

Tratamiento de la hepatitis crónica por virus C con interferón pegilado cubano y ribavirina

Treatment of chronic hepatitis C with Cuban pegylated interferon and ribavirin

Dra. Sahilí Corrales Alonso,^I Dr. Carlos Manuel Ramos Pachón,^I Dr. Homero Celestrín Tápanes,^{II} Dra. Mariuska Morales Díaz,^I Dra. Mayelín Abreu Jarrín,^{III} Dr. Alejandro Bayoll Escalona^I

^I Hospital Universitario Clínico Quirúrgico Comandante Faustino Pérez Hernández. Matanzas, Cuba.

^{II} Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente José Ramón López Tabrane. Matanzas, Cuba.

^{III} Hospital Territorial Docente Pedro Betancourt. Jovellanos. Matanzas, Cuba.

RESUMEN

Introducción: es en la actualidad la asociación de interferón pegilado y ribavirina la terapia más aceptada internacionalmente para el tratamiento de la hepatitis crónica C. En el 2011 comienza la aplicación en Matanzas de dicha combinación, utilizándose el interferón pegilado cubano (PEG-Heberon), con el cual se abrió un nuevo camino en el manejo terapéutico de esta enfermedad.

Objetivo: describir los primeros resultados en Matanzas de la aplicación del PEG-Heberon y la ribavirina en el tratamiento de la hepatitis crónica C.

Métodos: estudio descriptivo-prospectivo. Universo, 19 pacientes procedentes de la Consulta Provincial de Hepatología del Hospital Universitario Clínico Quirúrgico Comandante Faustino Pérez. Las variables estudiadas fueron: sexo, grupo étnico, tipo de paciente, forma de presentación, efectos adversos, conducta ante estos, respuestas bioquímica y virológica al tratamiento.

Resultados: predominaron los pacientes del sexo femenino (57,9 %), edad promedio de $41,7 \pm 9,2$ años, vírgenes de tratamiento (73,7 %) y con forma clínica asintomática (68,4 %). Se registraron efectos adversos en el 100 % de los casos, todos los clínicos fueron leves y entre los hematológicos el 70,4 % resultaron leves. No se reportaron eventos graves ni suspensiones del tratamiento. Se obtuvo respuesta bioquímica al concluir tratamiento en el 89,4 % y sostenida en el 78,9 %.

La virológica se logró en el 78,9 % al término del tratamiento y en el 68,4 % seis meses después de este.

Conclusión: se logró una elevada adherencia a la terapia combinada resultando tolerada y segura para los pacientes con tasas aceptables de respuesta virológica sostenida (RVS).

Palabras claves: interferón pegilado cubano, PEG-Heberon, hepatitis crónica C, respuesta virológica, efectos adversos.

ABSTRACT

Introduction: currently, the association of pegylated interferon and ribavirin is internationally the most accepted therapy for the treatment of chronic hepatitis C. The application of this combination began in Matanzas in 2011, using the Cuban pegylated interferon (PEG-Heberon), setting up a new way in the therapeutic management of this disease.

Objective: to describe the first results of the PEG-Heberon and ribavirin application in the treatment of chronic hepatitis C in Matanzas.

Methods: descriptive- prospective study. Universe: 19 patients from the provincial consultation of Hepatology of the University Clinic-surgical Hospital Comandante Faustino Pérez in the period from October 2011 to October 2013. The studied variables were: sex, age groups, type of patient, presentation way, adverse reactions, behavior against them, biochemical and virologic answers to treatment.

Results: there it was a predominance of female patients (57,9 %); the average age was $41,7 \pm 9,2$ years; treatment-virgins (73,7 %) and asymptomatic clinical forms (68,4 %). There were adverse reactions in 100 % of the cases; all the clinical ones were mild and among the hematologic ones, 70,4 % were light. There were neither serious events nor cancelations of the treatment. There was a biochemical answer at the end of the treatment in 89,4 % and a maintained one in 78,9 %. The virological answer was achieved at the end of the treatment in 78,9 %, and six months after treatment in 68,4 % of the patients.

Conclusion: a high adherence to the combined therapy was achieved, being tolerated and safe for the patient, with acceptable rates of continuous virological answers.

Keys words: Cuban pegylated interferon, PEG-Heberon, chronic hepatitis C, virological answers, adverse reactions.

INTRODUCCIÓN

La desaparición completa y mantenida del ARN (ácido ribonucleico) viral es el objetivo fundamental del tratamiento de la hepatitis C. Si se toma en consideración que esta enfermedad representa la primera causa de hepatitis crónica, cirrosis, hepatocarcinoma y trasplante de hígado en la mayoría de los países del mundo, constituye un reto y a la vez una prioridad para la comunidad científica internacional, desarrollar nuevas estrategias terapéuticas que garanticen una mayor eficacia y permitan acortar el tiempo de tratamiento, facilitar su administración así como mejorar la tolerancia y adherencia al mismo. ⁽¹⁻⁴⁾

El arsenal terapéutico empleado en los pacientes con hepatitis crónica C ha estado encaminado, a lo largo de la historia, a la obtención de la respuesta virológica sostenida (RVS), definida esta como la no detección del ARN viral en suero seis meses después de finalizado el tratamiento antiviral.^(1,3,5) Este efecto reduciría la mortalidad asociada al virus que, según modelos matemáticos, se espera que continúe aumentando hasta el 2020 con un 150 % de incremento de su incidencia por año.⁽⁵⁾

