

Original

Análisis mediante curvas ROC de los factores predictivos de respuesta al tratamiento con interferón más ribavirina en pacientes con hepatitis crónica C en recaída tras un tratamiento previo con interferón

V. Olaso¹, J. Córdoba², J.M. Molina², B. López¹, M.S. Siles¹, E. Monte³, F. Calvo¹, I. Bau¹, B. Beltrán¹, B. Martínez¹ y M. Gobernado²

Servicios de ¹Medicina Digestiva, ²Microbiología y ³Farmacia, Hospital Universitario La Fe, Avda. Campanar 21, 46009 Valencia

RESUMEN El objetivo de este estudio fue identificar, antes de iniciar el tratamiento y durante éste, variables predictivas de respuesta en pacientes con hepatitis crónica C en recaída tras un tratamiento previo con interferón α retratados con IFN- α más ribavirina con un régimen estándar y un seguimiento de más de 40 meses. Se incluyeron 44 pacientes (40 con genotipo 1 y 4 con genotipo no 1), de los cuales cuatro (con genotipo 1) fueron excluidos por efectos adversos. La tasa de respuesta sostenida fue del 55% (50% genotipo 1, 100% no 1). El estadio de la lesión histológica (>2), la GPT (≥ 26 U/l) y la asociación de GPT y detección del RNA del VHC al primer y tercer mes de tratamiento fueron las variables con un área bajo la curva ROC e intervalo de confianza >0,5. La probabilidad de predecir la respuesta sostenida (valor predictivo negativo) si el estadio de la lesión histológica era <2 fue del 62,9%, mientras que el valor predictivo positivo fue del 100%. Durante el tratamiento, la negativización del RNA junto con valores de GPT ≥ 26 U/l al primer mes fueron las mejores variables predictivas, siendo el valor predictivo negativo del 78,3% y el valor predictivo positivo del 76,5% (odds ratio 11,7; 2,6-52,2). Además, el valor de la GPT con mejor valor predictivo (≥ 26 U/l) predice mejor la respuesta al tratamiento que el valor de normalidad. Por último, la GPT >26 U/l y la detección de RNA del VHC al primer mes, así como la detección al tercer mes, predicen con fiabilidad la falta de respuesta, pero con una baja sensibilidad (10% a 12%). Se concluye que es posible predecir con un grado de fiabilidad aceptable, no inequívocamente, la respuesta al tratamiento combinado. El 90% de estos pacientes son candidatos a mantener el tratamiento al menos durante 6 o 12 meses, mientras que aproximadamente un 10% serían subsidiarios de interrumpir el tratamiento precozmente por falta de respuesta.

Palabras clave: Hepatitis crónica C - Interferón + ribavirina

ROC curve analysis of factors predictive of response to treatment with interferon plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C relapse after previous interferon treatment

SUMMARY This study aimed to identify the factors predictive of response before the initiation of treatment and throughout the treatment period in patients with chronic hepatitis C relapse after treatment with interferon- α who were retreated with a standard regimen of

interferon- α plus ribavirine and followed up for 40 months. Forty-four patients (40 with genotype 1, four without genotype 1) were included in the study. Four patients (genotype 1) were excluded because of adverse effects. The rate of maintained response was 55% (50% genotype 1, 100% non-genotype 1). The stage of histological damage (>2), glutamic-pyruvic transaminase (GPT) concentration (≤ 26 U/l) and the association between the GPT concentration and the detection of the RNA-HCV in the first and third treatment months were the variables with an area under the ROC curve and a confidence interval >0.5 . The probability of predicting a maintained response (negative predictive value) if the stage of histological lesion was <2 was 62.9%, while the positive predictive value was 100%. During the treatment, the disappearance of the RNA-HCV together with GPT values ≤ 26 in the first treatment month were the best predictive values. In this case, the negative predictive value was 78.3% and the positive predictive value was 76.5% (OR: 11.7, 2.6-52.2). Furthermore, the GPT value with the best predictive value (<26 U/l) was a more effective predictor of the response to treatment than the normal value of the GPT. Finally, the GPT values >26 U/l and the detection of RNA/HCV in the first or third treatment month were certain predictors of the absence of response but with low sensitivity (10-12%). It was concluded that it is possible to predict the response to the combined treatment with an acceptable level of confidence, although not unequivocally. Ninety percent of the patients would be candidates for maintaining treatment for at least 6-12 months, while approximately 10% could undergo early interruption of treatment due to the absence of response.

