

11215 5



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

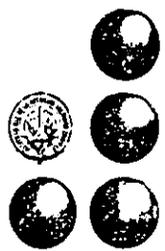
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
SALVADOR ZUBIRAN

DINÁMICA VIRAL EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA C TRATADOS CON PegIFN-α2b Y RIBAVIRINA

291055

T E S I S P R O F E S I O N A L
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGÍA
P R E S E N T A:
DR. JUAN FERNANDO GALLEGOS OROZCO

DIRECTOR DE TESIS: DR. DAVID KERSHENOBICH STALNIKOWITZ
PROFESOR TITULAR: DR. GUILLERMO ROBLES DÍAZ



INNSZ

MÉXICO, D.F.

2001



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.

Dr. David Kershenobich Sternboitz
DIRECTOR DE TESIS

Dr. Guillermo Robles Díaz
PROFESOR TITULAR

Dr. Luis F. Uscanga Domínguez
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
"DR. SALVADOR ZUBIRAN"
DIRECCION DE ENSEÑANZA
México, D.F.

INDICE

	Página
1. Resumen	1
2. Introducción	2
3. Justificación	6
4. Hipótesis	7
5. Objetivos	7
6. Metodología	7
7. Resultados	9
8. Discusión	14
9. Referencias	18

1. RESUMEN

Introducción: Estudios de cinética viral en pacientes con hepatitis C crónica (HCC) tratados con interferón (IFN α) e interferón pegilado (PegIFN α) han demostrado una estrecha relación entre la respuesta viral temprana (descenso > 3 log en carga viral a las 4 semanas de tratamiento) y respuesta sostenida.

Objetivo: Evaluar en pacientes con HCC la cinética del virus de la hepatitis C (VHC) durante el primer mes de tratamiento con PegIFN α 2b y ribavirina.

Material y métodos: Pacientes de ambos géneros, entre 18 y 65 años, con evidencia de infección crónica por VHC sin cirrosis. El PegIFN α 2b se administró en dosis de 100 μ g subcutáneos a la semana y la ribavirina de acuerdo al peso corporal (>75 kg, 1,200 mg/día; \leq 75 kg, 1,000 mg/día). Se evaluaron los parámetros de cinética viral basal, a los 2 y 28 días de la primera inyección de PegIFN α 2b mediante RT-PCR cuantitativo.

Resultados: Se incluyeron 19 pacientes (15 hombres). Edad promedio 45 ± 11 años, carga viral basal de $1,119,110 \pm 991,228$ UI/mL (5.9 ± 0.39 log). En 11/19 pacientes (58%) se logró respuesta viral temprana. Estos pacientes tuvieron una mayor reducción de la carga viral a las 48 horas en comparación con aquellos que no lograron respuesta temprana (descenso entre carga viral basal y carga viral de 48 horas de 1.83 ± 0.84 y 0.69 ± 0.54 en respondedores y no respondedores, $P < 0.01$).

Conclusiones: El 58% de los pacientes tratados con PegIFN α 2b y ribavirina presentan respuesta viral temprana. La cuantificación de RNA VHC antes y a los 28 días de tratamiento con PegIFN- α 2b y ribavirina puede ser una prueba confiable y reproducible de medir la respuesta antiviral inicial y predecir la respuesta sostenida al tratamiento.

2. INTRODUCCION

La hepatitis C se ha considerado como un problema de salud global, ya que afecta aproximadamente al 3% de la población mundial.¹⁻³ La prevalencia de anticuerpos contra VHC presenta variaciones geográficas notorias. Existen regiones de baja frecuencia como Escandinavia (0.15%) y zonas de muy elevada prevalencia como el norte de Egipto (38%).⁴ En México la frecuencia de anticuerpos contra VHC en donadores voluntarios de sangre varía de 0.47 a 1.47%.⁵⁻⁸

Historia natural y cuadro clínico

En Estado Unidos, la hepatitis C es la causa del 20% al 30% de las hepatitis virales agudas. Suele ser asintomática sobretudo en los niños y adultos jóvenes. En el 20% de los casos la infección aguda por VHC se acompaña de ictericia y síntomas generales (fatiga, fiebre, mialgias, ataque al estado general). Aproximadamente el 80% de los pacientes infectados por VHC tendrán infección crónica y sólo el 20% resuelve espontáneamente la infección aguda. Existen informes de poblaciones especiales en las que la infección aguda puede resolverse hasta en el 40% de los casos (mujeres jóvenes).^{9,10}

La mayoría de los enfermos con hepatitis crónica no manifiesta síntomas de enfermedad hepática o presenta sólo síntomas inespecíficos, de los cuales el más frecuente es la fatiga. Se ha descrito que estos pacientes además tienen una menor calidad de vida que los sujetos sanos.^{9,10}

El 20% al 30% de los pacientes con hepatitis crónica por VHC desarrolla cirrosis después de 20 a 30 años de la infección y la incidencia de hepatocarcinoma en los pacientes con cirrosis por VHC es del 1-4% anual.¹⁰

Se han descrito factores que aceleran la evolución hacia la cirrosis, de ellos destaca la edad a la que se adquiere la infección, ya que entre más joven menor riesgo de cirrosis; y el consumo excesivo de alcohol (> 50 g alcohol/día). Se ha observado además que los hombres presentan un curso clínico hacia la cirrosis más rápido que las mujeres. Otro factor que acelera la progresión de la fibrosis es la coinfección con virus de hepatitis B o con el virus de la inmunodeficiencia humana.¹¹

