

**HOSPITAL PROVINCIAL GENERAL DOCENTE**  
**“DR. ANTONIO LUACES IRAOLA”**  
**CIEGO DE ÁVILA**

**Resultados del tratamiento médico combinado con interferón alfa 2b recombinante y ribavirina en pacientes con hepatitis crónica por virus C**

**Medical treatment results combined with interferon alpha-2b recombinant and ribavirin in patients with chronic hepatitis by virus C**

Alberto Martínez Sarmiento (1), José Antonio Camacho Assef (2).

**RESUMEN**

Se realizó un estudio descriptivo-retrospectivo, el cual incluyó todos los pacientes mayores de 20 años y de ambos sexos, a los cuales se les diagnosticó una hepatitis crónica por virus C y que fueron atendidos en la consulta especializada de hepatología del Hospital Provincial General Docente “Dr. Antonio Luaces Iraola” de Ciego de Ávila, durante el período comprendido de mayo del 2007 a noviembre del 2008. Fueron diagnosticados un total de 24 pacientes, de los cuales 13 (54.17%) fueron del sexo masculino y 11 (45.83%) del femenino, predominando fundamentalmente en pacientes relativamente jóvenes comprendidos entre los 30-39 años de edad con 10 casos (41.6%). El hallazgo histológico más frecuentemente encontrado fue la presencia de una hepatitis crónica ligera, con ausencia de fibrosis (FO-Escala de Metavir), observada en 19 pacientes (79.1 %). De los 24 pacientes que llevaron tratamiento médico con interferón alfa 2 b recombinante y ribavirina por un año, en 17 (70.8 %) se normalizaron las cifras de transaminasas (respondedores) al finalizar dicho tratamiento y en 13 de ellos (54.1%) las transaminasas se mantuvieron dentro de límites normales 6 meses después de haber finalizado el mismo (respuesta bioquímica sostenida) mientras que en los 11 pacientes restantes (45.8%) las transaminasas se mantuvieron elevadas, por lo que se clasificaron como no respondedores a la terapéutica.

**Palabras clave:** INTERFERÓN TIPO I, RIBAVIRINA, HEPATITIS NO-A NO-B.

1. Especialista de 1er Grado en Gastroenterología. Especialista de 1er Grado en Medicina General Integral. Profesor Instructor.
2. Especialista de 1er Grado en Gastroenterología. Profesor Instructor.

**INTRODUCCION**

El virus de la hepatitis C (VHC) fue clonado e identificado en el año 1989, como responsable de la mayoría de las hepatitis no- A, no-B de origen postransfusional (1). En 1999 la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que alrededor del 3 % de la población mundial o sea que cerca de 170 millones de personas estaban infectadas con este virus (2-5).

De las personas infectadas, aproximadamente el 40% se recupera espontáneamente, mientras que el resto, se convierte en portador crónico de la infección, desarrollando cirrosis y hepatocarcinoma en el 20 y en el 4 % de los casos respectivamente (6-10). El virus se transmite fundamentalmente por vía parenteral aunque algunas personas adquieren la infección a través de otras vías que no han sido muy bien definidas como la sexual y perinatal (11-12).

La hepatitis crónica por virus C constituye un grave problema de salud pública en todo el mundo, una causa importante de enfermedad crónica y la indicación más frecuente de transplante hepático en muchos países (2, 13-15).

La mayoría de los pacientes con hepatitis crónica por virus C, cursan de forma asintomática (9), sin embargo, en ocasiones pueden presentarse síntomas ligeros e inespecíficos tales como fatiga, artralgias, mialgias, anorexia y pérdida de peso (3).

En Cuba se han realizado ensayos clínicos terapéuticos, inicialmente con el interferón alfa 2 b recombinante en forma de monoterapia (16) y posteriormente desde el año 2001 con interferón alfa 2 b recombinante y ribavirina como parte de un programa nacional.

Con el siguiente trabajo nos propusimos conocer la incidencia de la hepatitis C según la edad y el sexo, identificar los principales hallazgos histológicos encontrados en las biopsias de estos pacientes, así como determinar la respuesta bioquímica sostenida de los mismos al tratamiento médico combinado con interferón alfa 2 b recombinante y la ribavirina.

