

Panorama Cuba y Salud 2014;9(1):8-12

(Recibido: 21 de junio de 2013,  
aprobado: 4 de noviembre de 2013)

(Artículo Original)

## Evaluación de la biterapia interferón alfa 2b R/ribavirina en pacientes con hepatitis crónica por virus C

Hospital General Docente Iván Portuondo, San Antonio de los Baños, Artemisa, Cuba.  
Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" (IPK).Milay Bello Núñez<sup>1</sup>, Martín Rapado Viera<sup>2</sup>, María Caridad Montalvo Villalba<sup>3</sup>, Licel de los Ángeles Rodríguez Lay<sup>4</sup>, Marité Bello Corredor<sup>5</sup>, Susel Sariego Frómata<sup>6</sup>.

<sup>1</sup>Máster en Ciencias, Especialista de 2do. Grado en Gastroenterología, Profesor Auxiliar. <sup>2</sup>Máster en Ciencias, Especialista en 1er. Grado en Medicina Interna, Profesor Auxiliar. <sup>3</sup>Máster en Ciencias, Especialista de 1er. Grado en Inmunología, Profesor Instructor, Investigador Auxiliar. <sup>4</sup>Doctora en Ciencias Médicas, Especialista en Microbiología, Profesora Titular, Investigador Titular. <sup>5</sup>Máster en Microbiología, Profesor Instructor, Investigador Auxiliar. <sup>6</sup>Licenciada en Microbiología, Profesor Instructor, Aspirante a Investigador, Máster en Ciencias.

### RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar la respuesta a la biterapia con interferón alfa 2b/ribavirina (IFN alfa 2b/Rbv) en pacientes cubanos con hepatitis crónica por el virus C.

**Método:** Se realizó seguimiento clínico, virológico e histológico a diez pacientes con diagnóstico de hepatitis crónica por virus C a los que se administró interferón alfa 2b (3 millones de UI/ 3 veces por semana) y ribavirina (1 000 mg si <75 kg; 1 200 mg si > 75 kg c/12 horas) durante 48 semanas. La evaluación de la respuesta virológica temprana y sostenida se realizó mediante reacción en cadena de la polimerasa cualitativa, y el genotipo viral se determinó mediante secuenciación nucleotídica.

**Resultados:** El 80% de los pacientes logró una respuesta virológica temprana con disminución de las aminotransferasas y el 30% alcanzó una respuesta virológica sostenida. El 70% estaba infectado por virus de la hepatitis C (VHC) del genotipo 1 y de estos, el 25% respondió a la terapia. El 100% de los infectados por el genotipo 2 alcanzó una respuesta virológica sostenida.

**Conclusiones:** Los resultados obtenidos sugieren, que en los pacientes infectados por el virus de la hepatitis C, tratados con interferón alfa 2b/ribavirina, la respuesta virológica temprana no es indicativo de una respuesta virológica sostenida. Del mismo modo, la reducción de los niveles de aminotransferasas durante el tratamiento tampoco predice la respuesta a la terapia. Los pacientes infectados por el virus de la hepatitis C genotipo 2b, alcanzan una respuesta virológica sostenida a diferencia de los infectados con genotipo 1, por lo que en lugares donde no se dispone del interferón pegilado, la biterapia con IFN alfa 2b/ribavirina podría constituir una opción terapéutica en esos casos.

**Palabras clave:** Virus de la Hepatitis C, Hepatitis Crónica; interferones; Ribavirina.

### INTRODUCCIÓN

Más de veinte años han transcurrido desde la identificación inicial del virus de la hepatitis C (VHC) por Choo y colaboradores (1). En la actualidad, más de 180 millones de individuos (3% de la población mundial) están infectados por el virus y se pronostica un aumento debido a su eficiente transmisión en determinados grupos de riesgo (2). A pesar que la infección aguda suele ser asintomática, entre 70-80% de los individuos evolucionan hacia la hepatitis crónica, la cirrosis hepática o el carcinoma hepatocelular (3), lo cual denota el impacto negativo que ello tiene en la salud poblacional a escala mundial.