Tratamiento

En la actualidad, el tratamiento para los pacientes con hepatitis crónica C es la combinación de IFN- α recombinante en dosis de 3 millones de unidades subcutáneas tres veces por semana con ribavirina 800-1,200 mg/día por vía oral durante 6 a 12 meses dependiendo del genotipo de VHC (12 meses para los pacientes con genotipo 1 y 6 meses para aquellos infectados por genotipos diferentes al 1).^{12,13}

Aún con este tratamiento combinado sólo el 40% de los enfermos logra obtener respuesta viral sostenida (ausencia de RNA VHC en sangre 6 meses después de haber concluido el tratamiento antiviral), por lo que es relevante encontrar tratamientos más eficaces.^{14,15} Recientemente se logró, mediante técnicas de ingeniería molecular, la modificación del IFN agregándole una molécula de polietilenglicol (PEG) produciendo así el PegIFN (IFN pegilado). Estos cambios químicos en el IFN mejoran su farmacocinética al prolongar su vida media y reducir su depuración renal, con lo que se logran niveles séricos adecuados por más tiempo, permitiendo su dosificación cada semana y mejorando su efecto antiviral.¹⁶ Existen hasta el momento dos tipos de PegIFN- α 2, uno de ellos consiste en la unión de IFN- α 2b con una molécula lineal de PEG de 12 kD (PegIFN- α 2b), mientras que el otro consiste en IFN- α 2a unido a una

molécula ramificada de PEG de 40 kD (PegIFN- α 2a). El PegIFN- α 2b alcanza concentraciones séricas máximas 8 a 12 horas después de su administración, las cuales se mantienen durante 48 a 72 horas. Tiene una vida media de 54 horas. Con el PegIFN- α 2a se obtienen concentraciones séricas elevadas en las primeras 3 a 8 horas de su aplicación, con una absorción sostenida logrando concentraciones máximas a las 80 horas de haberse administrado.¹⁷ Si bien existen diferencias en su farmacocinética, los estudios clínicos con ambos agentes han mostrado similar eficacia en el tratamiento de pacientes con hepatitis crónica por VHC con y sin cirrosis.¹⁸⁻²¹

En comparación con la monoterapia con IFN, el PegIFN- α 2 como fármaco único es superior en lograr respuesta viral sostenida, con índices de respuesta similares a los obtenidos con la combinación de IFN y ribavirina.¹⁸⁻²⁰

En la actualidad se están realizando ensayos clínicos para evaluar la utilidad de la combinación de PegIFN- α 2 y ribavirina, estimándose lograr respuesta viral sostenida del 50%.²¹

Cinética viral

En los pacientes infectados por VHC sin tratamiento, los niveles de RNA VHC en suero se mantienen relativamente constantes a lo largo del tiempo. Esto indica la existencia de un estado estable entre el enfermo y el virus, es decir, la producción y liberación del virus es igual a su depuración. El tratamiento con IFN- α puede romper esta estabilidad y mediante la determinación seriada de la carga viral se puede obtener información acerca de la cinética del virus.²² La forma en la que el virus es eliminado luego de haber iniciado el tratamiento con IFN es determinada por dos procesos: la depuración de las partículas virales *per se* y la reducción del número de células productoras de virus.²²⁻²⁶

En los estudios de dinámica viral de pacientes tratados con IFN- α o PegIFN- α , se ha caracterizado un decremento bifásico en las concentraciones séricas de RNA VHC.²⁷⁻³⁵

La primera es una fase rápida de declinación viral relacionada al efecto inmediato del IFN- α o PegIFN- α sobre la reproducción viral, reflejando básicamente el ritmo de degradación de las partículas virales libres. Esta primera fase es dosis dependiente, de manera que la administración de 10 a 15 millones de unidades diarias de IFN- α provoca una disminución mayor en las concentraciones séricas de RNA VHC en comparación con la aplicación de 5 millones de unidades diarias.³² Esta primera fase de declinación viral se observa en la mayoría de los pacientes tratados con IFN- α o PegIFN- α y no se relaciona directamente con la respuesta viral sostenida.²⁷⁻³⁵

A las 24 a 48 horas de la primera dosis de IFN- α o PegIFN- α se observa una segunda fase de declinación con una duración de varias semanas. Esta segunda fase tiene una pendiente menos pronunciada ya que se relaciona con la velocidad de degradación de las células infectadas.²²⁻²³ En los pacientes no respondedores al tratamiento con IFN- α o PegIFN- α no se observa esta segunda fase de reducción en la carga viral, ya que mantienen o incluso elevan los valores de RNA VHC. La magnitud en el descenso de la carga viral durante esta segunda fase en aquellos pacientes que responden al tratamiento no es dependiente de la dosis de IFN- α o PegIFN- α y presenta variaciones individuales notorias. Esta fase está estrechamente vinculada a la respuesta viral sostenida, ya que aquellos enfermos que no presentan esta fase de declinación, no responden al tratamiento antiviral.^{23,28}

Cuando se analiza la cinética viral en pacientes tratados con la combinación de IFN- α y ribavirina, no se observa un efecto aditivo de la ribavirina en la magnitud del descenso

de la carga viral, sin embargo sí se logra disminuir el número de pacientes que presentan un rebote en la carga viral como sucede con IFN- α en monoterapia.³⁰

La aplicación de modelos matemáticos al estudio de la cinética del VHC ha permitido estimar en horas la vida media *in vivo* de las partículas virales libres, mientras que la vida media de las células infectadas es muy variable (1-70 días).³⁶⁻³⁹

La eliminación temprana del VHC puede en teoría prevenir el desarrollo de quasiespecies resistentes y con ello favorecer la respuesta al tratamiento antiviral. Se ha informado que la reducción de tres logaritmos en la carga viral de manera temprana, a las 4 semanas de tratamiento, se relaciona a respuesta sostenida a 6 meses después de terminado el tratamiento.²⁹

