

# Terapia combinada interferón alfa 2b-ribavirina en pacientes con hepatitis crónica por virus C.

## Informe de 15 casos §

Mayor M.C. Helena **Martínez-López**,\* Cor. M.C. Juan Ramón **Aguilar-Ramírez**,\*\*  
Tte. Cor. M.C. Mariana **Aragón-Flores**\*\*\*

Hospital Central Militar. Ciudad de México

### RESUMEN

**Antecedentes.** La hepatitis C crónica cuya prevalencia mundial es de 0.4 a 13%, evolucionará en 80 a 85% de los casos a cronicidad con riesgo de 20-50% de cirrosis a 20 años e incidencia acumulada para cáncer hepático de 40% a siete años. El tratamiento con interferón alfa por seis meses tiene respuesta de 15 a 20%. Combinando interferón más ribavirina la respuesta aumenta tres veces.

**Objetivo.** Conocer la respuesta al tratamiento combinando interferón alfa 2b más ribavirina por seis meses y seguimiento a un año en pacientes con hepatitis C crónica.

**Método.** Durante el periodo de mayo 1999 a mayo del 2000 se estudiaron 15 pacientes con diagnóstico clínico e histológico de hepatitis crónica por virus C con índice histológico Knodell 4 a 6, elevación de transaminasas arriba de 1.5 veces el valor normal, antiVHC positivo por técnica de ELISA de segunda generación y PCR/carga viral positiva de virus C. Recibieron interferón alfa 2b 5 millones de unidades internacionales (UI) diarias por dos semanas, posteriormente interferón alfa tres millones UI tres veces por semana más ribavirina 15 mg/kg/seis meses. Se llevó a cabo evaluación de control al inicio, a los tres meses y a los seis meses. Pruebas de función hepática y biometría hemática al año.

**Resultados.** Recibieron tratamiento 13 mujeres y dos hombres con edad promedio de 46 años, antecedente de hemotransfusión en 13 (87%) y contacto esporádico en dos (13%). En cinco (36%) se obtuvo desaparición de la carga viral, normalización de transaminasas y cambio histológico con índice Knodell de 0 a 2 al finalizar el tratamiento. El resto de los pacientes persistió con carga viral entre 1.3 x 10 genomas/mL a 2.9 x 10 genomas/mL e índice histológico Knodell 4. Los efectos colaterales en el 100% fueron alope-

*Combined therapy interferon alpha 2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. A 15 cases report*

### SUMMARY

**Background.** Chronic hepatitis C (CHC) has a world prevalence from 0.4 to 13%, and it will evolve up to 80-85% towards chronicity, with a risk of 20-50% for cirrhosis, as well as a cumulated incidence for hepatic cancer of 40% in seven years. Combined treatment with interferon alpha plus ribavirin seems to increase the response up to three times.

**Objective.** To determine therapeutic response to combined treatment with interferon alpha plus ribavirin for six months to one year period in patients with CHC.

**Method:** From May 1999 to May 2000 15 patients with a clinically and histologically established diagnostic of CHC (Knodell Index from 4 to 6, transaminases elevation 1.5 times up to the normal level, anti CHC virus load positive performed with a second generation ELISA technique) were treated with interferon alpha 2b, 5 million international units (IU) daily for two weeks. Lately, they received three interferon 2b IU plus ribavirin (15 mg per kg) three times a week during six months. Control evaluations were done at three and at six months, which included hepatic function tests (HFT), hematic biometry (HB) and PCR (Polimerasa Chain Reaction) viral load at the beginning and at six months. HFT and HB were repeated at one year of treatment.

**Results.** Fifteen patients received treatment (13 women and two men) with age average of 46 year. Thirteen (87%) of them had a blood transfusion history, and two (13%) had sporadic contact. At the end of treatment disappearance of viral load, transaminases normalization and histologic change (Knodell index from 0 to 2) were observed in five (36%) patients. The

\* Jefe de la sección de Gastroenterología, Hospital Central Militar.

\*\* Jefe del área de Medicina del Hospital Central Militar.

