Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí d'informació terapèutica

Vol. 18, núm. 6. 2006. ISSN 0213-7801
ISSN 1579-9441 (Internet)

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA HEPATITIS C

Manel Rabanal Tornero
Maria José Gaspar Caro
Ricard Solà Lamoglia
Consell Assessor sobre el Tractament Farmacològic de les Hepatitis Víriques.
Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

Resumen

La hepatitis C crónica constituye un problema de salud pública importante y multidisciplinario. La efectividad del tratamiento farmacológico ha mejorado considerablemente en los últimos años y ha llegado a conseguir valores globales de respuesta viral sostenida del 63% con la terapia de combinación del interferón pegilado y la ribavirina. Los efectos adversos que se presentan con esta terapia son importantes y, a parte de su duración, son la causa que se produzca una reducción del cumplimiento del tratamiento. Es por este motivo que la participación de equipos multidisciplinarios es clave para garantizar una mayor efectividad terapéutica.

Palabras clave: hepatitis C, interferón, ribavirina, respuesta viral sostenida, respuesta viral precoz.

Introducción

La hepatitis C crónica es una enfermedad infecciosa causada por el virus de la hepatitis C (VHC), un virus de tipo RNA de la familia de los flavivirus, identificado en el año 1989 como el principal causante de la hepatitis no A no B.

Actualmente, esta enfermedad constituye un problema de salud pública importante y multidisciplinario. A pesar de que tiene un curso clínico generalmente indolente, puede progresar hacia enfermedades hepáticas graves, que son la causa de una morbididad y mortalidad importantes.

El VHC se transmite fundamentalmente por las vías parenteral y nosocomial. El grupo de riesgo principal son los usuarios de drogas por vía parenteral. Otras vías de transmisión, actualmente menos frecuentes, son la vertical y la sexual. Se han identificado hasta 6 genotipos principales (genotipos 1 a 6) del VHC y numerosos subtipos (hasta 50) descritos como a,b,c... que, como se detalla más adelante, condicionarán la pauta de tratamiento.

En una primera etapa, produce una hepatitis aguda que en la mayoría de los casos (aproximadamente un 70%) es asintomática o subclínica, lo que implica un retraso en el diagnóstico de la enfermedad y un pronóstico peor. Una pequeña proporción de pacientes con infección aguda (entre el 15 y el 30%) consigue eliminar el virus y que el curso de la enfermedad remita espontáneamente, mientras que el resto evolucionará hacia la forma crónica de la enfermedad. De los pacientes que desarrollan la hepatitis C crónica, hasta un 20% acaban evolucionando hacia una cirrosis hepática pasados 20 años del inicio de la infección, y entre el 1 y el 4% desarrollan un hepatocarcinoma. Actualmente, se considera que el periodo en que la infección se convierte en crónica es de 6 meses. No se conocen con exactitud los factores que predisponen a la persistencia y la evolución de la infección pero se ha observado que intervienen numerosos factores, tanto relacionados con el paciente (edad, sexo, raza, estado inmunológico, grado de lesiones o enfermedades concomitantes) y el propio virus (genotipo y subtipos y carga viral) como externos (consumo de alcohol, tabaco y contaminantes ambientales).[1]

Actualmente, la tasa de prevalencia mundial se encuentra alrededor del 3% y afecta, aproximadamente, a 170 millones de personas en todo el mundo.[2] En Europa, la prevalencia se encuentra alrededor del 1% (2,64% en Cataluña) con una afectación de 8,9 millones de personas.[3-4]

Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico de la hepatitis C está encaminado a eliminar la carga viral, normalizar los niveles de transaminasas y reducir la inflamación y fibrosis hepática, para frenar de esta forma la progresión hacia estadios más graves de la enfermedad. Además, la eliminación del virus conlleva una disminución del riesgo de transmisión de la enfermedad. Por tanto, el objetivo principal es conseguir **una respuesta viral sostenida** (RVS), definida como la ausencia de carga viral y la normalización de las transaminasas 6 meses después de haber finalizado el tratamiento. Se ha demostrado que la RVS se asocia a una mejor calidad de vida del paciente y a una disminución o, incluso, desaparición de la inflamación y la fibrosis hepática presente en el hígado antes de iniciarse el tratamiento. La monitorización mediante el nivel de transaminasas es insuficiente, debido a que hay pacientes que las tienen normali-

zadas mientras la carga viral es alta, y otros en que las transaminasas se mantienen elevadas mientras se negativiza la carga viral.

Medicamentos disponibles

El IFN-α fue el primer fármaco eficaz utilizado para el tratamiento de la hepatitis C. Los interferones fueron identificados como proteínas secretadas por células infectadas por virus, que son capaces de proteger de la infección vírica otras células no infectadas. Actualmente están autorizados dos tipos de IFN: IFN-α-2a (Roferon A®) e IFN-α-2b (Intron A®). Un tratamiento de 6 meses con IFN-α normaliza las transaminasas séricas y negativiza la viremia, aproximadamente en un 40% de los pacientes con hepatitis C crónica. Sin embargo, únicamente un 6% de los pacientes tratados con IFN-α durante 24 semanas y cerca de un 13% de los tratados durante 48 semanas mantienen las transaminasas normales y la ausencia de carga viral 6 meses después de haber finalizado el tratamiento.[5]

La ribavirina (RBV) (Copegus®, Rebetol®) forma parte del llamado grupo de análogos de nucleósidos. En concreto, es un falso nucleósido similar a la guanosina, y su mecanismo de acción principal es la inhibición competitiva con la guanosina natural, que inhibe la síntesis de RNA vírico y también del RNA polimerasa. De todas formas, no se pueden utilizar como monoterapia ya que, si bien normalizan la alteración funcional, no negativizan la carga viral.[6] El tratamiento combinado con IFN y RBV produce una RVS del 40% aproximadamente, superior, por tanto, a la obtenida con la monoterapia con IFN, que se encuentra alrededor del 13%.[7]

El interferón alfa **pegilado (PEG-IFN-α)** ha conseguido mejorar la respuesta al tratamiento, ya que la modificación pegilada protege la molécula de interferón del ataque de enzimas proteolíticos y alarga la vida media tanto de absorción como de eliminación. En la actualidad, hay dos tipos de PEG-IFN autorizados: PEG-IFN-α-2a (Pegasys®) y PEG-IFN-α-2b (Pegintron®), que presentan diferencias en las indicaciones terapéuticas autorizadas, cuestión que hay que tener en cuenta antes de iniciar el tratamiento. De la misma forma que en el caso de la administración en la forma no pegilada, cuando se administra conjuntamente con RBV es cuando se obtienen mejores resultados. En este caso, se han conseguido valores globales de RVS del 63% con PEG-IFN + RBV frente del 40% con monoterapia con PEG-IFN. Por este motivo, es el tratamiento de elección.[8-9]

Pautas de tratamiento

Las pautas de tratamiento estándar con interferón alfa en combinación con ribavirina dependen de diversos factores (ver tabla 1):

- La pegilación de la molécula de interferón
- El genotipo del virus de la hepatitis C
- El peso del paciente.

Asimismo, la vía de administración que hay que utilizar es la parenteral: el interferón alfa 2a (Roferon A®) y el interferón alfa 2b (Intron A®) se administran por vía subcutánea o por vía intramuscular; el interferón pegilado alfa 2a (Pegasys®) y el interferón pegilado alfa 2b (Pegintron®) se administran por vía subcutánea. Por otro lado, la ribavirina (Copegus®, Rebetol®) se encuentra disponible por vía oral en cápsulas de 200 mg, y se recomienda repartir las tomas de la siguiente manera:

- Pacientes que requieran una dosis diaria de 800 mg, 400 mg cada 12 horas;
- Pacientes que requieran una dosis diaria de 1.000 mg, 400 mg por la mañana y 600 mg por la noche;
- Pacientes que requieran una dosis diaria de 1.200 mg, 600 mg cada 12 horas;
- A los pacientes con peso inferior a 47 kg o que presenten dificultades para la toma de cápsulas, se les puede administrar ribavirina en solución (Rebetol®) a la dosis de 15 mg/kg/día repartida a intervalos de 12 horas.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento farmacológico dependerá de diversos factores, el principal de los cuales es el genotipo viral. En los pacientes con **genotipo 1 y 4** el tratamiento con PEG-IFN + RBV recomendado es de 48 semanas, con una dosis de 1.200 mg de ribavirina, que ofrece una RVS del 50%.[9] Un valor predictivo de la eficacia del tratamiento en los genotipos 1 y 4 es la llamada **respuesta viral precoz**

Tabla 1. Pautas de tratamiento en pacientes con hepatitis C crónica

TIPO DE IFN	GENOTIPO VIRAL	PESO	DOSIS DE IFN	DOSIS DE RIBAVIRINA
IFN α-2a	1 / 4	<75 kg	3.000.000 UI 3 veces/semana	1000 mg/día
	1 / 4	>75 kg	3.000.000 UI 3 veces/semana	1200 mg/día
	2 / 3	todos	3.000.000 UI 3 veces/semana	800 mg/día
PEGIFN α-2a	1 / 4	<75 kg	180 mg/semana	1000 mg/día
	1 / 4	>75 kg	180 mg/semana	1200 mg/día
	2 / 3	todos	180 mg/semana	800 mg/día
IFN α-2b	todos	<65 kg	3.000.000 UI 3 veces/semana	800 mg/día
	todos	65-85 kg	3.000.000 UI 3 veces/semana	1000 mg/día
	todos	>85 kg	3.000.000 UI 3 veces/semana	1200 mg/día
PEGIFN α-2b	todos	<65 kg	1,5 mg/kg/semana	800 mg/día
	todos	65-85 kg	1,5 mg/kg/semana	1000 mg/día
	todos	>85 kg	1,5 mg/kg/semana	1200 mg/día

(RVP), definida como la ausencia de carga viral o disminución superior a dos unidades logarítmicas en la semana 12 del tratamiento. Se ha observado que el 98% de los pacientes que no muestran una RVP no llegan a obtener una RVS.[10] En la figura 1 se recoge el algoritmo de tratamiento teniendo en cuenta según la RVP.

En los pacientes con **genotipo 5 y 6**, prácticamente de incidencia nula en nuestro entorno, y los que presentan un genotipo no tipificable, se les recomienda una pauta de tratamiento como la que se sigue en el caso del genotipo 1 y 4.[11]

En los pacientes con **genotipo 2 y 3**, los porcentajes de RVS llegan hasta el 84% con un tratamiento de 24 semanas y dosis de 800 mg de ribavirina.[9] Dado que el 97% de estos pacientes alcanzan la RVP, no se hace necesaria la determinación en la semana 12. Algunos estudios recientes muestran que, en pacientes con carga viral baja, una respuesta viral rápida en la semana 4 puede ser una variable de pronóstico eficaz que, a la larga, podría permitir acortar determinados tratamientos.[12-13]

