

Hepatitis C aguda: respuesta al tratamiento combinado con interferón alfa más ribavirina

R. Vega Palomares^a, R. Planas Vilà^b, R. Durández Lazaro^b y S. Fábregas Puigtió^a

^aUnidad de Digestivo. Departamento de Medicina Interna. Hospital Comarcal de Figueres. España.

^bServicio de Digestivo. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. España.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La hepatitis C es una de las causas más frecuentes de enfermedad hepática crónica en nuestro medio. La mayoría de los pacientes que presentan una infección aguda por el virus de la hepatitis C (VHC) desarrollan hepatitis crónica, y sólo entre un 15 y un 30% se resuelven espontáneamente.

PACIENTES Y MÉTODO: Se analizaron de forma retrospectiva las características clínicas, biológicas y virales, así como la tolerancia al tratamiento y el grado de respuesta sostenida, en 9 pacientes con hepatitis C aguda tratados con terapia combinada con interferón alfa más ribavirina durante 12-48 semanas.

RESULTADOS: La media de alaninaminotransferasa (ALT) y bilirrubina total de los pacientes en el momento del diagnóstico fue de 1,469 U/l y 5,5 mg/dl, respectivamente. Todos los pacientes, excepto uno, estaban infectados por el genotipo 1b y presentaban una carga viral media de 634,924 U/ml. Al final del seguimiento, en 7 pacientes (77,7%) los valores de ARN-VHC fueron indetectables y los valores de ALT normales. La terapia fue bien tolerada excepto en 2 pacientes, uno de los cuales presentó un síndrome depresivo leve que fue controlado con medicación, y el otro una tiroiditis que obligó a la interrupción del tratamiento a las 12 semanas.

CONCLUSIONES: A pesar de ser una serie reducida de pacientes, el tratamiento combinado con interferón alfa más ribavirina parece conseguir una tasa de respuesta sostenida elevada, con una buena tolerancia y escasos efectos secundarios.

ACUTE HEPATITIS C: RESPONSE TO TREATMENT WITH INTERFERON-ALPHA PLUS RIBAVIRIN

INTRODUCTION: Hepatitis C virus (HCV) is one of the most frequent causes of chronic liver disease in our environment.

Correspondencia: Dr. R. Planas Vilà.
Servicio de Digestivo.
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.
Ctra. del Canyet, s/n. 08916 Badalona.
Correo electrónico: rplanas@ns.hugtip.scs.es

Recibido el 31-1-2002; aceptado para su publicación el 8-5-2002.

Most patients who present acute HCV infection develop chronic hepatitis, and only between 15 and 30% resolve spontaneously.

PATIENTS AND METHOD: The clinical, biological and viral characteristics, as well as tolerance to treatment and level of response were retrospectively analyzed in nine patients with acute hepatitis C who underwent treatment with interferon-alpha plus ribavirin for 12 to 48 weeks.

RESULTS: The mean alanine-aminotransferase (ALT) and total bilirubin concentrations of patients at diagnosis was 1,469 U/l and 5.5 mg/dl, respectively. All the patients except one were infected with genotype 1b and presented a mean viral load of 634,924 U/ml. At the end of follow-up, in seven patients (77.7%) HCV-RNA levels were undetectable and ALT levels were normal. The therapy was well tolerated except in two patients: one presented a mild depressive syndrome that was controlled with drugs and the other presented thyroiditis, which led to treatment withdrawal at 12 weeks.

CONCLUSIONS: Despite the small number of patients, interferon alpha plus ribavirin seems to achieve a high, sustained response. The treatment was well tolerated and there were few adverse effects.

