

Resultados del tratamiento con peginterferón alfa-2a y ribavirina en pacientes con hepatitis crónica C

CAROLINA PIZARRO^{1,a}, MAURICIO VENEGAS^{1,b}, KAREN HOLA²,
GLADYS SMOK³, JAVIER BRAHM^{1,4}

¹Sección de Gastroenterología, Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago, Chile.

²Hospital Naval Almirante Nef, Viña del Mar, Chile.

³Departamento de Anatomía Patológica, Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago, Chile.

⁴Departamento de Gastroenterología, Clínica Las Condes, Santiago, Chile.

^aBecada de Gastroenterología.

^bBioquímico.

Recibido el 12 de agosto de 2010, aceptado el 2 de mayo de 2011.

Dr. Javier Brahm B.
Santos Dumont 999.
Independencia, Santiago
Fono: 9788350
Fax: 9788349
E-mail: jbrahm@redclinicauchile.cl

Results of treatment with peginterferon plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C

Background: The current treatment recommendation for chronic hepatitis C virus infection is the combination of peginterferon and ribavirin for 24 or 48 weeks, depending on the viral genotype. The aim of the therapy is to obtain a sustained virological response. **Aim:** To report our experience in the treatment of chronic hepatitis C. **Material and Methods:** Analysis of 52 patients treated between September 2000 and June 2009. Patients with genotype 1 or 5 were treated with peginterferon alpha 2a (180 ug/week) and ribavirin (1000 mg/day for those weighing less than 75 kg and 1200 mg/day for those weighing more than 75 kg) during 48 weeks. Patients with genotypes 2 and 3 were treated for 24 weeks with the same dose of peginterferon and ribavirin 800 mg /day. **Results:** Viral genotypes 1, 2, 3 and 5 were present in 81, 4, 11 and 4% of patients, respectively. Twenty four patients (46 %), 18 with genotype 1, achieved a sustained viral response. Age was the only variable that influenced the response to treatment. **Conclusions:** Approximately half of the patients with chronic hepatitis C, achieve a sustained viral response with peginterferon and ribavirin.

(Rev Med Chile 2011; 139: 704-709).

Key words: Hepatitis C, chronic; hepatitis C virus; peginterferon alfa-za.

La infección crónica por el virus hepatitis C (VHC) es un problema de salud pública mundial, ya que se estima que existen aproximadamente 170 millones de personas infectadas¹. Muchas de éstas desarrollarán complicaciones como fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular, siendo ésta una de las causas más frecuentes de trasplante hepático². En Chile, un estudio poblacional de prevalencia de anticuerpos anti-VHC en una muestra de 959 personas ≥ 20 años de edad, representativa de la población general de La Florida (Santiago), reveló una seroprevalencia de 0,83%. De este total, 62,5% fue virémico³. Basados en estos resultados, y considerando una población chilena total adulta ≥ 20 años de 11.791.201 de habitantes al año 2010 (fuente: estadísticas demográficas del INE, [\[ine.cl/demografia/SELECCION.aspx\]\(http://palma.ine.cl/demografia/SELECCION.aspx\) 8.- Población total ambos sexos edad simple\), podemos extrapolar que aproximadamente 102.500 personas tendrían anticuerpos anti-VHC y de ellos, 64.063 serían virémicos, es decir, estarían infectados de forma crónica por este virus en nuestro país.](http://palma.</p>
</div>
<div data-bbox=)

Actualmente se considera como terapia de elección para obtener la respuesta virológica sostenida (RVS), la combinación de peginterferón (PegIFN) alfa-2a o alfa-2b más ribavirina (Rib). Con este tratamiento, se obtiene aproximadamente un 80% de RVS en los pacientes infectados con los genotipos 2 ó 3 y la duración de la terapia es de 24 semanas. Sin embargo, para los pacientes infectados con el genotipo 1, la RVS no supera el 50%, debiendo extenderse el tratamiento por 48 semanas^{4,5}.

Además del genotipo viral, se han reconocido

otros factores predictivos para lograr una RVS al momento de iniciar la terapia. Estos son, la existencia de una baja carga viral, edad menor que 45 años, sexo femenino y ausencia de fibrosis en la biopsia⁶.

En Chile, el genotipo más prevalente es el 1, con 82,8% de los casos, seguido por el genotipo 3a con 13,7%, el genotipo 2 con 2% y por último los genotipos 4 y 5, con 0,5% y 0,3%, respectivamente⁷. El genotipo 6 no ha sido encontrado en nuestro medio.