El interferón alfa ha sido utilizado mundialmente para el tratamiento de esta enfermedad al tener propiedades antivirales, antifibrogénicas e inmunomoduladoras, y, por tanto, capacidad para detener la actividad replicativa vírica y consiguientemente la progresión clínica e histológica de la enfermedad.^(1,4-6) Su uso como monoterapia o asociado a la ribavirina no han logrado tasas de RVS superiores al 40 %.^(3,7-9) Si bien ya se ensayan en países desarrollados nuevos fármacos para los pacientes infectados con genotipo 1, con algunos resultados publicados ciertamente prometedores, es en la actualidad la combinación de interferón pegilado y ribavirina la terapéutica más aceptada internacionalmente para el tratamiento de esta infección crónica.⁽¹⁰⁻¹²⁾

El interferón alfa al pasar por el proceso químico de pegilación (unión covalente al polietilenglicol) ofrece ventajas farmacocinéticas que se traducen en mejores tasas de eficacia terapéutica, menos toxicidad y bajas tasas de aclaración, lo cual le confiere una vida media plasmática más prolongada. Esta última condición garantiza la aplicación del fármaco con una frecuencia semanal reduciendo la exposición del paciente a los efectos adversos derivados de su aplicación.^(5,13) Según estudios realizados en la última década, con el uso de esta combinación terapéutica se ha logrado erradicar la viremia en aproximadamente el 54 % de los pacientes tratados (42 % a 46 % de los infectados por genotipo 1, y 76 % a 82 % de los que presentan genotipos 2 o 3), con un incremento general de la RVS si se compara con los esquemas aplicados anteriormente.^(3,9,11,13)

A finales de 2011 comienza a aplicarse en Matanzas el interferón pegilado cubano, un nuevo producto farmacéutico del Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, registrado en el país y comercializado con el nombre de PEG-Heberon asociado a la ribavirina para el tratamiento de la hepatitis crónica C.⁽¹⁴⁾ Con el objetivo de describir los primeros resultados obtenidos en la provincia, se realizó la presente investigación, la cual se consideró importante teniendo en cuenta no solo la magnitud y repercusión social de este problema de salud, sino la necesidad de dar a conocer la evolución de los pacientes tratados con este nuevo fármaco, el cual ha sido, según reportó el Dr. Rolando Páez, un logro de la comunidad científica cubana.⁽¹⁴⁾

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo y prospectivo en el Hospital Universitario Clínico Quirúrgico Comandante Faustino Pérez Hernández, de Matanzas, en el período comprendido entre octubre de 2011 y octubre de 2013, con el objetivo de describir los primeros resultados obtenidos en la provincia con la aplicación de la terapia combinada de interferón pegilado (PEG-Heberon) y ribavirina en el tratamiento de los pacientes con hepatitis crónica por virus C, atendidos en la Consulta Provincial de Hepatología de dicho centro. El período de inclusión de los casos concluyó en abril de 2012, quedando el universo conformado por un total de 19 pacientes, todos mayores de 18 años de edad, de ambos sexos, diagnosticados con hepatitis crónica por virus C con replicación viral (anticuerpo del virus de la hepatitis C (anti-HCV)

reactivo y ARN viral detectable en suero), que dieron su consentimiento para tratarse, una vez informados de los efectos adversos del tratamiento y que no presentaron inicialmente contraindicaciones para la administración del mismo. Dentro de estas últimas se consideraron: la hipersensibilidad conocida a estos fármacos, el embarazo, depresión psíquica, hepatitis autoinmune, enfermedades tiroideas no tratadas, enfermedades concomitantes severas o descontroladas (insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, diabetes mellitus), trasplantados (corazón, pulmón, riñón), hemoglobina menor de 120g/l, conteo de plaquetas menor de 75 000 x 10⁹/L y creatinina mayor de 1,5 mg/dl.

Se empleó el tratamiento de interferón alfa 2b humano recombinante conjugado a polietilenglicol (40 KDa) presentado en bulbos de 180 microgramos (PEG-Heberon, interferón pegilado, La Habana, Cuba), a la dosis de 180 microgramos una vez por semana, administrado por vía subcutánea en combinación con la ribavirina, (1-β-D-ribofuranos y l-1H-1, 2,4-triazole-3-carboxamide), cápsulas de 200 mg, producida en el Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos. La dosis de esta se estableció según peso corporal, 1 000 mg al día para los pacientes con peso menor de 75 Kg y 1 200 mg para aquellos con peso mayor o igual a 75 kg, por vía oral y con una frecuencia de tres veces al día. El tratamiento fue indicado durante 48 semanas en régimen ambulatorio y el seguimiento de los pacientes se extendió 24 semanas posteriores a la conclusión del mismo, con el objetivo de evaluar las respuestas bioquímica y virológica sostenidas. Al no contar con la determinación del genotipo ni carga viral, el tiempo de tratamiento fue el mismo para todos los pacientes, a diferencia de los protocolos aplicados en la mayoría de las regiones que establecen las llamadas paradas del mismo cuando no se obtiene la esperada respuesta virológica a las 24 semanas de tratamiento o por el contrario concluyen el tratamiento cuando se ha negativizado la viremia al término de la semana 24 en los infectados con genotipos 2 y 3.