\*\*\* Jefe de la sección de Anatomía Patológica del Hospital Central Militar.

cia parcial y depresión. Ningún paciente abandonó el tratamiento. El seguimiento a un año mostró carga viral en tres de los cinco pacientes con respuesta inicial al tratamiento, uno mostró elevación de carga viral y el último abandonó el seguimiento, el resto de los pacientes reinició tratamiento seis meses más con abandono del mismo de dos.

**Conclusión.** El tratamiento combinado tuvo respuesta bioquímica, histológica y virológica en seis meses de 36% al presentarse alopecia parcial y labilidad emocional como efectos colaterales comunes que no propiciaron abandono del tratamiento. Las cifras de hemoglobina se mantuvieron normales.

**Palabras clave:** hepatitis C crónica, interferón alfa y ribavirina, tratamiento combinado.

## Introducción

### Epidemiología y prevalencia de hepatitis C

La hepatitis C crónica tiene seroprevalencia mundial entre 0.4 y 16%, según el área geográfica. La hepatitis C crónica representa 85% de las infecciones antes conocidas como no A no B, y constituye 15% de los casos de hepatitis aguda.<sup>1,3,8,17,18</sup>

En México la seroprevalencia es de 1 a 3%. En 1998 el Centro de Transfusión Sanguínea de la Secretaría de Salud reportó 0.26% en población de donadores, así mismo el banco de sangre del Centro Médico Nacional Siglo XXI reportó 0.43%, el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán reportó una cifra de 0.78% en promedio en el mismo año. En el Hospital Central Militar la incidencia fue de 0.64% en donadores.<sup>3,4</sup>

La forma de transmisión del virus es por hemotransfusión, el riesgo de contagio con sangre rastreada con ELISA de segunda generación es de menos de 0.03%/unidad transfundida. La punción accidental es otra forma de transmisión y es más frecuente en trabajadores de la salud con seroconversión por exposición a sangre contaminada por virus de hepatitis C de 0 a 4%. En Estados Unidos la prevalencia en parejas de pacientes con hepatitis C dependiente de conducta de alto riesgo como promiscuidad y drogadicción es de 11 a 27%. La transmisión perinatal es altamente eficiente con títulos circulantes del virus en la madre mayores de 10 copias/mL. La infección esporádica, sin antecedentes de riesgo, representa 40% de los casos de hepatitis crónica.<sup>1,17,18</sup>

### Historia natural y manifestaciones clínicas

La mayoría de los casos de infección por virus hepatitis C pasa inadvertida; los síntomas suelen ser leves y la ictericia es rara. Sin embargo, en término de una a tres semanas de exposición puede detectarse el ARN del virus C en la sangre del paciente y los anticuerpos antiviral C aparecen en tres

rest of patients continued with a viral load between  $1.3 \times 10$  genomes/mL to  $2.9 \times 10$  genomes/mL, as well as a Knodell index of 4. Secondary effects such as a partial loss of hair, and depression were present in 100%. None left treatment. The one year follow-up showed viral load in three of five patients who had positive response at the beginning of treatment, another one rise his viral load. Follow-up was not possible for the last patient. The rest of the sample restarted treatment for six more months and two dropped out this trial.

**Conclusion.** Combined treatment positive response in terms of histology, virology with a six months trial using interferon alpha 2b plus ribavirin with partial loss of hair and depression as a common secondary effects which did not cause abandonment of treatment. Hemoglobin levels kept normal.

**Key words:** Chronic hepatitis C, interferon alpha, ribavirin, combined treatment.

meses en 90% de los individuos expuestos. Muchos pacientes manifiestan viremia persistente junto con la elevación fluctuante en alanino-aminotransferasas.<sup>19</sup>

En el momento en que la mayoría de los pacientes experimenta los síntomas, dos o tres décadas después de la exposición, los cambios inflamatorios en la periferia del parénquima hepático y en los tractos portales han evolucionado a *fibrosis* o a lesiones más graves. Algunos pacientes permanecen asintomáticos incluso con cirrosis, la elevación de las transaminasas es la única manifestación de la enfermedad. En cerca de 20% de las personas infectadas, la cirrosis aparece al término de dos décadas con incidencia anual para el hepatocarcinoma de 3 a 5%. Se ha demostrado el papel del alcohol como factor adicional en la progresión a hepatocarcinoma. El periodo de incubación a partir de la infección es de 15 a 160 días, generalmente asintomático, sólo 5% de los pacientes tendrá manifestaciones clínicas como ictericia. El 0.01% tiene un curso fulminante.<sup>3,8,17-19</sup>

