

## ◆ MANUSCRITO ORIGINAL

# Efectividad del interferón peguilado alfa 2a más ribavirina para la hepatitis crónica C en la práctica

Nelia Hernández,<sup>1</sup> Germán Mescia,<sup>2</sup> Carmen Pollio,<sup>3</sup> Gabriela Robaina,<sup>3</sup> Laura Quintana,<sup>1</sup> Carla Bianchi<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Clínica de Gastroenterología, Hospital de Clínicas; <sup>2</sup> Asociación Española Primera de Socorros Mutuos; <sup>3</sup> Servicio de Gastroenterología, Hospital Maciel; <sup>4</sup> Sanatorio SEMM-Mautone. Uruguay.

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2010;40:117-121

### Resumen

**Antecedentes.** En la actualidad el tratamiento estándar y consensuado de la infección crónica por el virus de la hepatitis C se basa en la combinación de dos fármacos: interferón peguilado y ribavirina. Este esquema logra, según estudios aleatorizados y controlados, la erradicación viral en el 54% al 56% de los pacientes tratados (42% a 46% de los pacientes infectados por genotipo 1 y 76% a 82% de los infectados con genotipos 2 ó 3). **Objetivo.** Evaluar la efectividad del tratamiento combinado de la hepatitis crónica C con interferón peguilado alfa 2a más ribavirina en la práctica clínica diaria. **Pacientes y métodos.** Se incluyeron todos los pacientes con hepatitis crónica C tratados por los autores en el período comprendido entre enero de 2001 y julio de 2008 que recibieron el tratamiento combinado (interferón peguilado alfa 2a más ribavirina). Todos los pacientes que completaron el tratamiento y aquellos que lo suspendieron precozmente fueron incluidos en el análisis. **Resultados.** En este estudio retrospectivo y multicéntrico se enrolaron 75 pacientes con hepatitis crónica C que recibieron tratamiento con interferón peguilado alfa 2a más ribavirina (60% pertenecían al sexo masculino, 58,6% estaban infectados por el genotipo 1, 31,5% tenían cirrosis y la edad promedio fue de 42,3 años). La respuesta virológica sostenida global según la intención de tratar se observó en 37 pacientes (49%). **Conclusiones.** Los resultados globales sobre la respuesta virológica sostenida observados en la práctica clínica diaria mostraron valores cercanos a los publicados por los estudios controlados y aleatorizados.

**Correspondencia:** Nelia Hernández  
Michigan 1555, Montevideo, Uruguay.  
Teléfono móvil (00598) 99621416  
E-mail: nelia@adinet.com.uy

**Palabras claves.** Hepatitis crónica C, interferón peguilado, ribavirina, respuesta viral sostenida.

## Effectiveness of pegylated interferon alfa 2a and ribavirin for chronic hepatitis C in clinical practice

### Summary

**Background.** Nowadays, combination therapy with peginterferon plus ribavirin is the standard treatment for chronic hepatitis C. This scheme achieves, according to randomized and controlled trials, viral eradication in 54% to 56% of treated patients (42% to 46% of patients infected with genotype 1 and 76% to 82% of those with genotypes 2 or 3). **Objective.** To evaluate the effectiveness of combined treatment with peginterferon alpha 2a and ribavirin for chronic hepatitis C, in daily clinical practice. **Patients and methods.** All patients with chronic hepatitis C who were treated by the authors with combined treatment (peginterferon alpha 2a plus ribavirin), from January 2001 to July 2008, were included. Patients who completed the treatment as well as those that ended it earlier were included in the analysis. **Results.** In this retrospective and multicentric study 75 patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alpha 2a plus ribavirin were enrolled (male gender represented 60%, average age was 42.3 years, genotype 1 meant 58.6% and 31.5% of patients had cirrhosis). The global sustained virological response, according to intention-to-treat analysis, was observed in 37 patients (49%). **Conclusions.** The global results in daily clinical practice showed a viral eradication rate close to that published by controlled and randomized studies.

