepatitis. J Hepatol 1992; 16: 273-281.

45. Kobayashi M, Tanaka E, Sodemaya T, Urushihara A, Matsumoto A, Kiyosawa K. The natural course of chronic hepatitis C: a comparison between patients with genotypes 1 and 2 hepatitis C viruses. Hepatology 1996; 23: 695-699.

46. Féray C, Gigou M, Samuel D, Paradis V, Mishico S, Maertens G, et al. Influence of the genotypes of hepatitis C virus on the severity of recurrent liver disease after liver transplantation. Gastroenterology 1995; 108: 1088-1096.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

47. Honda M, Kaneko S, Sakai A, Unoura M, Murakami S, Kobayashi K. Degree of diversity of hepatitis C virus quasispecies and progression of liver disease. Hepatology 1994; 20: 1144-1151.

48. Ruiz J, Sangro B, Cuende JI, Beloquio O, Riezu-Boj JI, Herrero J, et al. Hepatitis B and C viral infections in patients with hepatocellular carcinoma. Hepatology 1992; 16: 637-641.

49. Bruix J, Barrera JM, Calvet X, Ercilla G, Costa J, Sánchez-Tapias JM, et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in spanish patients with hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis. Lancet 1989; 2 :1004-1006.

50. Weiner AJ, Kuo G, Bradley DW, Bonino F, Saracco G, Lee C, et al. Detection of hepatitis C viral sequences in non-A, non-B hepatitis. Lancet 1990; 335: 1-3.

51. Stokes P, López WC, Balart L. Effects of short-term corticosteroid therapy in patients with chronic non-A, non-B hepatitis. Gastroenterology 1987; 92: 1783.

52. Pappas SC, Hoofnagle JH, Young N, Straus SE, Jones EA. Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with acyclovir: a pilot study. J Med Virol 1985;15: 1-9.

53. Reichard O, Andersson J, Schvarcz R, Weiland O. Ribavirin treatment for chronic hepatitis C. Lancet 1991; 337: 1058-1061.

54. Buti M, Esteban R, Rodríguez-Frías F, Jardi R, Guardia J. Ribavirin therapy for chronic type C hepatitis. J Hepatol 1991; 13 (Supl 2): 103.

55. Di Bisceglie AM, Fried MW, Swain MG, Bergasa NV, Yurdaydin C, Simpson LH, et al. Randomized double blind placebo-controled trial of ribavirin therapy for chronic hepatitis C. Hepatology 1993; 18: 93A.

56. Camps J, García N, Riezu-Boj J, Civeira MP, Prieto J. Ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C unresponsive to alfa interferon. J Hepatol 1993; 19: 408-412.

57. Hoofnagle JH, Conjeevaram HS, Kleiner DE, Lau D, Di Bisceglie AM. Two years course of ribavirin for chronic hepatitis C. Hepatology 1995; 22: 118.

58. Pardo M, Carreño V. Lack of efficacy of inosine pranobex in the treatment of chronic hepatitis C. J Hepatol 1994; 21: 278.

59. Prohaska W, Kleesiek K. Treatment of chronic hepatitis C with inosine

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

pranobex. Lancet 1991; 338: 390-391.

60. Takada A, Takase S, Tsutsumi M, Sawada M. Effects of ofloxacin for type C hepatitis. Int Hepatol Commun 1993; 1: 272-277.

61. Takada A, Takase S, Sawada M, Tsutsumi M. Effects of azodothymide on type C hepatitis. Int Hepatol Commun 1993; 1: 209-214.

62. Isaacs A, Lindenmann J. Virus interference I. The interferon. Proc R Soc Lond 1957; 147: 258-267.

63. Bartolomé J. Interferones: características y mecanismos de acción antiviral. Hepatología clínica 1995; 3: 31-38.

64. Civeira MP, Cuende JI. El sistema del interferón.In: Prieto J, Civeira MP, editors. El sistema del interferon y las hepatitis virales. Madrid: Ene ediciones, 1993: 5-45.

65. Jakschies D, Zachoval R, Müller R, Manns M, Nolte KU, Hochkeppel HK, et al. Strong transient expression of the type I interferon-induced MxA protein in hepatitis A but not in acute hepatitis B and C. Hepatology 1994; 19: 857-865.

66. Yamada G, Ogawa M, Akagi K, Miyamoto H, Nakano N, Itoh S, et al. Specific deplection of the B-cell population induced by aberrant expression of human interferon regulatory factor 1 gene in transgenic mice. Proc Natl Acad Sci USA 1991; 88: 532-536.

67. Levine RA, Seshadri T, Hann SR, Campisi J. Posttranscriptional changes in growth factor-inducible gene regulation caused by antiproliferative interferons. Cell Regul 1990; 1: 215-226.

68. Middleton PG, Prince RA, Williamson IK, Taylor PR, Reid MM, Jackson GH, et al. Alpha interferon gene deletions in adults, children and infants with acute lymphoblastic leukemia. Leukemia 1991; 5: 680-682.

69. Castilla A, Camps J, Civeira MP, Prieto J. Lymphoblastoid alpha interferon for chronic hepatitis C: a randomized controlled study. Am J Gastroenterol 1993; 88: 233-239.