Si bien no todos los pacientes que logran respuesta viral sostenida muestran una rápida disminución de la carga viral, la desaparición de la viremia en las 12 primeras semanas de tratamiento sigue siendo un buen predictor de respuesta sostenida.⁴⁰⁻⁴¹ Esta rápida disminución en el RNA VHC no suele lograrse en los pacientes con genotipo 1 por lo que se han diseñado nuevas estrategias de tratamiento en estos enfermos como lo es el empleo de PegIFN- α en combinación con ribavirina.⁴²

3. JUSTIFICACIÓN

No existen estudios en los que se haya evaluado la cinética viral en pacientes con hepatitis crónica C tratados con la combinación de PegIFN- α 2b y ribavirina. Es probable que la respuesta viral temprana (reducción de al menos 3 log en RNA VHC a las 4 semanas de tratamiento) sea un parámetro útil para predecir la respuesta viral sostenida.

de la carga viral, sin embargo sí se logra disminuir el número de pacientes que presentan un rebote en la carga viral como sucede con IFN- α en monoterapia.³⁰

La aplicación de modelos matemáticos al estudio de la cinética del VHC ha permitido estimar en horas la vida media *in vivo* de las partículas virales libres, mientras que la vida media de las células infectadas es muy variable (1-70 días).³⁶⁻³⁹

La eliminación temprana del VHC puede en teoría prevenir el desarrollo de quasiespecies resistentes y con ello favorecer la respuesta al tratamiento antiviral. Se ha informado que la reducción de tres logaritmos en la carga viral de manera temprana, a las 4 semanas de tratamiento, se relaciona a respuesta sostenida a 6 meses después de terminado el tratamiento.²⁹

Si bien no todos los pacientes que logran respuesta viral sostenida muestran una rápida disminución de la carga viral, la desaparición de la viremia en las 12 primeras semanas de tratamiento sigue siendo un buen predictor de respuesta sostenida.⁴⁰⁻⁴¹ Esta rápida disminución en el RNA VHC no suele lograrse en los pacientes con genotipo 1 por lo que se han diseñado nuevas estrategias de tratamiento en estos enfermos como lo es el empleo de PegIFN- α en combinación con ribavirina.⁴²

3. JUSTIFICACIÓN

No existen estudios en los que se haya evaluado la cinética viral en pacientes con hepatitis crónica C tratados con la combinación de PegIFN- α 2b y ribavirina. Es probable que la respuesta viral temprana (reducción de al menos 3 log en RNA VHC a las 4 semanas de tratamiento) sea un parámetro útil para predecir la respuesta viral sostenida.

4. HIPÓTESIS

La medición del RNA VHC durante el primer mes de tratamiento combinado con PegIFN- α 2b y ribavirina puede ser de utilidad para evaluar la respuesta temprana y predecir respuesta sostenida al tratamiento antiviral en pacientes con hepatitis C crónica.

5. OBJETIVO

Describir y evaluar la cinética viral en pacientes con hepatitis C crónica durante el primer mes de tratamiento con PegIFN- α 2b y ribavirina.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

Ensayo clínico abierto de tratamiento combinado con PegIFN- α 2b y ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica seguidos en la Clínica de Hepatitis del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Fueron elegibles para el estudio hombres y mujeres de entre 18 y 65 años de edad que tuvieran hepatitis crónica C definida como presencia de anticuerpos contra VHC, viremia mayor a 1,000 UI/mL y elevación de alaninoaminotransferasa (ALT) en al menos dos ocasiones en los 6 meses previos a su inclusión al estudio y que no tuvieran datos clínicos, bioquímicos o de imagen sugerentes de cirrosis hepática.

Criterios de inclusión:

1. Hepatitis crónica por VHC (anticuerpos contra VHC positivos y RNA VHC sérico > 1,000 UI/mL).
2. Hemoglobina > 12 g/dL (mujeres) y > 13 g/dL (hombres).

4. HIPÓTESIS

La medición del RNA VHC durante el primer mes de tratamiento combinado con PegIFN- α 2b y ribavirina puede ser de utilidad para evaluar la respuesta temprana y predecir respuesta sostenida al tratamiento antiviral en pacientes con hepatitis C crónica.

5. OBJETIVO

Describir y evaluar la cinética viral en pacientes con hepatitis C crónica durante el primer mes de tratamiento con PegIFN- α 2b y ribavirina.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

Ensayo clínico abierto de tratamiento combinado con PegIFN- α 2b y ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica seguidos en la Clínica de Hepatitis del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Fueron elegibles para el estudio hombres y mujeres de entre 18 y 65 años de edad que tuvieran hepatitis crónica C definida como presencia de anticuerpos contra VHC, viremia mayor a 1,000 UI/mL y elevación de alaninoaminotransferasa (ALT) en al menos dos ocasiones en los 6 meses previos a su inclusión al estudio y que no tuvieran datos clínicos, bioquímicos o de imagen sugerentes de cirrosis hepática.

Criterios de inclusión:

1. Hepatitis crónica por VHC (anticuerpos contra VHC positivos y RNA VHC sérico > 1,000 UI/mL).
2. Hemoglobina > 12 g/dL (mujeres) y > 13 g/dL (hombres).

4. HIPÓTESIS

La medición del RNA VHC durante el primer mes de tratamiento combinado con PegIFN- α 2b y ribavirina puede ser de utilidad para evaluar la respuesta temprana y predecir respuesta sostenida al tratamiento antiviral en pacientes con hepatitis C crónica.