Hasta la fecha, en nuestro país existe muy poca información respecto a la respuesta a terapia antiviral en pacientes con hepatitis crónica C. Sólo 2 trabajos han sido publicados como resúmenes^{8,9}. Es por ello que el objetivo de nuestro estudio fue analizar, en extenso, los resultados obtenidos en un grupo de pacientes no seleccionados, a los que se les administró el tratamiento antiviral con PegIFN alfa-2a y Rib.

Pacientes y Método

Se incluyeron 52 pacientes mayores de 18 años que se atendían en el Centro de Diagnóstico del Hospital Clínico de la Universidad de Chile (n = 28) y en la Clínica Las Condes de Santiago (n = 24). Todos los pacientes fueron sometidos a tratamiento con PegIFN alfa-2a (PEGASYS®) más Rib (COPEGUS®), en el período comprendido entre septiembre del año 2000 y junio de 2009. Todos los casos incluidos presentaban infección crónica por el VHC, con elevación de la alanina-aminotransferasa (ALT) superior a 1,5 veces el valor normal y ARN-VHC plasmático cuantificable (> 600 UI/mL por Amplificador HCV Monitor v2.0, Roche Diagnostics, Basilea, Suiza). El genotipo viral fue determinado por técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), seguido por polimorfismo del tamaño de los fragmentos de restricción (RFLP) descrita por Thiers y cols¹⁰. Se obtuvo estudio histológico en 51 de los 52 pacientes, exceptuando un portador de hemofilia. Todas las biopsias hepáticas fueron analizadas por un único patólogo (G.S.) y todos los pacientes fueron tratados y controlados por un único hepatólogo (J.B.). La terapia se indicó de acuerdo con las pautas establecidas. Los pacientes con genotipo 1 y 5 recibieron tratamiento con PegIFN alfa-2a 180 µg/semana subcutáneo y Rib 1.000 mg/día

vía oral si su peso era < 75 kg o 1.200 mg/día vía oral si su peso era > 75 kg, repartida en dos dosis, durante 48 semanas. Los pacientes con genotipo 2 y 3 fueron tratados durante 24 semanas con PegIFN alfa-2a 180 µg/semana subcutáneo y 800 mg de Rib al día, repartida en 2 dosis.

Se recopilaron de la ficha clínica de cada paciente los antecedentes demográficos (edad y género), genotipo viral, carga viral basal (si el ARN-VHC fue < 400.000 UI/mL se consideró una carga viral baja, y alta si era > 400.000 UI/mL) e histología hepática, clasificando el grado de fibrosis según score METAVIR.

Siguiendo los criterios establecidos, se consideró RVS a la ausencia del ARN-VHC circulante, después de seis meses de finalizado el tratamiento. Para el análisis de la RVS se incluyeron todos los pacientes, incluyendo aquellos que abandonaron la terapia (intención de tratamiento) y aquellos que completaron su terapia y el período de seguimiento.

Según las pautas internacionales, se consignaron los efectos secundarios al tratamiento que obligaron al uso de medicación concomitante para su control o que obligaron a la disminución o suspensión de el/los fármacos.

Considerando que el número de pacientes estudiados no era suficiente para un análisis multivariado, sólo se realizó un análisis univariado. Para comparar las variables que pueden afectar la RVS (edad, sexo, grado de enfermedad hepática y carga viral), se utilizó la prueba estadística de χ^2 , considerando significación estadística una $p < 0,05$.

Resultados

Las características generales de los pacientes, tales como sexo, edad y grado de enfermedad hepática, reflejado en la biopsia hepática, están resumidos en la Tabla 1. La mayor parte de los 51 pacientes que fueron biopsiados, se encontraba con un grado de fibrosis entre F0 y F1 (73%). Como era de esperarse, el genotipo viral predominante fue el 1, con 42 casos (80,8%) y de estos la mayoría era subtipo 1b (98%). La carga viral basal fue alta (> 400.000 UI/mL) en la mayoría de los pacientes (63,5%).

Con respecto al tratamiento, éste fue completado, incluyendo el período de seguimiento, en 50 pacientes. A un paciente se le suspendió la terapia

por efectos adversos y otro paciente abandonó el tratamiento a los 6 meses. Ambos pacientes estaban infectados por el genotipo 1 de VHC.