**Key words.** Chronic hepatitis C, pegylated interferon, ribavirin, sustained virological response.

En la actualidad el tratamiento estándar y consensuado de la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) se basa en la combinación de dos fármacos: interferón peguilado (IFN PEG) más ribavirina.<sup>1</sup> La desaparición completa y mantenida del ARN del VHC es el principal objetivo del tratamiento. Se define como respuesta virológica la desaparición del ARN viral del suero y ésta es sostenida cuando el ARN permanece negativo 6 meses después de completado el tratamiento (RVS). Se considera recaída virológica cuando el ARN es negativo al final del tratamiento y positivo a los 6 meses de terminado el mismo. La negativización o disminución de 2 log de la carga basal al cabo de 12 semanas se denomina respuesta virológica precoz (RVP). Aquellos pacientes con genotipo 1 que no logran una RVP tienen una posibilidad menor del 2% de alcanzar una RVS.<sup>2</sup> Así, para los pacientes con genotipo 1, es indispensable contar con la determinación del ARN del VHC en la semana 12 y suspender el tratamiento en caso de ausencia de RVP. El esquema combinado (IFN PEG más ribavirina) logra, según estudios aleatorizados y controlados, la erradicación viral en el 54% al 56% de los pacientes tratados (42% a 46% de los pacientes infectados por el genotipo 1 y 76% a 82% de los infectados por los genotipos 2 ó 3).<sup>3,4</sup> Además del genotipo no 1 y el cumplimiento del tratamiento en dosis y duración, el otro factor claramente asociado con el éxito terapéutico es la ausencia de cirrosis.<sup>5</sup> La mayoría de los datos acerca de la eficacia del tratamiento está basada en los resultados de estudios controlados, donde los pacientes que se incluyen son altamente seleccionados, los médicos a cargo están dedicados exclusivamente a la enfermedad hepática y los protocolos de investigación cubren los gastos generados directa e indirectamente por el tratamiento. Pero hay pocos datos de lo que sucede cuando este tratamiento se aplica en la práctica clínica diaria, sin protocolos de investigación de por medio, donde el médico actuante evalúa la indicación y probabilidades de respuesta al tratamiento en forma individual y ofrece al paciente la oportunidad de tratarse aún si no se trata del candidato "ideal".

El objetivo del presente estudio fue conocer la efectividad del tratamiento de la infección crónica por el VHC en pacientes tratados fuera de protocolos de investigación (es decir, en la práctica clínica diaria) y cotejar si estos resultados reproducen los resultados publicados en estudios clínicos prospec-

tivos, controlados y aleatorizados. El objetivo primario fue la evaluación de la respuesta virológica sostenida (RVS) como parámetro de efectividad y el objetivo secundario fue la estimación de las suspensiones precoces como medida de la tolerabilidad.

### Pacientes y métodos

Se analizaron los datos obtenidos de los registros clínicos de todos los pacientes tratados por los autores en el período comprendido entre enero de 2001 y julio de 2008. Se incluyeron todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de su primer tratamiento contra la infección crónica por VHC con la combinación de IFN PEG alfa 2a (único IFN PEG disponible en el mercado uruguayo) y ribavirina. Los datos provinieron de pacientes del medio mutual, estatal y privado. Las dosis utilizadas fueron 180 µg semanales de IFN PEG alfa 2a y 800 mg diarios de ribavirina en el genotipo no 1 o 1.000 a 1.200 mg diarios en el genotipo 1 (1.200 mg cuando el peso corporal superaba los 70 kg). Al momento del análisis se consideraron todos los pacientes que habían terminado el tratamiento, ya sea por cumplir con el total del esquema propuesto o por haberlo suspendido por intolerancia o falta de respuesta. Las siguientes circunstancias fueron consideradas por todos los autores del estudio como contraindicaciones para el tratamiento: cirrosis descompensada, carcinoma hepatocelular, plaquetopenia menor de 50.000 por mm<sup>3</sup>, embarazo o lactancia, enfermedad psiquiátrica severa, enfermedad cardiopulmonar severa, abuso de sustancias (incluido el alcoholismo), trasplante de órganos sólidos. La cirrosis compensada no fue una contraindicación.