5. OBJETIVO

Describir y evaluar la cinética viral en pacientes con hepatitis C crónica durante el primer mes de tratamiento con PegIFN- α 2b y ribavirina.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

Ensayo clínico abierto de tratamiento combinado con PegIFN- α 2b y ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica seguidos en la Clínica de Hepatitis del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Fueron elegibles para el estudio hombres y mujeres de entre 18 y 65 años de edad que tuvieran hepatitis crónica C definida como presencia de anticuerpos contra VHC, viremia mayor a 1,000 UI/mL y elevación de alaninoaminotransferasa (ALT) en al menos dos ocasiones en los 6 meses previos a su inclusión al estudio y que no tuvieran datos clínicos, bioquímicos o de imagen sugerentes de cirrosis hepática.

Criterios de inclusión:

1. Hepatitis crónica por VHC (anticuerpos contra VHC positivos y RNA VHC sérico > 1,000 UI/mL).
2. Hemoglobina > 12 g/dL (mujeres) y > 13 g/dL (hombres).

3. Leucocitos > 3,000/ μ L.
4. Neutrófilos > 1,500/ μ L.
5. Plaquetas > 100,000/ μ L.
6. Creatinina sérica < 1.8 mg/dL.
7. Bilirrubina total < 1.5 mg/dL.
8. Albúmina > 3.5 g/dL.
9. Tiempo de protrombina < 3 segundos sobre el testigo.
10. Alfa-fetoproteína < 10 ng/mL.
11. Tirotrofina normal.
12. Ultrasonido hepático normal.
13. Consentimiento por escrito.
14. Anticoncepción adecuada en pacientes o sus parejas en edad reproductiva.

Criterios de exclusión:

1. Presencia de AgsVHB, anti-coreHB IgM, anti-VHA IgM.
2. Presencia de anticuerpos contra VIH.
3. Embarazo y lactancia.
4. Historia de abuso de alcohol y/o drogas.
5. Enfermedad sistémica descontrolada (diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, enfermedad tiroidea, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, neumopatía obstructiva crónica).
6. Historia de depresión mayor.
7. Tratamiento inmunosupresor.
8. Tratamiento con IFN en los 12 meses previos al estudio.

9. Enfermedad hepática diferente a infección por VHC.

10. Cirrosis hepática.

Se obtuvieron muestras para estudios de sangre (biometría hemática, pruebas de coagulación, química sanguínea y perfil hepático) los días 0 (basal), 14 y 28 después de haber iniciado el tratamiento antiviral. Se determinó el RNA VHC en suero los días 0, 2 y 28 de tratamiento. Para la cuantificación de la carga viral se empleó un ensayo de RT-PCR (Cobas Amplicor Monitor 2.0 HCV; Roche Diagnostic Systems; Branchburg, NJ), con un límite inferior de detección de 1,000 UI/mL.

Los pacientes recibieron en el Departamento de Gastroenterología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán una dosis subcutánea de 100 µg PegIFN α -2b por semana durante 4 semanas (dosis de inducción) y posteriormente dosis de mantenimiento de 50 µg semanales. La ribavirina se dosificó de acuerdo al peso corporal en dos dosis: 1,000 mg/día (peso \leq 75 kg) o 1,200 mg/día (peso > 75 kg).

Análisis estadístico:

Los datos paramétricos se expresan como media \pm desviación estándar (DE). Para la comparación de medias entre grupos se empleó la prueba T de Student. Para el análisis de las variables cualitativas se emplearon la Chi cuadrada y la prueba exacta de Fisher. Se consideró como estadísticamente significativo a valores de $P < 0.05$.

7. RESULTADOS

Se obtuvo información clínica, bioquímica y de dinámica viral en 19 pacientes con hepatitis crónica C tratados con PegIFN- α 2b y ribavirina (15 hombres y 4 mujeres), 4

9. Enfermedad hepática diferente a infección por VHC.

10. Cirrosis hepática.

Se obtuvieron muestras para estudios de sangre (biometría hemática, pruebas de coagulación, química sanguínea y perfil hepático) los días 0 (basal), 14 y 28 después de haber iniciado el tratamiento antiviral. Se determinó el RNA VHC en suero los días 0, 2 y 28 de tratamiento. Para la cuantificación de la carga viral se empleó un ensayo de RT-PCR (Cobas Amplicor Monitor 2.0 HCV; Roche Diagnostic Systems; Branchburg, NJ), con un límite inferior de detección de 1,000 UI/mL.

Los pacientes recibieron en el Departamento de Gastroenterología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán una dosis subcutánea de 100 µg PegIFN α -2b por semana durante 4 semanas (dosis de inducción) y posteriormente dosis de mantenimiento de 50 µg semanales. La ribavirina se dosificó de acuerdo al peso corporal en dos dosis: 1,000 mg/día (peso \leq 75 kg) o 1,200 mg/día (peso > 75 kg).

Análisis estadístico:

Los datos paramétricos se expresan como media \pm desviación estándar (DE). Para la comparación de medias entre grupos se empleó la prueba T de Student. Para el análisis de las variables cualitativas se emplearon la Chi cuadrada y la prueba exacta de Fisher. Se consideró como estadísticamente significativo a valores de $P < 0.05$.

7. RESULTADOS

Se obtuvo información clínica, bioquímica y de dinámica viral en 19 pacientes con hepatitis crónica C tratados con PegIFN- α 2b y ribavirina (15 hombres y 4 mujeres), 4

pacientes habían recibido ya tratamiento previo con IFN solo (1) o combinado con ribavirina (3) sin haber logrado respuesta viral. Las características demográficas y clínicas relevantes se describen en el cuadro 1.