INTRODUCCIÓN

La hepatitis C es una de las causas más frecuentes de enfermedad hepática crónica en nuestro medio. Se calcula que aproximadamente unos 5 millones de personas pueden estar infectadas en la Unión Europea¹ y es una de las indicaciones más comunes de trasplante hepático². Aunque el cribado de los productos sanguíneos para el virus de la hepatitis C (VHC) ha eliminado prácticamente la hepatitis C postransfusional, el VHC sigue siendo responsable de aproximadamente el 20% de las hepatitis virales agudas. La infección aguda por el VHC cursa habitualmente de forma asintomática, por lo que su diagnóstico resulta poco frecuente en un servicio de gastroenterología. Aunque la historia natural de esta entidad es poco conocida, se ha observado que sólo el 15-30% de los pa-

TABLA I. Características epidemiológicas, clínicas y virales de los pacientes

Paciente	Edad (años)	Género	Clínica	Genotipo	ARN del VHC (U/ml)	ALT basales (U/ml)	Bilirrubina total basal (mg/dl)
1	46	V	HA icterica	1b	508.766	2.570	14,7
2	47	V	HA icterica	1b	703.351	1.284	7,9
3	62	V	HA icterica	1b	857.377	3.720	29,3
4	32	M	HA anictérica	1b	740.000	560	1,1
5	46	M	HA icterica	3	450.000	420	5,4
6	29	M	HA icterica	1b	3.830	1.949	7,7
7	35	V	HA anictérica	1b	811.000	689	2,1
8	56	M	HA anictérica	1b	840.000	341	1,3
9	54	V	HA icterica	1b	800.000	1.690	11,2

HA: hepatitis aguda; ALT: alaninaminotransferasa.

cientes que sufren hepatitis C aguda serán capaces de eliminar el virus espontáneamente³, el resto desarrollará hepatitis crónica, y un 20% de éstos presentará cirrosis hepática⁴⁻⁶.

Mientras que en la bibliografía existen numerosos estudios aleatorizados y controlados sobre el tratamiento de los pacientes con hepatitis C crónica^{7,8}, la mayoría de los que han valorado si el tratamiento antiviral con interferón (IF) alfa en la fase aguda de la infección por el VHC puede evitar el desarrollo de la afección crónica⁹⁻¹⁴ han estudiado un número reducido de pacientes con diferentes criterios de inclusión, distintas pautas terapéuticas y, en algunos casos, ausencia de grupos control, lo que impide establecer recomendaciones terapéuticas precisas. Recientemente se ha publicado un estudio prospectivo que ha valorado la eficacia del tratamiento antiviral con IFN en un número importante de pacientes, consiguiendo una tasa de respuesta persistente del 98%, entendida como la ausencia de concentraciones de ARN del VHC detectables y valores normales de alaninaminotransferasas (ALT) después de 24 semanas de haber finalizado el tratamiento¹⁵. No existe aún ningún estudio publicado que haya valorado la eficacia del tratamiento combinado con IFN y ribavirina (RBV) en la hepatitis C aguda.

En el presente trabajo presentamos las características clínicas, biológicas y virales, así como de la tolerancia y respuesta al tratamiento, en una serie de 9 casos diagnosticados de hepatitis C aguda que fueron tratados con terapia antiviral combinada con IFN y RBV.

PACIENTES Y MÉTODO

Entre mayo de 1999 y julio de 2000 acudieron a las consultas externas del servicio de aparato digestivo del Hospital Comarcal de Figueras y del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, 9 pacientes afectados de hepatitis aguda por VHC. El principal factor de riesgo para la hepatitis C aguda fue haberse sometido a procedimientos médicos previos en todos los casos.

El diagnóstico se sospechó por la aparición de síntomas como intensa astenia, náuseas, molestias en el hemiabdomen derecho, importante elevación de las transaminasas en la mayoría de los pacientes, y presencia de ictericia en seis de ellos. Para confirmar el diagnóstico de sospecha se realizó la determinación de anticuerpos anti-VHC mediante ELISA de tercera generación, así como la determinación del ARN-VHC cualitativo (Amplicor HCV v2.0 con un límite inferior de detección de 50 U/ml) y cuantitativo (Amplicor HCV Monitor v2.0, cuyo límite inferior de detección es de 600 U/ml) mediante técnicas de PCR; ambas pruebas resultaron positivas en todos los casos.