El VHC pertenece a la familia *Flaviviridae*, género Hepacivirus. Hasta el momento, se han identificado 6 genotipos y más de 50 subtipos que muestran una respuesta variable a la terapia antiviral (4). El genotipo que con

mayor frecuencia circula en el mundo es el 1 y ha demostrado no responder al tratamiento antiviral disponible (5). Por tanto, es necesario identificar el genotipo infectante del VHC antes de iniciar la terapia antiviral.

Varios son los esquemas de tratamiento que se evalúan hoy en día sin que se haya identificado un protocolo óptimo. Entre las opciones terapéuticas se recomienda el tratamiento con interferón (IFN) pegilado en combinación con la ribavirina (Rbv) oral. Lamentablemente, esta combinación solo es eficiente en menos del 50% de los individuos que la reciben. Además, por el elevado costo de este tipo de interferón hace que no todos los países puedan acceder a esa opción terapéutica (6).

En Cuba, la seroprevalencia de la infección por el VHC tanto en la población general (0,6-1,9%) como en donantes de sangre (0,7-0,8%), es baja. Sin embargo, la frecuencia de infección es mayor en algunos grupos de riesgo (hemofílicos, hemodializados, neoplasias hemato-

lógicas, pacientes que reciben plasmaféresis, etc). Se ha identificado que en pacientes seronegativos al VIH-1, el VHC del genotipo 1b es el más frecuente (7). En el municipio de San Antonio de los Baños, la infección por VHC constituye un problema de salud ya que se han acumulado 210 pacientes infectados. Hasta el momento en el que se inició el presente estudio, Cuba no contaba con la terapia con el IFN pegilado (8). Ante esta problemática se decidió evaluar la respuesta a la terapia combinada con IFN alfa 2b/RBV, por un período de 48 semanas, en individuos con infección crónica por el VHC residentes en el municipio de San Antonio de los Baños, de la provincia Artemisa.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Durante el año 2010 se diagnosticaron 30 nuevos casos de individuos con anticuerpos contra el VHC en el municipio de San Antonio de los Baños. Del total, 10 mostraron una replicación activa al detectarse mediante reacción en cadena de la polimerasa (RCP) cualitativa el ácido ribonucleico (ARN) del VHC en el suero y fue a estos a quienes se les propuso participar en el presente estudio. La aprobación de cada paciente quedó plasmada en un documento de consentimiento informado.

Se empleó el esquema de tratamiento recomendado por Wright y colaboradores en el año 2005 (9): IFN recombinante alfa 2b humano (bulbos de 3 000 000 UI; Novatec, Habana, Cuba): se prescribió una dosis de 1 bulbo intramuscular en días alternos durante 48 semanas; y ribavirina (tabletas de 200mg; Novatec, Habana, Cuba), a razón de 800 a 1 200 mg diarios, por vía oral, durante 48 semanas, divididos en tres dosis en dependencia del peso corporal (1 000 mg al día  $\leq$  75 kg) y (1 200 mg al día  $>$ 75 kg).

A todos los pacientes se les realizó extracción de 5 mL de sangre venosa periférica que se transportó al Laboratorio Nacional de Referencia de hepatitis virales del IPK para la realización de la RCP cualitativa. También se les extrajo muestra de tejido hepático mediante biopsia percutánea (10), antes del inicio del tratamiento y a las 48 semanas. Los fragmentos de tejido se transportaron a temperatura ambiente al departamento de Anatomía Patológica del hospital "Iván Portuondo" donde se fijaron en formol al 10% tamponado. El método de METAVIR se empleó para la clasificación histopatológica por estadios (11).

A todos los pacientes se les realizó seguimiento mensual en consultas en las que se indicó un estudio de la función hepática y ultrasonido abdominal. La RCP cualitativa en muestras de suero se indicó antes de iniciar la terapia, a las 12, 24, 48 semanas de tratamiento y a los 6 meses de concluido el esquema.

