

Respuesta bioquímica y virológica de pacientes cirróticos por virus de la hepatitis C tratados con interferón y ribavirina

✉ Zaily Dorta¹, Marlen Castellanos¹, Hugo Nodarse², Enrique Arús¹, Frank Pérez¹, Licet González¹

¹Instituto de Gastroenterología

Calle 25 e/ H e I, Vedado, La Habana, Cuba

²Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, CIGB

Ave. 31 e/158 y 190, Cubanacán, Playa, PO Box 6162, La Habana, Cuba

E-mail: zaily.dorta@infomed.sld.cu

RESUMEN

La terapia combinada antiviral se ha usado con éxito en pacientes con cirrosis hepática causada por el virus de la hepatitis C (VHC). Este artículo presenta los resultados de ensayos clínicos multicéntricos dirigidos por el Instituto de Gastroenterología de Cuba, para los cuales se seleccionó un grupo de 36 pacientes con cirrosis hepática por el VHC en estadio de Child A, tratados con interferón alfa 2b más ribavirina durante 48 semanas. Se evaluó la eficacia de la combinación terapéutica, mediante la determinación cualitativa del ARN del VHC y el comportamiento bioquímico de la enzima hepática alaninoaminotransferasa (ALAT). En el 25% de los pacientes hubo una respuesta viral sostenida, y en más del 50% de ellos, hubo una estabilidad de los parámetros normales de la ALAT. Los resultados mostraron el efecto positivo de este tratamiento en los pacientes cirróticos. Pocos estudios en Cuba describen los resultados de esta combinación terapéutica en pacientes cirróticos.

Palabras clave: VHC, cirrosis hepática, tratamiento, interferón, ribavirina

Biotecnología Aplicada 2011;28:235-239

INVESTIGACIÓN

ABSTRACT

Biochemical and virological response of cirrhosis patients with hepatitis C undergoing interferon and Ribavirin treatment Combination antiviral therapies have previously been used with success in patients suffering from hepatic cirrhosis caused by the hepatitis C virus (HCV). We present here the results of a multi-center clinical trial sponsored by the Institute of Gastroenterology, which included a total of 36 patients diagnosed with hepatic cirrhosis due to HCV, at class A stage in the Child scoring scheme. The patients were treated with interferon alfa 2b plus ribavirin during 48 weeks, estimating the efficacy of this combination through qualitative determinations of serum HCV RNA and the biochemical behavior of the hepatic enzyme alanine aminotransferase (ALAT). A sustained virological response was obtained in 25% of the patients, and 50% of the patients controlled their ALAT levels in a sustained manner. The results show that this treatment has a positive effect on cirrhotic patients. There are only a few studies in Cuba describing the results of this therapeutic combination in cirrhotic patients.

Keywords: HCV, hepatic cirrhosis, treatment, interferon, ribavirin

Introducción

La hepatitis C es un grave problema de salud en el mundo: se estimó en el 2009 que habrían 170 millones de infectados por el virus que la provoca (VHC) [1]. Por lo general, en el 80% de ellos, la hepatitis se vuelve crónica. Entre el 20 y el 30% llegan a padecer cirrosis hepática en 10 a 20 años de evolución. Y alrededor del 5 al 10% de estas últimas sufren carcinoma hepatocelular. Estas últimas son las razones principales de las indicaciones de trasplante hepático [1-3].

La cirrosis hepática (CH) es la presencia de cicatrices fibróticas en el hígado, que distorsionan la arquitectura lobulillar normal, y forman nódulos que se distribuyen de forma difusa. Una de las causas más frecuentes es la infección por el VHC [4].

El objetivo principal del tratamiento a un paciente cirrótico en estadios iniciales, es detener el curso de la enfermedad, lo que significa actuar sobre el agente causal y controlar la fibrogénesis. Para ello se necesitan agentes antifibróticos que reduzcan la síntesis del colágeno e incrementen su degradación. Se ha demostrado que el interferón alfa (IFN α) previene la progresión de la fibrosis en pacientes infectados por el

VHC, y que además ejerce una acción antiviral y antineuroinflamatoria [5, 6]. Actualmente el tratamiento consiste en la combinación del IFN pegilado y la ribavirina. Además de la acción antiviral, esta última también ejerce un efecto inmunomodulador, que potencia la acción antivírica del IFN [7, 8].

En Cuba, pocos estudios describen el empleo del IFN α como tratamiento a pacientes cirróticos [9, 10], y ninguno lo combina con ribavirina.