### Características del virus C

El virus de la hepatitis C tiene una cadena simple de ARN con propiedades similares a flavivirus y pestivirus, mide 50 a 60 nm y contienen más de 10 mil nucleótidos que codifican para una sola cadena de polipéptidos de 3010-3033 aminoácidos que se dividen en proteínas estructurales de nucleocápside y dos proteínas de cubierta E1 y E2, así como proteínas no estructurales NS2-NS5b.<sup>3,4,18</sup>

En la actualidad se han identificado más de seis genotipos del virus que pueden dividirse en subtipos de acuerdo con el análisis completo o parcial de la secuencia genómica del virus. De acuerdo con la nomenclatura propuesta por Chan y colaboradores, el tipo de virus de la hepatitis C se designa con un número arábigo según el orden de su descubrimiento, seguido por una letra en orden alfabético para especificar el subtipo. Otros autores también designan con un número romano progresivo aquellos virus en

los que se conoce la secuencia completa de nucleótidos. Actualmente se combinan ambas nomenclaturas para designar a los virus.<sup>3,18</sup>

## Métodos diagnósticos

Se cuenta con ensayos de diferentes generaciones para detectar estos virus como el ELISA de segunda generación que identifica anticuerpos contra proteínas incluyendo los de la cápside así como proteínas no estructurales. Más recientemente se introdujo el ELISA de tercera generación que además de los anticuerpos que identificaba el de segunda generación, lo hace también con anticuerpos contra una proteína no estructural, la NS5.

No es suficiente la determinación de anticuerpos mediante el uso ELISA de segunda y tercera generaciones pues se requiere saber si el virus también está presente. Para conocer la cantidad del virus, carga viral, se cuantifica una proteína del virus, genómicamente, o determinando el número de copias de éste. Cada partícula viral tiene una molécula de ARN. Los dos métodos más utilizados para la medición de la carga viral del virus C de la hepatitis son el beta-ADN (Branched ADN o ADN ramificado) y el RT-PCR (retrotranscriptasa PCR, o reacción en cadena de la polimerasa utilizando una retrotranscriptasa).<sup>3,4,12</sup>

Mediante la biopsia hepática se determinan las alteraciones histopatológicas que causa la infección crónica por virus C estableciendo según la clasificación histológica de Knodell (*Cuadro 1*) el grado de actividad de acuerdo con el proceso inflamatorio necrótico y de fibrosis.<sup>10,12,13</sup>

## Tratamiento

Por lo que se refiere a la terapéutica, la mayor experiencia acumulada es con el interferón (INF) que es una citocina, complejo grupo de proteínas producidas en respuesta a varios estímulos; estas proteínas tienen actividades biológicas, exhibiendo espectro de efectos antiproliferativos, inmunomoduladores, antivirales y de inducción de la diferenciación celular. El efecto antiviral del interferón se manifiesta a través de la transcripción de genes de la célula infectada, codifican proteínas que inhiben la replicación del virus. Se han dividido en tres especies con base en diferencias estructurales o bioquímicas y propiedades biológicas: interferón alfa, interferón beta e interferón gama.

El interferón alfa y beta es producido por fibroblastos y células epiteliales y linfoides en respuesta a antígenos tumorales y virales. Los investigadores en Amgen Inc. (Thousand Oaks, CA.) desarrollaron interferón alfa recombinante. Hay tres tipos de interferón alfa comercialmente disponibles: interferón-alfa recombinante que es el subtipo más puro producido por tecnología molecular recombinante, y dos interferones naturales producidos por líneas celulares de leucocitos y linfocitos.<sup>2,7,11,17</sup>