Las consultas tuvieron una periodicidad mensual durante el período de tratamiento y posteriormente bimensual, hasta el término de la semana 72, evaluándose en cada ocasión la evolución clínica de los pacientes, el comportamiento hematológico y bioquímico (enzimas hepáticas: alanina amino transferasa (ALAT) y aspartato amino transferasa (ASAT)), así como la presentación, clasificación y conducta ante efectos adversos durante el tratamiento.

Los complementarios hematológicos y bioquímicos fueron realizados en el laboratorio clínico del hospital, empleando el complejo hematológico automatizado Mindray BC-3200 y el analizador bioquímico automatizado Hitachi, respectivamente. Para la determinación del Anti-HCV se utilizó la técnica Ultra Micro Elisa System (UMELISA-HCV) de tercera generación, producido por el Centro de Inmunoensayo y se procesó en el Sistema Ultra Micro Analítico (SUMA), del Centro Provincial de Higiene, Microbiología y Epidemiología. El ARN viral se determinó por técnica de reacción en cadena de polimerasa (PCR) en el Laboratorio Nacional de Hepatitis del Instituto Pedro Kourí, mediante la técnica Ultra Micro Elisa System (UMELISA-HCV), del Centro de Inmunoensayo. Este solo pudo realizarse al inicio (para el diagnóstico de los casos), al final del tratamiento y seis meses después de concluido el mismo.

Se analizaron las siguientes variables: sexo, grupo étnico, tipo de paciente (virgen o en retratamiento), forma clínica de presentación, efectos adversos clínicos y hematológicos, conducta a seguir ante estos, así como la respuesta bioquímica y virológica al final del tratamiento y sostenida.

Se consideraron pacientes vírgenes a tratamiento aquellos que no habían recibido previamente ninguno de los esquemas de tratamiento establecidos y en

retratamiento quienes no habían logrado negativizar la viremia con tratamientos previos y comenzaron este nuevo esquema.

Los efectos adversos registrados fueron divididos en clínicos y hematológicos y clasificados de acuerdo al grado de intensidad en leves, moderados y severos, según lo establecido en la Regulación No. 45-2007.⁽¹⁵⁾ Se consideraron como leves aquellos que no requirieron modificación de las dosis de los fármacos empleados ni otro tipo de tratamiento para su desaparición; moderados, aquellos que con reducción de las dosis de los medicamentos empleados y tratamiento específico pudieron ser erradicados; y graves, los que por ser responsables de muerte, hospitalización, inhabilidad o incapacidad permanente, peligro para la vida del paciente y riesgo significativo, contraindicaciones o precauciones, requirieron suspensión definitiva del mismo y tratamiento inmediato.

Los eventos adversos hematológicos fueron clasificados en: leves (hemoglobina(Hb) 100-110 g/L, leucocitos 3,0-5,0 X 10⁹/L y plaquetas 90-150X 10⁹/L); moderados: (Hb 85-100 g/L, leucocitos 2,0-3,0 X 10⁹/L y plaquetas 50-90 X 10⁹/L); y severos: (Hb menor de 85g/L, leucocitos menores que 2,0X 10⁹/L y plaquetas menores que 50 X 10⁹/L).

La evaluación bioquímica se clasificó al finalizar el tratamiento en: *no respondedor*, cuando los valores de las enzimas hepáticas se elevaron más respecto al valor inicial o cuando no disminuyeron respecto al nivel alterado inicialmente; *respondedor*, cuando los valores de las enzimas hepáticas se normalizaron; y *respondedor parcial*, si los valores de las enzimas hepáticas descendieron respecto al valor inicial sin llegar a cifras normales. Al finalizar el seguimiento (seis meses postratamiento) se consideró la *respuesta sostenida*, cuando persistió la normalización de las cifras de las enzimas hepáticas, y *la recaída*, cuando aumentó la cifra de las enzimas hepáticas por encima de los valores de referencia al menos en una ocasión después de haberse normalizado al finalizar tratamiento.

La respuesta virológica la obtuvieron aquellos pacientes que lograron negativizar la viremia (PCR-HVC no detectable) al concluir el tratamiento y sostenida la no detección del ARN viral 24 semanas después de finalizado el mismo.

La información requerida para la investigación fue extraída de la historia clínica individual e ingresada en una base de datos diseñada para este fin. Se procesó en el paquete automatizado Excel de Microsoft 2007 y se expuso en tablas simples y de doble entrada en los cuales se presentaron las distribuciones de frecuencias y los por cientos de las variables estudiadas. Para la variable cuantitativa edad se aplicó la media aritmética y desviación estándar.

RESULTADOS

Como se muestra en la tabla 1 se incluyeron en el estudio un total de 19 pacientes, del ellos el 57,9 % correspondió al del sexo femenino, con una relación femenino/masculino de 1,4:1. La edad promedio del grupo fue de 41,3 ± 9,2 años con un rango etareo entre los 25 y 67 años de edad, la mayor frecuencia de casos se registró en el intervalo de 25-44 años (73,7 %). Predominaron los pacientes vírgenes de tratamiento (73,7 %) y con forma clínica de presentación asintomática (68,4 %).