Circunstancias clínicas especiales

Aproximadamente un 30% de los pacientes que sufren hepatitis C crónica presentan los niveles de transaminasas persistentemente normales. Actualmente, se considera su tratamiento, ya que un 20-30% de estos pacientes acabarán presentando niveles de transaminasas elevados y, además, la infección para el VHC incrementa la susceptibilidad para sufrir determinados desórdenes metabólicos, como el síndrome dismetabólico, resistencia a la insulina, esteatosis, hiperlipidemia. En estudios realizados con PEG-IFN-a-2a + RBV se observa una eficacia y tolerabilidad similares en pacientes con ALT normal, en comparación con los que presentan ALT elevadas. Recientemente se ha autorizado el tratamiento en pacientes adultos.[14] En los pacientes con **coinfección por el VIH**, la enfermedad hepática por el VHC es más grave y evoluciona de forma más rápida que en los enfermos sin coinfección por el VIH. Asimismo, algunos estudios realizados con PEG-IFN-α-2a + RBV muestran que estos pacientes responden peor al tratamiento que los pacientes infectados sólo por el VHC. En concreto, se observan RVS globales del 40% en los pacientes que presentan coinfecciones frente al 63% en los monoinfectados.[15] En todos los genotipos virales se observa una respuesta mejor después del tratamiento de 48 semanas y con dosis de 1.200 mg de RBV.[16-17] Por tanto, siempre que estos enfermos se mantengan estables clínicamente, hay que plantearse el tratamiento con PEG-IFN-α-2a, aunque hay que vigilar las posibles interacciones con otros fármacos antiretrovirales.[11] En este caso, los pacientes infectados con VIH más VHC, genotipo 2 o 3, se tratan durante 12 meses.

En los **enfermos sometidos a hemodiálisis**, el tratamiento de elección es el IFN solo, ya que hay que tener una precaución especial con la administración de RBV por el posible riesgo de inducir una hemólisis grave. En los **trasplantados hepáticos** se puede utilizar el tratamiento combinado, pero en los **trasplantados renales** no está recomendado el IFN ya que presenta un riesgo elevado de insuficiencia renal con posible pérdida del injerto.

En los **pacientes que no responden** o no respondieron al tratamiento, o que presentaron recidiva después de un tratamiento con interferón solo (monoterapia), se recomienda hacer un nuevo tratamiento con PEG-IFN + RBV, dado que el 30-35%, aproximadamente, responden al tratamiento. En cambio, no está indicado el retratamiento en los pacientes que no responden al tratamiento o que presentan una recidiva después de un tratamiento combinado completo, teniendo en cuenta que sólo una proporción muy baja de estos pacientes consigue una nueva RVS.

Seguridad del tratamiento

El tratamiento actual con interferón con o sin ribavirina presenta efectos secundarios importantes. Estos efectos adversos obligan a suspender el tratamiento aproximadamente en el 10-15% de los casos.[18]