El tratamiento para hepatitis crónica por virus C es con interferón alfa, la dosis recomendada es de 3 millones de

unidades por vía subcutánea tres veces por semana por un mínimo de seis meses. Esta dosis alcanza un porcentaje de respuesta de 40 a 50%, con la normalización de aminotransferasas, mejoría histológica y negativización de la carga viral. Desafortunadamente estos resultados se modifican al suspender el interferón con recaída del 50% al año. Se obtiene una respuesta sostenida en 15 a 20% de los casos. Dosis mayores de interferón muestran porcentajes similares de respuesta con menor número de recaídas. Se han realizado ensayos con ribavirina, nucleósido de la purina sintético que ha demostrado efecto inmunomodulador reduciendo la activación de los macrófagos y preservando la acción de las citocinas de tipos I y II. Inhibe la guanilación del ARN mensajero viral bloqueando la traducción del mensaje genético. Además inhibe la ADN polimerasa y ARN polimerasa. El esquema recomendado como monoterapia en caso de infecciones virales es de 1,200 mg al día con esquemas de tratamiento que fluctúan la mayoría de las veces de 10 a 20 días sin reportarse ninguna repercusión hematológica, sin embargo en periodos mayores la presencia de efectos colaterales como anemia hemolítica, se ha encontrado en función a la duración del tratamiento. La reducción de las dosis del medica-

### Cuadro 1. Índice histológico de la actividad de Knodell.

#### I. Necrosis periportal +/- puentes de necrosis.

- A ninguno (0).
- B necrosis fragmentaria leve (1).
- C necrosis fragmentaria moderada, con menos de 50% de la circunferencia de la mayoría de las zonas porta (3).
- D marcada necrosis fragmentaria con más de 50% de la circunferencia de las zonas porta (4).
- E necrosis fragmentaria moderada más puentes de necrosis (5).
- F marcada necrosis fragmentada más puentes de necrosis (6).
- G necrosis multilobular (10).

#### II. Degeneración intralobular y necrosis focal.

- A ninguno (0).
- B leve, cuerpos acidófilos, degeneración con abalnamiento y focos dispersos de necrosis hepatocelular en menos de 1/3 de los lóbulos (1).
- C moderada, involucra de 1/3 a 2/3 de los lobulillos (3).
- D severa, involucra más de 2/3 de los lobulillos (4).

#### III. Inflamación porta.

- A ninguna (0).
- B leve, células inflamatorias en menos de 1/3 de los espacios porta (1).
- C moderada, células inflamatorias en 1/3 a 2/3 de los espacios porta (3).
- D severo, células inflamatorias en más de 2/3 en los espacios porta (4).

#### IV. Fibrosis

- A ninguna (0).
- B extensión de la fibrosis portal (1).
- C puentes de fibrosis porta-porta, porta centrolobulillar (3).
- D cirrosis (4).

Hepatology, 1981, V. 1: 431.

mento en terapias antivirales combinadas ha llegado a emplear hasta 800 mg al día sin modificación de la respuesta terapéutica conjunta.<sup>2,5,6,9,20</sup>

En estudios de metaanálisis recientes se observó que el tratamiento combinado de interferón y ribavirina en pacientes que no habían recibido ningún tratamiento y en los que habían presentado recidiva después del tratamiento con interferón, la respuesta a los ocho meses era del doble que en los pacientes que sólo habían recibido interferón. Por lo tanto, se tiene la evidencia de que esta combinación es dos veces más efectiva que la monoterapia. El esquema original para pacientes con hepatitis C es con interferón 3 millones de unidades tres veces por semana y ribavirina 1,000 a 1,200 mg diarios, ambos por seis meses. La tolerancia de la combinación es aceptable pero la anemia hemolítica como efecto adverso, registrada hasta en 70% de los casos, provoca 10% de necesidad de abandono de tratamiento. La combinación de ribavirina con interferón alfa es una alternativa válida como tratamiento seguro y efectivo de la hepatitis C.<sup>11,14,15</sup>

En investigaciones recientes también se han utilizado dosis iniciales altas de interferón alfa como medida de inducción, lo que se ha asociado a mejores resultados de la respuesta al final del tratamiento. En los reportes de Chermello y colaboradores que recibieron regímenes de inducción, se obtuvo mejoría de los niveles de ALT (alanino aminotransferasa) de 49% en comparación a 42% del régimen habitual.<sup>2</sup>