70. Castilla A, Prieto J, Fausto N. Transforming growth factors beta 1 and alpha in chronic liver disease. Effects of interferon alfa therapy. N Engl J Med 1991; 324: 933-940.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

71. Muegge K, Durum SK. Cytokines and transcription factors. Cytokine 1990; 2: 1-8.

72. Hanningan GE, Williams BR. Signal transduction by interferon-alpha through arachidonic acid metabolism. Science 1991; 251: 204-207.

73. Reich NC, Pfeffer LM. Evidence for involvement of protein kinase C in the cellular response to interferon alpha. Proc Natl Acad Sci USA 1990; 87: 8761-8765.

74. Pfeffer LM, Eisenkraft BL, Reich NC, et al. Transmembrane signaling by interferon alpha involves diacylglycerol production and activation of the epsilon isoform of protein kinase C in Daudi cells. Proc Natl Acad Sci USA 1991; 88: 7988-7992.

75. Ito N, Kawata S, Tamura S, Kiso S, Tsushima H, Maeda Y, et al. Induction of interleukin-6 by interferon alfa and its abrogation by a serine protease inhibitor in patients with chronic hepatitis C. Hepatology 1996; 23: 669-675.

76. Larrea E, Garcia N, Qian C, Civeira MP, Prieto J. Tumor necrosis factor alfa gene expression and the response to interferon in chronic hepatitis C. Hepatology 1996; 23: 210-217.

77. Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB, Rustig V, Di Bisceglie A, Peters M, et al. Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon: a preliminary report. N Engl J Med 1986; 315: 1575-1578.

78. Idéo G, Bellati G, Leandro G. Liver histological changes one year after treatment with interferon (IFN) and one year after its withdrawall in chronic hepatitis C (CHC). J Hepatol 1991; 13 (Supl 2): 36.

79. Herrero Santos JI, Prieto Valtueña J. Actitud terapéutica en la hepatitis crónica. Gastroenterol Hepatol 1994; 17: 96-103.

80. Rumi MG, Marcelli R, Ibba M, Parravicini ML, Donato MF, Romeo R, et al. Long-term treatment of patients with chronic hepatitis C with tritated doses of alfa-interferon. J Hepatol 1991; 13 (Supl 2): 166.

81. Jacyna MR, Brooks MG, Loke RHT, Main J, Murray-Lyon IM, Thomas HC. Randomized controlled trial of interferon alfa (lymphoblastoid interferon) in chronic non-A non-B hepatitis. Br Med J 1989; 298: 80-82.

82. Marcellin P, Boyer N, Giostra E, Degott C, Courouce AM, Degos F, et al.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Recombinant human alfa-interferon in patients with chronic non-A non-B hepatitis: a multicenter randomized controlled trial from France. Hepatology 1991; 13: 393-397.

83. Camps J, Castilla A, Ruiz J, Civeira MP, Prieto J. Randomised trial of lymphoblastoid alfa-interferon in chronic hepatitis C. Effects on inflamation, fibrogenesis and viremia. J Hepatol 1993; 17: 390-396.

84. Tsubota A, Chamaya K, Ikeda K. Factors predictive of response to interferon-alfa therapy in hepatitis C virus infection. Hepatology 1994; 19: 1088-1094.

85. Alberti A, Chemello L, Bonetti P, Casarin C, Diodati G, Cavalletto L, et al. Treatment with interferon(s) of comunity-acquired chronic hepatitis and cirrhosis type C. J Hepatol 1993; 17 (Suppl 3): S123-S126.

86. Jouët P, Roudot-Thoraval F, Dhumeaux D, Métreau JM. Comparative efficacy of interferon alfa in cirrhotic and noncirrhotic patients with non-A, non-B, C hepatitis. Gastroenterology 1994; 106: 686-690.

87. Serfaty L, Giral P, Loria A, Andreani T, Legendre C, Poupon R. Factors predictive of the response to interferon in patients with chronic hepatitis C. J Hepatol 1994; 21: 12-17.

88. Diodati G, Bonetti P, Noventa F, Casarin C, Rugge M, Scaccabarozzi S, et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant human interferon-alfa 2a: results of a randomized controlled clinical trial. Hepatology 1994; 19: 1-5.

89. Camps J, Garcia-Granero M, Riezu-Boj, Larrea E, De Alava E, Civeira MP, et al. Prediction of sustained remission of chronic hepatitis C after a 12-month course of alfa interferon. J Hepatol 1994; 21: 4-11.

90. Hayashi J, Ohmiya M, Kishihara Y, Tani Y, Kinukawa N, Ikematsu H, et al. A statistical analysis of predictive factors of response to human lymphoblastoid interferon in patients with chronic hepatitis C. Am J Gastroenterol 1994; 89: 2151-2156.

91. Pagliaro L, Craxí A, Cammaá C, Tiné F, Di Marco V, Lo Iacono O, et al. Interferon-alfa for chronic hepatitis C: An analysis of pretreatment clinical predictors of response. Hepatology 1994; 19: 820-828.