Como la CH causada por el VHC es una de las principales causas de muerte en Cuba, difícil de tratar, emprendimos este estudio con el objetivo de evaluar la respuesta viral y de la alaninoaminotransferasa en pacientes tratados con IFN y ribavirina [11, 12].

Materiales y métodos

Diseño del estudio

Se realizó un estudio descriptivo con 36 pacientes con cirrosis hepática por el VHC, provenientes de un ensayo clínico multicéntrico dirigido por el Instituto de Gastroenterología, de La Habana, de enero 2002 a

1. Mindikoglu AL, Miller RR. Hepatitis C in the elderly: epidemiology, natural history, and treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(2):128-34.

2. Andrade LJ, D'Oliveira A, Melo RC, De Souza EC, Silva CA, Parana R. Association between hepatitis B and C virus-related hepatocellular carcinoma. *J Glob Infect Dis.* 2009;1(1):33-7.

3. Gane EJ. The natural history of recurrent hepatitis C and what influences this. *Liver Transpl.* 2008;14 Suppl 2:S36-44.

4. Manzia TM, Di Paolo D, Sforza D, Toti L, Angelico R, Brega A, et al. Liver transplantation for hepatitis B and C virus-related cirrhosis: mid-term results. *Transplant Proc.* 2010;42(4):1200-3.

5. Wang JH, Changchien CS, Hung CH, Tung WC, Kee KM, Chen CH, et al. Liver stiffness decrease after effective antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C: Longitudinal study using FibroScan. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25(5):964-9..

junio de 2005. Su seguimiento luego del tratamiento duró de febrero de 2003 a diciembre de 2005. El grupo estuvo integrado por quince pacientes del Instituto Nacional de Gastroenterología, siete del Instituto de Medicina Militar Dr Luis Díaz Soto, cuatro del Hospital Clínico-Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, dos del Hospital Militar Carlos J Finlay, dos del Hospital Clínico Quirúrgico Calixto García, uno del Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas, uno del Hospital Miguel Enríquez Cabrera (todos los hospitales anteriores de La Habana, Cuba), tres del Hospital Militar Mario Muñoz Monroy (de Matanzas), y uno del Hospital Provincial Clínico-Quirúrgico Docente Gustavo Aldereguía Lima (de Cienfuegos).

Características de los pacientes

Los criterios de inclusión de los pacientes cirróticos por el VHC en el ensayo clínico, fueron la presencia de anticuerpos contra el virus y de ARN viral en el suero sanguíneo, así como el daño hepático característico de la CH, según el resultado de la laparoscopia y de la biopsia hepática.

Se aceptaron los pacientes mayores de 18 años de edad, cuyo diagnóstico era CH en estadio de Child A, que firmaron el consentimiento informado de participar en el estudio. Se excluyeron los que habían tenido tratamiento antiviral, las mujeres en edad fértil que utilizaran algún anticonceptivo hormonal, las embarazadas o que estuvieran en período de lactancia, los pacientes con hemoglobinopatías, las mujeres y los hombres cuyos valores de hemoglobina estuvieran por debajo de 11 y 12 g/dL, respectivamente, y aquellos con historia clínica de hipersensibilidad al IFN α o a la ribavirina.

Los pacientes cirróticos se ordenaron según su disfunción hepática en tres grados (A, B y C), siguiendo la clasificación de Child-Pugh, que se basa en cinco variables: nivel de bilirrubina, albúmina sérica, presencia de ascitis, grado de encefalopatía hepática y tiempo de protrombina. El grado de disfunción depende del valor de las variables [13, 14].

Los pacientes cirróticos en estadio Child A reciben la puntuación máxima de 5 puntos: clínicamente no muestran signos ni síntomas de ascitis ni de encefalopatía hepática. Además, los análisis complementarios muestran valores normales: la bilirrubina total debe estar por debajo de 2 mg/dL, la albumina debe ser mayor de 3.5 g/dL y el tiempo de protrombina, por debajo de 4 segundos.

También se definieron dos grupos de pacientes: los vírgenes de tratamiento (que no habían recibido tratamiento antiviral) y los recidivantes (los que recibieron tratamiento con vacunas antivirales en algún momento anterior, en un periodo mayor de un año antes de su incorporación en la investigación).