## Pacientes, material y métodos

Se incluyó en este estudio a aquellos pacientes con diagnóstico de hepatitis crónica por virus C con los siguientes criterios:

De inclusión:

1. Adultos de uno y otro sexos, edad 18-66 años.
2. Enfermedad hepática compensada con los siguientes datos de laboratorio:
  - Hemoglobina mayor de 13 g/dL para hombres y 12 g/dL para mujeres.
  - Cuenta de leucocitos mayor de 3 mL/dL.
  - Cuenta plaquetaria mayor de 100 mL/dL.
  - Pruebas de coagulación normales.
  - Bilirrubina y albúmina sérica normales.
  - Creatinina y ácido úrico normales.
3. VIH negativo.
4. Antígeno de superficie para hepatitis B negativo.
5. ELISA segunda generación positivo para virus C.
6. Carga viral de hepatitis C por RT-PCR cuantitativo para hepatitis C.
7. Biopsia hepática percutánea dentro de los seis meses previos al estudio con diagnóstico histológico.

De exclusión:

1. Enfermedad hepática crónica diferente a hepatitis C crónica, ejemplo:
  - Infección por virus de hepatitis B.
  - Hemocromatosis.

- Deficiencia de alfa 1 antitripsina.
  - Enfermedad de Wilson.
  - Hepatitis autoinmune.
  - Enfermedad hepática por alcohol, obesidad y medicamentos.
2. Pacientes con historia de cardiopatía.
  3. Diabetes mellitus no controlada.
  4. Enfermedad pulmonar crónica.
  5. Enfermedad inmunológica.
  6. VIH positivo.
  7. Coagulopatía o tratamiento anticoagulante.
  8. En pacientes femeninas en edad fértil no aceptación o sin posibilidad de control anticonceptivo.
  9. Pacientes que no acepten la abstinencia alcohólica durante el estudio.
  10. Cualquier condición médica que interfiera con la participación del paciente y comprensión del estudio.
    - Enfermedad psiquiátrica.
    - Crisis convulsivas.

Para la discusión del presente trabajo es importante puntualizar definiciones como respuesta al final del tratamiento, término en el que se considera actualmente tienen que coincidir las siguientes circunstancias:

A- Normalización de los niveles de alaninoaminotransferasa (respuesta bioquímica).

B- Desaparición de ARN del virus C en determinaciones de PCR según parámetros de laboratorio en suero (respuesta virológica).

En la mayoría de los estudios los hallazgos de la biopsia hepática se han considerado como un punto secundario de evaluación en el tratamiento. Sin embargo, con la utilización de sistemas semicuantitativos de medición de cambios histológicos (Knodell, Scheuer, Ludwig, Branchi) en los que se toman como punto de evaluación índices de inflamación y necrosis portal y periportal, inflamación lobular, así como la presencia o no de fibrosis, pueden considerarse ya como parte importante de la evaluación de la respuesta al tratamiento.

La **respuesta sostenida** al tratamiento se evalúa generalmente a los seis y doce meses posteriores al tratamiento, encontrándose actualmente en seguimiento de hasta seis años algunos grupos de pacientes a nivel mundial, en los cuales se evalúa periódicamente la respuesta bioquímica y virológica mencionada.

La **no respuesta** al tratamiento se considera en aquellos pacientes que no presentan las respuestas bioquímica y virológica mencionadas, durante el tratamiento o posterior al mismo.

La **recaída** es el término que se usa para la respuesta inicial al tratamiento con posterior elevación de los niveles de ARN del virus C séricos y generalmente también los niveles de alaninoaminotransferasas en el seguimiento posterior al tratamiento.

## Material

Equipo para toma y procesamiento de estudios de laboratorio como biometría hemática, química sanguínea, pruebas

de función hepática completa, pruebas de tendencia hemorrágica, perfil completo de marcadores virales de las hepatitis B y C.

Equipo para la confirmación de la presencia de virus de la hepatitis C por método de ELISA: Lia Tek HVC III proporcionado por laboratorios Organon Teknika.

Equipo para biopsia hepática, toma y procesamiento para interpretación. Este equipo se encuentra en diferentes laboratorios y servicios del Hospital Central Militar (laboratorio general, centro de equipo y esterilización, patología y salas de hospitalización) y son considerados pruebas y procedimientos estándar y rutinarios.