92. Fernández I, Castellano G, Canga F, Colina F, Garcia H, Fuertes A, et al. Estudio comparativo, aleatorizado y controlado de la eficacia del interferón alfa-2b e interferón alfa-2a en el tratamiento de la hepatitis crónica C. Gastroenterol

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

hepatol 1995; 18: 66-72.

93. Fried MW, Hoofnagle JH. Therapy of hepatitis C. Sem Liver Dis 1995; 15: 82-91.

94. Causse X, Godinot H, Chevallier M, Chossegros P, Zoulim F, Ouzan D, et al. Comparison of 1 or 3 MU of interferon alfa-2b and placebo in patients with chronic non-A non-B hepatitis. Gastroenterology 1991; 101: 497-502.

95. Poynard T, Bedossa P, Chevallier M, Mathurin P, Lemonnier C, Trepo C, et al. A comparison of three interferon alfa-2b regimens for the long-term treatment of chronic non-A, non-B hepatitis. N Engl J Med 1995; 332: 1457-1462.

96. Chemello L, Pontisso P, Rose KA, Simmonds P, Bonetti P, Cavalletto L, et al. The long-term response (LTR) to interferon-alfa (IFN-2a) in chronic hepatitis C is influenced by dose and duration of treatment and by the HCV serotype. J Hepatol 1993; 18 (Supl): S10-S11.

97. Sherlock S. Viral hepatitis. Lancet 1992; 339: 802.

98. Niederau C, Heintges T, Häussinger D. Treatment of chronic NANB and C hepatitis with alfa-interferon: a meta-analysis of dose and duration. Hepatology 1995; 22: 153.

99. Almasio P, Craxi A, Di Marco V, Lo Iacono O, Filiberti M, Cammá C, et al. Dose-effect relationship for alfa-interferon in hepatitis C. Hepatology 1994; 20: 155.

100. Chemello L, Bonetti P, Cavalletto L, Talato F, Donadon V, Casarin P, et al. Randomized trial comparing three different regimens of alpha-2a-interferon in chronic hepatitis C. Hepatology 1995; 22: 700-706.

101. Oshita M, Hayashi N, Kasahara A, Hagiwara H, Hijioka T, Katayama K, et al. Sixteen-week treatment exhibits a similar efficacy of interferon therapy to 24-week treatment in chronic hepatitis C patients with genotype 2a and 2b. Hepatology 1994; 20: 155.

102. Mazella G, Salzetta A, Casanova S, Morelli MC, Villanova N, Miniero R, et al. Treatment of chronic sporadic-type non-A, non-B hepatitis with lymphoblastoid interferon: Gamma GT levels predictive for response. Dig Dis Sci 1994; 39: 866-870.

103. David E, Pucci A, Palladin D, Saracco G, Garello E, Pintus C, et al.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Histologic changes in liver biopsy specimens produced by recombinant interferon alfa-2b therapy for chronic non-A, non-B viral hepatitis. A randomized controlled trial. Am J Clin Pathol 1992; 98: 397-401.

104. Shindo M, Di Bisceglie AM, Cheung L, Shih WK, Cristiano K, Feinstone S, et al. Decrease in serum hepatitis C viral RNA during alpha-interferon therapy for chronic hepatitis C. Ann Inter Med 1991; 115: 700-704.

105. Douglas D, Rakela J, Lin HJ, Hollinger FB, Taswell HF, Czaja AJ, et al. Randomized controlled trial of recombinant alpha-2a-interferon for chronic hepatitis C. Comparison of alanine aminotransferase normalization versus loss of HCV RNA and anti-HCV IgM. Dig Dis Sci 1993; 38: 601-607.

106. Lampertico P, Rumi M, Romeo R, Craxi A, Soffredini R, Biassoni D, et al. A multicenter randomized controlled trial of recombinant interferon-alfa 2b in patients with acute transfusion-associated hepatitis C. Hepatology 1994; 19: 19-22.

107. Poralla T, Hütteroth TH, Meyer Zum Büschenfelde KH. Cellular cytotoxicity against autologous hepatocytes in acute and chronic non-A, non-B hepatitis. Gut 1984; 25: 114-120.

108. Camps J, Crisóstomo S, García-Granero M, Riezu-Boj JI, Civeira MP, Prieto J. Prediction of the response of chronic hepatitis C to interferon alfa: a statistical analysis of pretreatment variables. Gut 1993; 34: 1714-1717.

109. Matsumoto A, Tanaka E, Suzuki T, Ogata H, Kiyosawa K. Viral and host factors that contribute to efficacy of interferon-alfa 2a therapy in patients with chronic hepatitis C. Dig Dis Sci 1994; 39: 1273-1280.

110. Camps J, Crisóstomo S, Garcia-Granero M, Riezu-Boj JL, Castilla A, Civeira MP, et al. Predictive factors of response to lymphoblastoid interferon (L-IFN) in crhonic hepatitis C (CHC): a statistical analisis. J Hepatol 1991; 13 (Supl 2): S106.