Tratamiento

Se administró un bulbo de 3×10^6 U de IFN α -2b recombinante (Heberón alfa R, Heber Biotec, producido en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, La Habana), por vía subcutánea, tres veces por semana, en días alternos; y ribavirina (1- β D-ribofuranosyl-1H-1, 2,4-triazole-3-carboxamida; producida en el Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos), presentada en cápsulas de 200 mg, cuya dosis se ajustó según el peso del paciente (1000 mg a

los que pesaban menos de 75 kg, y 1200 mg a los que pesaban 75 kg o más), con una frecuencia diaria. Los dos medicamentos se administraron durante 48 semanas. Posterior al tratamiento se inició un seguimiento clínico durante 24 semanas.

Variables

Determinación de la enzima hepática

Los niveles de alaninaminotransferasa (ALAT) se determinaron en unidades, mediante los autoanalizadores químicos con sistemas de diagnóstico comerciales disponibles en los laboratorios clínicos de las instituciones participantes en este estudio. Cuando el valor fue 2 veces por encima del valor normal (hasta 49 U/L), se consideró anormal. Esta enzima se determinó antes de comenzar el tratamiento, y a las 24, 48 y 72 semanas.

A las 24 semanas del tratamiento, los investigadores clasificaron a los pacientes como:

- Respondedores tempranos: cuando las cifras de ALAT estaban dentro de los valores normales.
- Respondedores parciales tempranos: cuando las cifras de ALAT disminuyeron los niveles a la mitad o más de su valor inicial, sin llegar a ser normales.
- No respondedores: cuando las cifras de ALAT no variaron sus niveles iniciales o cuando se elevaron.

Al final del tratamiento (semana 48) se definieron como:

- Respondedores: cuando las cifras de ALAT se normalizaron.
- Respondedores parciales: cuando las cifras de ALAT disminuyeron los niveles iniciales sin llegar a ser normales.
- No respondedores: cuando las cifras de ALAT no disminuyeron los niveles alterados iniciales o cuando se elevaron.

Al finalizar el seguimiento (semana 72) se consideró como:

- Respuesta sostenida: pacientes en los que la cifra de ALAT se mantuvo normal.
- Recaída: pacientes respondedores en los que la cifra de ALAT aumentó.
- No respondedores: cuando persistieron las cifras de ALAT, sin que disminuyeran los niveles alterados iniciales.

Respuesta virológica

La respuesta virológica se determinó mediante la reacción en cadena de la polimerasa (RCP cualitativa del VHC), con la técnica de UMELOSA HCV, desarrollada en el Centro de Inmunoensayo (de La Habana), que detecta hasta 50 copias/mL.

A las 24 semanas del tratamiento, los investigadores consideraron la respuesta del ARN viral como:

- Respondedores tempranos: pacientes en los que la presencia del ARN del VHC resultó negativa.
- No respondedores tempranos: pacientes en los que persistió la presencia del ARN del VHC.

Al finalizar el tratamiento (semana 48) se definió como:

- Respondedores: pacientes en los que resultó negativa la presencia del ARN del VHC.

6. Sánchez Rodríguez YA, Arús Soler E. Evolución histórica de las terapias antivirales en hepatitis crónica C. *Rev Cubana Med.* 2010;49(1):65-77.

7. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis International Therapy Group. *N Engl J Med.* 1998;339(21):1485-92.

8. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med.* 2009;361(6):580-93.

9. Arús Soler E, Pérez Brioso NA, Parrilla Delgado M, Domínguez Álvarez C. Efecto antifibrótico del interferón alfa 2b recombinante en la cirrosis hepática por virus B o C. *Rev Cubana Med.* 2005 Ago [citado 2012 Ene 03];44(3-4):[about 1 p.]. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232005000400008&lng=es

10. Infante Velázquez M, Franco Estrada S, Pérez Lorenzo M, Winograd Lay R, Arús Soler E. Interferón alfa en el tratamiento de la Cirrosis Hepática por Virus C. Presentación de 2 casos. *Rev Cubana Med Mil.* 2000 Aug [citado 2012 Jan 04];29(2):140-4. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572000000200011&lng=en

11. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario estadístico de salud 2008. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2009.

12. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Diez primeras causas de muerte por grupos de edad y sexo en el adulto mayor. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2009.

13. Davern TJ, Scharschmidt BF. Biochemical liver tests. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, editors. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management.* 7th ed. Philadelphia. Pa.: Saunders; 2002. p. 1236.