A cada paciente se le determinó RT-PCR cuantitativo para hepatitis C en la Fundación LUSARA para Investigación Científica, A.C., al inicio y al término del estudio.

## Método

Se seleccionaron los pacientes según criterios de inclusión y exclusión mencionados, y se les dio seguimiento en la consulta Externa de Gastroenterología de la Clínica de Especialidades Médicas durante el periodo de mayo de 1999 a 2000.

A cada paciente se le realizó la historia clínica y examen físico completo junto con estudios de laboratorio al inicio, al mes, tres meses y seis meses, según tabla de programación de actividades que se muestra en el *cuadro 2*.

A cada paciente seleccionado, previa autorización válidamente informada, le fue realizada biopsia hepática percutánea al inicio y al final del tratamiento. Interpretación histopatológica en el servicio de patología con sistema de clasificación histológica Knodell.

Los pacientes seleccionados para el estudio recibieron interferón alfa 2 b cinco millones de unidades subcutáneas diarias por dos semanas y posteriormente tres millones de unidades subcutáneas tres veces por semana con ribavirina 15 mg/kg diario por seis meses.

Con la frecuencia indicada en la tabla de programación de actividades se registraron los efectos colaterales provo-

cados por el tratamiento tomando en cuenta los mencionados en los siguientes cuadros para interferón y el principal efecto colateral reportado para ribavirina de anemia.

La captación de la información de todos los datos de la evolución clínica y estudios de laboratorio de los pacientes se registraron en el expediente clínico y formatos elaborados específicamente para el estudio.

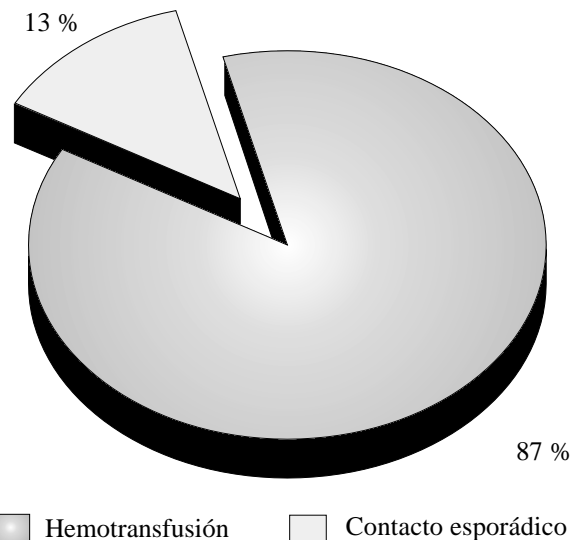
## Resultados

Se estudió un total de 15 pacientes con edades que fluctuaron entre 27 y 66 años con un promedio de 46 años, 13 fueron de sexo femenino y dos fueron de sexo masculino. El interrogatorio en la historia clínica mostró como antecedente más frecuente, relacionado a la adquisición de la enfermedad, la hemotransfusión en 13 (87%) y no se logró encontrar ningún antecedente relacionado con la infección en dos (13%) de los pacientes, lo cual se conoce con el término de contacto esporádico, según con el que se le conoce en la literatura (*Figura 1*).

A cada paciente le fue realizada biopsia hepática estableciéndose en la interpretación histológica la clasificación Knodell previa al tratamiento y posterior al mismo, encontrándose en las biopsias previas al tratamiento clasificación Knodell de 4 a 6 puntos en los 15 pacientes y posterior al mismo se encontró mejoría histológica con clasificación Knodell de 0 a 2 en cinco de los pacientes tratados.

El resto de los pacientes en la biopsia hepática posterior al tratamiento seis meses después continuó reportándose calificación de Knodell 4 (*Cuadros 3 y 4*); ejemplo de imagen histológica (*Figuras 2 y 3*).

Se determinó la carga viral por método de RT-PCR cuantitativo al inicio y al final del tratamiento con interferón-



**Figura 1.** Formas de adquisición del virus de la hepatitis C de acuerdo con antecedentes recabados de la historia clínica en pacientes tratados con la combinación interferón-ribavirina.