## **MÉTODO**

Se realizó un estudio descriptivo-retrospectivo, donde el universo estuvo constituido por todos los pacientes que fueron infectados por el virus de la hepatitis C y que desarrollaron una hepatitis crónica, atendidos en la consulta de hepatología del Hospital Provincial General Docente "Dr. Antonio Luaces Iraola" de Ciego de Ávila, durante el período comprendido de mayo del 2007 a noviembre del 2008. Fueron incluidos en el estudio todos aquellos pacientes mayores de 20 años y de ambos sexos, que fueron remitidos de su área de salud o del banco de sangre provincial por presentar un aumento aislado de la alaninoaminotransferasa (ALAT), a los cuales se les detectó un Anti-VHC positivo en suero mediante el sistema diagnóstico cubano UMELISA HCV del Centro de Inmunoensayo de La Habana y en los cuales el estudio histológico arrojó una hepatitis crónica.

A cada paciente se le confeccionó una encuesta, de donde se obtuvieron las variables a estudiar (edad, sexo, hallazgos histológicos y respuesta bioquímica). Se tomaron los valores de alaninoaminotransferasa (ALAT) como enzima de citólisis al momento del diagnóstico (normal hasta 41 U/l en el hombre y hasta 31 U/l en la mujer).

Se practicó laparoscopia a todos los pacientes. La biopsia hepática se realizó empleando la técnica y trocar de Menghini, dirigida por este proceder. La muestra de tejido se fijó en formol al 10% y se realizó la tinción con hematoxilina y eosina. Las alteraciones histológicas se clasificaron según la Escala de Metavir (FO-F4).

El tratamiento impuesto fue durante un año y los medicamentos utilizados fueron el interferón alfa 2 b recombinante humano (Heberón Alfa R. Heber Biotec. La Habana Cuba) a una dosis de  $3 \times 10^6$  UI IM 3 veces por semana y la ribavirina (200 mg) a una dosis de 1200 mg si el peso es  $\geq 75$  Kg. y 1000 mg si el peso es  $< 75$  kg.

Todos los pacientes fueron evaluados mensualmente mediante examen clínico, hemograma, determinación de ALAT y conteo de plaquetas, durante el período de tratamiento y los primeros 6 meses después de finalizado el mismo.

### **Criterios de evaluación de la respuesta bioquímica:**

#### **Al final del tratamiento:**

- Pacientes respondedores (R): Cifras de ALAT normales.
- Pacientes no respondedores (NR): Cifras de ALAT por encima de los valores normales.

#### **Al final de los 6 meses de seguimiento:**

- Respuesta sostenida (RS): Al final del seguimiento los valores de ALAT se mantienen normales.
- Sin respuesta sostenida (SRS.): Al final del seguimiento las cifras de ALAT se encuentran por encima de los valores normales.

## RESULTADOS

De los 24 pacientes incluidos en nuestro estudio con el diagnóstico de una hepatitis crónica por virus C (VHC), 13 fueron del sexo masculino para el 54.17 % y 11 correspondieron al sexo femenino para el 45.83 %, presentándose fundamentalmente en personas relativamente jóvenes comprendidas entre los 30-39 años de edad con un total de 10 casos (41.6 %).

Según los hallazgos histológicos encontrados en las biopsias hepáticas que se les realizaron a estos pacientes y a las cuales se les aplicó además la Escala de Metavir para precisar el grado de fibrosis, la mayoría presentaron una hepatitis crónica ligera con ausencia de fibrosis, observada en 19 casos para el 79.1 %.

Del total de pacientes que llevaron tratamiento médico combinado con interferón alfa 2 b recombinante y Ribavirina por un año, 17 (70.8 %) presentaron cifras de ALAT normales al finalizar el mismo (respondedores) y de estos, 13 (54.1 %) se mantuvieron con cifras de ALAT normales 6 meses después de haber finalizado dicho tratamiento (respuesta bioquímica sostenida), mientras que los 11 pacientes restantes (45.8 %) se mantuvieron con cifras de ALAT elevadas por lo que se clasificaron como no respondedores a la terapéutica.

## DISCUSIÓN

En nuestro país en los últimos años se ha observado un incremento paulatino en la incidencia de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC), siendo su sello característico la marcada tendencia de evolucionar a la cronicidad (16). En nuestro trabajo la infección crónica por este virus (VHC) se presentó con mayor frecuencia en pacientes relativamente jóvenes comprendidos entre los 30-39 años de edad, predominando en el sexo masculino aunque sin mucha diferencia con respecto al sexo femenino. Es bien sabido que tanto la edad al momento de adquirir la infección (> 40 años), como el sexo (masculino), son considerados entre otros, como factores predictivos de baja respuesta al tratamiento médico antiviral, así como pueden influir también sobre la velocidad de progresión de la hepatitis C a cirrosis (2-3, 6).