La respuesta virológica temprana (RVT) se evaluó según el resultado de la RCP del VHC a las 12 semanas de iniciada la terapia combinada. Se consideró RVT cuando

dejó de detectarse el ARN del VHC a las 12 semanas de iniciada la terapia. Mientras que la respuesta virológica sostenida (RVS) se determinó a los 6 meses de culminado el esquema de tratamiento en los pacientes en que se dejó de detectar el ARN del VHC. Los pacientes en los que no se detectó el genoma del VHC, se clasificaron en ese momento como respondedores (R). Por el contrario, aquellos en los que persistió la RCP positiva o en los que se volvió a detectar el ARN del VHC a los 6 meses de concluida la terapia, se consideraron como no respondedores (NR). Mediante secuenciación nucleotídica se determinó el genotipo infectante del VHC en el Laboratorio Nacional de Referencia de hepatitis virales del IPK.

Para el procesamiento y análisis de los resultados se empleó el paquete estadístico SPSS 11.5 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA), utilizando los métodos de estadística descriptiva.

## RESULTADOS

Del total 60% de casos eran del sexo femenino con edad promedio de 45,5 años (rango 32-61). Todos (100%) presentaron cifras elevadas de aminotransferasas al inicio del tratamiento (dos veces por encima del valor normal). Antes de iniciar la terapia, 80% de los pacientes se encontraba en estadio  $\geq$  2 de METAVIR, 7 (70%) estaban infectados con el genotipo 1 del VHC (4 subtipo 1b, 3 subtipo 1a); 2 con el subtipo 2b y 1 estaba coinfectado con los subtipos 1b y 3a.

A las 12 semanas de iniciado el tratamiento, en el 70% de los pacientes se normalizaron los valores de aminotransferasas, efecto que se mantuvo hasta pasados los 6 meses, también dejó de detectarse en estos el genoma del VHC lo cual se correspondió con una RVT. A partir de las 12 semanas y hasta las 48 semanas se mantuvo la RCP no detectable (ndt) en la mayoría de los casos (80%). Sin embargo a los 6 meses de finalizada la terapia el 70% de los pacientes se clasificó como NR.

Por los resultados de la biopsia hepática evolutiva realizada a las 48 semanas, 70% de los pacientes no progresó a estadios más avanzados de fibrosis. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la no detección del genoma viral en las muestras de suero y la disminución de las cifras de aminotransferasas a las 12 semanas de tratamiento ( $p=0,002$ ), aunque este efecto no perduró hasta pasados los 6 meses, a pesar que la mayoría de los pacientes se mantuvo con cifras normales de aminotransferasas hasta el final del estudio (figura 1).

La frecuencia de detección del ARN del VHC durante la terapia varió en dependencia del genotipo infectante. Fue no detectable en los pacientes infectados con el genotipo 2b, desde las 12 semanas de iniciado el tratamiento hasta el final del estudio (RVS=100%). En los infectados con el genotipo 1 también se dejó de detectar el genoma viral a las 12 semanas, aunque no se mantuvo este nivel

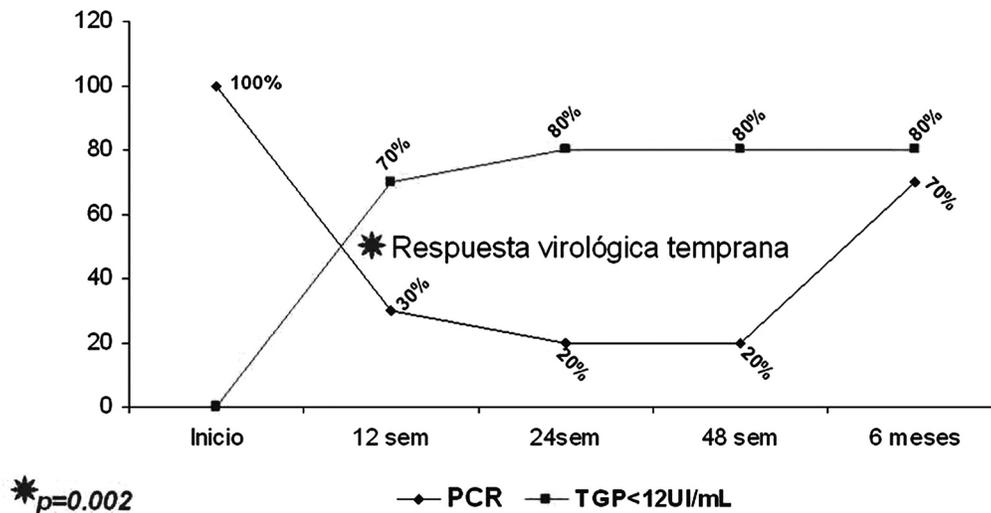


Figura 1. Asociación entre los niveles de aminotransferasas y la detección del ARN viral durante el tratamiento con IFN alfa 2b/Rbv en pacientes con hepatitis crónica por virus C.