14. Murray-Lyon IM, Pugh RN, Nunnerley HB, Laws JW, Dawson JL, Williams R. Treatment of bleeding oesophageal varices by infusion of vasopressin into the superior mesenteric artery. *Gut.* 1973;14(1):59-63.

b) No respondedores: pacientes en los que persistió la presencia del ARN del VHC.

Al finalizar el seguimiento (semana 72), para los respondedores se consideró:

a) Respuesta virológica sostenida (RVS): pacientes en los que la negatividad al ARN del VHC persistió.

b) Recaída: pacientes en los que el ARN del VHC volvió a ser positivo.

Análisis estadístico

Se hizo un análisis descriptivo de los datos, y se obtuvieron las frecuencias absolutas y relativas de los eventos adversos clínicos y hematológicos en los pacientes cirróticos por el VHC vírgenes y no respondedores al tratamiento. Para investigar si existían diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) entre los grupos de pacientes vírgenes y recidivantes, se realizó la prueba Chi cuadrado en cada una de las evaluaciones bioquímicas y hematológicas. El procesamiento estadístico se efectuó con el paquete informático SPSS, versión 14.0.

Consideraciones éticas

El investigador principal obtuvo el consentimiento informado y firmado de cada paciente involucrado en el estudio, para tener constancia del carácter voluntario de su participación. Cada paciente recibió una copia de ese documento para que la conservase. El estudio se cometió de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki.

Resultados

Las características epidemiológicas de los pacientes estudiados no mostraron diferencias significativas entre los grupos de pacientes (datos no mostrados). Predominaron los pacientes blancos sobre los no blancos. Se evidenció un discreto predominio del sexo femenino en los pacientes vírgenes de tratamiento, y similar en los recidivantes ($p > 0.05$). La edad de los pacientes vírgenes de tratamiento fue de 52.9 ± 7.8 años y en los recidivantes, de 50.1 ± 9.6 años ($p > 0.05$).

Las cifras de la enzima hepática ALAT fueron normales fundamentalmente en el grupo virgen de tratamiento (Tabla 1). En el 72.7% de este grupo la ALAT se mantuvo normal durante 24 semanas; sin embargo este porcentaje se redujo a las 24 semanas de finalizado el tratamiento (semana 72). En el grupo de los recidivantes se obtuvieron los porcentajes más bajos de respuesta bioquímica en todos los períodos; aunque es preciso destacar que las diferencias con respecto al otro grupo no fueron significativas ($p > 0.05$). El análisis general de las evaluaciones indicó que durante el tratamiento (semanas 24 y 48) hubo un 65% de respuesta bioquímica, que no se mantuvo 24 semanas después de finalizado el tratamiento (semana 72).

En la tabla 2 se muestra la evaluación virológica, sin significación estadística en ninguno de los puntos temporales analizados. La comparación de las evaluaciones en el tiempo muestra que la respuesta viral de los pacientes vírgenes de tratamiento fue mayor, y se mantuvo de manera sostenida entre el fin del esquema terapéutico (semana 48) y la evaluación de seguimiento (semana 72). Los dos pacientes que no mostraron una RVS pertenecían al grupo de los no respondedores previos al tratamiento. En nueve pa-

Tabla 1. Evaluación bioquímica de la enzima hepática alaninaaminotransferasa^a

Semana	Evaluaciones Clasificación del paciente	Grupos de pacientes según tratamiento previo		
		Vírgenes N = 22	Recidivantes N = 14	Total N = 36
24	Respondedor temprano	16 (72.7%)	9 (64.3%)	25 (69.4%)
	Respondedor parcialmente temprano	2 (9.1%)	4 (28.6%)	6 (16.7%)
	No respondedor	4 (18.2%)	1 (7.1%)	5 (13.9%)
48 ^b	Respondedor	16 (72.7%)	8 (57.1%)	24 (66.7%)
	Respondedor parcial	2 (9.1%)	4 (28.6%)	6 (16.7%)
	No respondedor	4 (18.2%)	2 (14.3%)	6 (16.7%)
72 ^c	Respuesta sostenida	13 (59.1%)	6 (42.9%)	19 (52.8%)
	Recaída	6 (27.3%)	7 (50.0%)	13 (36.1%)
	No respondedor	3 (13.6%)	1 (7.1%)	4 (11.1%)

^a Datos tomados a partir de los Cuadernos de Recogida de Datos. No hubo diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) entre los grupos de pacientes vírgenes y recidivantes en ninguno de los puntos temporales (verificado mediante la prueba de Chi cuadrado).