Se obtuvo RVS en 24 de los 52 pacientes (46%) con tratamiento o intención de tratar. El paciente que abandonó la terapia también alcanzó una RVS, confirmado incluso en varios exámenes posteriores. El paciente al que se le suspendió la terapia por efectos adversos, se incluyó en el grupo de los no respondedores. La respuesta obtenida tras el tratamiento, desglosada según el genotipo viral, se especifica en la Tabla 2.

Tabla 1. Características basales de los pacientes con hepatitis crónica C

Edad media en años (rango)	47 (20-69)
Género, hombre/mujer	25/27
Biopsia hepática (n = 51)*	
F0	26 (51%)
F1	11 (21,6 %)
F2	1 (2 %)
F3	4 (7,8 %)
F4	9 (17,6 %)
Genotipo viral	
1	42 (80,8 %)
2	2 (3,8 %)
3	6 (11,6 %)
5	2 (3,8 %)
Carga viral	
< 400.000 UI/mL	19 (36,5 %)
> 400.000 UI/mL	33 (63,5 %)

* Un paciente no fue biopsiado por su condición de hemofilia.

Tabla 2. Respuesta al tratamiento antiviral con PegIFN/Rib según el genotipo viral

Genotipo	RVS n (%)
Genotipo 1	18/42 (43)*
Genotipo 2	2/2 (100)
Genotipo 3	3/6 (50)
Genotipo 5	1/2 (50)
Total	24/52 (46)

*Incluye un paciente que abandonó la terapia, pero alcanzó RVS y un paciente al cual se le suspendió la terapia por anemia severa y que no respondió al tratamiento.

De los 28 pacientes que no respondieron a la terapia, 23 habían alcanzado una respuesta virológica temprana, es decir, habían tenido una disminución de la carga viral $> 2 \log_{10}$ a la semana 12 de tratamiento. De éstos, 22 terminaron la terapia, siendo negativos para el ARN en suero al término de ésta, pero nuevamente se hicieron positivos a las 24 semanas post término, catalogándose como recaída.

En el análisis univariado se analizaron los diversos factores que podrían influir en la respuesta obtenida tras el tratamiento antiviral, entre ellos, la edad, el sexo, la viremia inicial y el grado de fibrosis en la biopsia hepática. No se incluyó el genotipo viral debido al bajo número de genotipos no-1 en nuestra población.

Los pacientes con biopsia hepática (n = 51) se subdividieron en dos grupos según el grado de fibrosis: F0 y F1 en 72,6% de los pacientes y F2, F3 y F4 en 27,4 % de los casos. En este último grupo de pacientes se logró RVS sólo en 23%, mientras que en los pacientes sin fibrosis o con fibrosis leve (F0/F1) se consiguió RVS en 53% de los casos, representando 87% del total de pacientes con RVS. A pesar de esta tendencia, los resultados no son estadísticamente significativos (N/S). En el análisis por género, los hombres lograron RVS en 56% de los casos, mientras que las mujeres sólo lo consiguieron en 36%. Sin embargo, esta diferencia, tampoco es significativa. La tasa de RVS en los pacientes con carga viral baja fue de 52% frente al 48% en los pacientes con carga viral alta (NS). En el caso de la edad, se observó que los pacientes menores de 45 años lograron una RVS en aproximadamente el 67% de los casos, versus el 32% de aquellos pacientes mayores de 45 años, lo que si resultó significativo (P < 0,05).

En los pacientes no respondedores, tanto hombres como mujeres, tenían genotipo 1 en igual proporción (80 vs 82%), con fibrosis avanzada y cirrosis en 40% de los hombres y en 30% de las mujeres. La carga viral fue alta en 80% de los hombres versus en 32% de las mujeres. Es destacable que en este último subgrupo, la edad promedio fue cuatro años más que la de los hombres no respondedores (48 vs 52 años).