Cuadro 1. Características demográficas, clínicas y bioquímicas relevantes en los 19 pacientes analizados.

Parámetro (n=19)	Media \pm DE
Edad (años)	45 \pm 11
Género (M/F)	15/4
Índice de masa corporal (kg/m ²)	27.16 \pm 2.45
ALT basal (UI/L)	127.5 \pm 68.5
ALT 4 semanas (UI/L)	54.5 \pm 48.9
RNA VHC sérico basal (UI/mL)	1,119,110 \pm 991,228
RNA VHC sérico 48 horas (UI/mL)	215,219 \pm 376,929
RNA VHC sérico 4 semanas (UI/mL)	146,864 \pm 292,442

Respuesta viral

La concentración sérica media de RNA VHC basal fue de 1,119,110 \pm 991,228 UI/mL, 215,219 \pm 376,929 UI/mL a las 48 horas y de 146,864 \pm 292,442 UI/mL a las 4 semanas de tratamiento, respectivamente. A las 48 horas de la primera inyección de PegIFN- α 2b se logró una reducción promedio de 1.347 \pm 0.91 log en la carga viral, mientras que a los 28 días, dicha reducción fue de 3.525 \pm 2.4 log (cuadro 2).

Cuadro 2. Información clínica basal y determinaciones seriadas de RNA VHC en suero de cada uno de los 19 pacientes a los 0, 2 y 28 días de la primera inyección de PegIFN- α 2b.

Paciente	Género	Edad (años)	IMC (kg/m ²)	V0 (log)	V1 (log)	V2 (log)	V0-V1	V0-V2
A	M	47	29.8	5.77	3.98	0	-1.79	-5.77
B*	M	44	26.1	6.02	6.16	5.85	0.14	-0.17
C*	M	52	30	6.26	5.83	5.99	-0.43	-0.27
D	F	47	23.7	4.91	2.99	0	-1.92	-4.91
E	M	60	26.3	6.05	2.96	0	-3.09	-6.05
F	M	57	26.8	6.26	5.53	5.63	-0.73	-0.63
G	M	27	26.7	6.27	4.2	0	-2.07	-6.27
H	F	46	27.4	5.67	4.17	3.21	-1.5	-2.46
I	M	53	25.4	5.8	3.31	0	-2.49	-5.8
J*	M	26	30.5	6.06	4.92	3.58	-1.14	-2.48
K	M	55	25.8	5.85	5.67	5.73	-0.18	-0.12
L**	M	41	29	5.96	5.84	2.57	-0.12	-3.39
M	M	56	26.8	6.11	5.02	4.7	-1.09	-1.41
N	F	37	28.8	5.59	4.23	0	-1.36	-5.59
O	M	46	26.2	5.86	4.03	0	-1.83	-5.86
P	M	35	23.9	5.16	4.42	0	-0.74	-5.16
Q	M	27	33	6.13	4	3.05	-2.13	-3.08
R	F	62	24	5.76	5.17	4.87	-0.59	-0.89

Q	M	46	26	6.66	4.12	0	-2.54	-6.66
---	---	----	----	------	------	---	-------	-------

*No respondedores a tratamiento previo con IFN y ribavirina. **No respondedor a monoterapia con IFN. V0= log de carga viral basal, V1= log carga viral 48 horas, V2= log carga viral 4 semanas.

Se observó una reducción ≥ 1.5 log en la carga viral a las 48 horas en 9/19 pacientes (47%).

Los niveles de RNA VHC en suero fueron indetectables a las 4 semanas en 9/19 pacientes (47%) y en 11/19 (58%) se logró reducción > 3 log en la carga viral a los 28 días de la primera dosis de PegIFN- α 2b. Estos pacientes fueron clasificados como respondedores tempranos, mientras que aquellos que no lograron esta magnitud de reducción del RNA VHC sérico, se calificaron como no respondedores. Las características demográficas, clínicas y bioquímicas de ambos grupos se muestran en el cuadro 3.

Cuadro 3. Características demográficas, clínicas, bioquímicas y de dinámica viral de los pacientes con respuesta temprana (descenso > 3 log en carga viral a 4 semanas de tratamiento) comparados con aquellos sin respuesta temprana.

Parámetro	Respondedores tempranos (n=11) media ± DS	No respondedores (n=8) media ± DS
Edad (años)	42.4 ± 10.3	49.8 ± 11.3
IMC (kg/m ²)	27.2 ± 2.8	27.2 ± 2.2
Log carga viral basal (V0)	5.83 ± 0.49	5.99 ± 0.22
Log carga viral 48 horas (V1)*	4.01 ± 0.79	5.31 ± 0.62
Log carga viral 28 días (V2)**	0.51 ± 1.14	4.95 ± 1.07
Diferencia V0-V1***	-1.83 ± 0.84	-0.69 ± 0.54
Diferencia V0-V2**	-5.32 ± 1.14	-1.05 ± 0.97

*P = 0.001, **P < 0.001, ***P < 0.01

La principal diferencia entre ambos grupos fue la magnitud del descenso en la carga viral a las 48 horas de la primera dosis de PegIFN-α2b, ya que los respondedores tuvieron en promedio 4.01 ± 0.79 log, mientras que los no respondedores presentaron 5.31 ± 0.62 log (IC 95% -2.01 a -0.59, P = 0.001). Este cambio en la concentración de RNA VHC sérico representa una disminución de 1.83 ± 0.84 log vs 0.69 ± 0.54 log (IC 95% -1.85 a -0.42, P < 0.01) en respondedores y no respondedores, respectivamente.