Se consideró efectividad primaria la presencia de RVS definida como la indetectabilidad del ARN del VHC en sangre, mediante ensayo cualitativo de la reacción en cadena de la polimerasa (*nested* PCR) a las 24 semanas de terminado el tratamiento (48 semanas luego de iniciado para los genotipos 2-3 y 72 semanas para los genotipos 1 y 4). Los niveles de ARN fueron determinados por PCR cuantitativa (*Cobas Amplicolor HCV Monitor v 2.0, Roche Diagnostics*) basal y a las 12 semanas y con PCR cualitativa (*nested* PCR) al finalizar el tratamiento (24 ó 48 semanas según genotipo).

La RVP se definió como ARN del VHC indetectable (*nested* PCR cualitativo) o descenso  $\geq 2$  log respecto al nivel basal (*Cobas Amplicolor Monitor VHC test v2.0*) a la semana 12 de iniciado el trata-

miento, indicada solo en casos de infección por genotipo 1 ó 4.

Los datos fueron ingresados en una base de datos y analizados estadísticamente utilizando el SPSS® 14.0 para Windows® (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

## Resultados

Se trata de un estudio retrospectivo, multicéntrico en el que se enrolaron 75 pacientes con infección crónica por VHC que recibieron tratamiento con PEG IFN alfa 2a más ribavirina. El 95% de los pacientes comenzó su tratamiento a partir de 2005. Las transfusiones y la adicción a drogas fueron las principales vías de adquisición de la infección (26,6% y 24%, respectivamente). La edad promedio fue de 42,3 años (rango 20 a 63 años). Los hombres representaron el 60% de la población. En 57 casos se disponía del estudio histológico del hígado evidenciando cirrosis en 18 casos (31,5%). Once pacientes eran hemofílicos, 1 tenía coinfección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), (con carga viral de VIH negativa y recuento de CD4 normal). En todos los casos se disponía de la genotipificación viral, correspondiendo 44 casos al genotipo 1, 29 al genotipo 3, 1 al genotipo 2 y 1 al genotipo 4. En 65 casos se obtuvo el dato de la carga viral pretratamiento: 44 pacientes tenían carga viral igual o mayor a 400.000 UI/ml (36 casos mayores a 700.000 UI/ml) y 21 tenían carga viral menor a 400.000 UI/ml (Tabla 1).

**Tabla 1.** Características demográficas y datos pretratamiento.

	Mujeres n=30	Hombres n=45	Total n=75
Edad promedio (años)	42	40	41,8
Histología			
Cirrosis o fibrosis avanzada	11	16	27 (47%)
Se desconoce	3	13*	16
Genotipo			
1	17	27	44 (58,6%)
2	0	1	1
3	12	17	29 (38,6%)
4	1	0	1
Carga viral pretratamiento			
> 400.000 UI/ml	16	28	44 **
< 400.000 UI/ml	10	11	21

\* 11 casos correspondían a pacientes hemofílicos

\*\* 82% > 700.000 UI/ml

## Respuesta virológica precoz

Cuarenta y cinco pacientes tenían indicación de realización de ARN cuantitativo a las 12 semanas de tratamiento (genotipos 1 y 4). En 5 casos no se realizó por haberse suspendido el tratamiento antes del cumplimiento de dicho plazo. En 3 casos no se dispuso del resultado (correspondían a los pacientes tratados en el período previo a la instauración del control virológico de las 12 semanas). La presencia de RVP se observó en 29 de los 37 (78,3%) pacientes evaluados.

## Respuesta virológica de fin de tratamiento

La negativización al finalizar el tratamiento se analizó en 53 de los 75 casos. En 20 de ellos no correspondió su investigación por haberse suspendido el tratamiento antes de la duración prevista (intolerancia, abandono o ausencia de RVP) y en 2 casos no se contó con el dato. En 49 de los 53 casos el ARN del VHC fue negativo.

