

# Resultados del tratamiento de la hepatitis crónica por virus C en un hospital público, en Chile

EDMUNDO ARAVENA<sup>1</sup>, ANDREA PINTO<sup>1</sup>, JUAN PABLO ROBLERO<sup>2</sup>, MARCELA GONZÁLEZ Z.<sup>1,a</sup>, HERNÁN ITURRIAGA<sup>2</sup>

## Results of chronic hepatitis C treatment in a public hospital

**Background:** Chronic hepatitis C is an important health problem in Chile. In 2005, the Ministry of Health started a pilot treatment program with peg interferon and ribavirin, to be developed in public hospitals all over the country. **Aim:** To report the results of hepatitis C treatment obtained at our institution. **Patients and Methods:** Between 2005 and 2009, 63 patients were referred for treatment. In all, the viral load and genotype were determined. Peg interferon alpha-2a or alpha-2b plus ribavirin were used for therapy for up to 48 weeks in genotypes (G) 1 or 4 or 24 weeks in genotypes 2 or 3. If at the end of treatment, viral load measured by polymerase chain reaction (PCR) was negative, it was repeated 6 months later. A negative viral load at that time was considered a sustained viral response (SVR). **Results:** Among the 51 patients who started treatment, 42 (80.4%) were G1, 1 was G2, 1 was G4 and 7 were G3. A SVR was reached in 51.1% of G 1 and 4 and in 87.5% in G 3 and 2. In a univariate analysis, the variables significantly associated with a positive viral response were the degree of fibrosis and body mass index. **Conclusions:** These results are similar to those obtained in other international series, demonstrating that Hispanic ethnicity does not influence the response to treatment. Our good results could be explained by the excellent compliance of the patients to the treatment. A higher degree of fibrosis and a higher BMI were associated with a poor response.

(Rev Med Chile 2012; 140: 1529-1534).

**Key words:** Hepatitis C, chronic; Peginterferon alfa-2a; Peginterferon alfa-2b; Ribavirin.

La hepatitis crónica por virus C representa un importante problema de salud a nivel mundial, dado que es una causa frecuente de cirrosis y carcinoma hepatocelular, constituyendo además en nuestro país la primera causa de trasplante hepático en el adulto<sup>1</sup>. En Chile no hay registros de su real prevalencia, salvo un estudio poblacional de anticuerpos anti-VHC en una muestra representativa de la población general de La Florida (Santiago), que reveló una seroprevalencia de 0,83%<sup>2</sup>.

Desde el año 2001 se utiliza el tratamiento combinado de peginterferón más ribavirina, que

es efectivo en aproximadamente el 50% de los pacientes con genotipo 1 y en cerca de 80% en los con genotipo 3<sup>3-5</sup>. En nuestro país son muy pocas personas las que han podido acceder a este tratamiento debido a su alto costo.

En el año 2005, por iniciativa de FONASA y el Ministerio de Salud, se inició un protocolo de tratamiento de la hepatitis crónica C con peginterferón y ribavirina, en un grupo de hospitales públicos en Santiago. El protocolo fue elaborado por hepatólogos designados por la Asociación Chilena de Hepatología, contando con la colaboración de especialistas del Ministerio de Salud<sup>6</sup>.

<sup>1</sup>Unidad de Gastroenterología, Servicio de Medicina, Hospital Clínico San Borja-Arriarán.  
<sup>2</sup>Departamento de Medicina Campus Centro, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.  
<sup>a</sup>Enfermera Universitaria.

Los autores declararon no tener conflictos de intereses en este manuscrito.

Recibido el 6 de marzo de 2012. Aceptado el 9 de agosto de 2012.

Correspondencia a:  
Dr. Edmundo Aravena  
Santa Rosa 1234,  
Santiago, Chile.  
Teléfono: 02-5749248 /  
9-3355349  
E-mail: edmundoaravena@  
yahoo.de

La implementación del mismo fue realizada por hepatólogos y enfermeras de los hospitales correspondientes y supervisada por una comisión *ad-hoc*, designada por la Asociación Chilena de Hepatología.

