

Alternativas terapéuticas para pacientes con hepatitis crónica C no respondedores a tratamientos previos

Dr. Moisés Diago*

* Jefe de la Sección de Hepatología, Hospital General de Valencia. Valencia, España.

Correspondencia: Dr. Moisés Diago. Dr. Gómez Ferrer 11-2ª. 46010 Valencia, España. Correo electrónico: mdiajom@meditex.es

Recibido para publicación: 10 de octubre de 2005.

RESUMEN. En la última década peg interferón ribavirina (pegIFN-riba) ha mejorado la respuesta viral sostenida en hepatitis crónica por virus C (HCV) de 6 a 60%. A pesar de ello, el número de pacientes sin respuesta al tratamiento va en aumento, y llegan a constituir hasta la mitad de HCV en centros de referencia. Éste es un grupo heterogéneo (no respondedores a monoterapia o a combinación de IF más riba) que por circunstancias diversas algunas biológicas (genotipo I, carga viral alta, fibrosis avanzada, resistencia a insulina, predisposición genética, metabolismo farmacológico) obliga a un abordaje individualizado. Desafortunadamente no se tendrán nuevos fármacos disponibles clínicamente antes del 2010. Dosis mayores o tratamientos más prolongados con peg IFN-riba inducen remisión hasta en 60% de estos pacientes. Algunos requieren apoyo durante el tratamiento (antidepresivos, eritropoyetina, factor estimulante de granulocitos) para un mejor cumplimiento del mismo. Establecer las metas del tratamiento es importante: Erradicación viral o disminución de carga viral y prevención de complicaciones. Por ello es necesario seleccionar pacientes con mayores posibilidades de éxito a un segundo tratamiento, como aquellos portadores de genotipos 2-3, carga viral baja, fallas a monoterapia, recidivantes a cualquier tratamiento, respondedores parciales o quienes no hayan completado el tratamiento. En cambio quienes no hayan respondido a peg IFN-riba deben ser tratados por necesidades imperiosas bajo esquemas de inducción con dosis mayores durante las primeras 12 semanas y/o tratamientos prolongados (18-24 meses). Quienes tengan falla al tratamiento o efectos indeseables, mantenerles en dosis bajas de peg IFN-riba puede ser una opción (actualmente en estudio en los ensayos HALT-C y EPIC) para retardar la fibrosis y sus complicaciones.

Palabras clave: peg interferón ribavirina, hepatitis crónica por virus C, fibrosis.

SUMMARY. Treatment of chronic hepatitis C (HCV) has improved during the last decade with peg Interferon ribavirin (peg IFN-riba) increasing sustained viral response from 6 to 60%. Even though, there is an increasing number of non responding patients that constitutes up to 50% of HCV in referral centers nowadays. This is an heterogenous group for diverse reasons (failure of response to monotherapies, premature drop outs) some of them biologic (genotype I, high viral load, advanced fibrosis, insulin resistance, genetic predisposition, pharmacologic metabolism) requiring an individualized approach. Unfortunately no new drugs are expected for clinical use before the year 2010. Greater dosages or further prolonged treatments with peg IFN-riba induce remission in up to 60% of these patients. Others require pre-treatment support (antidepressives, erythropoietin, granulocyte stimulating factor). It is important to establish the goals of treatment: viral eradication or diminish viral load for prevention of complications. Hence it is important to select the group of these patients with greater chances to respond to a second treatment, such as patients with genotypes 2-3, low viral load, failures to monotherapies, recurrences to any treatment, partial responders or those whom had incomplete treatments. Different approach require those that had no response to peg IFN-riba where treatment should be reserved for those with greater risk factors. These need induction regimens with higher dosages during the first 20 weeks and then longer treatment (18-24 months). All of these measures not always eradicate HCV, but do slow fibrosis and its complications: liver failure, portal hypertension and hepatocarcinoma.

Key words: Peg interferon ribaviring, chronic hepatitis C, fibrosis.