Dado que ninguno de los pacientes presentaba contraindicaciones para el tratamiento antiviral combinado con IFN y RBV, se decidió iniciar la terapia una vez confirmado el diagnóstico.

La respuesta se consideró persistente si la ALT era normal y el ARN-VHC cualitativo negativo a los 6 meses de haber finalizado el tratamiento.

RESULTADOS

De los 9 pacientes tratados, cinco eran varones y cuatro mujeres. La edad media fue de 45 ± 11 años (rango, 29-62 años). Un total de 6 casos (66%) presentaron hepatitis aguda icterica en el momento del diagnóstico, con una media de bilirrubina total de $12,7 \pm 8$ mg/dl (rango, 5,4-29,3 mg/dl) y los 3 casos restantes presentaron, como manifestaciones clínicas más destacadas, astenia, anorexia, náuseas o molestias en el hemiabdomen superior derecho. Todos los pacientes presentaron una importante elevación de las transaminasas, con una media de ALT en el momento del diagnóstico de 1.469 ± 1.140 U/l (rango, 341-3.720 U/l) (tabla I).

En cuanto a las características virológicas de la infección, 8 pacientes estaban infectados por el genotipo 1b del VHC y el caso restante por el genotipo 3. Las concentraciones de viremia del VHC, determinadas mediante PCR cuantitativa en el momento del diagnóstico, fueron de 634.924 ± 277.017 U/ml (rango, 3.830-857.377 UI/ml).

Todos los pacientes fueron tratados con IFN alfa subcutáneo a la dosis de 3 MU, 3 veces por semana, asociado a ribavirina oral a la dosis de 800-1.200 mg/día diaria según el peso corporal. La duración del tratamiento fue de 12 a 48 semanas, dependiendo en la mayoría de los casos de la carga viral, el genotipo y los efectos secundarios. En dos de los casos, el facultativo responsable de los pacientes decidió finalizar el tratamiento en la semana 12 al comprobar que el ARN-VHC cualitativo era negativo. La media de tiempo transcurrido entre el momento del diagnóstico y el inicio del tratamiento fue de 64 días (rango, 27-222 días).

Una vez iniciado el tratamiento antiviral, se observó que todos los pacientes excepto uno normalizaron las cifras de ALT en las primeras 4 semanas de tratamiento. Las determinaciones de ARN del VHC fueron negativas en siete de los 9 casos (77%) a los 6 meses de iniciar el tratamiento, y se mantuvieron negativas a los 6 meses de haberlo finalizado, lo que indica una respuesta virológica persistente del 77%.

Los 2 casos que no respondieron adecuadamente al tratamiento (ARN-VHC positivo a los 6 meses de iniciarse el

TABLA II. Descripción de la duración, respuesta sostenida y efectos adversos al tratamiento combinado con interferón alfa más ribavirina

Paciente	Duración tratamiento (semanas)	ALT final seguimiento	ARN-VHC final seguimiento	Efectos adversos
1	12	Normales	Negativo	No
2	12	Normales	Negativo	No
3	24	Normales	Negativo	Síndrome depresivo leve
4	24	Normales	Positivo	No
5	24	Normales	Negativo	No
6	12	Normales	Negativo	Tiroiditis
7	48	Normales	Negativo	No
8	24	72 U/ml	Positivo	No
9	48	Normales	Negativo	No

ALT: alanaminotransferasa.

tratamiento) eran mujeres y presentaban unos valores de bilirrubina total en el momento del diagnóstico de 1,1 y 1,3 mg/dl, respectivamente. En ambos casos, el genotipo responsable de la infección fue el 1b y las concentraciones de viremia en el momento del diagnóstico fueron de 740.000 y 840.000 U/ml, respectivamente.