## Respuesta virológica sostenida

De los 61 pacientes que completaron el tratamiento, 35 casos (57,3%) mantuvieron carga viral negativa a los 6 meses de seguimiento. Considerando el total de la población analizada (análisis en función de la intención de tratar), 37 pacientes (49%) lograron una RVS (dos de estos 37 pacientes fueron casos que tuvieron que discontinuar el tratamiento por efectos adversos). En 14 casos (22,9%) se observó una recaída (positivización del ARN del VHC luego de haber sido negativo al final del tratamiento). La RVS obtenida en relación con la carga viral pretratamiento fue 50% en los pacientes en que era mayor o igual a 400.000 UI/ml (22 de 44 pacientes) y 43% en los que era menor de dicho valor (9 de 21 pacientes).

## Discontinuación del tratamiento

La discontinuación del tratamiento se observó en 14 pacientes (18,6%): 8 por eventos adversos graves (1 muerte por sepsis de origen urinario, 1 tuberculosis pulmonar, 1 tuberculosis pleural, 2 crisis de pánico, 3 descompensaciones de la cirrosis), 4 por intolerancia (astenia) y 2 por abandono voluntario (dejaron de concurrir a los controles). La adherencia fue de 97,3% (73 pacientes).

## Discusión

El tratamiento de la infección crónica por el

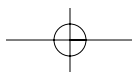
VHC está basado en la actualidad en la combinación de IFN PEG y ribavirina. El estudio de Fried y cols, publicado en el 2002, muestra una eficacia global para la rama que recibe esta combinación de fármacos de 56%.<sup>4</sup> Sin embargo, es importante considerar que dichas cifras se logran con tratamientos realizados bajo protocolos de investigación donde los pacientes son cuidadosamente seleccionados, de manera que la mayoría de quienes participan de dichos estudios podrían considerarse pacientes óptimos y altamente motivados y comprometidos. A esto debe agregarse la especialización, dedicación y motivación de los médicos actuantes. Teniendo en cuenta estos hechos, la reproducibilidad de estos resultados en la práctica clínica diaria podría ser incierta. En nuestro estudio retrospectivo, en el que los médicos no seleccionaron sus pacientes en función de un protocolo previo y el porcentaje de cirróticos incluido fue de 31,5%, encontramos una tasa de RVS global del 49%. Esta cifra se aproxima a la publicada en los estudios controlados y aleatorizados que utilizan el mismo esquema de tratamiento. En el estudio retrospectivo de Piai y col realizado en 74 pacientes tratados con IFN PEG (43% concirrosis y 68% con genotipo 1), se verificó una respuesta global (independiente del genotipo) de 54%.<sup>6</sup> Otros estudios con referencia a la práctica diaria muestran cifras de efectividad entre 42% (genotipo 1) y 55% (global).<sup>7-9</sup> Si bien estas publicaciones incluyen pacientes cirróticos y con comorbilidades, su condición de estudios prospectivos, considerando el objetivo planeado, podría conllevar algún sesgo involuntario. El análisis de la RVS de acuerdo al genotipo viral mostró una baja tasa de respuesta en los genotipos 2 y 3 cuando se compara con las cifras publicadas en protocolos de investigación. Si bien estos datos deben ser interpretados con cautela dado que la serie analizada es pequeña, también debe tenerse en cuenta que las cifras publicadas comprenden porcentajes distintos de estos 2 genotipos y se ha demostrado que existe una mayor tasa de RVS en los pacientes con genotipo 2 que en aquellos con genotipo 3 (93% vs 79%).<sup>10</sup> Cuando se engloban estos dos genotipos es importante analizar qué porcentaje corresponde a cada uno de ellos y en este estudio solo uno de los casos analizados era del genotipo 2. En el estudio de Njouom y col no se describieron pacientes con genotipo 3 y el 23,3% de los casos correspondieron al genotipo 2.<sup>9</sup> En el caso del trabajo publicado por Borroni y col, donde describen una tasa de respuesta global de 64%, casi la mi-