De los 9 pacientes que presentaron niveles indetectables de RNA VHC a las 4 semanas de tratamiento, 7 (78%) tuvieron un decremento ≥ 1.5 log de la carga viral a las 48 horas después de la primera inyección de PegIFN-α2b. Del grupo de 11 pacientes

calificados como respondedores tempranos, en 7 (64%) se logró la reducción ≥ 1.5 log a las 48 horas de la primera dosis de PegIFN α -2b. Por lo anterior, la reducción de al menos 1.5 log en la carga viral a las 48 horas tuvo una sensibilidad del 72.3%, especificidad de 87.5%, valor predictivo negativo de 70% y valor predictivo positivo de 88.8% para predecir respuesta viral temprana definida como un descenso mayor de 3 log en la carga viral a las 4 semanas de tratamiento.

De los 4 pacientes previamente tratados con IFN, en uno se consiguió respuesta viral temprana, sin embargo, en los 3 restantes (no respondedores a IFN más ribavirina), no se logró reducción > 3 log en la carga viral a las 4 semanas. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa (Chi cuadrada y prueba exacta de Fisher).

Respuesta bioquímica

En 14/18 pacientes (78%) se logró la reducción de ALT a niveles normales a las 4 semanas de tratamiento. Dos de los pacientes que presentaron respuesta viral temprana no normalizaron los niveles de ALT. De los 4 enfermos que habían recibido previamente tratamiento con IFN, 3 no lograron respuesta viral, aunque en todos los casos se logró la normalización de la actividad sérica de ALT a las 4 semanas de tratamiento.

8. DISCUSIÓN

Desde la descripción inicial del VHC como causante de hepatitis no A-no B,⁴³ así como del desarrollo de pruebas serológicas para su detección,⁴⁴ la necesidad de conocer con precisión la patogenia del daño hepático y evaluar distintas formas de tratamiento, ha impulsado el desarrollo de técnicas de biología molecular que permitan el estudio más

calificados como respondedores tempranos, en 7 (64%) se logró la reducción ≥ 1.5 log a las 48 horas de la primera dosis de PegIFN α -2b. Por lo anterior, la reducción de al menos 1.5 log en la carga viral a las 48 horas tuvo una sensibilidad del 72.3%, especificidad de 87.5%, valor predictivo negativo de 70% y valor predictivo positivo de 88.8% para predecir respuesta viral temprana definida como un descenso mayor de 3 log en la carga viral a las 4 semanas de tratamiento.

De los 4 pacientes previamente tratados con IFN, en uno se consiguió respuesta viral temprana, sin embargo, en los 3 restantes (no respondedores a IFN más ribavirina), no se logró reducción > 3 log en la carga viral a las 4 semanas. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa (Chi cuadrada y prueba exacta de Fisher).

Respuesta bioquímica

En 14/18 pacientes (78%) se logró la reducción de ALT a niveles normales a las 4 semanas de tratamiento. Dos de los pacientes que presentaron respuesta viral temprana no normalizaron los niveles de ALT. De los 4 enfermos que habían recibido previamente tratamiento con IFN, 3 no lograron respuesta viral, aunque en todos los casos se logró la normalización de la actividad sérica de ALT a las 4 semanas de tratamiento.

8. DISCUSIÓN

Desde la descripción inicial del VHC como causante de hepatitis no A-no B,⁴³ así como del desarrollo de pruebas serológicas para su detección,⁴⁴ la necesidad de conocer con precisión la patogenia del daño hepático y evaluar distintas formas de tratamiento, ha impulsado el desarrollo de técnicas de biología molecular que permitan el estudio más

amplio del VHC.⁴⁵ Uno de los avances trascendentes en ésta área ha sido la capacidad de medir la cantidad de partículas virales en sangre y tejidos corporales, lo que ha permitido, a semejanza de lo ocurrido en la infección por VIH, afinar las estrategias terapéuticas.⁴⁶ Así, sabemos actualmente que la cuantificación del RNA viral es relevante en el seguimiento y evaluación de la respuesta al tratamiento antiviral en pacientes con hepatitis C crónica. Además se reconoce la importancia que tiene la carga viral como factor pronóstico de respuesta, ya que los pacientes con cargas virales bajas antes del tratamiento tendrán una mayor posibilidad de lograr respuesta viral sostenida en comparación con aquellos sujetos con cargas virales elevadas. Este conocimiento ha tenido también impacto en el manejo cotidiano de los pacientes, ya que permite ajustar, en combinación con el genotipo de VHC, el tratamiento antiviral de acuerdo al caso de cada enfermo.^{13,22}

Las mediciones seriadas del RNA VHC sérico han permitido conocer de manera precisa la cinética del VHC en relación al tratamiento con IFN o PegIFN- α . Este conocimiento ha sido de utilidad para mejorar los tratamiento antivirales en hepatitis C. Se conoce que el empleo de IFN inyectado 3 veces por semana no logra mantener un control adecuado sobre las concentraciones de RNA VHC, mientras que dicho control sí se logra cuando se emplea IFN diariamente. De lo anterior se desprende la necesidad de ajustar los tratamientos antivirales a parámetros cinéticos, lo que ha llevado al empleo de esquemas más intensos en dosis y frecuencia de aplicación del IFN.^{24,25}

El desarrollo reciente de PegIFN- α 2b ha tenido en cuenta estos parámetros virales, de manera que con su uso semanal se logran mantener concentraciones séricas

adecuadas del fármaco y esto a su vez permite ejercer un mayor control sobre el VHC, lo que repercutirá en una mejor respuesta al tratamiento.¹⁷

Además, el comportamiento del RNA VHC en los primeros meses de tratamiento antiviral ha sido de utilidad en la predicción de respuesta sostenida, lo que permite tomar decisiones en cuanto a la continuación o no de un tratamiento que es costoso y no está exento de efectos colaterales serios.^{24,29,40,41}