^b Semana 48, final del tratamiento.

^c Semana 72, final del seguimiento.

cientes (25%) se apreció una RVS en todas las evaluaciones.

Discusión

De los fármacos disponibles, solo el IFN estándar o pegilado y la ribavirina han logrado eliminar el VHC en un porcentaje no despreciable de pacientes; sin embargo poseen un potencial tóxico elevado con una pobre tolerancia [15, 16]. Por ello, estos medicamentos son una alternativa limitada a un subgrupo de pacientes que logran tolerarlos, fundamentalmente los que tienen menor grado de disfunción hepática.

El IFN induce neutropenia, trombocitopenia y anemia, principalmente mediante la supresión medular. La ribavirina provoca anemia como consecuencia de hemólisis o de supresión medular. La inducción y empeoramiento de citopenias preexistentes en pacientes cirróticos puede tener consecuencias muy graves, tales como infecciones y hemorragias; razones por las que los pacientes que reciben estos fármacos deben estar compensados [17, 18]. En tal sentido se utiliza la clasificación de Child para evaluar el grado de disfunción hepática de los pacientes y seleccionar los que puedan recibir tratamiento antiviral [19, 20].

En la última década, numerosos estudios han manifestado que la tasa de respuesta al tratamiento es menor en los pacientes infectados por el genotipo 1 que en los infectados por otros genotipos, y que la máxima tasa de respuesta se observa en los pacientes infectados por el genotipo 2, seguidos por el genotipo 3 y el genotipo 4 [21].

Tabla 2. Evaluación virológica, en base a la presencia o ausencia del ARN del VHC^a

Semana	Evaluaciones Clasificación del paciente (ARN VHC +/-)	Grupos de pacientes según tratamiento previo		
		Vírgenes N = 22	Recidivantes N = 14	Total N = 36
24	Respondedor temprano (-)	9 (40.9%)	3 (21.4%)	12 (33.3%)
	No respondedor (+)	13 (59.1%)	11 (78.6%)	24 (66.7%)
48 ^b	Respondedor (-)	8 (36.4%)	3 (21.4%)	11 (30.6%)
	No respondedor (+)	14 (63.6%)	11 (78.6%)	25 (69.4%)
72 ^c	Respuesta viral sostenida (-)	8 (36.4%)	1 (7.1%)	9 (25.0%)
	Recaída (+)	14 (63.6%)	13 (92.9%)	27 (75.0%)

^a Determinado mediante ensayo UMELOSA (Centro de Inmunoensayo, La Habana, Cuba). Datos tomados de la Historias Clínicas ambulatorias. No hubo diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) entre los grupos de pacientes vírgenes y recidivantes en ninguno de los puntos temporales (verificado mediante la prueba de Chi cuadrado).

^b Semana 48, final del tratamiento.

^c Semana 72, final del seguimiento.

15. Weiss K. Safety profile of interferon-alpha therapy. *Semin Oncol.* 1998;25(1 Suppl 1):9-13.

16. Davis GL, Balart LA, Schiff ER, Lindsay K, Bodenheimer HC, Jr., Perrillo RP, et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa. A multicenter randomized, controlled trial. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med.* 1989;321(22):1501-6.

17. Saab S, Hunt DR, Stone MA, McClune A, Tong MJ. Timing of hepatitis C antiviral therapy in patients with advanced liver disease: a decision analysis model. *Liver Transpl.* 2010;16(6):748-59.

18. Iacobellis A, Andriulli A. Antiviral therapy in compensated and decompensated cirrhotic patients with chronic HCV infection. *Expert Opin Pharmacother.* 2009;10(12):1929-38.

19. Massard J, Ratziu V, Thabut D, Mousallil J, Lebray P, Benhamou Y, et al. Natural history and predictors of disease severity in chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2006;44(1 Suppl):S19-24.

20. Chlabicz S, Flisiak R, Kowalczyk O, Grzeszczuk A, Pytel-Krolczuk B, Prokopowicz, et al. Changing HCV genotypes distribution in Poland—Relation to source and time of infection. *J Clin Virol.* 2008;42(2):156-9.

21. Zeuzem S, Pawlotsky JM, Lukasiewicz E, von Wagner M, Gouliis I, Lurie Y, et al. International, multicenter, randomized, controlled study comparing dynamically individualized versus standard treatment in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2005;43(2):250-7.