Desde el punto de vista histológico lo más frecuentemente encontrado fue la presencia de una hepatitis crónica ligera, con ausencia de fibrosis (Metavir-F0), con 19 casos (79.1 %). Debemos señalar que el grado de fibrosis también es considerado como un factor predictivo de respuesta al tratamiento, es decir, mientras más fibrosis exista, peor será la respuesta a la terapéutica (17). En nuestra investigación a pesar de que la mayoría de los pacientes eran relativamente jóvenes, del sexo masculino y que no presentaban fibrosis en su estudio histológico, la respuesta bioquímica sostenida al final del período de seguimiento fue del 54.1 %, lo cual debe haber estado influenciado por la presencia de otros factores como por ejemplo el genotipo viral. Como se sabe, los genotipos 2 y 3 responden bien al tratamiento, mientras que el 1, 4, 5 y 6 son los que peor respuesta presentan. En nuestro medio no sabemos el genotipo viral circulante por carecer de técnicas para su identificación. En el análisis del comportamiento bioquímico, 17 pacientes (70.8 %) presentaron cifras de aminotransferasas normales (respondedores) al finalizar el tratamiento y 13 (54.1 %) tuvieron una respuesta bioquímica sostenida al finalizar el período de seguimiento. El hecho de que las cifras de ALAT se hayan normalizado en 13 enfermos 6 meses después de haber finalizado el tratamiento, nos pudiera hacer pensar que los mismos están curados, sin embargo, no es posible afirmar esto pues para hablar de curación sería necesario la determinación del Ácido Ribonucleico (ARN) viral mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), examen que no se realiza en nuestro centro hospitalario al igual que la identificación del genotipo viral. No obstante, es conocido que los niveles de aminotransferasas normales, también son considerados como un elemento más a la hora de hablar de curación en un paciente con hepatitis crónica C, en unión del PCR y de la mejoría histológica.

En un estudio realizado por Karpinska y colaboradores en 154 pacientes con una hepatitis crónica por virus C, que llevaron tratamiento médico combinado con Interferón alfa 2b recombinante y Ribavirina

por un período de 24 a 48 semanas, encontraron que la respuesta bioquímica sostenida fue del 44% (18). Otros autores también reportan resultados muy similares al nuestro (19).

## **ABSTRACT**

A descriptive and retrospective study was carried out. This study included all the patients of both sexes bigger than 20 years which were diagnosed a chronic hepatitis by virus C. They were assisted in the specialized consultation of hepatology of the Educational General Provincial Hospital Dr. Antonio Luaces Iraola of Ciego de Ávila during the period of May 2007 to November 2008. A total of 24 patients were diagnosed, of those which 13 (54.17%) were from masculine sex and 11 (45.83%) from feminine one, prevailing fundamentally in patients relatively young understood among the 30-39 years of age with 10 cases (41.6%). The most frequently histological finding was the presence of a slight chronic hepatitis with fibrosis absence (FO-Metavir Scale), in 19 patients observed (79.1%). From 24 patients that took medical treatment with interferon alpha 2 b recombinant and ribavirin for one year, in 17 (70.8%) the aminotransferasas figures were normalized (responders) to conclude this treatment and in 13 of them (54.1%) the aminotransferasas stayed inside the limits normal 6 months after having concluded the same one (sustained biochemical response) while in the 11 remaining patients (45.8%) the aminotransferasas stayed high, for what they were classified as non answers to the therapy.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Aguilera Guirao A, Romero Yuste S, Regueiro Borges J. Epidemiology and clinical manifestations of viral hepatitis. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2006; 24(4):264-76.
2. Chen SL, Morgan TR. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *Int J Med Sci.* 2006; 3:47-52.
3. Huang RH, Hu KQ. A practical approach to managing patients with HCV infection. *Int J Med Sci.* 2006; 3: 63-68.
4. Sy T, Jamal MM. Epidemiology of hepatitis C virus (HCV) infection. *Int J Med Sci.* 2006; 3: 41-46.
5. Vento S, Nobili V, Cainelli F. Clinical course of infection with hepatitis C. *Br Med J.* 2006; 332: 374375.
6. Patel K, Muir AJ, McHutchison JG. Diagnosis and treatment of chronic hepatitis C infection. *Br Med J.* 2006; 332: 1013-1017.
7. Hughes CA, Shafran SD. Chronic hepatitis C virus management: 2000-2005 update. *Ann Pharmacother.* 2006; 40(1): 74-82.
8. McHutchison JG, Manns MP, Lougo DL. Definition and management of anemia in patients infected with hepatitis C virus. *Liver Int.* 2006; 26(4): 389-98.
9. Agarwal K, Cross T, Gore CH. Chronic hepatitis C. *BMJ* 2007; 334: 54-55.
10. Cross TJ, Antoniadis CG, Harrison PH. Current and future management of chronic hepatitis C infection. *Postgraduate Med J.* 2008; 84: 172-176.
11. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology.* 2004; 39(4): 1147-1171.
12. Cole A. Hepatitis C morbidity is set to double in next decade. *Br Med J.* 2007; 334:10.
13. Kim AL, Saab S. Treatment of hepatitis C. *Am J Med.* 2005; 118(8): 808-15.
14. Azzan HS, Goertz C, Fritts M, Jonas WB. Natural products and chronic hepatitis C virus. *Liver Int.* 2007; 27(1): 17-25.
15. Arús E, Rivera L, Infante M, Pérez M, Soto G, Grá B, et al. Tratamiento de la hepatitis viral aguda C con Interferón alfa 2 b recombinante. Ensayo clínico. *Rev Cubana Med.* 2000; 39(1): 21-29.