Key words: Chronic hepatitis C - Interferon + ribavirine

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, la asociación de interferón (IFN) y ribavirina constituye el tratamiento universalmente aceptado para la hepatitis crónica C, tanto en los pacientes no tratados previamente con IFN (1-3) como en aquellos que sufren una recaída tras monoterapia con IFN (4-18). No obstante, su relativa baja eficacia (40% a 50%), su mayor coste y la mayor gravedad de los efectos adversos son circunstancias que inducen a buscar medios para optimizar al máximo las indicaciones y particularmente la duración del tratamiento combinado, a fin de mejorar la relación coste-beneficio y reducir también los riesgos para el paciente.

El objetivo de nuestro estudio fue identificar variables predictivas de respuesta antes y durante el tratamiento combinado en pacientes con recaída tras un tratamiento previo con IFN.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron 44 pacientes con hepatitis crónica C (RNA del VHC positivo), 40 con genotipo 1 y 4 con genotipo no 1, en recaída tras un tratamiento previo con IFN- α recombinante.

A los 44 pacientes se les realizó una biopsia hepática antes de su inclusión. El estudio histológico de las muestras lo llevó a cabo un patólogo sin conocimiento de la respuesta al tratamiento.

Ningún paciente mostró infección por VIH ni ninguna enfermedad asociada que contraindicara el tratamiento con IFN o con ribavirina.

Los pacientes fueron tratados con IFN- α -2b (3 MU tres veces por semana) y ribavirina (1000 a 1200 mg/día, según el peso fuera superior o inferior a 75 kg), siendo clasifica-

dos aleatoriamente en dos grupos según la duración del tratamiento: 22 pacientes seis meses y 18 pacientes doce meses. La dosis terapéutica de la ribavirina se ajustó durante el tratamiento según la hemoglobina (≤ 11 g/dl).

Se determinaron los valores de transaminasa glutámica pirúvica (GPT, valor normal ≤ 40 U/l), el recuento leucocitario y de plaquetas, y la hemoglobina, mensualmente durante el tratamiento y a los seis meses y anualmente durante el seguimiento ($46,23 \pm 8,52$ meses; extremos: 6-60 meses). Se almacenaron muestras de suero en alícuotas a -80 °C antes de iniciar el tratamiento, mensualmente durante el tratamiento y a los tres, seis meses y anualmente durante el seguimiento para la determinación del RNA del VHC, el genotipo del VHC y la carga viral.

El 9,1% (cuatro de 44) de los pacientes fueron excluidos durante los tres primeros meses de tratamiento por efectos adversos.

Criterios de respuesta

La respuesta bioquímica al final del tratamiento se definió como la normalización de la GPT, y la respuesta virológica como la negativización del RNA del VHC. Por respuesta sostenida se entendía la negativización del RNA del VHC al final del seguimiento, y por falta de respuesta la positividad del RNA del VHC también al final del seguimiento.

Métodos

Se analizaron las características clínicas, bioquímicas, virológicas (genotipo del VHC y carga viral) e histológicas.

Exámenes de laboratorio

Para la determinación de los parámetros bioquímicos y hematológicos se emplearon métodos convencionales y estandarizados.

Detección del RNA del VHC en suero

El método utilizado consistió en una doble amplificación por PCR con iniciadores derivados de la región 5'UTR del genoma viral (19, 20).

Determinación del genotipo del VHC

El genotipo del VHC se determinó mediante el método LiPA (*Line Probe Assay*) (19, 20).

Cuantificación del RNA del VHC en suero

Se utilizó la técnica del DNA ramificado o bDNA (*QUANTIPLEX™ HCV RNA 2.0 Assay*) (21) siguiendo las instrucciones del fabricante. El límite de sensibilidad de este método es 0,2 mEq/ml de RNA del VHC. El valor cuantitativo de la carga viral indetectable en el análisis estadístico fue de 0,1 mEq/ml (1 mEq/ml = 10⁶ copias/ml).

Histología hepática

La gravedad de la lesión histológica se clasificó según el grado de actividad necroinflamatoria y el estadio, basándose en la clasificación de Knodell modificada (22).