Resultados preliminares de este protocolo se han presentado en congresos chilenos de gastroenterología<sup>7</sup>. Hasta la fecha no se han informado los resultados finales de este protocolo, que en los años 2007 y 2008 se extendió al resto del país, por lo que nuestro grupo considera importante comunicar los resultados obtenidos en los pacientes que hemos tratado en nuestro hospital.

### Pacientes y Métodos

Este trabajo tiene el diseño de un estudio de cohorte prospectivo. Desde el inicio del protocolo en el año 2005 hasta la última cohorte del año 2009, 58 pacientes fueron referidos a nuestro centro para su eventual ingreso, ya sea desde los consultorios de gastroenterología, medicina interna o desde el banco de sangre.

En todos se confirmó la presencia del virus por técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). El estudio pretratamiento incluyó determinación de genotipo y carga viral, hemograma con recuento de plaquetas, pruebas hepáticas (bilirrubina total y directa, transferasas (AST, ALT), fosfatasas alcalinas, GGT y protrombina), pruebas tiroideas (TSH), ecotomografía abdominal, endoscopia digestiva alta y biopsia hepática por punción. La biopsia no se realizó si el paciente era inequívocamente cirrótico o hemofílico.

Fueron criterios de exclusión: cirrosis descompensada, comorbilidad seria cardiovascular, respiratoria o de otro tipo, depresión no controlada, enfermedad tiroidea no tratada, hepatitis autoinmune u otra patología autoinmune sin control, embarazo o imposibilidad de anticoncepción, várices grandes con signos de riesgo no ligadas, presencia de hepatocarcinoma<sup>8</sup>.

Los pacientes aceptados por la comisión de hepatólogos asistían antes de comenzar la terapia a una charla explicativa y motivacional. Se creó un policlínico semanal atendido por un grupo médico estable para controlar periódicamente los exámenes, tratar oportunamente los efectos adversos y evaluar nuevos candidatos a tratamiento.

El protocolo se inició utilizando peginterferón alfa-2b a una dosis de 1,5 µg/kg/semana y en el

segundo año se utilizó peginterferón alfa-2a, a una dosis de 180 µg/semana. La dosis de ribavirina fue de 1.000 mg/día en pacientes con < 75 kg o 1.200 mg/día en pacientes > 75 kg, repartidas en dos dosis. El peginterferón fue administrado por la enfermera semanalmente (día viernes), quien entregaba también la ribavirina y contaba los comprimidos no utilizados en la semana previa. A las 12 semanas se midió nuevamente la carga viral. Si el resultado mostraba una disminución > 2 Log en relación con la carga viral basal, se continuaba el tratamiento hasta completar 48 semanas en los genotipos 1 y 4, ó 24 semanas en los genotipos 2 y 3. Si el descenso era menor a 2 Log, el paciente se retiraba del protocolo. Al término del tratamiento se realizaba otro PCR, y si era negativo se repetía 6 meses después de terminado el tratamiento. Si este segundo PCR era negativo se consideraba que existía una respuesta viral sostenida (RVS). Para el análisis de la RVS se incluyeron todos los pacientes que iniciaron el tratamiento (intención de tratar).

Se registraron de cada paciente los antecedentes demográficos (edad, género), comorbilidad, índice de masa corporal (IMC), genotipo viral, carga viral basal (si el ARN-VHC fue < 600.000 UI/mL se consideró una carga viral baja, y alta si era > 600.000 UI/mL) e histología hepática, clasificando el grado de fibrosis según el *score* METAVIR.

Se consideraron como efectos secundarios al tratamiento aquellos eventos que obligaron a la disminución o suspensión de los fármacos o la adición de medicamentos para el control de reacciones adversas o síntomas.

El análisis estadístico incluyó análisis de frecuencia y prueba exacta de Fisher para comparar la edad, sexo, genotipo, índice de masa corporal, grado de fibrosis y carga viral basal con la respuesta viral sostenida, considerando un nivel de significación estadística si p era menor a 0,05. Dado el número de pacientes estudiados, sólo se realizaron análisis univariados.