Todos los pacientes, excepto dos, toleraron perfectamente el tratamiento sin presentar ningún efecto secundario que obligara a reducir o retirar los fármacos utilizados. En un caso, el tratamiento fue retirado a la semana 12 por la detección de una tiroiditis aguda. Los anticuerpos microsomales de dicha paciente antes de iniciar el tratamiento eran negativos. Otro paciente presentó un síndrome depresivo moderado que fue controlado adecuadamente con tratamiento médico, sin necesidad de interrumpir la terapia antiviral. En ambos casos se consiguió una respuesta biológica y virológica persistente (tabla II).

DISCUSIÓN

A pesar de que existe una disminución de detección de nuevos casos, se dispone de datos en la bibliografía que sugieren que es bastante común el antecedente de haberse sometido prácticas médicas invasivas u hospitalización previa en pacientes con infección del VHC sin un claro factor de riesgo de exposición parenteral²⁸. Estos casos de posible transmisión nosocomial son atribuidos normalmente al seguimiento inadecuado, de forma accidental, de las precauciones universales para prevenir la transmisión de infecciones por vía parenteral²⁹.

La baja frecuencia de hepatitis C agudas dificulta el correcto estudio de su historia natural y del manejo terapéutico más adecuado^{2,16,17}. A pesar de ello, teniendo en cuenta que sólo hasta un 15-30% de los pacientes con hepatitis aguda C son capaces de eliminar el virus, parece lógico intentar erradicar el VHC en las fases tempranas de la infección mediante un tratamiento antiviral adecuado. De hecho, en los pacientes con hepatitis C crónica, la repuesta al tratamiento antiviral es mayor en los casos de menor duración de la infección y con una hepatopatía menos avanzada^{7,17,25,26}.

Los resultados del presente estudio confirman la existencia de una mayor repuesta al tratamiento antiviral en los

pacientes con hepatitis C aguda que en los que presentan una hepatitis C crónica. En efecto, la administración combinada de IFN y RBV en la hepatitis aguda consiguió una respuesta biológica y virológica persistente en el 77% de los casos, porcentaje claramente superior al 54-56% que se consigue con el tratamiento considerado óptimo en la hepatitis C crónica (IFN pegilado más RBV durante 48 semanas)^{19,20}. Nuestros resultados son también superiores a los obtenidos en los estudios previos realizados en la hepatitis C aguda que han empleado IFN en monoterapia a las dosis estándar (3 MU, 3 veces por semana, durante 6 o 12 meses), en cuyo caso la repuesta virológica persistente suele ser del 50%^{9,10,12-14,28}, y similares a los conseguidos recientemente en un estudio amplio en el que se ha utilizado terapia de inducción con IFN (5 MU/día durante el primer mes, seguido de 5 MU 3 veces a la semana, hasta completar los 6 meses de tratamiento)¹⁵. Aunque en algunos estudios previos con IFN en monoterapia a las dosis estándar la respuesta virológica persistente parecía ser menor en los pacientes con mayor carga viral basal y en los infectados por el genotipo 1b²¹⁻²⁷, en el presente estudio, al igual que en el recientemente publicado con terapia de inducción con IFN¹⁵, la repuesta virológica persistente fue independiente del genotipo (de hecho, todos los pacientes excepto uno presentaban una infección por el genotipo 1b, que es el que suele responder peor al tratamiento antiviral) y de la carga viral en el momento del diagnóstico.