La eficacia del tratamiento para la hepatitis C ha aumentado de forma notable en la última década, pasando de 6% con la monoterapia de interferón estándar que utilizábamos a principios de los años 90 a 60% actualmente con la combinación de interferón pegilado y ribavirina.¹⁻³

El número de pacientes diagnosticados de hepatitis crónica C que han recibido tratamiento sin conseguir erradicar el virus es un colectivo cada vez más numeroso que constituye en la actualidad más de 50% de los pacientes que atendemos en las consultas. Posiblemente no todos los no respondedores deban ser tratados con interferón pegilado y ribavirina, ya que en algunos de estos pacientes la evolución de la fibrosis puede ser lenta y permita esperar a una nueva generación de fármacos más eficaz, pero en otros (cociente AST/ALT > 1, fibrosis basal > 1, disminución de plaquetas) en los que observamos una progresión a cirrosis a corto o medio plazo tendría el mayor interés la posibilidad de un retratamiento. Diversos estudios de seguimiento de fibrosis tras tratamiento con interferón han mostrado que la fibrosis es menor tras el tratamiento incluso en un porcentaje significativo de no respondedores virológicos.

También hay que considerar que no todos los pacientes no respondedores son iguales y es necesario clasificarlos según el tipo de tratamiento previo, la respuesta al mismo y el genotipo.

No parece muy adecuado volver a tratar a los pacientes con el mismo tratamiento al que no respondieron, ya que generalmente la respuesta va a ser la misma, salvo que dicho tratamiento no se hubiera administrado correctamente o se hubiera suspendido precozmente. Los intentos de retratamiento se basan en emplear tratamientos con mayores dosis, mayor duración o añadiendo nuevos fármacos a los ya utilizados.

También la aparición de nuevos tratamientos lleva tanto a pacientes como a los médicos a plantearse la posibilidad de retratamiento. El tratamiento actual, interferón pegilado y ribavirina, es la mejor opción para pacientes no tratados, pero ¿es una buena alternativa para pacientes tratados previamente o es mejor esperar a una nueva generación de fármacos?

Varios parámetros debemos analizar para tomar una decisión de retratamiento (*Cuadro 1*):

Tipo de tratamiento previo

Interferón en monoterapia, interferón estándar más ribavirina o interferón pegilado más ribavirina.

CUADRO 1

FACTORES A CONSIDERAR PREVIAMENTE A LA INDICACIÓN DE RETRATAMIENTO

- Tratamiento previo (IFN o IFN + Ribavirina)
- Respuesta previa (recidiva, respuesta parcial o no respuesta)
- Tolerancia tratamiento previo
- Grado de cumplimiento previo
- Severidad de la lesión hepática
- Genotipo

El retratamiento tiene más posibilidades de respuesta si el paciente fue no respondedor a monoterapia con interferón que si lo fue a tratamiento combinado.

Tipo de respuesta

Respuesta y recidiva posterior, respuesta virológica parcial o no respuesta.

Los pacientes recidivantes tienen mayores posibilidades de respuesta que aquellos que tuvieron respuesta virológica parcial, y en éstos es superior a aquellos en que hubo una respuesta virológica nula.

Genotipo

Existen siempre mayores posibilidades de respuesta para paciente con genotipos 2-3 que para el 1.

Factores del paciente

Severidad de la lesión histológica y grado de cumplimiento y tolerancia del tratamiento previo.

Una lesión más evolucionada (F4) tiene generalmente menos posibilidades de respuesta, pero es este paciente en el que tiene más sentido el retratamiento. Sabemos que los pacientes con fibrosis avanzada tienen un mayor riesgo de progresión de la enfermedad y que una vez establecida la cirrosis la mortalidad a 10 años es de 50%, con una frecuencia de hemorragia digestiva o hepatocarcinoma de 3% anual.

Si el paciente no llevó correctamente el tratamiento o se interrumpió prematuramente por efectos adversos puede intentarse un retratamiento con un control más estricto y mayores medidas de soporte al mismo para que pueda cumplirlo plenamente. Si ha habido reducciones importantes de dosis, sobre todo, en las primeras semanas de tratamiento por efectos adversos puede intentarse el retratamiento previniendo estos efectos ad-

versos para poder dar dosis plenas (por ejemplo: plan-tearse administrar eritropoyetina para evitar reducción de ribavirina ante una anemia intensa y precoz en el primer tratamiento o la administración de antidepresivos de forma preventiva).