Por corresponder a un protocolo diseñado y ordenado por el Ministerio de Salud a los hospitales participantes, los autores no lo presentaron al Comité de Ética local.

### Resultados

De 63 pacientes, 51 cumplieron los criterios de ingreso. Fueron excluidos 12 pacientes: 5 por tener PCR negativo y 7 por otras causas (tres por

deterioro secundario a comorbilidades, uno postergó su terapia, uno por rechazo de tratamiento, uno por depresión y uno por ser inubicable).

Respecto de las características generales, se consideraron 50 pacientes para el análisis, ya que uno fue retirado después de la segunda dosis por gran deterioro y trasladado con su ficha a otro centro. La edad promedio fue 51,5 años (DE  $\pm$  12,5), con un predominio femenino de 68%. El genotipo más frecuente fue el 1, con 41 pacientes (82%), seguido por siete casos de genotipo 3 (14%) y uno de genotipo 2 y 4 (2,0% cada uno).

Nueve pacientes (18%) presentaban cirrosis clínica, cuyo diagnóstico se basó en la ecografía abdominal, la presencia de várices esofágicas en la endoscopia y en las alteraciones de laboratorio. De estos pacientes, cinco tenían biopsia hepática antes del inicio del tratamiento (tres derivados del extrasistema, uno trasplantado hepático y uno con biopsia intraoperatoria en colecistectomía). Todos los pacientes (n = 50) se sometieron a endoscopia digestiva alta previa al tratamiento. Nueve de ellos (18%) presentaban várices esofágicas (ocho con várices pequeñas y uno con várices ligadas), sin indicación de ligadura.

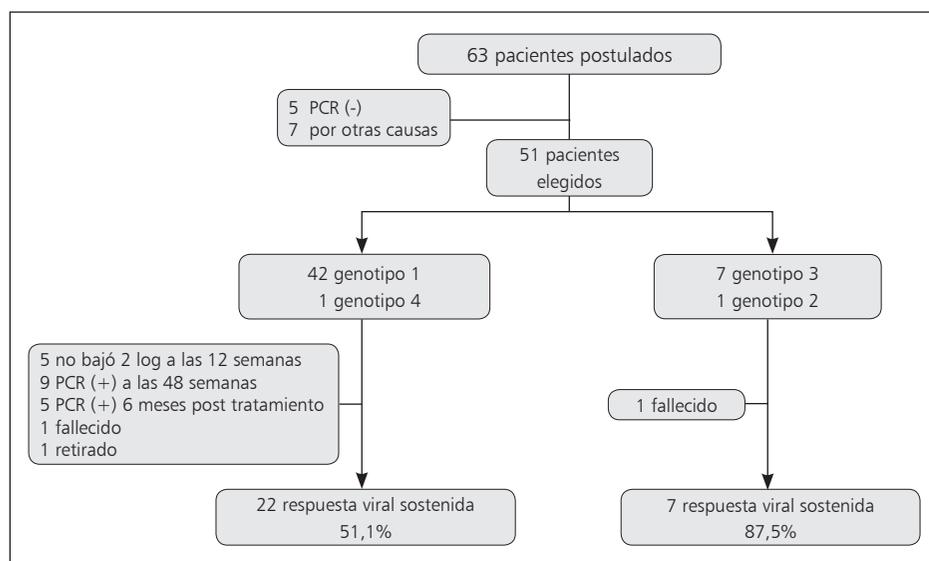
Considerando tres pacientes con contraindicación de biopsia hepática (hemofilia, enfermedad de von Willebrand y uso de tratamiento anticoagulante), 17 (40%) no presentaban fibrosis (F0), 15 (30%) presentaban fibrosis significativa (F3 o F4) y 15 (30%) tenían fibrosis de menor grado (F1 o F2). Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión arterial (26%), diabetes mellitus tipo 2 (12%) y VIH positivo (8%). La carga viral basal alta (> 600.000 UI/mL) se presentó sólo en el 44% de los pacientes (Tabla 1).