Se han descrito diversas formas de predecir la respuesta al tratamiento antiviral de acuerdo a la eliminación o reducción temprana de la carga viral en los sujetos en tratamiento con IFN solo o combinado con ribavirina. Una de ellas es la reducción de al menos 3 logaritmos en la cuantificación de RNA VHC a las 4 semanas de tratamiento. Zeuzem y colaboradores²⁹ demostraron que todos los pacientes que presentaron respuesta sostenida a la monoterapia con IFN- α 2a habían tenido una reducción de al menos 3 logaritmos en su carga viral al mes de tratamiento, sin embargo esto se logró únicamente en el 27% de los enfermos. En el presente trabajo se obtuvo un descenso mayor a 3 logaritmos en la carga viral a los 28 días de tratamiento en 58% de los pacientes tratados con la combinación de PegIFN- α 2b y ribavirina, lo que representa el doble de lo observado en el trabajo anteriormente citado. Este resultado permite predecir que la respuesta sostenida con la combinación de PegIFN- α 2b y ribavirina será mayor que con monoterapia con IFN e incluso aún mayor que con el tratamiento actualmente aceptado de IFN más ribavirina. Estudios clínicos recientes muestran efectivamente un aumento en la respuesta sostenida cuando se emplean PegIFN- α 2b y ribavirina en combinación, con respuesta sostenida del 50%.²¹

Cuando se analizan las diferencias entre aquellos pacientes con respuesta viral

temprana definida como disminución mayor a 3 logaritmos en la carga viral a los 28 días de tratamiento, el único factor estadísticamente significativo fue la magnitud del descenso de la carga viral a las 48 horas de la primera dosis de PegIFN- α 2b, ya que los respondedores tuvieron en promedio 4.01 ± 0.79 log, mientras que los no respondedores presentaron 5.31 ± 0.62 log (IC 95% -2.01 a -0.59, P = 0.001). Este cambio en la concentración de RNA VHC sérico representa una disminución de 1.83 ± 0.84 log vs 0.69 ± 0.54 log (IC 95% -1.85 a -0.42, P < 0.01) en respondedores y no respondedores, respectivamente.

De los 9 pacientes que presentaron niveles indetectables de RNA VHC a las 4 semanas de tratamiento, 7 (78%) tuvieron un decremento ≥ 1.5 log de la carga viral a las 48 horas después de la primera inyección de PegIFN- α 2b. Del grupo de 11 pacientes calificados como respondedores tempranos, en 7 (64%) se logró la reducción ≥ 1.5 log a las 48 horas de la primera dosis de PegIFN- α 2b. Por lo anterior, la reducción de al menos 1.5 log en la carga viral a las 48 horas tuvo una sensibilidad del 72.3%, especificidad de 87.5%, valor predictivo negativo de 70% y valor predictivo positivo de 88.8% para predecir respuesta viral temprana.

Conclusiones:

La administración de PegIFN- α 2b y ribavirina produce un descenso rápido (≥ 1.5 log) en la concentración de RNA VHC a las 48 horas de la primera dosis de PegIFN- α 2b en el 47% de los pacientes. Dicha reducción probablemente está relacionada a inhibición de la replicación viral y degradación del virus libre circulante. Un segundo descenso significativo en la carga viral (> 3 log) se produjo al cabo de 28 días en 11/19 pacientes (58%). Esta respuesta viral temprana es dos veces mayor a la observada en pacientes

tratados con IFN como monoterapia, lo que resulta en una mayor probabilidad de respuesta sostenida cuando se emplea la combinación de PegIFN- α 2b y ribavirina.

La cuantificación de RNA VHC antes y a los 28 días de tratamiento con PegIFN- α 2b y ribavirina puede ser una prueba confiable y reproducible de medir la respuesta antiviral inicial y predecir la respuesta sostenida.

9. REFERENCIAS

1. Davis GL. Hepatitis C. En: Schiff's Diseases of the Liver, 8a. Edición. Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, editores. Lippincot-Raven Publishers, Filadelfia, 1999; pp: 793-836.
2. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2001;345:41-52.
3. Doo EC, Liang TJ. The hepatitis viruses. En: Schiff's Diseases of the Liver, 8a. Edición. Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, editores. Lippincot-Raven Publishers, Filadelfia, 1999; pp: 725-744.
4. Petruff-Cheney C, Chopra S, Graham C. Hepatitis C. Infect Dis Clin North Am 2000;14:633-667.
5. Souto-Meriño CA, Simón-Domínguez J, Pulido-Priego MA, et al. Prevalencia de marcadores para hepatitis A, B y C en un hospital de México. Salud Publica Mex 1994;36:257-262.
6. Hernández-Pérez RE, Frías-Salcedo JA, Del Angel-Guevara O. Seroprevalencia de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C en donadores de sangre del Hospital Central Militar. Salud Publica Mex 1994;36:538-540.
7. Guerrero-Romero JF, Castañeda A, Rodríguez-Morán M. Prevalencia y factores de riesgo asociados a hepatitis C en donadores de sangre en el municipio de Durango, México. Salud Publica Mex 1996;38:94-100.
8. Méndez-Sánchez N, Baptista-González H, Sánchez-Gómez RH, et al. Prevalencia de hepatitis B y C en donadores de sangre en un hospital de tercer nivel de la ciudad de México. Salud Publica Mex 1999;41:475-478.
9. Di Bisceglie A. Natural history of hepatitis C: Its impact on clinical management. Hepatology 2000;31:1014-1018.