Los mecanismos de no respuesta al tratamiento con interferón no son bien conocidos y en consecuencia no sabemos cómo modificarlos. Se han implicado factores genéticos, virales e incluso metabólicos. Sabemos actualmente que la resistencia a la insulina provoca menor respuesta al interferón. En un reciente estudio hemos obtenido que la respuesta al interferón pegilado y ribavirina en pacientes genotipo 1 es de 60% en pacientes sin resistencia a la insulina y de 20% en pacientes con resistencia a la insulina elevada (test de HOMA mayor que 4).⁴ Modificar la resistencia a la insulina podría en el futuro mejorar sensiblemente la tasa de respuesta sostenida. En la actualidad tenemos ensayos clínicos en marcha para evaluar si añadir metformina (con finalidad de disminuir resistencia a insulina) al tratamiento estándar mejora la tasa de respuesta sostenida.

El objetivo del tratamiento puede ser la erradicación del virus con el nuevo tratamiento, pero también podría ser el enlentecer o detener el proceso de fibrosis.

En la actualidad están en marcha dos grandes ensayos para conocer la tasa de respuesta sostenida con la combinación de pegilado y ribavirina en no respondedores a tratamientos previos y también si es posible detener la evolución de la fibrosis con mantenimiento de interferón pegilado a largo plazo. Uno es el HALT-C (Hepatitis C Long Term Treatment Against Cirrhosis) con pegilado alfa 2a⁵ y otro el EPIC (Evaluation of PEG-Introm in Control of Hepatitis C Cirrhosis) con pegilado alfa 2b.⁶

El objetivo primario del HALT es determinar si la terapia con interferón pegilado a largo plazo puede reducir el riesgo de progresión a cirrosis, de descompensación y hepatocarcinoma y la necesidad de trasplante en pacientes no respondedores a terapia antiviral. Se está realizando en Estados Unidos de Norteamérica con el soporte de los Institutos Nacionales de Salud (NIH). El diseño consiste en tratar a pacientes no respondedores a interferón o interferón más ribavirina con pegilado alfa 2a más ribavirina a dosis estándar, los pacientes que responden a la semana 20 prosiguen tratamiento hasta completar 48 semanas, en tanto si no hay respuesta son aleatorizados para recibir pegilado 2a (90 microgramos por semana durante 3.5 años) u observación. Recientemente se han comunicado resultados preliminares del estudio HALT-C. Con los primeros 604 pacientes

incluidos se ha obtenido una respuesta global sostenida de 18%, de 28% en los pacientes que habían recibido previamente monoterapia con interferón y de 12% en el grupo que no había respondido al tratamiento de combinación de interferón estándar y ribavirina.

Factores de una mayor respuesta sostenida fueron el tratamiento previo con monoterapia con interferón, tener genotipo 2-3, un cociente AST/ALT bajo (fibrosis mínima), ausencia de cirrosis y no ser afroamericano. En caso de existir varios factores desfavorables la tasa de respuesta era de 6%. Son estos los factores que también conocemos como de pobre respuesta al tratamiento inicial. En dicho estudio también se manifiesta la importancia de la adherencia al tratamiento, ya que reducir la dosis de ribavirina de 80 a 60% en las primeras 20 semanas de tratamiento suponía reducir la respuesta sostenida de 21 a 11%; sin embargo, reducciones de ribavirina o interferón pegilado después de la semana 20 cuando el virus C es ya indetectable no afectaban significativamente la respuesta sostenida.