Tabla 1. Características clínicas-demográficas de los pacientes (N=19)

Características clínicas-demográficas	Frecuencia	%
Sexo		
Femenino	11	57,9
Masculino	8	42,1
Grupo etáreo (años)		
25-44	14	73,7
45-64	4	21
65 y más	1	5,3
Tipo de paciente		
Virgen de tratamiento	14	73,7
En retratamiento	5	26,3
Forma clínica de presentación		
-Asintomática	13	68,4
-Dolor en hipocondrio derecho	4	21
-Signos y síntomas de insuficiencia hepática y/o hipertensión portal	2	10,6

Fuente: historia clínica.

Se registraron un total de 121 eventos adversos clínicos, 24 diferentes. Los 10 más frecuentes se registran en la tabla 2 y el resto quedaron incluidos en la categoría de otros. Todos los pacientes evidenciaron al menos un evento clínico y estos fueron clasificados como leves. La astenia, las mialgias y las artralgias fueron los más representativos.

Tabla 2. Eventos adversos clínicos al tratamiento (N=121)

Eventos clínicos	Frecuencia	%
Astenia	16	13,2
Mialgias	14	11,6
Artralgias	13	10,7
Fiebre/febrícula	9	7,4
Escalofríos	9	7,4
Anorexia	8	6,7
Ardor en el sitio de inyección	7	5,8
Náuseas	7	5,8
Pérdida de peso	7	5,8
Insomnio	5	4,1
Otros	26	21,5
Total	121	100

Fuente: historias clínicas.

En la tabla 3 se describen los eventos adversos hematológicos. En total se reportaron 27. De ellos, 19 fueron clasificados como leves, 8 moderados y ninguno como severo; la leucopenia fue el más representativo (44,5 %).

Tabla 3. Eventos adversos hematológicos al tratamiento (N=27)

Eventos adversos	Clasificación					
	Leve		Moderado		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Hematológicos						
Leucopenia	7	26	5	18,5	12	44,5
Anemia	6	22,2	3	11,1	9	33,3
Trombocitopenia	6	22,2	-	-	6	22,2
Total	19	70,4	8	29,6	27	100

Fuente: historias clínicas.

Con respecto a la conducta seguida ante los eventos adversos, pudo apreciarse, según lo reflejado en la tabla 4, que el mayor por ciento (98,0 %) de estos no requirió variaciones del tratamiento antiviral. En el 2 % restante fue necesaria la reducción temporal de la dosis del antiviral; no se produjo suspensión temporal ni definitiva del tratamiento en ningún paciente.

Tabla 4. Conducta seguida ante eventos adversos al tratamiento (N=148)

Conducta seguida	Eventos adversos					
	Clínicos		Hematológicos		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
No modificación de dosis						
de los antivirales con o sin	121	81,8	24	16,2	145	98,0
tratamiento del evento adverso						
Tratamiento del evento adverso con	-	-	3	2,0	3	2,0
reducción de dosis antivirales						
Total	121	81,8	27	18,2	148	100

Fuente: historias clínicas.

Al finalizar las 48 semanas de tratamiento, el 89,4 % de los pacientes evidenciaron respuesta bioquímica a este. De ellos, dos casos tuvieron recaída a los seis meses después de concluido la terapia, en tanto 15 mantuvieron dicha respuesta al término de la semana 72, tal y como se observa en la tabla 5.

Tabla 5. Respuesta bioquímica al tratamiento (N=19)

Respuesta Bioquímica	Tipo de paciente					
	Vírgenes		En retratamiento		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Al finalizar tratamiento						
Respondedores	13	68,4	4	21,0	17	89,4
No respondedores	-	-	1	5,3	1	5,3
Respondedores parciales	1	5,3	-	-	1	5,3
6 meses postratamiento						
Respuesta sostenida	13	68,4	2	10,5	15	78,9
No respondedores	-	-	1	5,3	1	5,3
Respondedores parciales	1	5,3	-	-	1	5,3
Recaída	-	-	2	10,5	2	10,5

Fuente: historias clínicas.

Se logró la respuesta virológica al finalizar el tratamiento en 15 de los 19 pacientes incluidos en el estudio (78,9 %). De ellos, 13 vírgenes de tratamiento y 2 del grupo de retratamiento. La respuesta virológica sostenida se estableció para 13 pacientes (68,4 %), todos vírgenes de tratamiento, como se expone en la tabla 6.

Tabla 6. Respuesta virológica al tratamiento (N=19)

Respuesta virológica	Tipo de paciente					
	Vírgenes		En retratamiento		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Al finalizar tratamiento						
Respondedores	3	68,4	2	10,5	15	78,9
No respondedores	1	5,3	3	15,8	4	21,1
6 meses postratamiento						
Respuesta sostenida(RVS)	13	68,4	-	-	13	68,4
No respondedores	1	5,3	3	15,8	4	21,1
No RVS	-	-	2	10,5	2	10,5

Fuente: historia clínica.