Se reportaron 60 eventos adversos al tratamiento durante el período de seguimiento. De los eventos adversos psiquiátricos, 5 pacientes (9,6%) presentaron depresión clínicamente relevante y requirieron el uso de inhibidores de la recaptación

Tabla 3. Reacciones adversas al tratamiento antiviral en hepatitis crónica C

	n (%) de pacientes con efectos secundarios	n (%) de pacientes que abandonaron el tratamiento
Anemia (Hb < 10 gr/dL)	27 (51,9)	1 (1,9)
Prurito	23 (44,2)	-
Depresión	5 (9,6)	-
Neutropenia (Neutrófilos < 750/mL)	3 (5,8)	-
Artritis seronegativa	2 (3,8)	-

de serotonina. Uno de estos pacientes también presentó crisis de pánico, por lo que realizó controles seriados por psiquiatra. A nivel hematológico, se pesquisó anemia moderada a severa en 27 pacientes (52%). En 26 de ellos se disminuyó la dosis de Rib en forma transitoria o permanente, lo cual no influyó significativamente en la RVS. Sólo un caso presentó anemia severa y persistente, lo que obligó a suspender definitivamente el tratamiento. Se objetivó neutropenia severa en aproximadamente 6% de los pacientes, requiriendo ajustar las dosis de PegIFN en forma transitoria. Dos pacientes presentaron artritis seronegativa, uno durante el tratamiento y el segundo una vez finalizado éste. Dentro de los efectos menores, se reportó prurito en 44% de los pacientes y no se observaron alteraciones tiroideas (Tabla 3).

Discusión

Nuestro estudio es el primer trabajo descrito en extenso que evalúa la RVS al tratamiento con PegIFN-Rib en una población de pacientes chilenos con hepatitis crónica por VHC. Recientemente, Soza y cols mostraron una RVS de 38% en un grupo de 89 pacientes del sistema público de salud, los cuales fueron tratados con PegIFN α 2b más Rib⁸. De igual forma, en un grupo de pacientes de similares características clínicas, Muñoz y cols reportaron la respuesta a PegIFN α 2a más Rib, donde se describió 44,4% de RVS⁹. En nuestra experiencia, la RVS alcanzada con PegIFN α 2a más Rib fue un poco mayor (46%), sin embargo, los pacientes considerados no son comparables a los grupos anteriores, básicamente porque presentaban distinto grado de enfermedad hepática y desigual distribución de genotipos.

En nuestro grupo de pacientes, la mayoría

correspondió a genotipo 1, factor reconocido ampliamente como principal predictor de baja respuesta al tratamiento¹¹. En nuestra serie el 42,5% de ellos alcanzó una RVS. Los pacientes con genotipos 2, 3 y 5 representan sólo el 3,8, 11,6 y 3,8%, del total del grupo estudiado, respectivamente, por lo que no es posible llegar a conclusiones sobre la influencia del genotipo en la RVS en nuestro estudio.

A diferencia de estudios previos, en nuestro trabajo no se observó una mayor tasa de respuesta al tratamiento en pacientes de género femenino¹². Por el contrario, se consiguió una RVS en 56% de los hombres versus 36% en las mujeres, que si bien no alcanza significancia estadística, muestra una clara tendencia. De los pacientes respondedores, sólo 13% de ellos tenía fibrosis F3 y F4 del score Metavir, y 87% restante correspondían a F0 y F1, siendo un importante predictor de respuesta la ausencia de fibrosis significativa. Esta situación está ampliamente descrita en la literatura, en que el parámetro histológico es otro de los principales factores independientes predictivos de RVS, tanto en análisis univariado como multivariado^{5,12-14}.

La decisión de tratamiento en casos con daño hepático leve (F0/F1), se explica por iniciarse éste en septiembre del año 2000, momento en que la indicación de tratar no estaba limitada a casos con daño más severo. Estos pacientes fueron tratados al ser referidos a uno de los autores y de acuerdo con los pacientes, a quienes se les explicó la indicación y disponibilidad de este esquema junto a sus riesgos y beneficios.

En el caso de la carga viral, factor también reconocido como predictor de RVS, ésta no fue relevante en nuestros pacientes (50% de los respondedores tenían carga viral alta), probablemente por el reducido número de esta serie^{4,5}.

Por último, en el análisis univariado, la edad de los pacientes resultó ser el único factor predictor de respuesta favorable ($p < 0,05$).

En el análisis global de nuestro estudio, la RVS obtenida es más baja que la descrita en la literatura^{4,5,15}, lo que hace pensar en factores predictivos adicionales a los descritos para obtener una respuesta terapéutica. Recientemente se han identificado factores genéticos fuertemente asociados a la RVS. Específicamente, los polimorfismos de nucleótido único rs12979860, rs12980275 y rs8099917 cercanos al gen de *IL28B* están relacionados con dicha respuesta, principalmente en pacientes infectados por el genotipo 1 de VHC¹⁶⁻¹⁸. Este hallazgo es de particular importancia en Chile si se considera que este genotipo es el más prevalente⁷. Estudios preliminares han demostrado que estos polimorfismos también son importantes factores predictivos de RVS en nuestros pacientes¹⁹. En nuestro medio, las variantes genéticas favorables presentan una baja frecuencia alélica, comparada con la de poblaciones que alcanzan una mayor RVS¹⁶, lo que podría explicar, en parte, las bajas tasas de RVS que se describen en este y otros trabajos con pacientes chilenos^{8,9}.