Un estudio de Herrine presentado en AASLD 2003 mostró que para pacientes recidivantes a interferón estándar y ribavirina al administrarles pegilado 2a y ribavirina la tasa de respuesta era de 38%.⁷

El estudio EPIC está en marcha e incluye pacientes recidivantes o no respondedores a IFN más ribavirina que son tratados con interferón pegilado 2b más ribavirina. Si a la semana 12 existe respuesta virológica prosiguen hasta completar un año de tratamiento y en caso de no respuesta son aleatorizados para observación o administración de monoterapia con interferón pegilado 2b (0.5 microgramos/kg/semana). En abril de 2005 se han presentado resultados parciales de respuesta sostenida, que fue de 14% en no respondedores y en los recidivantes de 41%, tasas superponibles a las publicadas por Shiffman en Gastroenterology con pegilado alfa 2a. Un análisis multivariado mostró que las variables predictivas de respuesta sostenida eran el genotipo, la respuesta previa, el tener menor fibrosis y el tener menor carga viral basal.

También un reciente estudio de Krawitt tratando con pegilado 2b más ribavirina a 182 pacientes no respondedores o recidivantes a interferón estándar sólo o combinado con interferón obtuvo las siguientes respuestas sostenidas: 27% (6/22) en no respondedores a interferón, 18% (17/94) en no respondedores a combinación, de 60% (9/15) en recidivantes a interferón y 53% (27/51) en recidivantes a la combinación de interferón ribavirina.⁸

Queda claro que en el tratamiento con interferón pegilado y ribavirina de un paciente no respondedor a mo-

noterapia con interferón la posibilidad de respuesta es de 28% (demostrado con pegilado 2a y con 2b), en tanto que si el paciente era no respondedor a la combinación la respuesta será de 12-14% (demostrado con pegilado 2a y 2b), siendo de 38-53% si el paciente era recidivante (*Cuadro 2*). Resultados que son aceptables para recidivantes y no respondedores a monoterapia, pero que son escasos para no respondedores a tratamiento de combinación, para los cuales debe buscarse otras opciones.

Con el objetivo de mejorar las tasas de respuesta en pacientes no respondedores a interferón estándar y ribavirina evaluamos el uso de dosis más elevadas de pegilado 2a en estos pacientes genotipo 1 en un estudio piloto multicéntrico español que presentamos en AASLD 2004.⁹ Se incluyeron 72 pacientes que se aleatorizaron para recibir 180, 270 o 360 microgramos por semana de pegilado 2a más ribavirina a dosis de 1000-1200 mg/día durante las 12 primeras semanas (periodo de inducción), para seguir con dosis estándar hasta completar 48 semanas. Las características de los pacientes fueron similares en los tres grupos de pacientes (*Cuadro 3*). La respuesta sostenida fueron de 38% en el grupo tratado con inducción de 360, de 30% en el grupo de 270 y de 18% en el de 180 microgramos (*Figura 1*).

CUADRO 2

TASAS DE RESPUESTA SOSTENIDA OBTENIDAS CON LA COMBINACIÓN DE INTERFERÓN PEGILADO Y RIBAVIRINA EN PACIENTES TRATADOS

• Recidivantes a IF	60%
• Recidivantes a IF + Rib	38-53%
• No respondedores a IF	28%
• No respondedores a IF + Rib	12-14% (con 180 µg/sem) 38% (con 360 µg/sem)

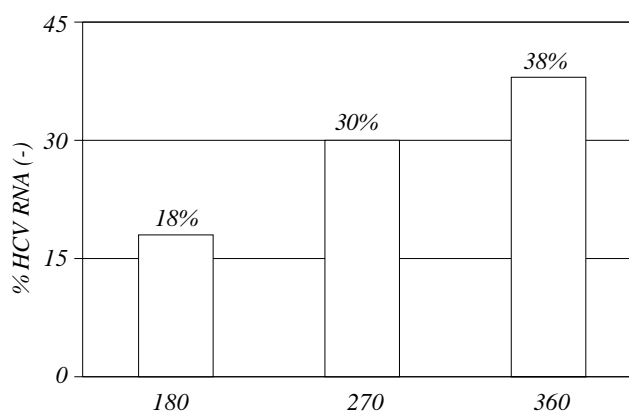


Figura 1. Tasas de respuesta virológica sostenida según dosis de pegilado alfa 2a.