DISCUSIÓN

Según investigaciones actuales, la hepatitis crónica por virus C puede presentarse indistintamente en uno y otro sexo. La mayoría de los trabajos revisados reportan diferencias poco significativas entre ellos, tal y como se apreció en el presente estudio, en el cual hubo un discreto predominio del sexo femenino, coincidiendo con lo reportado por Hernández Ojeda y col. en su estudio publicado en el 2011.⁽¹⁾ Otros autores, sin embargo, señalan una mayor incidencia en el sexo masculino, con una proporción de 2/1 entre hombre /mujer.^(11,13) Con respecto a la edad los

resultados de esta serie, coincidieron con lo expuesto en trabajos publicados como el Corrales en el 2011⁽³⁾ y Pérez Mota en el 2006,⁽⁴⁾ quienes obtuvieron una mayor incidencia de casos con edades entre los 25 y 45 años. Según reportes actuales, se estima que para los próximos años se incremente el número de casos en edades más tempranas.^(1,7,16) Aún las diferencias que puedan existir cuando se realiza el análisis de estas dos variables demográficas, los expertos del tema defienden el criterio de que son los mayores riesgos de exposición al agente los que determinan esta enfermedad, independientemente del sexo y la edad que tengan, de manera que cualquier persona que se ponga en contacto con el virus, puede adquirirlo y desarrollar posteriormente la misma.^(1,4,16,17)

El esquema terapéutico de interferón pegilado y ribavirina puede ser empleado tanto en pacientes vírgenes de tratamiento antiviral como en aquellos que no han logrado negativizar la viremia con terapias previas, tal y como se diseñó en esta investigación. Si bien en la actualidad la mayoría de los países que tienen incluidos en sus protocolos el interferón pegilado, destacan que los pacientes vírgenes de tratamiento son habitualmente mejores respondedores, lo cierto es que esta opción constituye, sin duda alguna, una esperanza para quienes han fracasado con el uso de otros interferones, si se tiene en cuenta que se trata de un medicamento mucho más eficaz y mejor tolerado.^(6,10,14,16,18)

El estudio de la historia natural de la infección por el virus C no ha sido fácil, pues en la mayoría de los casos es imposible identificar el inicio de la enfermedad. Esto se debe a que la misma transcurre de modo inaparente o con muy escasa expresividad clínica, por lo que casi siempre es descubierta al realizar estudios serológicos. La mayoría de los trabajos publicados señalan a la forma clínica asintomática como la más frecuente, coincidiendo el presente estudio con dicha afirmación. Según lo revisado en la bibliografía, más del 80 % de los infectados desarrollan una enfermedad crónica silente de lenta progresión que puede, desafortunadamente, detectarse en estadios muy avanzados con lesiones hepáticas irreversibles, momento en el cual son mínimas las posibilidades de respuesta terapéutica, requiriendo la mayoría de las veces de un trasplante hepático.^(1,3,9,16,19)

Es innegable que la combinación del interferón y ribavirina producen una variedad significativa de eventos adversos clínicos y hematológicos, y así lo indican investigaciones nacionales e internacionales publicadas en los últimos años. La frecuencia de aparición de los mismos se señala en más del 50 % de los pacientes sometidos a esta terapia, los cuales pueden tener diferentes grados de intensidad.^(6,8,18,20)

Los eventos clínicos más frecuentes reportados en el presente estudio coincidieron con los expuestos en la literatura revisada como los publicados por Hoofnagle⁽⁹⁾ y Hernández.⁽¹⁶⁾ Otros autores como Chuang⁽¹²⁾ y Dorta⁽²⁰⁾ incluyen la astenia, mialgias, artralgias, escalofríos y la fiebre en el llamado síndrome pseudogripal, y señalan precisamente a este como el más frecuente dentro de sus efectos adversos clínicos, registrándose entre el 30 al 50 % de los casos, este último agregó que estos suelen aparecer con mayor frecuencia luego de la aplicación de la dosis de interferón y en las etapas iniciales del tratamiento. De forma progresiva existe una adaptación del organismo, por lo que la gran mayoría dejan de referirlos entre la tercera y cuarta semana.⁽²⁰⁾ Con respecto a los efectos indeseables digestivos (anorexia, náuseas), su frecuencia fue inferior si la comparamos con trabajos publicados por Pizarro y Hernández en el 2011 y 2010, respectivamente.^(13,16) Con respecto al ardor en el sitio de inyección, las cifras coincidieron con otros estudios revisados.^(12,18) En la esfera neuropsíquica, la irritabilidad, el insomnio y, sobre todo, la depresión, son señaladas con relativa frecuencia.⁽²¹⁾ En este trabajo solo se hizo referencia al insomnio, ya que el resto tuvo una mínima representación, por lo

que quedaron incluidos en la categoría de otros. En todos los casos pudieron controlarse con terapia psicológica de apoyo y/o tratamiento sintomático.