Aunque en este estudio no se determinó el genotipo viral, estudios previos ha encontrado un predominio del genotipo 1 en la población cubana infectada por el VHC [22].

Pocos estudios se han diseñado específicamente para evaluar la eficacia del tratamiento en pacientes con CH y su genotipo. En el estudio de Hadziyannis y cols. [23], la tasa de RVS en los pacientes con fibrosis en puente o CH (la mayoría de los cuales estaban infectados por genotipo 1) fue del 41% tras recibir tratamiento con IFN α -2a pegilado (180 μ g/semana) y ribavirina (1000-1200 mg/día) durante 48 semanas. Nuestro estudio no es comparable con lo descrito por esos autores [23], por limitaciones para la obtención del genotipo y para la utilización del IFN estándar.

Llama la atención el predominio de pacientes blancos: referencia que se tomó del carné de identidad. Sin embargo, no hay una clasificación uniforme de la raza de los individuos, pues hay pacientes mestizos identificados como blancos. Por ello, estos datos no se pudieron comparar con los estudios revisados, en los que se describe con un nivel de evidencia IV, un predominio de la enfermedad en pacientes afroamericanos en relación con los caucásicos, sin diferencia evidente de la raza en los latinos [24, 25]. Estadísticamente nuestro estudio no se puede comparar con lo encontrado en otras investigaciones, pues estas se basan en estudios de raza y no de color de la piel.

Los promedios de edades estuvieron entre 50 y 58 años, lo que se corresponde con lo descrito en otros estudios [26].

Se evidenció un mayor porcentaje de respuesta bioquímica con respecto a la respuesta virológica en todos los momentos evaluados. Este resultado indica que los niveles normales de ALAT y el aclaramiento sérico de las partículas virales ocurren de manera independiente entre sí [27, 28]. La disminución de la actividad necroinflamatoria, evaluada desde el punto de vista bioquímico mediante la enzima de citolisis ALAT, se ha descrito por otros autores en estudios comparables al nuestro [29-31], debido a que la normalización de la ALAT no siempre se acompaña de la desaparición de la viremia. A su vez, en algunos pacientes que han recibido fundamentalmente IFN, el ARN del VHC no se detecta, mientras que la ALAT puede permanecer ligeramente elevada [32].

Los resultados de la evaluación virológica se corresponden con los descritos por otras investigaciones [33, 34]. En otro estudio (de Poynard, Marcellin y Lee [35]), se logró una tasa de RVS del 24% en 41 pa-

cientes con CH compensada, similar a la tasa del 25% obtenida en nuestro estudio en 36 pacientes.

El comportamiento de las variables en los pacientes no respondedores se correspondió con los resultados de otras investigaciones, en las que el tratamiento antiviral combinado de IFN α y ribavirina en pacientes con previa administración de IFN α como monoterapia logró tasas de RVS del 15 al 20% [23, 36].

A pesar de que el 77.8% de los pacientes sufrieron eventos adversos, el tratamiento resultó bien tolerado. La intensidad de la mayoría de estos eventos fue leve, por lo que ningún paciente precisó salir temporal o definitivamente del ensayo. Sin embargo, el 40% de los pacientes en algún momento del tratamiento necesitó la disminución de la dosis de ribavirina, por presentar cifras de hemoglobina por debajo de 10 g/L [37].

Se sugiere que el tratamiento se destine a pacientes cirróticos compensados, pues en estudios multicéntricos desarrollados en unidades asistenciales de Italia, Japón y Argentina hay evidencias de que el tratamiento con IFN disminuye 2 veces el riesgo de hepatocarcinoma. Ello se debe al efecto antiproliferativo y a la supresión de la replicación viral, que evita el efecto carcinogénico de algunas proteínas virales acumuladas en los hepatocitos, las cuales pueden provocar el crecimiento y transformación maligna de estos [38].

Una de las limitaciones de este estudio es que se usó el IFN estándar; mientras que en estudios como el de Hadziyannis y col. [23] se logró una RVS de 41% tras el tratamiento con IFN α -2a pegilado (180 μ g/semana) y ribavirina (1000-1200 mg/día) durante 48 semanas, cifra similar a la obtenida en los estudios de Fried y cols. [36] y de Manns y col. [39]. En este último, la tasa de RVS fue del 55% en 44 pacientes con enfermedad avanzada, quienes recibieron una dosis diaria igual o superior a 10.6 mg de ribavirina/kg de peso corporal [39].