111. Perez R, Pravia R, Linares A, Rodríguez M, Lombrana JL, Suarez A, et al. Response related factors in recombinant interferon alfa-2b treatment of chronic hepatitis C. Gut 1993; 34 (Suppl): S139-S140.

112. Yoshioka K, Higashi Y, Yamada M, Aiyams T, Takayanagi M, Tanaka K, et al. Predictive factors in the response to interferon therapy in chronic hepatitis C. Liver 1995; 15: 57-62.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

113. Lau JYN, Davis GL, Kniffen J, Qian KP, Urdea MS, Chan CS, et al. Significance of serum hepatitis C virus RNA levels in chronic hepatitis C. Lancet 1993; 341: 1501-1504.

114. Hagiwara H, Hayashi N, Mita E, Takehara T, Kasahara A, Fusamoto H, et al. Quantitative analysis of hepatitis C virus RNA in serum during interferon alfa therapy. Gastroenterology 1993; 104: 877-883.

115. Reichard O, Foberg U, Frydén A, Mattsson L, Norkrans G, Sönnerborg A, et al. High sustained response rate and clearance of viremia in chronic hepatitis C after treatment with interferon alfa-2b for 60 weeks. Hepatology 1994; 19: 280-285.

116. Lin R, Liddle C, Farrell GC. HCV-RNA load is predictive of long-term response to interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. Hepatology 1994; 20: 157.

117. Kanai K, Kako M, Okamoto H. HCV genotypes in chronic hepatitis C and response to interferon. Lancet 1992; 339: 1543.

118. Yoshioka K, KaKumu S, Wakita T, Ishikawa T, Itoh Y, Takayanagi M, et al. Detection of hepatitis C virus by polimerasa chain reaction and response to interferon-alfa therapy: relationship to genotypes of hepatitis C virus. Hepatology 1992; 16: 293-299.

119. Chemello L, Alberti A, Rose K, Simmonds P. Hepatitis C serotype and response to interferon therapy. N Engl J Med 1994; 330: 143.

120. Tsubota A, Chayama K, Arase Y, Koida I, Saitoh S, Ikeda K, et al. Factors useful in predicting the response to interferon therapy in chronic hepatitis C. J Gastroenterol Hepatol 1993; 8: 535-539.

121. Portal I, Bourliére M, Halfon P, Gerolami V, Khiri H, Cartouzou G, et al. Predictive value of serum HCV RNA levels and genotypes for response to interferon alfa therapy. Hepatology 1994; 20: 156.

122. Orito E, Mizokami M, Mizoguchi N, Ohba KI, Tohnai M, Yamanaka H, et al. Hepatitis C virus serotype II responds more favorably to interferon-alfa therapy. J Hepatol 1994; 21: 130-132.

123. Okada SI, Akahane Y, Suzuki H, Okamoto H, Mishiro S. The degree of variability in the aminoterminal region of the E2/NS1 protein of hepatitis C virus correlates with responsiveness of interferon therapy in viremic patients.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Hepatology 1992; 16: 619-624.

124. Kanazawa Y, Hayashi N, Mita E, Li T, Hagiwara H, Kasahara A, et al. Influence of viral quasispecies on effectiveness of interferon therapy in chronic hepatitis C. Hepatology 1994; 20: 1121-1130.

125. Koizumi K, Enomoto N, Kurosaki M, Murakami T, Izumi N, Marumo F, et al. Diversity of quasispecies in various disease stages of chronic hepatitis C virus infection and its significance in interferon treatment. Hepatology 1995; 22: 30-35.

126. Moribe T, Hayashi N, Kanazawa Y, Mita E, Fusamoto H, Negi M, et al. Hepatitis C viral complexity detected by single-strand conformation polymorphism and response to interferon therapy. Gastroenterology 1995; 108: 789-795.

127. Enomoto N, Sato C, Kurosaki M, Marumo F. Hepatitis C virus after treatment has the variation in the hypervariable region of envelope 2 gene. J Hepatol 1994; 20: 252-261.

128. Davis GL, Lindsay K, Albrecht J, Bodenheimer HC, Balart LA, Perrillo RP, et al. Predictors of response to recombinant interferon tratment in patients with chronic hepatitis C. Hepatology 1990; 12: 905.

129. Olynyk JK, Reddy KR, Di Bisceglie AM, Jeffers LJ, Parker TI, Radick JL, et al. Hepatic iron concentration as a predictor of response to interferon alfa therapy in chronic hepatitis C. Gastroenterology 1995; 108: 1104-1109.

130. Di Bisceglie AM, Axiotis CA, Hoofnagle JH, Bacon BR. Measurements of iron status in patients with chronic hepatitis. Gastroenterology 1992; 102: 2108-2113.

131. Girelli CM, Mirata C, Lesinigo E, Casiraghi A. Iron overload and response to alfa-interferon in chronic hepatitis C. Am J Gastroenterol 1995; 90: 170-171.

132. Zein NN, Gross JB, Poterucha JJ, Gossard AA, Wendt NK, Mitchell PS, et al. Significance of serum iron saturation, and ferritin in patients infected with diferent hepatitis C genotypes. Gastroenterology 1995; 108: 1208.