Análisis estadístico

Las variables numéricas se expresaron como categóricas en función del criterio con mejor valor predictivo obtenido mediante análisis de las curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) (Tabla 1).

El análisis predictivo se realizó con tres criterios. En primer lugar, se determinó el valor predictivo de las características antes de iniciar el tratamiento. En segundo lugar se evaluó el valor predictivo de la detección del RNA del VHC y de los valores de GPT al primer y tercer mes de tratamiento, comparando el valor de normalidad de la GPT y el mejor criterio obtenido con las curvas ROC. En tercer lugar, se analizó también el valor predictivo de la detección del RNA del VHC conjuntamente con los valores de GPT al primer y tercer mes (dos variables normal/negativa frente a una o dos variables elevada/positiva).

En el análisis predictivo se compararon dos grupos: el grupo A, constituido por pacientes con respuesta sostenida, y el grupo B de pacientes no respondedores. La relación entre ambos grupos se evaluó mediante análisis univariante utilizando la prueba de χ^2 y la prueba exacta de Fisher. Al realizar el análisis univariante se consideró estadísticamente significativa una $p \leq 0.05$.

Se estableció que una característica pretratamiento tenía valor predictivo significativo (valor predictivo para distinguir dos grupos de respuesta) cuando el área bajo la curva ROC y su intervalo de confianza del 95% era mayor de 0,5. El punto de la curva ROC que más se aleja de la diagonal del cuadrado representa el punto de la curva con mejor valor predictivo.

Tabla 1. Relación entre las características iniciales y la respuesta al tratamiento combinado en pacientes con hepatitis crónica C en recaída tras un tratamiento previo con IFN (análisis univariante).

Característica, criterio con mejor valor predictivo	Área bajo la curva ROC (IC 95%)	IFN más ribavirina		p
		Respuesta sostenida (n=22)	Falta de respuesta (n=18)	
Edad, \leq / $>$ 32 años	0,552 (0,387-0,709)	0/22	5/13	0.01
Sexo, hombres/mujeres	0,561 (0,395-0,717)	12/10	12/6	0.52
GPT, \leq / $>$ 128 UI/l	0,513 (0,350-0,674)	12/10	12/6	0.52
Carga viral, \leq / $>$ 16 \times 10 ⁶ mEq/ml	0,528 (0,364-0,687)	22/0	15/3	0.08
Ferritina, \leq / $>$ 212 ng/l	0,608 (0,439-0,760)	20/2	10/7	0.02
Lesión histológica,				
grado: \leq / $>$ 5	0,496 (0,335-0,658)	4/18	5/13	0.70
estadio: \leq / $>$ 2	0,684 (0,518-0,822)	22/0	13/5	0.01
Duración del tratamiento, 6/12 meses	0,601 (0,434-0,752)	9/13	11/7	0.34

Se aplicaron las siguientes pruebas predictivas:

- Sensibilidad: probabilidad de que la prueba sea positiva (variable presente) cuando la enfermedad está presente (ausencia de respuesta).
- Especificidad: probabilidad de que la prueba sea negativa (variable no presente) cuando la enfermedad no está presente (respuesta sostenida).
- Valor predictivo de un resultado positivo: probabilidad de que la enfermedad esté presente cuando la prueba sea positiva.
- Valor predictivo de un resultado negativo: probabilidad de que la enfermedad no esté presente cuando la prueba sea negativa.

Para determinar el valor pronóstico independiente de las características pretratamiento se utilizó un modelo de regresión logística mediante un método "escalonado progresivo" incluyendo las variables como categóricas. Las variables incluidas en el análisis de regresión logística fueron aquellas que mostraron una $p < 0.15$ en el análisis univariante.

Consideraciones éticas

Todos los pacientes fueron informados con detalle acerca de los objetivos, de las probabilidades de respuesta al tratamiento y de los posibles efectos secundarios deriva-

dos, y dieron su consentimiento. El estudio fue autorizado por la Subdirección Médica del Hospital y por el Ministerio de Sanidad.