Un aspecto destacable fue que los efectos adversos fueron similares en los tres grupos (diferentes dosis) y no diferían de lo observado en la práctica habitual (*Cuadro 4*). Asimismo, fueron similares las reducciones de dosis (*Cuadro 5*). Otro aspecto destacable era que una no respuesta a la semana 12 suponía 95% de posibilidades de no respuesta por lo que podía establecerse una predicción clara en dicha semana. Así pues la inducción durante 12 semanas con 360 microgramos de pegilado 2a y ribavirina a dosis estándar muestra una respuesta sostenida más elevada que con 180 microgramos (38 vs. 18%) sin aumentar efectos adversos y pudiendo predecir respuesta a la semana 12, lo que supone una opción a considerar para pacientes no respondedores a combinación estándar. Otra posibilidad de mejorar resultados es la utilización de dosis más elevadas de ribavirina, que se ha mostrado eficaz en pacientes no tratados. Así Lindahl en un estudio piloto con 10 pacientes obtiene una respuesta sostenida de 90% utilizando dosis doble de ribavirina,¹⁰ lo que requería el uso de eri-

CUADRO 3

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES TRATADOS CON INDUCCIÓN

Característica	Dosis peginterferón alfa-2a (40kD)*		
	180 µg/sem (n = 28)	270 µg/sem (n = 20)	360 µg/sem (n = 24)
Mujer	7 (25.0%)	5 (25.0%)	4 (16.7%)
Hombre	21 (75.0%)	15 (75.0%)	20 (83.3%)
Edad (años)	41.1 ± 9.3	44.1 ± 9.8	40.9 ± 9.3
BMI (kg/m ²)	26.0 ± 3.1	26.7 ± 3.6	27.2 ± 4.5

CUADRO 4
EFECTOS ADVERSOS SEGÚN CADA GRUPO

	180 µg (%)	270 µg (%)	360 µg (%)
Astenia	46.43	60	45.83
Fiebre	32.14	25	45.83
Cefalea	39.29	40	33.33
Náusea	3.57	20	12.50
Muscular	17.86	20	16.67
Mialgia	25	30	33.33
Depresión	25	10	20.83
Insomnio	32.14	25	16.67
Anemia	17.86	30	4.17
Tos	10.71	20	12.50
Neutropenia	28.57	15	12.5
Flu like symptom	25	20	12.5

CUADRO 5
REDUCCIONES DE DOSIS Y EFECTOS ADVERSOS SEVEROS EN CADA GRUPO DE TRATAMIENTO

Peginterferon alfa-2a (40KD)			
	180 µg/sem (n = 28)	270 µg/sem (n = 20)	360 µg/sem (n = 24)
Efectos			
adversos	25 (89.3%)	18 (90.0%)	22 (91.7%)
Severos AE	7 (25.0%)	5 (25.0%)	6 (25.0%)
Suspensión por AE	-	-	1 (4.2%)
Reducción de dosis	9 (32.1%)	2 (10.0%)	3 (12.5%)

tropoyetina y transfusiones por la anemia. Esta alternativa no ha sido explotada en no respondedores, pero es algo a considerar.

Una aproximación terapéutica diferente a la estándar en pacientes no tratados que no presentan una respuesta virológica temprana ha sido estudiada con la combinación de interferón pegilado 2a y ribavirina alargando el tratamiento en un intento de mejorar la tasa de respuesta virológica.

La cinética viral durante el tratamiento antiviral indica que la tasa de respuesta virológica sostenida se relaciona inversamente con el tiempo de tratamiento necesario para que se negativice el ARN-VHC en el suero y se relaciona directamente con la duración del tratamiento después de la negativización del ARN-VHC en el suero.

La extensión del tratamiento podría aumentar la tasa de respuesta sostenida en pacientes que no muestran una respuesta temprana (respuesta a la semana cuatro). Esta hipótesis ha sido explorada en un estudio multicéntrico español presentado en AASLD 2004.¹¹

Se incluyeron 517 pacientes, que fueron tratados con peginterferón alfa 2a y ribavirina, a las cuatro semanas 184 (36%) presentaban RNA VHC negativo y se trataron de forma estándar, pero 326 (64%) que presentaban RNA VHC positivo se aleatorizaron a proseguir tratamiento hasta completar 48 (165 pacientes) o 72 semanas (161 pacientes).