Las alteraciones hematológicas que aparecen en el curso del tratamiento pueden repercutir desfavorablemente en el cumplimiento del mismo.⁽²⁰⁾ Publicaciones recientes destacan que entre el 1,8 y el 3 % de los casos estas pueden ser graves, obligando a abandonar el tratamiento antiviral, aun después de la reducción de las dosis de los mismos.^(16,22) Como se conoce, el interferón posee un efecto mielosupresor interfiriendo en la hematopoyesis, mientras que la ribavirina ejerce su acción de manera directa sobre la membrana eritrocitaria ocasionando hemólisis reversible.^(2,10,20) Aunque la mayoría de las publicaciones internacionales reportan la anemia como el efecto adverso hematológico más frecuente en los pacientes sometidos a tratamiento, con más de un 60 % de frecuencia,^(10,23) en esta serie la leucopenia resultó el más significativo. Según estudios recientes se plantea que la leucopenia, y dentro de esta la neutropenia, durante la administración del tratamiento acontece entre el 5-10 % de los casos para los tratados con interferón estándar y entre el 3-9 % de los tratados con pegilado.^(10,20) En esta investigación, el número de pacientes con leucopenia superó las cifras reportadas, resultado similar a este obtuvieron Dorta y col.⁽²⁰⁾ en su estudio con la aplicación de interferón estándar. Para muchos expertos, la leucopenia es un efecto adverso a considerar, derivado de la combinación farmacológica, aunque otros plantean que ambos la pueden originar por separado y son motivo frecuente de reducción de las dosis de antivirales.^(12,23) El número de pacientes afectados con anemia fue ligeramente inferior a los señalados en reportes internacionales como los de Pizarro y Hernández, quienes obtuvieron una incidencia de este efecto de 52,4 y 51,8 % respectivamente.^(13,16) Según lo consultado en la bibliografía, las cifras de hemoglobina habitualmente descienden más bruscamente en las primeras cuatro a seis semanas y en el mayor por ciento de los casos afectados, aún sin llegar a los valores iniciales, tiende a estabilizarse hasta el final de la terapia.^(16,17) Si se comparan los resultados de esta serie con otros estudios en cuanto al comportamiento de la trombocitopenia, estos también resultaron discretamente inferiores, a pesar de que muchos reportes actuales señalan que los pacientes tratados con interferón pegilado tienen un efecto mielosupresor de mayor intensidad y duración que los tratados con estándar, con una frecuencia de trombocitopenia superior al 40 %.^(2,17) En todos los casos de este estudio se produjo recuperación completa de los parámetros hematológicos en las semanas posteriores a la conclusión del tratamiento, coincidiendo con lo que expone la literatura consultada.^(18,21)

Si se analiza la conducta seguida ante los eventos adversos presentados durante la aplicación de la terapia combinada, cabe destacar que no produjeron interrupciones, salidas temporales ni definitivas del tratamiento en ningún caso, como sucedió en otros estudios revisados como el de Al Naamani⁽⁷⁾ y Hoofnagle.⁽⁹⁾ Este último autor señaló que los frecuentes efectos indeseables favorecen a las salidas temporales o definitivas del tratamiento, y, por consiguiente, la no obtención en estos casos de la respuesta deseada.⁽⁹⁾

Se ha postulado, según estudios actuales, que el haber consumido, al menos, el 80 % de las dosis recomendada durante, al menos, el 80 % del tiempo recomendado, incrementa las posibilidades de respuesta frente a los pacientes menos cumplidores, por lo que la mayoría de los investigadores consideran de gran valor estratégico profundizar en el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno de los eventos adversos, pues de ello dependerá en gran medida la calidad de vida de los pacientes y el éxito en la atención integral que se les brinde en nuestras consultas.^(2,16)

Al comparar los resultados obtenidos en este estudio con los reportados en la literatura en cuanto a respuesta bioquímica se refiere, pudo apreciarse por cientos discretamente superiores en las cifras reportadas, tanto al final del tratamiento como seis meses después del mismo. López Alonso,⁽²³⁾ publicó en 2008 un estudio aleatorizado donde obtuvo normalización de las enzimas hepáticas en el 65 %; resultados similares al presente trabajo se obtuvieron en una investigación realizada por Hoofnagle en el 2006, cuya respuesta bioquímica al final de tratamiento la alcanzaron el 86,1 % de los pacientes, de cuales solo el 50,8 % continuaron con igual condición de manera sostenida.⁽⁹⁾ Otros reportes en Latinoamérica, como el publicado por Pizarro y Hernández, señalan respuestas bioquímicas con la aplicación de interferón pegilado en el 76,4 y 80,6 % de los casos al finalizar el tratamiento y a 70,4 y 75,3 % al término de la semana 72, aunque en muestras mayores.^(13,16) Si bien se conoce que la respuesta bioquímica no es el marcador ideal para determinar eficacia terapéutica, y sus resultados no siempre se correlacionan con la negativización de la viremia, es un indicador, a juicio de la mayoría de hepatólogos, a tener en cuenta y al alcance de todos.^(6,18,24)

De forma general, el consenso terapéutico internacional reconoce que la asociación entre ambos medicamentos produce una respuesta virológica sostenida en aproximadamente el 50 % de los enfermos infectados por el genotipo 1 (75 % de los infectados), resultados que al superar la tasa de respuesta con respecto al interferón estándar, colocan al pegilado en la opción terapéutica más recomendada.^(5,6,10,24)