RESULTADOS

Respuesta al tratamiento con IFN más ribavirina

Se obtuvo respuesta sostenida al final del seguimiento en 22 de 40 (55%) pacientes (18 de 36 con genotipo 1 y los cuatro con genotipo no 1), siendo la tasa de respuesta sostenida mayor con doce que con seis meses de tratamiento (13/20 vs. 9/20, $p < 0.3$).

Valor predictivo de las características antes y durante el tratamiento

En las Tablas 1 y 2 se reflejan las características antes de iniciar el tratamiento y durante éste en relación con la respuesta al tratamiento combinado. El estadio (≤ 2), los valores de GPT (≤ 26 UI/l) y éstos conjuntamente con la detección de RNA del VHC al primer y tercer mes de tratamiento fueron las características con un área bajo la curva ROC e intervalo de confianza > 0.5 . El resto de las características analizadas mostraron un área bajo la curva ROC > 0.5 , pero con un intervalo de confianza < 0.5 , excepto la carga viral.

Tabla 2. Relación entre las características durante el tratamiento combinado y la respuesta a éste en pacientes con hepatitis crónica C en recaída tras un tratamiento previo con IFN (análisis univariante).

Característica	Área bajo la curva ROC (IC 95%)	IFN más ribavirina		p
		Respuesta sostenida (n=22)	Falta de respuesta (n=18)	
GPT 1 ^{er} mes $\leq / > 26$ UI/l	0,775* (0,616-0,892)	19/3	7/11	0.002
GPT 1 ^{er} mes $< / > 40$ UI/l	0,588** (0,422-0,741)	21/1	14/4	0.15
GPT 3 ^{er} mes $\leq / > 25$ UI/l	0,655 (0,489-0,798)	19/3	9/9	0.01
GPT 3 ^{er} mes $\leq / > 40$ UI/l	0,561 (0,395-0,717)	21/1	15/3	0.30
RNA-VHC 1 ^{er} mes -/+	0,616 (0,449-0,765)	21/1	13/5	0.07
RNA-VHC 3 ^{er} mes -/+	0,556 (0,390-0,712)	22/0	16/2	0.19
RNA-VHC y GPT 1 ^{er} mes ($\leq / > 26$): 2 -/1 o 2 +	0,770 (0,610-0,888)	18/4	5/13	0.001
RNA-VHC y GPT 1 ^{er} mes ($\leq / > 40$): 2 -/1 o 2 +	0,649 (0,482-0,793)	20/2	11/7	0.05
RNA-VHC y GPT 3 ^{er} mes ($\leq / > 26$): 2 -/1 o 2 +	0,687 (0,521-0,824)	18/4	8/10	0.02
RNA-VHC y GPT 3 ^{er} mes ($\leq / > 40$): 2 -/1 o 2 +	0,588 (0,422-0,741)	21/1	14/4	0.15

* vs. **: $p < 0.013$.

El 62,9% (22 de 35) de los pacientes con fibrosis hepática de grado ≤ 2 mostraron respuesta sostenida, mientras que los pacientes con fibrosis hepática >2 no mostraron respuesta ($p < 0.01$), siendo la sensibilidad de un 27,8% (Tablas 1 y 3).

En nuestro estudio, la carga viral con mejor valor predictivo fue $\leq / > 16$ mEq/ml, siendo el valor predictivo negativo de 59,5%, el valor predictivo positivo del 100% y la sensibilidad del 16,7% (Tablas 1 y 3).

Durante el tratamiento, los valores de GPT (≤ 26 UI/l, criterio con mejor valor predictivo) al primer mes de tratamiento, así como en combinación con la detección de RNA del VHC, fueron las variables con mejor valor predictivo de respuesta sostenida. Además, el área bajo la curva ROC fue mayor con el criterio con mejor valor predictivo que con el valor de normalidad de la GPT al primer mes de tratamiento ($p < 0.013$) (Tabla 2).

Por otra parte, la combinación de las variables GPT (≤ 26 UI/l) y detección de RNA del VHC (dos variables negativas frente a una o dos positivas) al primer mes mostró un área bajo la curva ROC e intervalo de confianza del 95% (Tabla 2), similar a las mismas variables (GPT ≤ 26 UI/l) al tercer mes de tratamiento ($p < 0.182$).