La administración de peginterferón α -2a y Ribavirina durante 72 semanas disminuye significativamente la tasa de recidivas y aumenta significativamente la tasa de respuesta sostenida (de 32 a 45%) en pacientes que no presentan una respuesta virológica rápida (respuesta a la semana 4).

La extensión del tratamiento no aumenta la incidencia ni la gravedad de los efectos adversos, pero los prolonga, lo que produce un aumento del abandono terapéutico. Otro estudio de Berg (AASLD 2004)¹² exploró también las 72 frente a las 48 semanas estándar, encontrando que:

1. Respondedores virológicos tempranos (semana 12 negativo) consiguen altas tasas de respuesta virológica sostenida (75-80%), independientemente de la duración del tratamiento (48 vs. 72 semanas).
2. Respondedores lentos (semana 12 positivo y semana 24 negativo) muestran mejores tasas de respuesta sostenida cuando se tratan 72 semanas al disminuir la recidiva.

La amantadina es un fármaco antiviral que ha mostrado en algunos estudios una mejora en la tasa de respuesta sostenida al añadirse al interferón o a la combinación de interferón y ribavirina. Un metaanálisis de 31 ensayos controlados ha mostrado que la triple terapia de IF, ribavirina y amantadina en pacientes no respondedores mejoraba de forma significativa la respuesta sostenida;¹³ sin embargo, no parecía mostrar ninguna acción cuando se combinaba con interferón solo. Es necesario algún ensayo controlado asociado a pegilado o a IF pegilado más ribavirina para confirmar este análisis.

Actualmente tenemos un grupo de pacientes no respondedores a interferón pegilado y ribavirina para los cuales no disponemos de opciones terapéuticas salvo participación en ensayos clínicos. Está en marcha el es-

tudio REPEAT (RE-treatment with PEGinterferon alfa-2a (40KD) in pATients not responding to prior peginterferon alfa-2b (12KD)/ribavirin combination therapy) de tratamiento con pegilado 2a (a diferentes dosis) para pacientes no respondedores a pegilado 2b, del que todavía no se disponen resultados.¹⁴

La recidiva a pegilado más ribavirina ha sido explorada en un estudio de Goncales¹⁵ que incluía a 64 pacientes tratados con pegilado 2a más ribavirina durante 24 semanas y que habían recidivado. Al ser tratados con la misma combinación, pero durante un año obtuvo una tasa de respuesta de 53%.

TERAPIAS DE MANTENIMIENTO

En los pacientes en que no se consigue respuesta virológica ya se ha mencionado la posibilidad de tratamiento de mantenimiento para evitar la progresión de la fibrosis y en definitiva de la enfermedad, lo cual está basado en el hecho de que incluso en no respondedores se ha observado una regresión de fibrosis. Este aspecto está siendo evaluado en los estudios HALT C y EPIC ya mencionados y en un tercer estudio denominado COPILOT diseñado a cuatro años de terapia de mantenimiento (0.5 microgramos/kg/semana de pegilado alfa 2b en un grupo comparado con otro grupo tratado con colchicina). Un análisis preliminar del estudio actualmente en marcha ha mostrado que el grupo tratado con interferón presenta menos eventos clínicos que el tratado con colchicina.¹⁶ Esto ha hecho que en Francia se admita esta posibilidad de tratamiento de mantenimiento y así lo recoge su conferencia de consenso acerca de la hepatitis C celebrada en París en 2002.¹⁷

Los efectos del tratamiento antiviral sobre la hipertensión portal también están siendo evaluados. Un estudio realizado en 18 pacientes con cirrosis hepática compensada a los que se les administraba interferón pegilado 2b y ribavirina y en los que se realizaba biopsia de control y determinaciones de presión portal, mostró una disminución significativa de la presión portal asociado a una mejoría de las lesiones histológicas. Esta menor presión portal podría ser la responsable de la disminución de los episodios de hemorragia digestiva encontrados en el estudio COPILOT.¹⁸