En un trabajo publicado en 2013 por Al Naamani, la tasa global de RSV fue del 40 % entre los pacientes tratados con peg-interferón $\alpha 2a$ más ribavirina frente al 12 % entre aquellos que recibieron interferón- $\alpha 2a$ más ribavirina, consiguiéndose solo en el 29 % de los infectados con genotipo 1 en comparación con el 73 % de los sujetos con un genotipo distinto de 1.⁽⁷⁾ Pizarro señaló en su estudio una RVS global de interferón pegilado asociado a ribavirina del 56 %.⁽¹³⁾ El estudio de Chuang publicado en el 2013, mostró una eficacia global para los pacientes que recibieron pegilado y ribavirina de un 56 %, cifras que solo pueden alcanzarse si se trata de tratamientos protocolizados que seleccionan a candidatos óptimos altamente motivados y comprometidos, agregó este autor.⁽¹²⁾ Si comparamos los resultados del presente trabajo con lo reportado en la literatura, estos fueron superiores, sin embargo ha de considerarse que en esta serie el universo de estudio fue muy pequeño, se incluyeron más pacientes vírgenes de tratamiento que no respondedores a terapias previas, la edad media fue menor de 45 años, el porcentaje de mujeres fue mayor, factores que a consideración de los autores influyeron en los resultados ya que de por sí pueden favorecer a una mejor respuesta al tratamiento. A esto deben agregarse las principales limitaciones del estudio, dadas, como se explicó anteriormente, por la no determinación del genotipo ni carga viral, de manera que no pudo conocerse si se incluyeron pacientes con genotipos diferentes al 1 y con cargas virales iniciales bajas, quienes tienen mayores posibilidades de obtener una RVS. El hecho de que los pacientes pudieron llegar al término del tiempo reglamentado de tratamiento, sin salidas ni interrupciones temporales ni definitivas del mismo, también pudo repercutir positivamente en los resultados finales de la RVS alcanzada, ya que como se señala en la literatura la adherencia al tratamiento es un factor primordial para alcanzar mejores tasas de respuesta a este.^(2,13,18)

Si bien no deben hacerse conclusiones definitivas sobre la efectividad de esta novedosa combinación terapéutica, debido al poco tiempo que llevan aplicándola los servicios de hepatología de Cuba y, por ende, las escasas publicaciones nacionales sobre el tema, por los resultados obtenidos en este trabajo, los autores del mismo consideran que se trata de una alternativa terapéutica segura, tolerada y con buena adherencia, con tasas de RVS aceptables, que promete ser una mejor opción para

los pacientes que padecen esta enfermedad. Aún todos los recursos diagnósticos y terapéuticos que se dispongan para ella, en los que actualmente el país y la provincia continúan trabajando, sigue siendo la prevención, a través de la vigilancia sistemática de los grupos de riesgo y el estricto cumplimiento de las normas de bioseguridad, la clave para alcanzar el éxito.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Hernández-Ojeda O, Osorio-Pagola M, Martínez-Martínez O, Monzón-Vega D, Vega-Galindo M. Evolución bioquímica y respuesta histológica de pacientes con hepatitis C bajo tratamiento antiviral. Medisur [Internet]. 2011 [citado 10 Mar 2014];9(3):[aprox. 5 pantallas]. Disponible en: <http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/1500/7317>
- 2- Sánchez Rodríguez YA, Arús Soler E, López Saura P, Nodarse Cuní H. Seguridad de la terapia de interferón alfa 2b recombinante más ribavirina en la hepatitis crónica C. Rev Cubana Farm [Internet]. 2011 [citado 23 Dic 2013];45(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152011000100004&lng=es
- 3- Corrales Alonso S, Celestrín Tápanes H, Alfonso de León AG, Misiara Álvarez AE, Hernández Hernández R. Caracterización de pacientes con hepatitis crónica C en el Servicio de Gastroenterología. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico José R. López Tabrane. 2008-2010. Rev Méd Electrón [Internet]. 2011 Sep-Oct [citado 20 Feb 2013];33(5). Disponible en: <http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202011/vol5%202011/tema01.htm>
- 4- Pérez Mota A, Blanco Coronado MA, Graus Morales J et al. Hepatitis crónica por virus C: Datos epidemiológicos y de eficacia terapéutica en 255 casos. An Med Inter [Internet]. 2006 [citado 4 Dic 2013];23(6). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992006000600002&lng=es
- 5- Sánchez Rodríguez YA, Arús Soler E. Evolución histórica de las terapias antivirales en hepatitis crónica C. Rev Cubana Med [Internet]. 2010 Mar [citado 4 Ene 2014];49(1):65-77. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232010000100005&lng=es
- 6- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. J Hepatol. 2011;55:245-64. Citado en PubMed; PMID: 21371579.
- 7- Al Naamani K, Al Sinani S, Deschênes M. Epidemiology and treatment of hepatitis C genotypes 5 and 6. Can J Gastroenterol. 2013 Jan;27(1):8-12. Citado en PubMed; PMID: 23378985.
- 8- Gordon CE, Balk EM, Becker BN, Crooks PA, Jaber BL, Johnson CA, et al. S1. KDOQI US Commentary on the KDIGO Clinical Practice Guideline for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in CKD. AJKD [Internet]. 2008 Nov [citado 12 Ene 2013];52(5):811-1125. Disponible en: https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/pdf/ajkd_kdoqi_commentary.pdf