133. Ouzan D, Skaf R, Andréani T, Opolon P, Trépo C, Michel P, et al. Serum ALT activity after one month treatment is the best predictive factor of early and long term response to alpha-2a interferon in chronic hepatitis C: a multivariate analysis on 295 treated patients. Hepatology 1993; 18: 248.

134. Brouwer JT, Kleter GEM, Quint WGV, Heijtink RA, Schalm SW. Improvent

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

endpoint determination of interferon treatment in hepatitis C by monitoring HCV-RNA. J Hepatol 1991; 13: S15.

135. Camps J, Garcia-Granero M, Riezu-Boj, Larrea E, De Alava E, Civeira MP, et al. Predictive factors of disease relapse after therapy with lymphoblastoid interferon in chronic hepatitis C. J Hepatol 1991; 13: S16.

136. Pérez Alvarez R. Factores relacionados con la respuesta al interferon en la hepatitis crónica C. Gastroenterol Hepatol 1996; 19: 217-223.

137. Mayet WJ, Hess G, Gerken G, Rossol S, Voth R, Manns M, et al. Treatment of chronic type B hepatitis with recombinant alfa-interferon induces autoantibodies not specific for autoinmune chronic hepatitis. Hepatology 1989; 10: 24-28.

138. Renault PF, Hoofnagle JH, Park Y, Mullen KD, Peters M, Jones DB, et al. Psychiatric complications of long-term interferon alpha therapy. Arch Intern Med 1987; 147: 1577-1580.

139. Shindo M, Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH. Acute exacerbation of liver disease during interferon alfa therapy for chronic hepatitis C. Gastroenterology 1992; 102: 1406-1408.

140. Papo T, Marcellin P, Bernuau J, Durand F, Poynard T, Benhamou JP. Autoinmune chronic hepatitis exacerbated by alpha-interferon. Ann Inter Med 1992; 116: 51-53.

141. Black M, Peters M. Alpha-interferon treatment of chronis hepatitis C: need for accurate diagnosis in selecting patients. Ann Inter Med 1992; 116: 86-88.

142. Prieto J, Barry M, Sherlock S. Serum ferritin in patients with iron overload and with acute and chronic liver diseases. Gastroenterology 1975; 68: 525-533.

143. D´Alba R, Piperno A, Fargion S, Roffi L, Fracanzani AL, Pozzi M, et al. Increased iron stores are a common finding in chronic viral hepatitis. Hepatology 1993; 18: 228.

144. Piperno A, Fargion S, D´Alba R, Roffi L, Fracanzani AL, Vecchi L, et al. Liver damage in italian patients with hereditary hemochromatosis is highly influenced by hepatitis B and C virus infection. J Hepatol 1992; 16: 364-368.

145. Farinati F, De Maria N, Cardin R, Lecis PE, Marafin C, Burra P, et al. HCV-induced liver damage is dependent on a peroxidative mechanism catalized by iron. J Hepatol 1993; 18: 116.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

146. Pérez R, Pravia R, Linares A, González M, Rodríguez M, Lombrana JL, et al. Tratamiento de las hepatitis crónicas C con interferon alfa-2b durante 9 meses. Resultados y factores relacionados con la respuesta. Gastroenterol Hepatol 1993; 17: 157-164.

147. Van Thiel DH, Friedlander L, Faginoli S, Wright HI, Irish W, Galaver JS. Response to interferon alfa therapy is influenced by the iron content of the liver. J Hepatol 1994; 20: 410-415.

148. Pérez R, Pravia R, Artímez ML, Giganto M, Fernández E, De la Vega J, et al. Efecto de le depleción de hierro sobre la respuesta al IFN alfa-2b en la hepatitis crónica por VHC. Gastroenterol hepatol 1994; 17: 285-286.

149. Hayashi H, Takikawa T, Nishimura N, Yano M. Iron removal as premedication for treatment of chronic hepatitis C. Hepatology 1994; 19: 721.

150. Van Thiel DH, Friedlander L, Mallory P. Retreatment of hepatitis C interferon non-responders with larger doses of interferon with and without phlebotomy. Gastroenterology 1994; 106: 1002.

151. Andreone P, Cusaro C, Gasbarrini G. Interferon-alfa increases prostraglandin E_2 production by cultured liver biopsy in patients with chronic viral hepatitis: can non-steroidal anti-inflamatory drugs improve the terapeutic response to interferon?. J Hepatol 1993; 19: 228-231.

152. Andreone P, Gramenzi A, Cursaro C, Di Giammarino L, Fiorino S, Scrivano P, et al. A randomized controlled trial of IFN alfa + Ketoprofen or IFN alfa + Ribavirin in HVC chronic active hepatitis (CAH) non-responder to IFN alfa alone. Hepatology 1995; 22: 119.

153. Stiehl A, Walkers S, Sthiel L, Rudolph G, Hofmann W, Theilmann L. Effect of ursodeoxycholic acid on liver and bile duct disease in primary sclerosing cholangitis. A 3-years pilot study with a placebo-controlled study period. J Hepatol 1994; 20: 57-64.