La probabilidad de predecir la respuesta sostenida cuando el valor de la GPT al primer mes era ≤ 26 UI/l fue mayor que si la GPT era ≤ 40 UI/l (73% vs. 60%), mientras que la probabilidad de predecir la falta de respuesta si el valor de la GPT era > 26 UI/l fue similar que si la GPT era > 40 UI/l (87,6 % vs. 80%), siendo la sensibilidad mayor en el primer caso que en el segundo (61,1% vs. 22%).

Cabe señalar también que siete de nueve (77,8%) pacientes con valores de GPT al primer mes entre 27 y 40 UI/l serían correctamente clasificados como no respondedores, mientras que dos de nueve (22,2%) serían correctamente clasificados como respondedores sostenidos.

El análisis predictivo de la determinación del RNA del VHC y de la GPT conjuntamente al primer mes de trata-

miento mostró que la probabilidad de predecir la respuesta sostenida si ambas variables no estaban presentes era del 78,3%, y la especificidad del 81,8%, mientras que la probabilidad de predecir la falta de respuesta si una o dos variables estaban presentes era del 76,5% y la sensibilidad del 72,2% (Tabla 4).

Cinco (100%) pacientes con valores de GPT > 26 UI/l y RNA del VHC positivo, 8 de 12 (66,6%) con una de las dos variables positivas y 5 de 23 (21,7%) con valores de GPT < 26 y negativización del RNA del VHC al primer mes de tratamiento fueron no respondedores, mientras que ninguno de los pacientes (cinco) con valores de GPT > 26 UI/l y RNA del VHC positivo, 4 de 12 (33,3%) con una de las dos variables positivas y 18 de 23 pacientes con valores de GPT < 26 UI/l y negativización del RNA del VHC al primer mes de tratamiento fueron respondedores sostenidos ($p < 0.03$).

Por otra parte, la probabilidad de predecir la falta de respuesta si el RNA del VHC era positivo al primer mes de tratamiento fue del 83,3%, mientras que la probabilidad de predecir la respuesta sostenida si el RNA del VHC era negativo fue del 61,8%. Por contra, la detección del RNA al tercer mes de tratamiento predice con una elevada fiabilidad (100%) la falta de respuesta, si bien la sensibilidad es baja (11,1%) (Tabla 4).

Finalmente, se determinaron las características predictivas independientes mediante un análisis de regresión logística. La ausencia de RNA del VHC y valores de GPT < 26 UI/l al primer mes de tratamiento fueron las características predictivas independientes de respuesta sostenida (*odds ratio*: 11,7; 2,62-52,22).

DISCUSIÓN

En nuestro estudio, el 55% de los pacientes con hepatitis crónica C en recaída tras un tratamiento previo con IFN mostraron respuesta sostenida a largo plazo (el 50% de los

Tabla 3. Valor predictivo de las características antes de iniciar el tratamiento en relación con la respuesta al tratamiento combinado en pacientes con hepatitis crónica C en recaída tras un tratamiento previo con IFN.

	Criterio	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Valor predictivo positivo (%)	Valor predictivo negativo (%)	Riesgo relativo
Edad (años)	≤ 32	27,8	100	100	62,9	Infinito
GPT (UI/l)	≤ 128	66,7	45,5	50	62,5	0,8 (0,4-1,3)
Ferritina sérica (ng/ml)	> 212	41,2	90,9	77,8	66,7	1,5 (1,0-2,3)
Carga viral (mEq/ml)	$> 16,0$	16,7	100	100	59,5	Infinito
Lesión histológica:						
grado	≤ 5	27,8	81,8	55,6	58,1	0,6 (0,2-2,0)
estadio	> 2	27,8	100	100	62,9	Infinito

Tabla 4. Valor predictivo de las características durante el tratamiento en relación con la respuesta al tratamiento con IFN más ribavirina en pacientes con hepatitis crónica C en recaída tras un tratamiento previo con IFN.