Uno de los aspectos controvertidos en la hepatitis C aguda con relación al tratamiento es si éste debe iniciarse inmediatamente una vez establecido el diagnóstico o a los 3-4 meses del mismo para evitar el tratamiento innecesario en el 15-30% de los pacientes que erradican el VHC de manera espontánea. En este sentido, es interesante un estudio publicado recientemente en forma de resumen en el que se analizó la historia natural de 56 pacientes con hepatitis C aguda¹⁶. En este estudio, el sexo femenino, la forma de presentación sintomática y los valores altos de bilirrubina fueron fuertes predictores del aclaramiento espontáneo del VHC durante la fase aguda. Mientras que el 49% de los pacientes con hepatitis aguda C sintomática erradicaron la infección espontáneamente, ninguno de los pacientes asintomáticos erradicó el VHC sin tratamiento. Puesto que la mayoría de los pacientes con erradicación espontánea del VHC eliminaron el ARN del VHC dentro de los primeros 3 meses desde el inicio de los síntomas, el tratamiento antiviral podría demorarse hasta comprobar que persiste el ARN del VHC pasado este período. En nuestro estudio, seis de los 7 pacientes que respondieron al tratamiento presentaban en el momento del diagnóstico cifras de bilirrubina elevadas. Teniendo en cuenta estos datos, es posible que un porcentaje de los pacientes hubiera aclarado el virus espontáneamente.

A pesar de los datos publicados hasta la actualidad, en los que parece que existe una elevada tasa de repuesta sostenida al tratamiento antiviral en la fase aguda de la infección, es difícil tomar la decisión adecuada en el manejo terapéutico de estos pacientes. Teniendo en cuenta que el diagnóstico de la infección por el VHC en su fase aguda