Figura 1. Monitorización virológica para los pacientes Genotipo 1 y 4

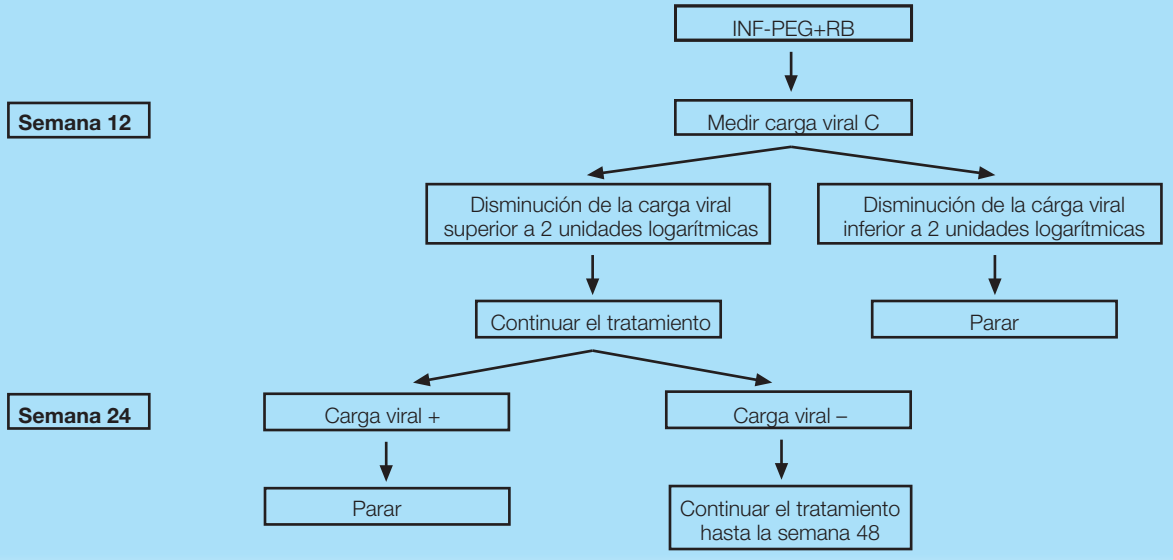

Tabla 2. Principales efectos adversos inmediatos en el tratamiento con PEGIFN α + RB.

Efectos adversos	Medidas terapéuticas
Síndrome pseudogripal	Paracetamol, ibuprofeno, hidratación
Eritema en el lugar de la inyección	Rotación del lugar de la inyección, aplicación de frio
Astenia	Ejercicio aeróbico moderado
Náuseas y vómitos	Domperidona. Evitar comidas abundantes
Diarreas	Hidratación, loperamida
Mialgias, artralgias	Ejercicio moderado, paracetamol

Efectos adversos inmediatos

Entre los efectos adversos hemos de diferenciar los efectos adversos inmediatos y los tardíos.[19] Son aquellos que aparecen una o dos semanas después de haber iniciado el tratamiento. En la tabla 2 se recogen los principales efectos adversos de acción inmediata y las medidas terapéuticas para intentar minimizarlos.

Generalmente, este tipo de efectos secundarios no conllevan la reducción o suspensión del tratamiento.

Efectos adversos tardíos

Son los que se presentan después de 14 días de tratamiento y, en estos casos, sí que pueden requerir una reducción o suspensión del tratamiento. Destacan los siguientes:

- Efectos sistémicos: astenia, anorexia, pérdida de peso. Serían como una continuación de los efectos adversos inmediatos, aunque acostumbran a ser más atenuados. Se acostumbra seguir las medidas terapéuticas recogidas en la tabla 2.
- Efectos hematológicos: tanto anemia como leucopenia o trombopenia. Son la causa más frecuente de reducción o, incluso, suspensión del tratamiento. Es por este motivo que se tiene que hacer un seguimiento exhaustivo a los pacientes seleccionados. De esta forma, en el momento de iniciar el tratamiento, es conveniente hacer un hemograma cada 15 días durante el primer mes de tratamiento. Posteriormente, los controles se hacen cada 2-3 meses y, después de finalizarlo, cada 3 meses.[11] En la tabla 3 se recogen las modificaciones principales en la dosificación ante alteraciones sanguíneas importantes con las pautas de interferón y ribavirina.
- Efectos cardiovasculares: angina de pecho, fibrilación auricular, taquicardia, fibrilación ventricular.
- Efectos dermatológicos: sequedad de piel, escozor, urticaria, alopecia, psoriasis, vitíligo y reacciones de fotosensibilidad.
- Efectos endocrinos: alteraciones de la glándula tiroides (hipotiroidismo o hipertiroidismo), diabetes insulino-dependiente. Per este motivo, se tiene que hacer la determinación de la función tiroidal cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses después del tratamiento.[11]
- Efectos neurológicos: parestesias, confusión, afasia, ceguera cortical, delirio, síndrome piramidal, convulsiones.
- Trastornos psiquiátricos: se dividen fundamentalmente en tres grupos:
  - Trastornos del estado de ánimo, como la depresión.
  - Trastornos de ansiedad, como la angustia o la ansiedad generalizada.
  - Trastornos da adaptación.