El tratamiento con IFN α combinado con ribavirina logró niveles de respuesta virológica y bioquímica sostenidos iguales a los obtenidos en pacientes con diagnóstico de CH [36].

Se recomienda el tratamiento antiviral para pacientes cirróticos por el VHC porque tiene un impacto no despreciable en la clarificación viral, y de acuerdo con evidencias, retrasa la progresión de la enfermedad y la aparición de complicaciones, lo que garantiza mejores condiciones para el individuo frente al trasplante hepático [40].

22. Roca J, Ahmad M, Kumar Panda S, Padrón G, Jameel S. Hepatitis C Virus genotyping in developing countries: Results from Cuba, India and Turkey. *Biotecnol Apl.* 1999;16(2):88-92.

23. Hadziyannis SJ, Sette H, Jr., Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med.* 2004;140(5):346-55.

24. Sheikh MY, Bashir MH, Afaq AA, Sadiq H, Choudhury J. Severity of Liver Disease in Chronic Hepatitis C Patients: Latino versus Caucasian [Abstract]. *Hepatology.* 2008;48(Suppl 1):764A-765A.

25. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C: 2002-June 10-12, 2002. *Hepatology.* 2002;36(5 Suppl 1):S3-20.

26. Serra MA. Historia natural de la infección por virus C. *Gastroenterol Hepatol.* 2006;29(Supl 2):101-6.

27. Kim WR, Poterucha JJ, Benson JT, Thebeau TM. The impact of competing risks on the observed rate of chronic hepatitis C progression. *Gastroenterology.* 2004;127(3):749-55.

28. Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, Sperl J, Horsmans Y, Cianciara J, et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. *J Hepatol.* 2006;44(1):97-103.

29. Cheng SJ, Bonis PA, Lau J, Pham NQ, Wong JB. Interferon and ribavirin for patients with chronic hepatitis C who did not respond to previous interferon therapy: a meta-analysis of controlled and uncontrolled trials. *Hepatology.* 2001;33(1):231-40.

30. San Miguel R, Guillen F, Cabases JM, Buti M. Meta-analysis: combination therapy with interferon-alpha 2a/2b and ribavirin for patients with chronic hepatitis C previously non-responsive to interferon. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16(9):1611-21.

31. Papatheodoridis GV, Cholongitas E. Chronic hepatitis C and no response to antiviral therapy: potential current and future therapeutic options. *J Viral Hepat.* 2004;11(4):287-96.

32. Camma C, Di Bona D, Schepis F, Heathcote EJ, Zeuzem S, Pockros PJ, *et al.* Effect of peginterferon alfa-2a on liver histology in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. *Hepatology*. 2004;39(2):333-42.
33. Cross TJ, Antoniadis CG, Harrison PM. Current and future management of chronic hepatitis C infection. *Postgrad Med J*. 2008; 84(990):172-6.
34. Marcellin P, Jensen D, Hadziyannis SJ, Ferenci P. Differentiation of early virologic response (EVR) into RVR, complete EVR (cEVR) and partial EVR (pEVR) allows for a more precise prediction of SVR in HCV genotype 1 patients treated with peginterferon alfa-2a (40 KD) (PEGASYS) and ribavirin (COPEGUS)[Abstract]. *Hepatology*. 2007;46(Suppl 1):818A-819A.
35. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, *et al.* Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet*. 1998;352(9138):1426-32.
36. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL, Jr, *et al.* Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002; 347(13):975-82.
37. Dorta Guridi Z, Castellanos Fernández M, Nodarse Cuní H, Arús Soler E, Pérez Triana F, González Fabián L, *et al.* Tolerancia del tratamiento con interferón estándar y ribavirina en pacientes cirróticos por virus de la hepatitis C. *Rev Cubana Med*. 2010 June [cited 2012 Jan 04];49(2): Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232010000200001-&lng=en&nrm=iso&tlng=es
38. Iacobellis A, Siciliano M, Perri F, Anicchiario BE, Leandro G, Caruso N, *et al.* Peginterferon alfa-2b and ribavirin in patients with hepatitis C virus and uncompensated cirrhosis: A controlled study. *J Hepatol*. 2007; 46(2):206-12.
39. 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.
40. Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, Bollani S, Benvegno L, Mazzella G, *et al.* Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. *Hepatology*. 2007;45(3):579-87.

Recibido en enero de 2010. Aprobado en diciembre de 2011.