es bastante infrecuente, resulta complicado realizar estudios controlados que puedan responder en un futuro a los interrogantes que se nos plantean en cuanto a la estrategia terapéutica a seguir en estos enfermos. De todas maneras, sólo con ensayos multicéntricos controlados que involucren al mayor número posible de centros para obtener un número más amplio de pacientes, sería posible: *a)* determinar las características de los pacientes capaces de aclarar el virus espontáneamente, en los que no sería necesario el tratamiento; *b)* estudiar las consecuencias de morbilidad directamente relacionadas con el VHC en estos pacientes, para poder valorar los beneficios reales del tratamiento en la hepatitis aguda C, y *c)* valorar si la monoterapia con IFN es lo suficientemente efectiva, pudiendo reservar el tratamiento combinado o la utilización de IFN pegilado para aquellos casos no respondedores a una primera línea de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- European Association for the Study of Liver. EASL International Consensus Conference on hepatitis C: February 1999, consensus statement. *J Hepatol* 1999;30:956-61.
- Orland JR, Wright TL, Cooper S. Acute hepatitis C. Concise review. *Hepatology* 2001;33:321-7.
- Hoofnagle JH. Acute hepatitis C. En: Liang TJ, Hoofnagle JH, editors. *Hepatitis C: biomedical research reports*. San Diego: Academic Press, 2000; p. 71-83.
- Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997;349:825-32.
- Kenny-Walsh E. Clinical outcomes after hepatitis C infection for contaminated anti-D immune globulin. *N Engl J Med* 1999; 340:1228-33.
- Wiese M, Berr F, Lafrenz M, Port H, Oesen U. Low frequency of cirrhosis in a hepatitis C (genotype 1b) single-source outbreak in Germany: a 20-year multicentric study. *Hepatology* 2000; 32:91-6.
- McHutchinson JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WN, Rustgi VK, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;339:1485-92.
- Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, et al. Randomised trial of interferon a2b plus ribavirin for 48 weeks or 24 weeks versus interferon a2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998;352:1426-32.
- Tassopoulos NC, Koutelou MG, Papatheodoridis G, Polychromaki H, Delladetsima L, Giannikakis T, et al. Recombinant human interferon alfa-2b treatment for acute non A non B hepatitis. *Gut* 1993;34:S130-S2.
- Palmovic D, Kurelac I, Crnjakovic-Palmovic J. The treatment of acute post-transfusion hepatitis C with recombinant interferon alfa. *Infection* 1994;22:222-3.
- Omata M, Yokosuka O, Takano S, Kato W, Hosoda K, Imazeki F, et al. Resolution of acute hepatitis C after therapy with natural beta interferon. *Lancet* 1991;21:831-6.
- Hwang SJ, Lee SD, Chan CY, Lu RH, Lo KJ. A randomised controlled trial of recombinant interferon alfa-2b in the treatment of Chinese patients with acute post-transfusion hepatitis C. *J Hepatol* 1994;21:831-6.
- Viladomiu L, Genesca J, Estaban JJ, Allende H, González A, López-Talavera JC, et al. Interferon-alpha in acute post-transfusion hepatitis C: a randomised, controlled trial. *Hepatology* 1992;15:767-9.
- Lampertico P, Rumi M, Romeo R, Graxi A, Soffredini R, Biassoni D, et al. A multicenter randomised controlled trial of recombinant interferon- α_{2b} in patients with acute transfusion-associated hepatitis C. *Hepatology* 1994;19:19-22.
- Jaekel E, Cornberg M, Wedemeyer H, Sanantonio T, Mayer J, Zankel M, et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med* 2001;345:1452-7.
- Hwang SJ, Lee SD, Lu RH, Chu CW, Wu JC, Lai ST, et al. Hepatitis C viral genotype influences the clinical outcome of patients with acute post-transfusion hepatitis C. *J Med Virol* 2001;65:505-9.
- Hoofnagle JH. Therapy for acute hepatitis C. *N Engl J Med* 2001;345:1495-7.
- Gerlach TJ, Zchoval R, Gruener N, Jung MC, Ulsenheimer A, Schraut W, et al. Acute hepatitis C: natural course and response to antiviral treatment. *Hepatology* 2001;34:341A.
- Manns MP, McHutchinson JG, Gordon SC, Rustgi JK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b in combination with ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: results of randomised trial. *Lancet* 2001;357:91-6.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy RK, Smith C, Marinos G, Goncalves F, et al. Pegylated (40kDa) interferon alfa-2a (PEGASYS) in combination with ribavirin: efficacy and safety results from a phase III, randomized, actively-controlled, multicenter study. *Gastroenterology* 2001;120(Suppl):A55.
- Martinot-Peignoux M, Marcellin P, Pouteau M, Castelnau C, Boyer N, Poliquin M, et al. Pretreatment serum hepatitis C virus RNA levels and hepatitis C virus genotype are the main and independent prognostic factors of sustained response to interferon alfa therapy in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1995; 22:1050-6.
- Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM. The treatment of chronic viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997;336:347-56.
- Poynard T, Bedossa P, Chevallier M, Matharin P, Lemmonier C, Trepo C, et al. A comparison of three interferon alfa-2b regimens for the long-term treatment of chronic non-A non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1995;332:1457-62.
- Poynard T, Leroy V, Cohard M, Thevenot T, Mathurin P, Opolon P, et al. Metaanalysis of interferon randomised trials in the treatment of viral hepatitis C: effects of dose and duration. *Hepatology* 1996;24:778-89.
- Tsubota A, Chayama K, Ikeda K, Yasuji A, Koida I, Saitoh S, et al. Factors predictive of response to interferon-alfa therapy in hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1994;19:1088-94.
- Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM. The treatment of chronic viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997;336:347-56.
- Yamada G, Takatani M, Kishi F, Takahashi M, Doi T, Tsuji T, et al. Efficacy of interferon alfa therapy in chronic hepatitis C patients depends primarily on hepatitis C virus RNA level. *Hepatology* 1995;22:1351-4.
- Chiaromonte M, Stroffolini T, Lorenzoni U, Minniti F, Conti S, Floreani A, et al. Risk factors in community acquired chronic hepatitis C infection: a case-control study in Italy. *J Hepatol* 1996;24:129-34.
- Sánchez-Tapias JM. Nosocomial transmission of hepatitis C virus. *J Hepatol* 1999;31(Suppl 1):107-12.