Con respecto a los resultados del tratamiento (Figura 1), se alcanzó una RVS en 22 (51,2%) pacientes en el grupo de G1 y G4.

**Tabla 1. Características basales de los pacientes tratados (n = 50\*)**

Parámetros	n (%)
Edad (años)	51,5 $\pm$ 12,5
Sexo	
Femenino	34 (68)
Masculino	16 (32)
Genotipo	
1	42 (82)
3	7 (14)
2	1 (2)
4	1 (2)
IMC	26,4 $\pm$ 4
Fibrosis	
F0	17 (40)
F1-F2	15 (30)
F3-F4	15 (30)
*3 pacientes sin biopsia	
Comorbilidad	
Hemofilia	2 (4)
VIH	4 (8)
IRC en hemodiálisis	1 (2)
HTA	13 (26)
DM2	6 (12)
Hipotiroidismo	2 (4)
Carga viral basal	
< 600.000	28 (56)
> 600.000	22 (44)

\*para análisis comparativo se excluyó al paciente retirado precozmente.



**Figura 1. Diseño del estudio y resultados del tratamiento.**

De los 21 restantes, 5 (11,6%) no bajaron 2 log en la carga viral a las 12 semanas, 9 (20,9%) tuvieron PCR (+) a las 48 semanas, 5 (11,6%) tuvieron PCR (+) a los 6 meses de finalizado el tratamiento (recaída), uno (2,3%) falleció tras completar tratamiento y uno (2,3%) fue retirado precozmente por efectos adversos. En el grupo con G2 y G3, siete (87,5%) alcanzaron una RVS y uno falleció tras finalizar el tratamiento a pesar de haber logrado la negatividad de la carga viral a las doce semanas de tratamiento, no se alcanzó a objetivar PCR de las 24 semanas.

Se analizaron las variables posiblemente asociadas con una RVS como sexo, índice de masa corporal (IMC), grado de fibrosis hepática, carga viral pre-tratamiento y la necesidad de disminuir las dosis por efectos adversos, mediante análisis univariados ( $\chi^2$ ) comparando el grupo de pacientes respondedores y no respondedores (Tabla 2). En el grupo de respondedores, 79,3% no presentaba fibrosis o sólo tenían fibrosis de menor grado (F0-F2) y 13,8% presentaban fibrosis avanzada o cirrosis (F3-F4); en cambio, en el grupo de no respondedores, 38% tenían biopsia hepática informada como F0-F2 y 57,2% como F3-F4, siendo esta diferencia estadísticamente

significativa ( $p$  0,003). El rango etario era similar en ambos grupos. En el análisis por género, la RVS fue 62,1% en las mujeres y 37,9% en los hombres, diferencia no significativa. Respecto al IMC, 58,7% de los pacientes que respondieron tenían este índice normal, en cambio el 71,4% de los no respondedores tenían sobrepeso o eran obesos, alcanzando a una diferencia estadísticamente significativa ( $p$  0,03). La carga viral alta alcanzó a 55,2 % en el grupo con RVS y 57% en el grupo sin RVS (NS). Dado la alta proporción del genotipo 1 (82,3%), no se incluyó el genotipo en el análisis.

Los efectos adversos más frecuentes del tratamiento fueron la anemia (hematocrito  $<$  30%) (30%), obligando a reducir por varias semanas o suspender transitoriamente la dosis de ribavirina, y trastornos del ánimo no severos (12%), que se trataron con antidepressivos o uso de licencia médica. La neutropenia ( $<$  500/ml) y trombocitopenia ( $<$  50.000/ml) ocurrieron en menos de 10% y rara vez requirió suspender el peginterferón (Tabla 3).

Sólo cuatro pacientes (8%) requirieron reducción de dosis en forma importante (considerada como  $>$  20% de las dosis totales). Tres de estos pacientes fueron no respondedores.