154. Crosignani A, Battezzati PM, Setchell KDR, Camiasca M, Bertolini E, Roda A, et al. Effects of ursodeoxycholic acid on serum liver enzymes and bile acid metabolism in chronic active hepatitis: a dose-response study. Hepatology 1991; 13: 339-344.

155. De Caestecker JS, Jazrawi RP, Petroni ML, Northfield TC. Ursodeoxycholic acid in chronic liver disease. Dig Dis Sci 1991; 36: 1061-1065.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

156. Guslandi M. Treatment of chronic liver disease with ursodeoxycholic acid. J Intern Med Res 1990; 18: 497-505.

157. Podda M, Ghezzi C, Battezzati PM, Bertolini E, Crosignani A, Petroni ML, et al. Effect of different doses of ursodeoxycholic acid in chronic liver disease. Dig Dis Sci 1989; 34(suppl): 59-65.

158. Bellentani S, Podda M, Tiribelli C, Callea F, Marazzi M, Sodde M, et al. Ursodiol in the long-term treatment of chronic hepatitis: a double-blind multicenter clinical trial. J Hepatol 1993; 19: 459-464.

159. Boucher E, Jouanolle H, Andre P, Ruffault A, Guyader D, Moirand M, et al. Interferon and ursodeoxycholic acid combined therapy in the treatment of chronic viral C hepatitis: Results from a controlled randomized trial in 80 patients. Hepatology 1995; 21: 322-327.

160. Brillanti S, Garson J, Foli M, Whitby K, Deaville R, Masci C, et al. A pilot study of combination therapy with ribavirin plus interferon-alfa for interferon-alfa resistant chronic hepatitis C. Gastroenterology 1994; 107: 812-817.

161. Kakumu S, Yoshioka K, Wakita T, Ishikawa T, Takayanagi M, Higashi Y. A pilot study of ribavirin and interferon beta for the treatment of chronic hepatitis C. Gastroenterology 1993; 105: 507-512.

162. Acero D, Adrados M, González-Huix F, Figa M. Tratamiento con ribavirina en pacientes con hepatitis crónica C refractaria al interferón alfa. Gastroenterol Hepatol 1996; 19: 243-246.

163. El-Zayadi A, Selim O, El Haddad S, Hamdy H. Combination treatment of alpha interferon-2b (alpha IFN) and ribavirin in chronic hepatitis C genotype 4 patients resistant to interferon therapy. Hepatology 1995; 22: 152.

164. Brouwer JT, Nevens F, Michielsen P, Hautekeete ML, Chamuleau RA, Adler M, et al. What options are left when hepatitis C does not respond to interferon? placebo-controlled Benelux multicentre retreatment trial on ribavirin monotherapy versus combination with interferon. J Hepatol 1994; 21: 17.

165. Lai MY, Yang PM, Kao JH, Wang JT, Lee HS, Chen DS. Combination therapy of alfa-interferon and ribavirin in patients with chronic hepatitis C: an interim report. Hepatology 1993; 18: 93.

166. Chemello L, Cavalletto L, Bernardinello E, Silvestri E, Benvegani L, Pontisso P, et al. Response to ribavirin, to interferon and to a combination of both in

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

patients with chronic hepatitis C and its relation to HCV genotypes. J Hepatol 1994; 21: 12.

167. Buti M. Tratamiento de las hepatitis crónicas por virus C. Inflamación 1996; 7: 2-8.

168. Alberti A, Morisca G, Chemello L, Cavalletto D, Noventa F, Pontisso P, et al. Hepatitis C viraemia and liver disease in sympton-free individuals with anti-HCV. Lancet 1992; 340: 697-698.

169. Naito m, Hayashi N, Hagiwara H, Hiramatsu N, Kasahara A, Fusamoto H, et al. Serum hepatitis C virus RNA quantity and histologic features of hepatitis C virus carriers with persistently normal ALT levels. Hepatology 1994; 19: 871-875.

170. Ruiz-Moreno M, Rua MJ, Castillo I, García-Novo MD, Santos M, Navas S, et al. Treatment of children with chronic hepatitis C with recombinant interferon-alfa: a pilot study. Hepatology 1992; 16: 882-885.

171. Jara P, Diaz MC, Hierro L, Manzanares J, De la Vega A, Camarena C, et al. Tratamiento con interferon en niños con hepatitis crónica activa por virus C. Gastroenterol hepatol 1994; 17: 278.

172. Fujisawa T, Inui A, Ohkawa T, Komatsu H, Mikayawa Y, Onoue M. Response to interferon therapy in children with chronic hepatitis C. J Pediatrics 1995; 127: 660-662.

173. Rodríguez Moreno F, González Reimers C, Santolaria Fernández F, García Castro C, Martínez Riera A, Batista López N. Hepatopatía crónica exacerbada tras tratamiento con alfa-interferón. Rev Esp Enf Digest 1995; 87: 825-827.

174. Boyer N, Marcellin P, Degott C, Degos F, Saimot AG, Erlinger S, et al. Recombinant interferon-alpha for chronic hepatitis C in patients positive for antibody to human inmunodeficiency virus. J Infect Dis 1992; 165: 723-724.