10. Seef LB. Natural history of hepatitis C. *Am J Med* 1999;107(6B):10-15S.
11. Minuk GY. The influence of host factors on the natural history of chronic hepatitis C viral infections. *J Viral Hep* 1999;6:271-276.
12. Boyer N, Marcellin P. Pathogenesis, diagnosis and management of hepatitis C. *J Hepatol* 2000;32 (suppl. 1):98-112.
13. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. Consensus statement. *J Hepatol* 1999;30:956-961.
14. McHutchison JG, Gordon SC, Sciff ER, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;339:1485-1492.
15. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, et al. Randomised trial of interferon alpha 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998;352:1426-1432.
16. Davis GL. Current therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2000;118:S104-114.
17. Heathcote J. Antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C. *Semin Liv Dis* 2000;20:185-200.
18. Reddy KR, Wright TL, Pockros PJ, et al. Efficacy and safety of pegylated (40-kd) interferon α -2a in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;33:433-438.
19. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack JJ, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000;343:1666-1672.

20. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WGE, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000;343:1673-1680.
21. Manns MP, McHutchison JG, Gordon S, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared to interferon alfa-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C: 24 week treatment analysis of a multicenter, multinational, phase III randomized controlled trial. *Hepatology* 2000;32 (pt. 2):297A.
22. Kershenovich D, Henonin CH. Viral dynamics in hepatitis C. *Isr Med Assoc J* 2001;3:360-363.
23. Herrmann E, Neumann AU, Schmidt JM, Zeuzem S. Hepatitis C virus kinetics. *Antivir Ther* 2000;5:85-90.
24. Zeuzem S. Clinical implications of hepatitis C viral kinetics. *J Hepatol* 1999;31 (suppl. 1):61-64.
25. Bekkering FC, Brouwer JT, Scalm SW, Elewaut A. Hepatitis C: viral kinetics. *Hepatology* 1997;26:1691-1693.
26. Layden TJ, Lam NP, Wiley TE. Hepatitis C viral dynamics. *Clin Liver Dis* 1999;3:793-810.
27. Yasui K, Okanoue T, Murakami Y, et al. Dynamics of hepatitis C viremia following interferon- α administration. *J Infect Dis* 1998;177:1475-1479.
28. Zeuzem S, Hermann E, Lee J-H, et al. Viral kinetics in patients with chronic hepatitis C treated with standard or peginterferon α 2. *Gastroenterology* 2001;120:1438-1447.
29. Zeuzem S, Lee J-H, Franke A, et al. Quantification of the initial decline of serum

- hepatitis C virus RNA and response to interferon alfa. *Hepatology* 1998;27:1149-1156.
30. Zeuzem S, Schmidt JM, Lee J-H, et al. Hepatitis C virus dynamics *in vivo*: effect of ribavirin and interferon alfa on viral turnover. *Hepatology* 1998;28:245-252.
31. Zeuzem S, Schmidt JM, Lee J-H, Ruster B, Roth WK. Effect of interferon alfa on the dynamics of hepatitis C virus turnover *in vivo*. *Hepatology* 1996;23:366-371.
32. Lam NP, Neumann AU, Gretsch DR, Wiley TE, Perelson AS, Layden TJ. Dose-dependent acute clearance of hepatitis C genotype 1 virus with interferon alfa. *Hepatology* 1997;26:226-231.
33. Neumann AU, Lam NP, Dahari H, et al. Hepatitis C viral dynamics *in vivo* and the antiviral efficacy of interferon- α therapy. *Science* 1998;282:103-107.
34. Neumann AU, Lam NP, Dahari H, et al. Differences in viral dynamics between genotypes 1 and 2 of hepatitis C virus. *J Infect Dis* 2000;182:28-35.
35. Asahina Y, Izumi N, Uchihara M, et al. A potent antiviral effect on hepatitis C viral dynamics in serum and peripheral blood mononuclear cells during combination therapy with high-dose daily interferon alfa plus ribavirin and intravenous twice-daily treatment with interferon beta. *Hepatology* 2001;34:377-384.
36. Layden JE, Layden TJ. How can mathematics help us understand HCV? *Gastroenterology* 2001;120:1546-1549.
37. Layden TJ, Mika B, Wiley TE. Hepatitis C kinetics: Mathematical modeling of viral response to therapy. *Semin Liv Dis* 2000;20:173-184.
38. Perelson AS. Viral kinetics and mathematical models. *Am J Med* 1999;107(6B):49-52S.

39. Bekkering FC, Stalgis C, McHutchison JG, Brouwer JT, Perelson AS. Estimation of early hepatitis C viral clearance in patients receiving daily interferon and ribavirin therapy using a mathematical model. *Hepatology* 2001;33:419-423.
40. Calleja JL, Albillo A, Rossi I, et al. Time course of serum hepatitis C virus-RNA during chronic hepatitis C treatment accurately predicts the type of response. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:241-249.
41. Castro FJ, Esteban JI, Sauleda S, et al. Utility of early testing for HCV viremia as predictive factor of sustained response during interferon or interferon plus ribavirin treatment. *J Hepatol* 2000;32:843-849.
42. Rosen HR, Gretch DG. Hepatitis C virus: current understanding and prospects for future therapies. *Mol Med Today* 1999;5:393-399.
43. Choo Q-L, Kuo G, Weiner AJ, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989;88:359-362.
44. Alter HJ, Purcell RH, Shih JW, et al. Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1989;321:1494-1500.
45. De Francesco R. Molecular virology of the hepatitis C virus. *J Hepatol* 1999;31 (suppl. 1):47-53.
46. Di Bisceglie A. Hepatitis C: Virology and future antiviral targets. *Am J Med* 1999;107(6B):45-48S.