**Tabla 2. Factores asociados con respuesta viral sostenida**

	<b>Respondedores n: 29</b>	<b>No respondedores n: 21</b>	<b>p</b>
Edad (años)	51,2 $\pm$ 12,5	51,8 $\pm$ 11,3	NS
Sexo n (%)			
Femenino	18 (62,1)	16 (76,1)	0,29
Masculino	11 (37,9)	5 (23,9)	
IMC n (%)			
20-25	17 (58,7)	6 (28,6)	0,03
$>$ 25- 35	12 (41,3)	15 (71,4)	
Genotipo n (%)			
1 y 4	22 (75,9)	20 (95,2)	0,06
2 y 3	7 (24,1)	1 (4,8)	
Fibrosis n (%)			
F0-F2	23 (79,3)	8 (38)	0,003
F3-F4	4 (13,8)	12 (57,2)	
Sin biopsia por contraindicación	2 (6,9)	1 (4,8)	
Carga viral pre-tratamiento n (%)			
$<$ 600.000	13 (44,8)	9 (43)	0,88
$>$ 600.000	16 (55,2)	12 (57)	

**Tabla 3. Efectos adversos del tratamiento**

Efectos adversos	n (%)
Anemia	15 (30)
Leucopenia	4 (8)
Plaquetopenia	5 (10)
Trastorno del ánimo	6 (12)
Hipotiroidismo	3 (6)
Hipertiroidismo	1 (2)
Xeroftalmia	1 (2)
Hepatitis aguda	1 (2)

## Discusión

Nuestro trabajo es el primer estudio *in extenso* en una población de pacientes chilenos, tratados en un hospital público, que evalúa la RVS en el tratamiento de la hepatitis crónica C con peginterferón más ribavirina. Nuestro grupo de pacientes aceptados para tratamiento, sin factores de exclusión, presentó una RVS importante (51,2% para genotipos 1 y 4) y muy superior para el genotipo 3 (100%), lo que es comparable con las mejores series internacionales<sup>3-5</sup>.

Hasta este momento se han identificado varios factores predictivos de la respuesta a la terapia antiviral, tales como edad, sexo, grado de fibrosis en la biopsia, resistencia a la insulina y etnicidad<sup>9</sup>. En estudios en Estados Unidos de Norteamérica se ha descrito que los pacientes de origen hispánico mostraron una menor frecuencia de RVS<sup>10</sup>. Aunque ello ha sido controvertido<sup>11</sup>, pues esta menor respuesta parecía deberse a mala adherencia al tratamiento o al uso excesivo de alcohol, al empezar nuestros protocolos la duda aún persistía.

Recientemente se han comunicado los resultados de otra serie en Chile, formada por pacientes de los sistemas privados de salud, donde se observó 46% de RVS<sup>12</sup>, lo que es similar a las series internacionales y a nuestros resultados. Todo esto indica que el factor etnicidad no es importante. La serie nacional aludida corresponde a una muestra sesgada por el factor económico y quizá por ello la mayoría de los pacientes tenían poca fibrosis, la cual es uno de los más importantes factores predictivos de respuesta.

Mucho se ha discutido si en el “mundo real” se pueden obtener resultados similares a las grandes

series de los ensayos clínicos, en los que los pacientes están estrechamente controlados. Nuestro estudio indica que ello es posible con una simple organización y mucha motivación, mediante lo cual se logra una excelente adherencia. Las condiciones que promovieron ésta fueron: a) la obligación de inyectarse semanalmente en el hospital, en el mismo lugar y con la misma enfermera; b) el formar grupos de pacientes que recibían inicialmente una charla explicativa y motivacional; c) el hecho de que estos grupos se reencontraban semanalmente en un policlínico *ad-hoc*. Esto favorecía que los pacientes crearan entre ellos relaciones y dinámicas que los motivaban a continuar estrictamente con el tratamiento.