También se ha evaluado la terapia de mantenimiento con ribavirina en pacientes no respondedores a la combinación de interferón alfa y ribavirina. Un estudio reciente de Hoofnagle en 17 pacientes no respondedores a los que se les mantuvo monoterapia con ribavirina mostraron mejoría en ALT y en la necroinflamación en la

biopsia, sin que se observara cambios en carga viral C, ni en la fibrosis,¹⁹ indicando la necesidad de más estudios para evaluar una posible acción beneficiosa de la ribavirina y que probablemente sería necesario asociarla a algún otro inmunomodulador.²⁰

NUEVOS TRATAMIENTOS

Sigue quedando no obstante un importante número de pacientes sin respuesta al tratamiento actual, con los cuales tenemos que esperar a nuevas generaciones de fármacos con las que conseguir 100% de curaciones.

No disponemos por el momento de opciones diferentes del pegilado y la ribavirina para erradicar el virus C, si bien existen diversas sustancias en fase I-II que están siendo ensayadas y de las que aportaremos algunos datos:

1. El BLN 2061 es un inhibidor de la NS3 serin proteasa que reduce la carga viral de forma significativa administrado durante 48 horas en dos dosis diarias en pacientes genotipo 1.²¹
2. La valopicitabina de la que se comunicaron resultados en EASL 2005 ha mostrado una reducción de carga viral de 4.5 log a la semana 24 cuando se administraba conjuntamente con pegilado 2b, lo que puede ser una opción a medio plazo.²²

Otros ensayos nos indican que no tendremos una opción diferente del pegilado y la ribavirina antes del 2010 en el mejor de los casos, por lo que el presente y el medio plazo pasan por optimizar el tratamiento con interferón pegilado y ribavirina.

En conclusión

1. La población de pacientes no respondedores a interferón supone un colectivo numeroso que nos demanda asistencia.
2. Para aumentar la eficacia del tratamiento actual hay que seleccionar a aquellos pacientes con mayores posibilidades de responder en función de sus propias características y del virus (genotipos 2-3, baja carga viral, recidivantes a cualquier terapia, respondedores parciales o que no hayan llevado el tratamiento inicial correctamente por una causa que sea corregible).
3. Los pacientes recidivantes a monoterapia o combinado y los no respondedores a interferón en monoterapia deben ser tratados de nuevo con interferón pegilado y ribavirina.

4. Los pacientes no respondedores a interferón y ribavirina deben ser valorados en cuanto a necesidad de nuevo tratamiento, que parece clara en aquellos con fibrosis moderada o alta. Los regímenes de inducción, utilizando dosis más altas de interferón en las primeras semanas, parecen ser la mejor opción en estos pacientes, en tanto no dispongamos de una generación diferente de fármacos que pueda mostrar superiores tasas de eficacia.