175. Ferri C, Greco F, Longobardo G, Palla P, Moretti A, Marzo E, et al. Antibodies to hepatitis C virus in patients with mixed cryoglobulinemia. Arthritis Rheum 1991; 34: 1606-1610.

176. Misiani R, Bellavita P, Fenilli D, Borelli G, Marchesi D, Massazza M, et al. Hepatitis C virus infection in patients with essential mixed cryoglobulinemia. Ann Inter Med 1992; 117: 573-577.

177. Misiani R, Bellavita P, Fenili D, Vicari O, Marchesi D, Sironi PL, et al.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

Interferon alfa-2a in cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus. N Engl J Med 1994; 330: 751-756.

178. Marcellin P, Descamps V, Martinot-Peignoux M, Larzul D, Xu L, Boyer N, et al. Cryoglobulinemia with vasculitis associated with hepatitis C virus infection. Gastroenterology 1993; 104: 272-277.

179. Bloch KJ. Cryoglobulinemia and hepatitis C virus. N Engl J Med 1992; 327: 1521-1522.

180. Rodríguez San Román MT. Estdio clínico-epidemiológico, analítico e histológico de la hepatitis crónica por virus C en Gran Canaria, influencia de otras causas de enfermedad hepática crónica. [Tesis doctoral]. Las Palmas de Gran Canaria: Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, 1995.

181. Titó LI, Sánchez Tapias JM, Costa J, Jové J, Vilella A, Bruguera M, et al. Long-term follow-up of chronic NANB (C) hepatitis. J Hepatol 1990; 11 (Supl 2): S61.

182. Bárcena R, Nash R, Pascasio JM, Sáez de Santa María J, Avilés J, García Hoz F, et al. Prevalencia del anticuerpo al virus de la hepatitis C en la hepatopatía crónica no alcohólica HBsAg negativa. Rev Esp Enf Digest 1992; 81: 117-120.

183. Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K, Judson FN, Mares A, Alexander WJ, et al. The natural history of comunity-acquired hepatitis C in the United States. N Engl J Med 1992; 327: 1899-1905.

184. Hollinger B. Comunity-acquired hepatitis C virus infection. Gastroenterology 1992; 102: 1426-1429.

185. Saracco G, Rosina F, Abate ML, Chiandussi L, Gallo V, Cerutti E, et al. Long-term follow-up of patients with chronic hepatitis C treated with different doses of interferon-alfa 2b. Hepatology 1993; 18: 1300-1305.

186. Weiland O, Schvarcz R, Wejstal R, Norkrans G, Fryden A. Therapy of chronic post-transfusion non-A, non-B hepatitis with interferon alfa-2b: Swedish experience. J Hepatol 1990; 11: S57-S62.

187. Sánchez Tapias JM, Planas R, Forns X, Ampurdanes S, Tito L, Viver JM, et al. Low-dose alpha-interferon therapy can be effective in chronic active hepatitis C. Results of a multicenter, randomized trial. Gastroenterology 1995; 108: 1162.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

188. Kobayashi Y, Watanabe S, Konishi M, Yokoi M, Kakehashi R, Kaito M, et al. Quantitation and typing of serum hepatitis C virus RNA in patients with chronic hepatitis C treated with interferon beta. Hepatology 1993; 18: 1319-1325.

189. De Solá C, Martín-Vivaldi R, Montiel N, Nogueras F, García Montero M, García Catalán F, et al. Factores predictivos de respuesta al interferón (IFN) en 79 pacientes con hepatopatía crónica por virus C. Gastroenterol Hepatol 1993; 16: 314.

190. Pares A, Barrera JM, Caballería J, Ercilla G, Bruguera M, Caballería L, et al. Hepatitis C virus antibodies in chronic alcoholic patients: association with severity of liver injury. Hepatology 1990; 12: 1295-1299.

191. Nishiguchi S, Kuroki T, Yabusako T, Seki S, Kobayashi K, Monna T, et al. Detection of hepatitis C virus antibodies and hepatitis C virus RNA in patients with alcoholic liver disease. Hepatology 1991; 14: 985-989.

192. Farinatti F, De Maria N, Cardin R, Lecis PE, Marafin C, Burra P, et al. HCV-induced liver damage is dependent on a peroxidative mechanism catalized by iron. J Hepatol 1993; 18: S116.

193. Brostoff J, Scadding GK, Male DK, Roitt IM. Principios de inmunidad frente a la infección. In: Brostoff J, Scadding GK, Male DK, Roitt IM, editors. Inmunología clínica. London: Gower Medical Publishing, 1991: 22.1-22.12.

194. Michalak TI, Lau JY, McFarlane BM, Alexander GJ, Eddleston AL, Williams R. Antibody-directed complement-mediated cytotoxicity to hepatocytes from patients with chronic hepatitis B. Clin Exp Inmunol 1995; 100: 227-232.