Se trata de efectos secundarios graves que generalmente requieren una disminución de la dosis o, incluso, la retirada del tratamiento. Por tanto, se aconseja evaluar en cada visita el estado emocional del paciente y, especialmente, la existencia de depresión, ya que se han descrito intentos de suicidio en enfermos tratados con interferón.[20]

- **Embarazo**: las pacientes en edad reproductiva han de seguir algún método anticonceptivo durante todo el tratamiento y hasta 6 meses después de finalizarlo, a causa de los posibles efectos teratógenos de la ribavirina.[21]
- En los **enfermos con coinfección por el VIH**, los efectos secundarios del interferón convencional o pegilado son parecidos a los descritos en la población sin coinfección, sal-

Tabla 3. Pautas de dosificación en pacientes con alteraciones hematológicas.

	Reducir ribavirina a 600 mg	Reducir PEGIFNα-2a (135/90/45 µg)	Reducir IFNα-2ª o IFNa-2b a la mitad	Reducir PEGIFNα-2b a la mitad	Suspender tratamiento combinado
Hb en ausencia de cardiopatía	<10g/dl >8,5 g/dl				>8,5 g/dl
Hb en pacientes con cardiopatía estable		Disminución de la Hb < 2g/dl durante 4 semanas			<12g/dl después de 4 semanas a dosis reducida
Neutrófilos		<0,75x10⁹/L	<0,75x10⁹/L	<0,75x10⁹/L	<0,5x10⁹/L
Leucocitos		<1,5x10⁹/L	<1,5x10⁹/L	<1,5x10⁹/L	<1,0x10⁹/L
Plaquetas		<50x10⁹/L >25x10⁹/L	<50x10⁹/L >25x10⁹/L	<50x10⁹/L >25x10⁹/L	<25x10⁹/L

vo una disminución transitoria del recuento de CD4 sin incremento paralelo de los niveles de RNA-VIH. Sin embargo, hay que ir con cuidado con la administración conjunta de IFN + RBV en aquellos pacientes con coinfección que reciban tratamiento con un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido, y controlar fundamentalmente los marcadores de toxicidad mitocondrial y de acidosis láctica. En concreto, no se recomienda la administración conjunta de RBV con didanosina o estavudina, a causa del riesgo de toxicidad mitocondrial. Asimismo, la administración conjunta de IFN + RBV con zidovudina puede incrementar el riesgo de anemia. Por tanto, hay que vigilar la administración conjunta de este grupo de inhibidores de la transcriptasa inversa y RBV, y considerar la posibilidad de cambiar la pauta de tratamiento antirretroviral antes de iniciar el tratamiento de la hepatitis C crónica.[21] Igualmente, se tienen que tomar precauciones especiales con los enfermos que antes de iniciar el tratamiento presenten un recuento de CD4 < 200 células/mL.

Cumplimiento del tratamiento

El cumplimiento del tratamiento es un concepto amplio que hace referencia a todas las personas implicadas en el proceso de la enfermedad, desde el mismo enfermo hasta familiares, personal sanitario, etc., y que tiene como objetivo principal velar por el cumplimiento terapéutico correcto. En este sentido, hay dos factores muy importantes cuando hay que establecer unos mecanismos de cumplimiento correctos, como son las características de la enfermedad y el tipo de tratamiento que recibirá el paciente.

En el caso de la hepatitis C, se ha estimado que entre el 25 y el 50% de los pacientes no cumplen el tratamiento. Dos de los factores negativos fundamentales son los efectos secundarios que comporta el tratamiento y que este no es efectivo en todos los pacientes. Algunos estudios recientes demuestran que los pacientes que se tratan con un mínimo del 80% de la dosis total de IFN y ribavirina, durante al menos el 80% del tiempos prescrito para el tratamiento, presentan una mayor RVS (63% respecto al 54% de pacientes con intención de tratar). Este hecho indica la importancia que los pacientes cumplan al máximo el tiempo prescrito.[18]

Existen diferentes estrategias para incrementar el cumplimiento del tratamiento:

- Potenciar la información: es fundamental preparar el paciente antes de iniciar el tratamiento para que tenga constancia tanto de la importancia del cumplimiento como de sus efectos beneficiosos y perjudiciales, y ajustar las expectativas el máximo posible a la realidad.
- Adaptar el tratamiento a su estilo de vida: se tiene que ayudar al paciente a detectar cuales son los posibles factores que le pueden dificultar tomar correctamente la medicación.
- Incrementar el grado de satisfacción y participación del paciente: implicar el paciente en la toma de decisiones en lo que se refiere a las pruebas que se deberá realizar, como la biopsia, y al inicio, la continuación o la retirada del tratamiento.
- Una buena relación entre el personal sanitario y el paciente: hay que procurar que el personal sanitario que realice las visitas y los controles sea siempre el mismo y que haya un sistema de contacto fluido para consultar dudas sobre el tratamiento o los efectos secundarios que puedan surgir y que el paciente no sepa como resolverlos.

Coste-efectividad

El coste aproximado de un tratamiento con interferón y ribavirina durante tres meses es de unos 4.000 euros, mientras que el tratamiento combinado con interferón pegilado (180 mg/semana) y ribavirina (1 g) oscila entre los 6.000 y 7.000 euros. Sin embargo, el tratamiento combinado con el interferón pegilado es el que presenta una mejor relación de coste-efectividad, dado que las probabilidades de curación son mayores y, por tanto, reduce significativamente las complicaciones producidas por la progresión de la enfermedad hacia estadios más avanzados y de pronóstico peor. Asimismo, se recomienda que el tratamiento comience lo más temprano posible, especialmente en los pacientes más jóvenes, cuando la esperanza de vida se puede ver afectada de forma más importante, ya que se mejora notablemente la relación de coste-efectividad.[22]

Conclusiones

El tratamiento de elección de la hepatitis C es la combinación de PEG-IFN-a con RBV, que pretende conseguir una RVS. La eficacia depende en gran medida del genotipo viral y del hecho que se respete la duración del tratamiento: 48 semanas en pacientes con genotipo 1 y 4, y 24 semanas en pacientes con genotipo 2 y 3, independientemente de los niveles de transaminasas. El tratamiento combinado con PEG-IFN-α + RBV tiene un coste elevado, pero a pesar de esto es el que presenta una mejor relación de coste-efectividad. Hay que destacar que un buen cumplimiento del tratamiento proporciona una mayor posibilidad de curación terapéutica, motivo por el que es muy relevante la participación multidisciplinaria.

Bibliografía

1 Patel K, Muir AJ, McHutchison JG. Diagnosis and treatment of chronic hepatitis C infection. BMJ 2006; 332:1013-7.

2 Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. Lancet Infect Dis 2005; 5:558-67.

3 Wong T, Lee S. Hepatitis C: a review for primary care physicians. CMAJ 2006; 174:649-59.

4 Solà R, Cruz de Castro E, Hombrados M, Planas R, Coll S, Jardí R, Sunyer J, Covas MI, Marrugat J. Prevalence of hepatitis B and hepatitis C viruses in different counties of Catalonia, Spain: cross-sectional study. Medicina Clínica 2002; 119:90-5.

5 McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, Goodman ZD, Ling MH, Cort S, Albrecht JK. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. N Eng J Med 1998; 339:1485-92.

6 Gane EJ, Lo SK, Riordan SM, Portmann BC, Lau JY, Naoumov NV, Williams R. A randomized study comparing ribavirin and interferon alfa monotherapy for hepatitis C recurrence after liver transplantation. Hepatology 1998; 27:1403-7.

7 Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, Bain V, Heathcote J, Zeuzem S, Trepo C, Albrecht J. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). Lancet 1998; 352:1426-32.

8 Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman ML, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. Lancet 2001; 358:958-65.