	Criterio	(%)	(%)	Valor predictivo positivo (%)	Valor predictivo negativo (%)	Odds ratio
GPT 1 ^{er} mes (UI/l)	>26	61,1	86,4	87,6	73,1	9,95 (2,1-46,5)
GPT 1 ^{er} mes (UI/l)	>40	22,2	95,5	80,0	60,0	6,0 (0,6-59,4)
GPT 3 ^{er} mes (UI/l)	>26	50,0	86,4	75,0	67,9	6,3 (1,3-29,2)
GPT 3 ^{er} mes (UI/l)	>40	16,7	95,5	75,0	58,3	4,2 (0,3-44,4)
RNA-VHC 1 ^{er} mes	+	27,8	95,5	83,3	61,8	8,0 (0,8-77,0)
RNA-VHC 3 ^{er} mes	+	11,1	100	100	57,9	Infinito
RNA-VHC y GPT 1 ^{er} mes (>26 UI/l)	Una o dos +	72,2	81,8	76,5	78,3	11,7 (2,6-52,2)
RNA-VHC y GPT 1 ^{er} mes (>40 UI/l)	Una o dos +	38,9	90,9	77,8	64,5	6,3 (1,1-36,0)
RNA-VHC y GPT 3 ^{er} mes (>26 UI/l)	Una o dos +	55,6	81,8	71,4	69,2	5,6 (1,3-23,4)
RNA-VHC y GPT 3 ^{er} mes (>40 UI/l)	Una o dos +	22,2	95,5	80,0	60,0	6,0 (0,6-59,4)

que tenían genotipo 1 y el 100% de aquellos con genotipo no 1). Estos resultados son similares a los de otros estudios (11-18, 23).

Teniendo en cuenta que aproximadamente la mitad de los pacientes con recaída no responden al retratamiento con IFN más ribavirina y que los efectos adversos son importantes, y con la finalidad de optimizar el coste, puede ser importante una adecuada selección de los pacientes que con mayor probabilidad puedan alcanzar la remisión, así como establecer la duración óptima del tratamiento. Para ello sería conveniente identificar factores predictivos de respuesta al tratamiento con IFN más ribavirina, al inicio y durante los primeros meses de tratamiento.

En este estudio, el estadio de la lesión histológica fue la única variable pretratamiento que predijo la respuesta al tratamiento; los pacientes con un grado importante de fibrosis no son buenos candidatos al tratamiento combinado (24).

Durante el tratamiento, los valores de GPT ≤ 26 UI/l al primer mes de tratamiento predicen adecuadamente la respuesta sostenida, pero no de forma inequívoca. El 73% de los pacientes con valores de GPT < 26 UI/l mostraron respuesta sostenida, mientras que el 87,6% de aquellos con valores de GPT > 26 UI/l no respondieron al tratamiento. Además, el 78% de los pacientes con valores de GPT entre 27 y 40 UI/l al primer mes de tratamiento fueron no respondedores. En consecuencia, se sugiere que el valor de normalidad de la GPT durante el tratamiento combinado en pacientes recaedores debería ser menor que el valor estándar (≤ 40 UI/l).

La evaluación conjunta de los valores de GPT y del RNA del VHC al primer mes de tratamiento es la variable que mejor predice la respuesta, si bien no mejora sensiblemente el valor predictivo de respuesta cuando se compara

individualmente con los valores de GPT. Cuatro de cada cinco pacientes con valores de GPT < 26 UI/l y negativización del RNA del VHC, uno de cada tres pacientes con una de la dos variables positivas y ninguno de los pacientes con valores de GPT > 26 UI/l y RNA del VHC positivo al primer mes de tratamiento tuvieron respuesta sostenida, mientras que uno de cada cinco pacientes con valores de GPT < 26 UI/l y negativización del RNA del VHC, dos de cada tres pacientes con una de la dos variables positivas y los pacientes con valores de GPT > 26 UI/l y RNA del VHC positivo (12,5%) al primer mes de tratamiento fueron no respondedores.

Por otra parte, la determinación del RNA del VHC, tanto en el primer mes de tratamiento como en el tercero, predice adecuadamente la respuesta, en particular al tercer mes, pero con una baja sensibilidad (11,1%). Estos resultados son similares a los obtenidos por otros autores (25). En nuestro estudio, uno de cinco pacientes con RNA del VHC positivo al primer mes hubiera sido erróneamente clasificado como no respondedor, mientras que ningún paciente con RNA del VHC positivo al tercer mes tuvo respuesta sostenida.