195. Riccio A, Reynaud L, Postiglione L, Catalano M, Natale D, Pronesti G, et al. Prevalence of circulating immunecomplexes and variations of complement fractions in HBV, HDC and HCV infections: statistical analysis and clinical correlations. Boll Soc Ital Biol Sper, 1994; 70: 235-242.

196. Meyer Zum Büschenfelde KH, Lohse AW, Gerken G, Treichel U, Lohr HF, Mohr H, et al. The role of autoinmunity in hepatitis C infection. J Hepatol 1995; 22: 93-96.

197. Pawlotsky JM, Bastie A, Roudot-Thoraval F. "Breakthrought" during interferon (IFN) therapy for chronic hepatitis C: Evolution of HCV replication and evaluation of associated factors. VII International Symposium on Viral Hepatitis 1996, 136.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

198. Aguiar A, Inglada Galiana L, Rodríguez SanRomán MT, Rodríguez SanRomán JL, Cabrera Romero JC, Presa Benítez F. Eficacia del interferón (IFN) alfa en 125 pacientes tratados con hepatitis crónica por virus C. Gastroenterol Hepatol 1995; 18: 273.

199. De Alava E, Camps J, Pardo Mindán J, García Granero M, Muñoz M, Sola J, et al. Histological outcome of chronic hepatitis C treated with a 12-months course of lymphoblastoid alpha interferon. Liver 1993; 13: 73-79.

200. Vandelli C, Renzo F, Palmisani L, Vecchi C, Floridia A, Spagnolo V, et al. Long-term alpha-2b interferon (alpha-2bIFN) therapy in chronic HCV infection. J Hepatol 1993; 18: 183.

201. Craxi A, Lo Iacono O, Di Marco V, Almasio P, Vaccaro A, Cammá C, et al. Community-acquired chronic hepatitis C in an area of high serotype 1 endemicity: interferon for 6 or 12 months. Hepatology 1994; 20: 162.

202. Negro F, Baldi M, Mondardini A, Leandro G, Chaneac M, Manzini P, et al. Continuous versus intermittent therapy for chronic hepatitis C with recombinant interferon alpha-2a. Gastroenterology 1994; 107: 479-485.

203. Picciotto A, Callea F, Varagona G, Bardellini E, Borzone S, De Conca V, et al. Lymphoblastoid interferon therapy in chronic hepatitis C: biochemical, virological and histological evaluation of two different doses. Liver 1995; 15: 20-24.

204. Pizzigallo E, Sisto A, Barberio A, Bailardi L, De Remigis P. Chronic hepatitis C (CHC) and thyroid dysfunction before, during and after alfa interferon (IFN). VII International Symposium on Viral Hepatitis 1996, 129.

205. Porcelli P, Cozzolongo R, Cuppone R, Manghisi O. A preliminary report on psychiatric side effects in two treatment schedules of alfa-IFN in patients with chronic hepatitis C (CHC). VII International Symposium on Viral Hepatitis 1996, 130.

206. Silva MO, Reddy KR, Jeffers LJ, Hill M, Schiff ER. Interferon-induced chronic active hepatitis?. Gastroenterology 1991; 101: 840-842.

207. Fracassetti O, Tambini R, Arici C. ALT as early predictor of IFN-a treatment failure in patients with chronic hepatitis C. A retrospective study. VII International Symposium on Viral Hepatitis 1996, 143.

208. Renault PF, Hoofnagle JH. Side effects of alpha interferon. Sem Liver Dis

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003

1989; 9: 273-277.

209. Pappo T, Marcellin P, Bernuau J, Durand F, Poynard T, Benhamou JP. Autoinmune chronic hepatitis exacerbated by alpha interferon. Ann Inter Med 1992; 116: 51-53.

210. Silva MO, Reddy KR, Jeffers LJ, Hill M, Schiff ER. Interferon-induced chronic active hepatitis?. Gastroenterology 1991; 101: 840-842.

211. Olaso V, Siles M, Córdoba J, Gisbert C, Berenguer M, Benagues R, et al. Prevalencia y significación clínica de los autoanticuerpos en la hepatitis crónica C tratada con interferón alfa. Rev Esp Enf Digest 1995; 87: 577-581.

212. Ortega E, Soler JJ, Abril V, Tuset L, Asensi L, Hortelano E, et al. Desarrollo de autoanticuerpos en el curso de la terapéutica de las hepatitis crónicas activas por el VHC con interferón alfa-2 recombinante. Gastroenterol Hepatol 1993; 16: 305-306.

213. Physician's desk reference. 49th ed. Montvale, N.J.: Medical Economics, 1995: 2266.

214. Vidal 1995. 71st ed. Paris: Editions Vidal, 1995: 757.

215. Davis GL, Lindsay K, Albrecht J. Clinical predictors of response to recombinant interferon alpha treatment in patients with chronic non-A, non-B hepatitis (hepatitis C). J Viral Hepatitis 1994; 1: 55-63.

216. Dusheiko GM, Roberts JA. Treatment of chronic type B and C hepatitis with alpha interferon. An economic appraisal. In: Arroyo V, Bosch J, Rodés J, editors. Treatments in hepatology. Barcelona: Masson, 1995: 165-167.

© Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Biblioteca Digital, 2003