REFERENCIAS

1. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL, et al. Peginterferon alfa 2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-82.
2. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa 2b plus ribavirin compared with interferon alfa 2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001; 358: 958-65.
3. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon alfa 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. A randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140: 346-55.
4. Romero M, Viloria NM, Andrade R, Salmeron J, Diago M, Fernandez C, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2005; 128: 636-41.
5. Shiffman M, Di Bisceglie A, Lindsay K, Morishima C, Wright E, Everson G, et al. Peginterferon alfa 2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology* 2004; 126: 1015-23.
6. Poynard T, Schiff E, Terg R, Goncales F, Diago M, Reichen J, et al. Sustained Virologic Response in the EPIC3 Trial: Week 12 Virology Predicts SVR in Previous Interferon/Ribavirin Treatment Failures Receiving PEG-Intron®/Rebetol™ Weight Based Dosing. *Hepatology* 2005; 42 (Suppl. 2): 40.
7. Herrine S, Brown R, Esposito S, Bernstein D, Te H, Galati, et al. Efficacy and safety of peginterferon alfa 2a combination therapies in patients who relapsed on rebetron therapy. *Hepatology* 2003; 36: 358A.
8. Krawitt E, Ashikaga T, Gordon S, Ferrentino N, Ray M, et al. Peginterferon alfa 2b and ribavirin for treatment-refractory chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 43: 243-9.
9. Diago M, Romero-Gomez M, Crespo J, Oliveira A, Barcena R, et al. Peginterferon alfa-2a (PEGASYS) and Ribavirin (COPEGUS) in patients infected with HCV genotype 1 who failed to respond to interferon and ribavirin: final results of the Spanish high dose induction pilot trial. *Hepatology* 2004; 40 (Suppl. 1): 389A.
10. Lindahl K, Stahle L, Bruchfeld A, Schvarcz. High Dose ribavirin in combination with standar dose peginterferon for treatment of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41: 275-9.
11. Sanchez-Tapias JM, Diago M, Escartin P, Enriquez J, Moreno R, Romero-Gomez M, et al. Longer treatment duration with peginterferon alfa-2a (40KD) (Pegasys®) and ribavirin (Copegus®) in naive patients with chronic hepatitis C and detectable HCV RNA by week 4 of therapy: final results of the randomized, multicenter Tera ViC-4 Study. *Hepatology* 2004; 40 (Suppl. 1): 218 A.
12. Berg T, von Wagner M, Hinrichsen H, et al. Reduction of the relative relapse rate by prolongation of the duration of a therapy with peginterferon alfa 2a plus ribavirin in patients with genotype 1 infection up to 72 weeks. *Hepatology* 2004; 40 (Suppl. 1): 238A.
13. Deltenre P, Henrion J, Canva V, Dharancy S, Texier F, Louvet A, et al. Evaluation of amantadine in chronic hepatitis C: a meta-analysis. *Hepatology* 2004; 41: 462-73.
14. Jensen D, Marcellin P. Rational and design of the REPEAT study: a phase III randomized, clinical trial of peginterferon alfa 2a plus ribavirin in non responders to peginterferon alfa 2b plus ribavirin. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 899-904.
15. Goncales F, Bernstein DE, Berg C, Sette H, Rasenack J, Diago M, et al. Peginterferon alfa 2a plus ribavirin in chronic hepatitis C: retreatment of patients who relapsed virologically after 24 weeks of therapy. *Hepatology* 2002; 36: 361A.
16. Curry M, Cardenas A, Afdhal N. Effect of maintenance Peg Intron therapy on portal hypertension and its complications: results from the copilot study. *Hepatology* 2005; 42(Suppl. 2): 40.
17. Dhumeaux D, Marcellin P, Lerebours E. Treatment of hepatitis C. The 2002 French consensus. *Gut* 2003; 52: 1784-7.
18. Rincon D, Bañares R, Ripoll C, Catalina M, Matilla A, Nuñez O, et al. Antiviral therapy decreases hepatic venous pressure gradient in patients with chronic hepatitis C and fibrosis estage 3 or 4. *Hepatology* 2004; 40 (Suppl. 1): 248A.
19. Hoofnagle J, Chany M, Kleiner D, Doo E, Heller T, Promrat K, et al. Maintenance therapy with ribavirin in patients with chronic hepatitis C who fail to respond to combination therapy with interferon alfa and ribavirin. *Hepatology* 2003; 38: 66-74.
20. Patel K, Dev A, Muir A, McHutchison J. Ribavirin as maintenance therapy for hepatitis C patients: An interim peacekeeper? *Hepatology* 2003; 38: 21-4.
21. Hinrichsen H, Benhamou Y, Wedemeyer H, Reiser M, Sentjens R, Calleja JL, et al. Short term antiviral efficacy of BILN 2061, a hepatitis C virus serine protease inhibitor in hepatitis C genotype 1 patients. *Gastroenterology* 2004; 127: 1347-55.
22. Afdal N, Rodriguez Torres M, Lawitz E, Godofsky E, Chao G, Fielman B, et al. Enhanced antiviral efficacy for valopicitabine (NM283) plus peginterferon in hepatitis C patients with HCV genotype 1 infection: results of a phase I in multicenter trial. *J Hepatology* 2005; 42(Suppl. 2): 39.