Este análisis predictivo ayuda a informar a los pacientes con más precisión sobre la predicción de la respuesta al tratamiento combinado. El 90% de los pacientes en recaída son candidatos a mantener el tratamiento durante 6 o 12 meses, mientras que un 10% aproximadamente serían subsidiarios de interrumpir el tratamiento precozmente por presentar variables predictivas de falta de respuesta, sin tener a equivocarse (GPT > 26 UI/l y RNA del VHC positivo al primer mes, o RNA positivo al tercer mes).

Cabe plantearse también si los valores de normalidad de la GPT durante el tratamiento combinado en los pacientes con hepatitis crónica C deberían considerarse más bajos.

De nuestro estudio se concluye que las características iniciales no predicen adecuadamente la respuesta al tratamiento combinado, excepto el estadio de la lesión histológica. Ninguno de los cinco pacientes con un estadio >2 mostró respuesta sostenida, pero la serie es muy pequeña para aceptar que estos pacientes no sean tratados. Además, el tratamiento combinado puede mejorar la lesión histológica, lo que no deja de ser importante (24-27).

El análisis predictivo durante el tratamiento muestra que los valores de GPT ≤ 26 UI/l y la negativización del RNA del VHC al primer mes de tratamiento predicen con un grado de fiabilidad aceptable (75%), pero no inequívocamente, la respuesta sostenida. Por contra, valores de GPT >26 UI/l o positividad del RNA del VHC al primer mes de tratamiento predicen con fiabilidad, pero tampoco inequívocamente, la falta de respuesta. El análisis predictivo de respuesta es ligeramente más fiable al primer mes que en el tercer mes de tratamiento con las variables GPT y RNA del VHC. La detección de valores de GPT >26 UI/l y la positividad del RNA del VHC al primer mes, y la positividad del RNA del VHC al tercer mes de tratamiento, predicen con fiabilidad la falta de respuesta. Aplicando estos criterios, un 10% de los pacientes se excluirían del tratamiento precozmente, sin temor a equivocarse.

La aplicación de estas variables predictivas, conjuntamente con la valoración de los efectos adversos del tratamiento combinado y el grado de lesión histológica, pueden ayudar al médico a establecer la duración del tratamiento o decidir cuándo debe suspenderlo precozmente.

Correspondencia: Vicente Olaso Peiró, Servicio de Medicina Digestiva, Hospital Universitario La Fe, Avda. Campanar nº 21, 46009 Valencia.