Analizando el grupo de no respondedores, el 100% correspondió a genotipo 1 (excluido el paciente fallecido con genotipo 2). El 71,4% tenía sobrepeso u obesidad, 19% eran diabéticos, 57% presentaban carga viral alta y 57,2% tenían fibrosis avanzada o cirrosis. Por otro lado, el grupo con F3 y F4 presentó 13,8% de RVS mientras que el resto, con menor grado de fibrosis, logró tener 86,2% de RVS. Al igual que en otros estudios, los únicos factores que alcanzaron significación estadística como predictivos de RVS fueron el grado de fibrosis y el IMC. Sin embargo, el genotipo también tuvo peso y probablemente en grupos más numerosos habrían alcanzado significación estadística.

Nuestros resultados justifican plenamente que el tratamiento de la hepatitis C sea una patología GES (“Garantías Explícitas en Salud”), o sea, reciba un apoyo estatal. Nuestra modalidad de trabajo podría también ser un referente para obtener una buena adherencia al tratamiento.

La probabilidad de que los resultados del tratamiento mejoren aun más en el futuro es muy alta. Una alternativa que ha sido sugerida es corregir la insulino resistencia<sup>15</sup>. Otra consiste en la determinación de los genes IL28B como elementos para seleccionar mejor los pacientes. Más importante aun, es la incorporación de inhibidores de la sero-proteasa NS3/4A, como el telaprevir o boceprevir, que elevan los porcentajes de RVS en forma significativa<sup>16</sup>.

## Referencias

- Hepp J, Zapata R, Buckel E, Martínez J, Uribe M, Díaz, JC, et al. Trasplante hepático en Chile: aspectos generales, indicaciones, contraindicaciones. Rev Med Chile

- 2008; 136: 783-804.
2. González R, Soza A, Hernández V, Pérez RM, Alvarez M, Morales A, et al. Incidence and prevalence of hepatitis C virus infection in Chile. *Ann Hepatology* 2005; 4: 127-30.
  3. Manns MP, McHutchinson JG, Gordon SC, Rustgi VK, Sciffman 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.
  4. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncalves FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-82.
  5. Hadziyannis SJ, Sette HJr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon alpha-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.
  6. Plan Piloto para el tratamiento de la Hepatitis C. Primera Etapa, 2005. Documento elaborado por FONASA y el Ministerio de Salud, Depto. de Enfermedades Transmisibles.
  7. 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. *Gastroent Latinoamericana* 2008. 19: 274 (abstract).
  8. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39 (4): 1147-71.
  9. Rosen HR. Chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2429-38.
  10. Hepburn MJ, Hepburn LM, Cantu NS, Lapeer MG, Lawitz EJ. Differences in treatment outcome for hepatitis C among ethnic groups. *Am J Med* 2004; 117: 163-8.
  11. Rodríguez-Torres M, Jeffers LJ, Sheikh MY, Rossaro L, Ankoma-Sey V, Hamzeh FM, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in Latino and non-Latino whites with hepatitis C. *N Engl J Med* 2009; 360 (3): 257-67.
  12. Pizarro C, Venegas M, Hola K, Smok G, Brahm J. Resultados del tratamiento con peginterferón alfa-2a y ribavirina en pacientes con hepatitis crónica C. *Rev Med Chile* 2011; 139: 704-9.
  13. Beinhardt S, Staettermayer AF, Rutter K, Maresch J, Scherzer TM, Steindl-Munda P, et al. Treatment of chronic hepatitis C genotype 1 patients at an academic center in Europe involved in prospective, controlled trials: is there a selection bias? *Hepatology* 2012; 55: 30-8.
  14. Arora S, Thornton K, Murata G, Deming P, Kalishman S, Dion D, et al. Outcomes of treatment for hepatitis C virus infection by primary care providers. *N Engl J Med* 2011; 365: 1-12.
  15. Romero-Gómez M, Vilorio MM, Andrade RJ, Salmeron J, Diago M, Fernández-Rodríguez CM, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2005; 128: 636-41.
  16. Sarrazin C, Hézode C, Zeuzem S, Pawlotsky JM. Antiviral strategies in hepatitis C virus C infection. *J Hepatol* 2012; 56 Suppl: S88-S100.