9 Hadziyannis SJ, Sette HJr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-a-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. A randomised study of treatment duration and ribavirin dose. Ann Inter Med 2004; 140:346-55.

10 Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL Jr, Haussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. New Engl J Med 2002; 347:975-82.

11 Instrucción 1/2006. Criterios de indicación del tratamiento de las hepatitis víricas. Dirección General de Recursos Sanitarios. Departamento de Salud. Generalitat de Catalunya.

12 Von Wagner M, Huber M, Berg T, Hinrichsen H, Rasenack J, Heintges T, Bergk T, Bernsmeier C, Haussinger D, Hermann E, Zeuzem S. Peginterferonalpha-2a (40KD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. Gastroenterology 2005; 129: 522-7.

13 Mangia A, Santoro R, Minerva N, Ricci GL, Carretta V, Persico M, Vinelli F, Scotto G, Bacca D, Annese M, Romano M, Zechini F, Sogari F, Spirito F, Andriulli A. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. N Engl J Med 2005; 352:2609-17.

14 Zuezem S, Diago M, Gane E, Reddy KR, Pockros P, Prati D, Shiffman M, Farci P, Gitlin N, O'Brien CB, Lamour F, Lardelli P, Pegasys Study NR16071 Investigator Group. Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. Gastroenterology 2004; 127:1724-32.

15 Torriani FJ, Rodríguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, González-García J, Lazzarin A, Carosi G, Sasadeusz J, Katlama C, Montaner J, Seete H Jr, Passe S, De Pamphilis J, Duff F, Schrenk UM, Dieterich DT, APRICOT Study Group. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. N Engl J Med 2004; 351:438-50.

16 Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV. Peginterferon-alpha2a (40 kDa) for chronic hepatitis C. Expert Opin Pharmacother 2003; 4:541-51.

17 Laguno M, Murillas J, Blanco JL, Martínez E, Miquel R, Sánchez-Tapias JM, Bargalló X, García-Criado A, de Lazzari E, Larrousse M, Leon A, Lonca JM, Milinkovic J, Gatell JM, Mallolas J. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV coinfected patients. AIDS 2004; 18:F27-36.

18 McHutchison JG, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay KL, Trepo CH, Dienstag J, Lee WM Mak C, Garaud JJ, Albrecht JK. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype 1 infected patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology 2002; 123:1061-9.

19 Diago M, Moreno-Otero R. Situaciones clínicas en el manejo de las hepatitis virales. Ed. Grupo Acción Médica. Madrid. 2005.

20 Renault PF, Hoofnagle JH, Park Y, Mullen KD, Peters M, Jones B, Rustgi V, Jones A. Psychiatric complications of long-term interferon alfa therapy. Arch Intern Med 1987; 147:1577-80.

21 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Rebetol.

22 Buti M, Casado MA. Análisis coste beneficio del tratamiento combinado de la hepatitis C crónica. Enf Emerg 2003; 5(2):90-6.

Fecha de redacción: **Agosto 2006**

En el próximo número: **Interacciones entre antiretrovirales y otros medicamentos**

Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.
Director: Rafael Manzanera i López. **Subdirector:** Joan Serra i Manetas. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.
Coordinador editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Comitè científic: Rafael Albertí, Joan Altimiras, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Joan Costa, Eduard Diogène, Begoña Eguileor, Mª José Gaspar, Pilar López, Julio González, Carles Llor, Rosa Madridejos, Mª Antònia Mangues, Eduard Mariño, Rosa Monteserin, Neus Rams, Emília Sánchez, Joan Serra.

Avaluació fàrmaco-econòmica: Lourdes Girona i Brumós
Secretària tècnica: Adela Perisé i Piquer
CedimCat. Coordinador: Josep Monterde i Junyent
Composició i impressió: Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87
ISSN 0213-7801
El Butlletí d'Informació Terapèutica és membre de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris,** Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:
http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/ca/publicacions/spbit.htm