BIBLIOGRAFÍA

- Powell, D.W., Abramson, B.Z., Balint, J.A. y cols. *National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel Statement: Management of hepatitis C*. Hepatology 1997; 26: 2S-10S.
- Hoofnagle, J.H., Di Bisceglie, A.M. *The treatment of chronic viral hepatitis*. N Engl J Med 1997; 336: 347-356.
- Dhumeaux, D., Doffoel, M., Galmiche, J.P. *A French consensus conference on hepatitis C: Screening and treatment* J Hepatol 1997; 27: 941-944.
- Ning, Q., Brown, D., Parodo, J. y cols. *Ribavirin inhibits viral induced macrophage production of tumor necrosis factor, interleukin 1 and procoagulant activity and preserves Th1 cytokine production, but inhibits Th2 cytokine response*. J Immunol 1998; 160: 3487-3493.
- Hultgren, C., Millich, D.R., Weiland, O., Sallberg, M. *The antiviral compound ribavirin modulates T helper (Th)1/Th2 subset balance in hepatitis B and C virus-specific immune responses*. J Gen Virol 1998; 79: 2381-2392.
- McHutchison, J., Gordon, S., Schiff, E. y cols. *Interferon alfa 2B alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C*. N Engl J Med 1998; 339: 1485-1492.
- Poynard, T., Marcellin, P., Lee, S. y cols. *Randomised trial of interferon 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus*. Lancet 1998; 352: 1426-1432.
- Lai, M.Y., Kao, J.H., Yang, P.M. y cols. *Long-term efficacy of ribavirin plus interferon alfa in the treatment of chronic hepatitis C*. Gastroenterology 1996; 111: 1307-1312.
- Reichard, O., Norkrans, G., Fryden, A., Braconier, J.H., Sonnenborg, A., Weiland, O. *Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of interferon alpha 2b with and without ribavirin for chronic hepatitis C*. Lancet 1998; 351: 83-87.
- Barbaro, G., Di Lorenzo, G., Soldini, M. y cols. *Evaluation of long-term efficacy of interferon alpha-2b and ribavirin in combination in naive patients with chronic hepatitis C: An Italian multicenter experience. Ribavirin-Interferon in Chronic Hepatitis Italian Group Investigators*. J Hepatol 2000; 3: 448-455.
- Schalm, S.W., Hansen, B.E., Chemello, L. y cols. *Ribavirin enhances the efficacy but not the adverse effects of interferon in chronic hepatitis C. Meta-analysis of individual patient data from European centers* J Hepatol 1997; 26: 961-966.
- Davis, G.L., Esteban-Mur, R., Rustgi, V. y cols. *Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C*. N Engl J Med 1998; 339: 1493-1499.
- Bellobuono, A., Mondazzi, L., Tempini, S., Silini, E., Vicari, F., Ideo, G. *Ribavirin and interferon-alpha combination therapy vs interferon-alpha alone in the retreatment of chronic hepatitis C: A randomized clinical trial*. J Viral Hepat 1997; 4: 185-191.
- Enríquez, J., Gallego, A., Torras, X. y cols. *Retreatment for 24 vs 48 weeks with interferon-2b plus ribavirin of chronic hepatitis C patients who relapsed or did not respond to interferon alone*. J Viral Hepat 2000; 7: 403-408.
- Marco, V.D., Almasio, P., Vaccaro, A. y cols. *Combined treatment of relapse of chronic hepatitis C with high-dose alpha2b interferon plus ribavirin for 6 or 12 months*. J Hepatol 2000; 33: 456-462.
- Lo Iacono, O., Castro, A., Diago, M. y cols. *Interferon alfa-2b plus ribavirin for chronic hepatitis C patients who have not responded to interferon monotherapy*. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14: 463-469.
- Ferenci, P., Stauber, R., Steindl-Munda, P. y cols. *Interim analysis of a randomized controlled trial of combination of ribavirin and high dose interferon-alpha in interferon nonresponders with chronic hepatitis C*. J Viral Hepat 1999; 6 (Suppl. 1): 53-58.
- Barbaro, G., Di Lorenzo, G., Belloni, G. y cols. *Interferon alpha-2b and ribavirin in combination for patients with chronic hepatitis C who failed to respond to, or relapsed after, interferon alpha therapy: A randomized trial*. Am J Med 1999; 107: 112-118.
- Stuyver, L., Rossau, R., Wylscur, A. y cols. *Typing of hepatitis C virus isolates and characterization of new subtypes using a line probe assay*. J Gen Virol 1003; 74: 1093-1102.
- Simmonds, P., Alberti, P., Alter, J. y cols. *A proposed system for the nomenclature of hepatitis C viral genotypes*. Hepatology 1994; 19: 1321-1324.
- Detmer, J., Lagier, R., Flynn, J. y cols. *Accurate quantification of hepatitis C virus (HCV) RNA from all HCV genotypes by using branched-DNA technology*. J Clin Microbiol 1996; 34: 901-907.
- Knodell, R.G., Ishak, K.G., Black, W.C. y cols. *Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis*. Hepatology 1981; 1: 431-435.

23. Schvarcz, R., Glaumann, H., Reichard, O., Weiland, O. *Histological and virological long-term outcome in patients treated with interferon-alpha 2b and ribavirin for chronic hepatitis C*. J Viral Hepat 1999; 6: 237-242.
24. Lindsay, K.L. *Therapy of chronic hepatitis C: Overview*. Hepatology 1997; (Suppl. 1): 71S-77S.
25. Poynard, T., McHutchinson, J., Davis, G.L. y cols. *Impact of interferon alfa-2b and ribavirin on progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C*. Hepatology 2000; 32: 1131-1137.
26. Pol, S., Couzigou, P., Bourliere, M. y cols. *A randomized trial of ribavirin and interferon-alpha vs. interferon-alpha alone in patients with chronic hepatitis C who were non-responders to a previous treatment. Multicenter study group under the coordination of the Necker Hospital, Paris, France*. J Hepatol 1999; 31: 1-7.
27. Schvarcz, R., Glaumann, H., Reichard, O., Weiland, O. *Histological and virological long-term outcome in patients treated with interferon-alpha 2b and ribavirin for chronic hepatitis C*. J Viral Hepat 1999; 6: 237-242.