dad de los pacientes eran genotipo 2 ó 3 con un 84% de respuesta sostenida para este grupo, sin especificar cuántos correspondían a cada uno.<sup>11</sup> La presencia de comorbilidades podría disminuir las tasas de respuesta y en la población estudiada se describieron 11 casos de pacientes hemofílicos (14,6%) que podrían considerarse como población especial o difícil de tratar y capaz de disminuir la RVS. Sin embargo, los estudios publicados a la fecha muestran que este grupo presenta eficacia similar a la población no hemofílica.<sup>12</sup> Se ha descrito que tanto las tasas de respuesta como la tolerancia al tratamiento son menores en los pacientes con enfermedad hepática avanzada, sobre todo en el grupo de pacientes cirróticos,<sup>5</sup> y en este estudio se verificó un 47% de casos con cirrosis o enfermedad hepática avanzada. La tasa de discontinuación por eventos adversos (18,6%) fue superior a la publicada por los distintos estudios prospectivos y podría explicarse, al menos en parte, por la menor rigidez en los criterios de selección de los candidatos al tratamiento. Por otra parte, es destacable la excelente adherencia lograda en una población tan heterogénea en sus niveles culturales, socioeconómicos y fuera de un protocolo prospectivo. Si bien el número de pacientes que se reunió para la realización del presente estudio descriptivo fue pequeño para extraer conclusiones definitivas, destacamos que representó un número importante para nuestro medio.

Concluimos que, a pesar de estudiar un grupo heterogéneo y no seleccionado de pacientes, la adherencia observada fue muy elevada y los resultados globales, en términos de efectividad, se aproximaron a los obtenidos en los estudios controlados y aleatorizados. Sin embargo, se deberá prestar una especial atención a los resultados del tratamiento en los pacientes infectados con genotipo 3 y deberá ser evaluado un mayor número de pacientes para confirmar estos datos.

## Referencias

1. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C: 2002- June 10-12, 2002. *Hepatology* 2002;36:S3-S20.
2. Davis GL. Monitoring of viral levels during therapy of hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S145-S151.
3. Manns MP, McHutchison J, Gordon S, Rustgi V, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M, Albrecht JK. Peginterferón alfa-2b plus ribavirin compared with interferón plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358: 958-965.



4. Fried M, Shiffman M, Reddy R, Smith C, Marinos G, Gonçalves F, Haussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J. Peginterferón alfa 2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-982.
5. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley GE, Dusheiko GM, Lee SS, Balart L, Reindollar R, Reddy RK, Wright TL, Lin A, Hoffman J, De Pamphilis J. Peginterferón alfa 2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000;343:1673-1680.
6. Piai G, Scalice E, Focareta R, Terracciano F, Romana de Filippo F, Forte G. From trials to a real hospital setting: effectiveness of pegylated interferón-alfa-2b/ribavirin combination therapy for naïve chronic hepatitis C patients. *Dig Dis Sci* 2006;51:1619-1626.
7. Craxi A, Piccinino F, Alberti A, Ascione A, Rizzetto M, Iannacone C, Sarracino M. Predictors of SVR in naïve HCV G1 patients in real life practice: The Probe. *J Hepatol* 2008;48:S291.
8. Lee S, Bain V, Peltekian K, Krajden M, Yoshida E, Deschenes M, Heathcote J, Bailey RJ, Simonvi S, Sherman M, Canadian Pegasys Study Group treating chronic hepatitis C with pegylated interferón alfa-2a (40 KD) and ribavirin in clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:397-408.
9. Njouom R, Tagni Sartre M, Timba I, Nerrienet E, Tchendjou P, Pasquier C, Rousset D. Efficacy and safety of peginterferon alpha 2a/ribavirin in treatment-naïve Cameroonian patients with chronic hepatitis C. *J Med Virol* 2008;80:2079-2085.
10. Zeuzem S, Hultcrantz R, Bourliere M, Goeser T, Marcellin P, Sanchez-Tapias J, Sarrazin C, Harvey J, Brass C, Albrecht J. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. *J Hepatol* 2004;40:993-999.
11. Borroni G, Andreoletti M, Casiraghi MA, Cerianis R, Guerzoni P, Omazzi B, Terreni N, Salerno F. Effectiveness of pegylated interferon/ribavirin combination in "real world" patients with chronic hepatitis C virus infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:790-797.
12. Franchini M, Mengoli C, Veneri D, Mazzi R, Lippi G, Cruciani M. Treatment of chronic hepatitis C in haemophilic patients with interferon and ribavirin: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:1191-1200.