de respuesta hasta pasados los 6 meses de concluido el tratamiento (RVS=30%). El paciente coinfectado con los genotipos 1b y 3a mantuvo positiva la RCP durante todo el tiempo que recibió el tratamiento (figura 2).

### DISCUSIÓN

A escala internacional se han llevado a cabo diversos estudios en los que se evalúa el efecto de la terapia combinada IFN alfa 2b/Rbv en pacientes con hepatitis crónica por el VHC. De esta forma se han notificado índices variables de RVS sin que se haya identificado una pauta óptima de tratamiento (12). Los resultados de la presente investigación concuerdan con los hallazgos de otros autores que también notifican una normalización de las cifras de aminotransferasas tras el inicio la terapia combinada IFN alfa 2b/Rbv, incluso durante el

tratamiento (13). Sin embargo, se reconoce que la disminución de los niveles de aminotransferasas en el plasma no es un indicador de inactividad viral. Se ha encontrado un número variable de pacientes infectados por VHC que presentan diversos grados de daño hepático a pesar de tener cifras normales de aminotransferasas (14). Esos resultados permiten descontinuar el uso de los niveles de aminotransferasas séricas como premisa necesaria para indicar la terapia combinada IFN alfa 2b/Rbv en pacientes con hepatitis crónica por VHC.

La RVS en pacientes infectados por el VHC genotipo 1 identificados en la presente investigación, fue inferior a la que informan otros autores que utilizan IFN pegilado para el genotipo 1 (15). No obstante, el valor de la RVS fue similar al observado con el genotipo 2 (70%). Antes se planteaba, que aquellos pacientes que lograban una RVT tenían una mayor probabilidad de conseguir una

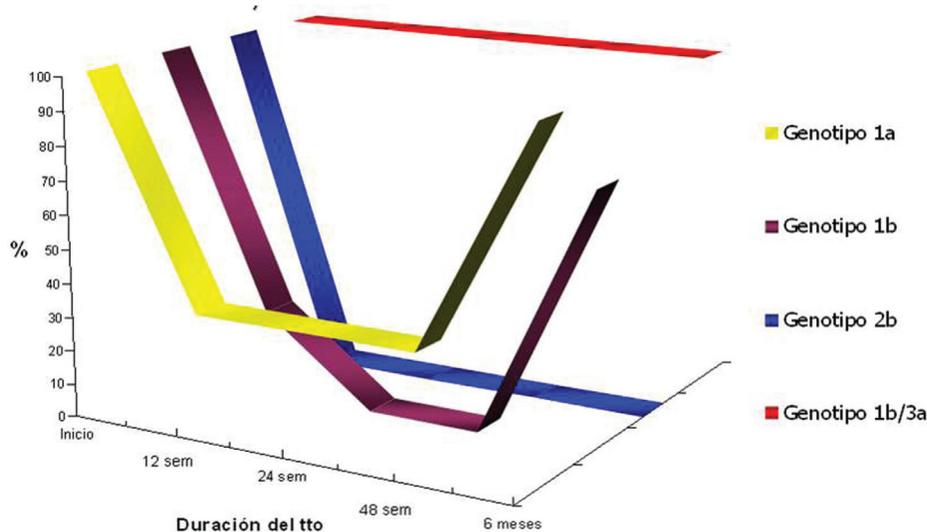


Figura 2. Detección del ARN del VHC según genotipos durante la terapia combinada IFN alfa 2b/Rbv en pacientes con hepatitis crónica por virus C.