En conclusión, nuestra experiencia demuestra que el tratamiento antiviral para la hepatitis crónica C es posible de realizar en nuestra práctica clínica, alcanzándose una RVS cercana al 50%. Se esperan resultados de grupos mayores de pacientes que confirmen esta tendencia. Por otro lado, debería tenerse presente en futuros estudios la incorporación sistemática de los análisis genéticos dentro de la evaluación de los factores predictivos de respuesta terapéutica.

Referencias

- World Health Organization. Global surveillance and control of hepatitis C. *J Viral Hepat* 1999; 6: 35-47.
- Marcellin P. Hepatitis C: the clinical spectrum of the disease. *J Hepatol* 1999; 31: Suppl 1: 9-16.
- González R, Soza A, Hernández V, Pérez RM, Álvarez M, Morales A, et al. Incidence and prevalence of hepatitis C virus infection in Chile. *Ann Hepatol* 2005; 4: 127-30.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçalves FL Jr, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-82.
- 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.
- Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH. Optimal therapy of hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: 121S-7S.
- Muñoz G, Venegas M, Velasco M, Brahm J. Biología molecular en el diagnóstico y seguimiento de virus hepatitis C: 15 años de experiencia. *Gastr Latinoam* 2008; 19: 302. (Abstract).
- Soza A, Iturriaga H, Robledo JP, Armas-Merino R, Morales X, Toro C, et al. Resultados virológicos finales del plan piloto de tratamiento de la hepatitis C. Ministerio de Salud/Fonasa. *Gastr Latinoam* 2008; 19: 274 (Abstract).
- Muñoz G, Torres C, Venegas M, Rivera M. Plan piloto para el tratamiento y control de VHC en Chile. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2010; 52: 14-5.
- Thiers V, Jeffredo F, Tuveri R, Chodan N, Bréchet C. Development of a simple restriction fragment length polymorphism (RFLP) based assay for HCV genotyping and comparative analysis with genotyping and serotyping tests. *J Virol Meth* 1997; 65: 9-17.
- Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39: 1147-71.
- Poynard T, McHutchison J, Goodman Z, Ling MH, Albrecht J. Is an "a la carte" combination interferon alfa-2b plus ribavirin regimen possible for the first line treatment in patients with chronic hepatitis C? The AL-GOVI RC Project Group. *Hepatology* 2000; 31: 211-18.
- Jacobson IM, Brown Jr RS, Freilich B, Afdhal N, Kwo PY, Santoro J, et al. Peginterferon alfa-2b and weight-based or flat-dose ribavirin in chronic hepatitis C patients: a randomized trial. *Hepatology* 2007; 46: 971-81.
- Everson GT, Hoefs JC, Seeff LB, Bonkovsky HL, Naishadham D, Shiffman ML, et al. Impact of disease severity on outcome of antiviral therapy for chronic hepatitis C: lessons from the HALT-C trial. *Hepatology* 2006; 44: 1675-84.
- Liu CH, Liu CJ, Lin CL, Liang CC, Hsu SJ, Yang SS. Pegylated interferon-alpha-2a plus ribavirin for treatment-naïve Asian patients with hepatitis C virus genotype 1 infection: a multicenter, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 1260-9.
- Ge D, Fellay J, Thompson A, Simon J, Shianna K, Urban T, et al. Genetic variation in *IL28B* predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009; 461: 399-401.
- Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, Berg T, Weltman M, Abate M, et al. *IL28B* is associated with response to

- chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat Genet* 2009; 10: 1100-4.
18. Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N, et al. Genome-wide association of *IL28B* with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet.* 2009; 41: 1105-9.
 19. Venegas M, Villanueva RA, González K, Vera C, Girardi S, Brahm J. Polimorfismos cercanos al gen *IL28B* están asociados a la respuesta al tratamiento antiviral con peg-interferón y ribavirina en pacientes con hepatitis crónica por virus C. *Gastr Latinoam* 2010; 21: 578-9 (Abstract).