- 9- Hoofnagle JH, Seeff LB. Peginterferon and ribavirin for chronic hepatitis C. *N Engl J Med*. 2006;355(23):2444-5. Citado en PubMed; PMID: 17151366.
- 10- Rosen HR. Clinical practice. Chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2011; 364:2429-38. Citado en PubMed; PMID: 21696309.
- 11- Poordad F, McCone JJr, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS et al. Boceprevir for untrated chronic HVC genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011;364(13):1195-1206. Citado en PubMed; PMID: 21449783.
- 12- Chuang WL, Yu ML. Host factors determining the efficacy of hepatitis C treatment. *J Gastroenterol*. 2013 Jan;48(1):22-30. Citado en PubMed; PMID: 23104468.
- 13- Pizarro C, Venegas M. Resultados del tratamiento con peginterferón alfa-2a y ribavirina en pacientes con hepatitis crónica C. *Rev Méd Chile [Internet]*. 2011 Jun [citado 26 Sep 2013];139(6):704-9. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872011000600002&lng=es
- 14- Durant K. Interferón pegilado, de la nanomedicina a la salud: Alternativa terapéutica disponible para la población cubana con Hepatitis C crónica [Internet]. *Trabajadores*. Martes 12 Jun 2012; Biotecnología [citado 10 Mar 2014]. Disponible en: <http://archivo.trabajadores.cu/news/20120615/2510203-interferon-pegilado-de-la-nanomedicina-la-salud>
- 15- Regulación No. 45-2007. Requerimientos para la notificación y el reporte de eventos adversos graves e inesperados en los ensayos clínicos autorizados [Internet]. La Habana: CECMED; 2007 [citado 10 Mar 2014]. Disponible en: http://www.cecmmed.sld.cu/Docs/RegFarm/DRA/EvalDC/Reg/Reg_45-07.pdf
- 16- Hernández N, Mescia G, Pollio C, Robaina G, Quintana L, Bianchi C. Efectividad del interferón pegilado alfa 2a más ribavirina para la hepatitis crónica C en la práctica. *Acta Gastroenterol Latinoam [Internet]*. 2010 [citado 10 Mar 2014];40(2):117-21. Disponible en: http://www.actagastro.org/actas/2010/n2/40_2_2010_8.pdf
- 17- Kim MN, Kim BK, Han KH. Hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C virus infection in the Asia-Pacific region. *J Gastroenterol*. 2013 Jun;48(6):681-8. Citado en PubMed; PMID: 23463401.
- 18- Mazana JS. El interferón en el tratamiento de la hepatitis C crónica. *Inmunología básica e inmunopatología del hígado. Rev Esp Sanid Penit [Internet]*. 2013 [citado 20 Feb 2014];13(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4321/S1575-06202013000100004>
- 19- Aruz E. Historia natural de la infección por el virus de la hepatitis C. En: *Sociedad Cubana de Hepatología. Hepatología 2006*. La Habana: Editorial CIMEQ; 2006. p. 15-28.
- 20- Dorta Guridi Z, Castellanos Fernández M, Nodarse Cuní H, Arús Soler E, Pérez Triana F, González Fabián L. Tolerancia del tratamiento con interferón estándar y ribavirina en pacientes cirróticos por virus de la hepatitis C. *Rev Cubana Med [Internet]*. 2010 [citado 2 Dic 2013];49(2). Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232010000200001&lng=es

21- Martín-Santos R, Díez-Quevedo C, Castellví P, Navinés R, Miquel M, Masnou H, et al. *De Novo Depression and Anxiety Disorders and Influence on Adherence During Peginterferon-Alpha-2a and Ribavirin Treatment in Patients With Hepatitis C*. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2008 [citado 4 Mayo 2013];27(3):257-65. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2036.2007.03568.x/full>

22- De Juan J, Faraco I, Saiz de la Hoya P, Marco A, Yllobre C, Da Silva A. Causas de no inicios al tratamiento de la hepatitis C en el medio penitenciario: subanálisis del estudio Epiband. *Rev Esp Sanid Penit* [Internet]. 2011 [citado 4 May 2013];13:44-51. Disponible en: http://scielo.isciii.es/pdf/sanipe/v13n2/03_original2.pdf

23- López-Alonso G, Ágreda M, Devesa MJ, Cuenca F, Suárez A, Ortega L, et al. Resultados del tratamiento de la hepatitis crónica por VHC genotipo 4: Un análisis comparativo con el genotipo 1. *Rev Esp Enferm Dig* [Internet]. 2008 [citado 14 Ene 2013];100(4). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082008000400003&lng=es&nrm=iso&tlng=es

24- Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. American Association for Study of Liver Diseases. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2011;54:1433-44. Citado en PubMed; PMID: 21898493.

Recibido: 23 de marzo de 2014.

Aprobado: 27 de abril de 2014.

Sahilí Corrales Alonso. Hospital Clínico Quirúrgico Universitario Comandante Faustino Pérez Hernández. Carretera Central Km 101. Matanzas, Cuba. Correo electrónico: sahili.mtz@infomed.sld.cu

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Corrales Alonso S, Ramos Pachón CM, Celestrín Tápanes H, Morales Díaz M, Abreu Jarrín M, Bayoll Escalona A. Tratamiento de la hepatitis crónica por virus C con interferón pegilado cubano y ribavirina. *Rev Méd Electrón* [Internet]. 2014 May-Jun [citado: fecha de acceso];36(3). Disponible en: <http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202014/vol3%202014/tema06.htm>