RVS al finalizar el tratamiento (16). Sin embargo, los resultados del presente estudio en concordancia con los resultados de otros, contradicen esta hipótesis. Varios autores identifican que 40 y 50% de los pacientes infectados por el VHC genotipo 1, logra una RVS lo cual contrasta con el 70 y 80% de los pacientes con genotipos 2 y 3 que sí lo alcanza (17, 18). De esta forma se ratifica, que la determinación del genotipo viral es uno de los factores predictivos más importantes en el tratamiento de la infección crónica por el VHC.

En concordancia con los resultados obtenidos por otros autores, el presente estudio evidencia la validez de la "Regla de las doce semanas", con la que se recomienda interrumpir el tratamiento en pacientes con VHC genotipo 1 que no logran una RVT. De esta forma se evitan los efectos adversos de la terapia, se impide la aparición de complicaciones a largo plazo y se minimizan el costo del esquema de tratamiento en pacientes NR (19). Por el contrario, si los pacientes con genotipo 1 logran una RVT y no se detecta el ARN del VHC a las 24 semanas, se deberá continuar el tratamiento hasta las 48 semanas. De igual modo, se recomienda emplear el esquema de tratamiento en los genotipos 4, 5 y 6 del virus (20).

Los resultados del presente estudio revelan el impacto negativo que la coinfección por dos genotipos del VHC ejerce en la respuesta a la terapia combinada INF alfa 2b/Rbv. Otros autores han descrito previamente este hallazgo (21). No obstante, el haber evaluado la respuesta en un solo paciente coinfectado no permite llegar a conclusiones.

## CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos sugieren, que en los pacientes infectados por el virus de la hepatitis C, tratados con interferón alfa 2b/ribavirina, la respuesta virológica temprana no es indicativo de una respuesta virológica sostenida. Del mismo modo, la reducción de los niveles de aminotransferasas durante el tratamiento tampoco predice la respuesta a la terapia. Los pacientes infectados por el virus de la hepatitis C genotipo 2b, alcanzan una respuesta virológica sostenida a diferencia de los infectados con genotipo 1, por lo que en lugares donde no se dispone del interferón pegilado, la biterapia con IFN alfa 2b/ribavirina podría constituir una opción terapéutica en esos casos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989;244(4902):359-62.
2. Parfieniuk A, Jaroszewicz J, Flisiak R. Specifically targeted antiviral therapy for hepatitis C virus. *World J Gastroenterol*. 2007;13(43):5673-81.
3. Ishida H, Wong JB, Hino K, Kurokawa F, Nishina S, Sakaida I, et al. Validating a markov model of treatment for hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Methods Inf Med*. 2008;47(6):529-40.
4. Senevirathna D, Ranaweera D, Abeysekera D, Kanakarathana N, De Silva D, Abeyesundara S, et al. Genotypes of hepatitis C virus (HCV) in liver disease patients in Sri Lanka. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2008;39(6):1054-6.
5. 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 randomised trial. *Lancet*. 2001;358(9286):958-65.
6. Pawlotsky JM. Treatment failure and resistance with direct acting antiviral drugs against hepatitis C virus. *Hepatology*. 2011;53(5):1742-51.
7. Rodríguez LA, Montalvo MC, Bello M, Sario S, Marante J, duenas-Carrera S, et al. HCV genotype determination in monoinfected and HIV co-infected patients in Cuba. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2012;106:711-7.
8. Nodarse H, Arús E, Rivera L, Pérez M, Samada M, García W, et al. Interferón alfa-2b y ribavirina como tratamiento combinado para la hepatitis C crónica en Cuba: Programa Nacional. *Biotecnología Aplicada*. 2012;29(3).
9. Wright M, Forton D, Main J, Goldin R, Torok E, Tedder R, et al. Treatment of histologically mild hepatitis C virus infection with interferon and ribavirin: a multicentre randomized controlled trial. *J Viral Hepat*. 2005;12(1):58-66.
10. Lesesne H. Percutaneous liver biopsy. In: Drossman DA, editor. *Manual of Gastroenterologic procedures*. 3rd ed. New York: Raven Press; 1993. p. 101-8.
11. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*. 1996;24(2):289-93. Epub 1996/08/01.
12. Cozzolongo R, Cuppone R, Giannuzzi V, Amati L, Caradonna L, Tamborrino V, et al. Combination therapy with ribavirin and alpha interferon for the treatment of chronic hepatitis C refractory to interferon. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15(1):129-35. Epub 2001/01/03.
13. Kwon JH, Bae SH. [Current status and clinical course of hepatitis C virus in Korea]. *Korean J Gastroenterol*. 2008;51(6):360-7.
14. Zeuzem S, Alberti A, Rosenberg W, Marcellin P, Diago M, Negro F, et al. Review article: management of patients with chronic hepatitis C virus infection and "normal" alanine aminotransferase activity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24(8):1133-49.

15. Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, Manns MP, Harvey J, Albrecht J. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38(3):645-52.
16. Sharma P, Marrero JA, Fontana RJ, Greenson JK, Conjeevaram H, Su GL, et al. Sustained virologic response to therapy of recurrent hepatitis C after liver transplantation is related to early virologic response and dose adherence. *Liver Transpl*. 2007.
17. Chevaliez S, Pawlotsky JM. Hepatitis C virus serologic and virologic tests and clinical diagnosis of HCV-related liver disease. *Int J Med Sci*. 2006;3(2):35-40. Epub 2006/04/15.
18. Au JS, Pockros PJ. Novel therapeutic approaches for hepatitis C. *Clin Pharmacol Ther*. 2013. Epub 2013/10/16.
19. McHutchison JG, Bacon BR, Owens GS. Making it happen: managed care considerations in vanquishing hepatitis C. *Am J Manag Care*. 2007;13 Suppl 12:S327-36; quiz S37-40. Epub 2008/01/12.
20. Dienstag JL, McHutchison JG. American Gastroenterological Association technical review on the management of hepatitis C. *Gastroenterology*. 2006;130(1):231-64; quiz 14-7. Epub 2006/01/13.
21. Jimenez-Hernandez N, Torres-Puente M, Bracho MA, Garcia-Robles I, Ortega E, del Olmo J, et al. Epidemic dynamics of two coexisting hepatitis C virus subtypes. *J Gen Virol*. 2007;88(Pt 1):123-33.

### **Evaluation of the biotherapy interferon alpha 2b R/ribavirin in patients with chronic hepatitis virus C**

#### **SUMMARY**

**Objective:** To evaluate the response to combined therapy with interferon alpha 2b ribavirin (IFN alpha 2b/Rbv) in Cuban patients with chronic hepatitis virus C.

**Methods:** A clinical, viral and histologic follow-up of ten patients diagnosed with chronic hepatitis virus C, who were administered interferon alpha 2b (3 million of UI/ 3 times per week) and ribavirin (1 000 mg if <75 kg; 1 200 mg if > 75 kg each 12 hours) during 48 weeks was done. Virological response was evaluated by qualitative polymerase chain reaction and viral genotype was determined by nucleotide sequencing.

**Results:** Eighty percent of the studied patients achieved an early virological response with a reduction of the aminotransferase levels but only the 30% achieved a sustained virological response. Seventy percent of patients were infected by hepatitis C virus (HCV) genotype 1 and 25% of them responded to the therapy. Patients infected by HCV genotype 2 achieved a sustained virological response.

**Conclusions:** Results obtained suggests that in the patients infected by hepatitis C virus (HCV), treated with interferon alpha 2b ribavirin, the viral early response is not indicative of sustained virological response. Likewise, the reduction of the levels of aminotransferase during treatment does not predict the response to therapy. Patients infected by hepatitis virus C genotype 2b, achieve a viral response differently from those infected by genotype 1, therefore, in places where pegylated interferon, is not available, combined therapy with IFN alpha 2b ribavirin could be a therapeutic option in such cases.

**Key words:** Hepacivirus; Hepatitis, Chronic; Interferons; Ribavirin.

**Dirección para la correspondencia:** Dra. Milay Bello Núñez. Departamento de Gastroenterología, Hospital general docente Iván Portuondo, calle 78 y Final entre 31 y 37, San Antonio de los Baños, Artemisa.

**Correo electrónico:** arimaro@infomed.sld.cu