16. Infante M, Arús E, Fernandez A, Grá B. Hallazgos clínicos y morfológicos en 103 pacientes con anticuerpos contra el virus de la hepatitis C. Rev Cubana Med. 1998; 37(2): 66-71.
17. Boccato S, Pistis R, Noventa F, Guido M, Benvegna L, Alberti A. Fibrosis progression in initially mild chronic hepatitis C. J Viral Hepat. 2006; 13(5): 297302.
18. Karpinska E, Wawrzynowicz-Syczewska M, Jurczyk K, Moranska I, Urbanowicz W, BoronKaczmarska A. Efficacy of combination therapy with Interferon-alpha and Ribavirin for chronic hepatitis C in relation to liver fibrosis and serum aminotransferase activity. Wiad Lek. 2005; 58 (1112): 616-21.
19. Pogoga C, Dumitrascu DL, Pascu O, Grigorescu M. The effect of Interferon alpha plus Ribavirin on health-related quality of life in chronic C hepatitis. The rumanian experience. J Gastroint Liver Dis. 2006; 15(1): 31-5.

## ANEXOS

TABLA # 1: Distribución de los pacientes con hepatitis crónica por virus C según la edad. Hospital Provincial General Docente "Dr. Antonio Luaces Iraola". Ciego de Ávila (2007-2008).

Grupos de edades	No.	%
20-29 años	3	12.5
30-39 años	10	41.6
40-49 años	6	25
50-59 años	4	16.6
60 y más años	1	4.1
Total	24	100.00

Fuente: Encuestas

TABLA # 2: Distribución de los pacientes con hepatitis crónica por virus C según el sexo. Hospital Provincial General Docente "Dr. Antonio Luaces Iraola". Ciego de Ávila. (2007-2008).

SEXO	No.	%
Masculino	13	54.17
Femenino	11	45.83
Total	24	100.00

Fuente: Encuestas.

TABLA # 3: Principales hallazgos histológicos encontrados en los pacientes con hepatitis crónica por virus C, según la Escala de Metavir. Hospital Provincial General Docente “Dr. Antonio Luaces Iraola”. Ciego de Ávila (2007-2008).

Escala de Metavir	No.	%
FO-No fibrosis	19	79.1
F1-Fibrosis periportal	3	12.5
F2-Poca fibrosis septal	1	4.1
F3-Abundante fibrosis septal sin cirrosis	1	4.1
F4-Cirrosis	-	-

Fuente: Encuestas.

TABLA # 4: Distribución de los pacientes con hepatitis crónica por virus C según la respuesta bioquímica sostenida al tratamiento médico combinado con interferón alfa 2 b recombinante y ribavirina. Hospital Provincial General Docente “Dr. Antonio Luaces Iraola”. Ciego de Ávila (2007-2008).

Enfermedad	ALAT. normal al final del tratamiento		ALAT. normal al final del seguimiento		ALAT. elevada al final del seguimiento	
	No.	%	No.	%	No.	%
Hepatitis Crónica	17	70.8	13	54.1	11	45.8

Fuente: Encuestas.