**Cuadro 2. Programación de actividades para control de pacientes.**

	Ingreso	Cada mes	3 meses	6 meses
Historia clínica	x			
Examen físico	x	x	x	x
Registro de eventos adversos	x	x	x	x
Biometría hemática	x	x	x	x
Química sanguínea	x	x	x	x
Pruebas de función hepática	x	x	x	x
Examen general de orina	x			x
Tiempo de protrombina	x			
Prueba de embarazo	x			
V.I.H.	x			
Perfil completo hepatitis B	x			
Anti-HCV (Elisa-2)	x			
VHC-ARN (PCR)	x			x
Biopsia hepática	x			x

**Cuadro 3. Carga viral por PCR (gen/mL) e índice histológico de actividad de Knodell en pacientes con respuesta no satisfactoria al tratamiento combinado interferón-ribavirina.**

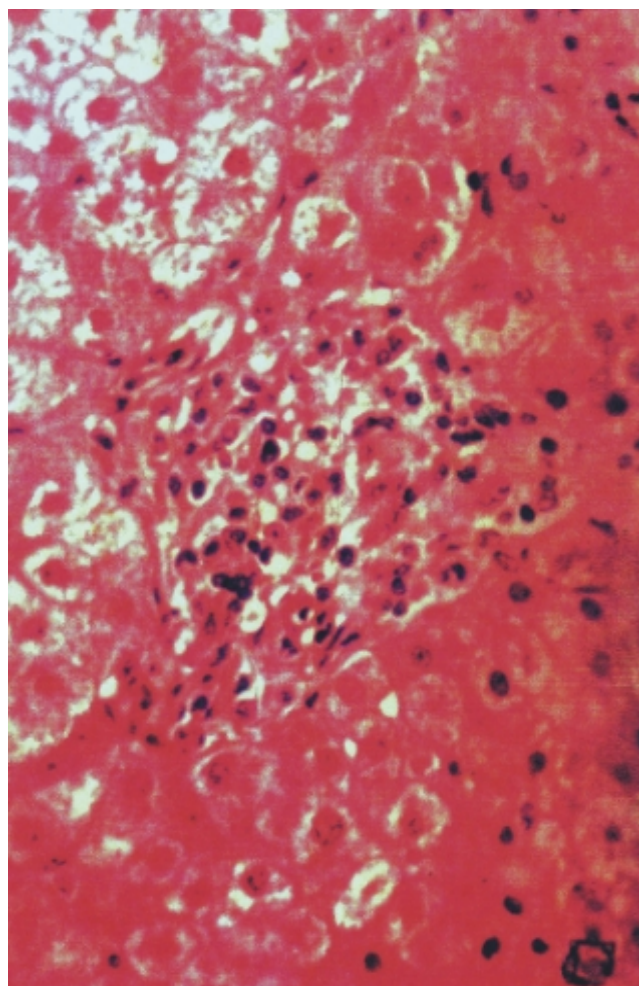
Carga viral e índice histológico Knodell				
Paciente	PCR (gen/mL)		Clasificación Knodell	
	Inicio	Final	Inicio	Final
1	5	3	5	4
	4.5 x 10 <sup>5</sup>	4.2 x 10 <sup>6</sup>		
2	7.5 x 10 <sup>3</sup>	1.5 x 10 <sup>3</sup>	3	4
	3	3		
3	2.6 x 10 <sup>3</sup>	2.8 x 10 <sup>3</sup>	4	4
	3	3		
4	4 x 10 <sup>3</sup>	4.4 x 10 <sup>4</sup>	4	4
	3	4		
5	1 x 10 <sup>3</sup>	1 x 10 <sup>3</sup>	4	4
	3	3		
6	4.2 x 10 <sup>4</sup>	6.5 x 10 <sup>4</sup>	4	4
	4	4		
7	3.2 x 10 <sup>3</sup>	2.5 x 10 <sup>3</sup>	4	4
	3	3		
8	3 x 10 <sup>3</sup>	1 x 10 <sup>4</sup>	6	4
	3	4		
9	4.3 x 10 <sup>3</sup>	4.8 x 10 <sup>3</sup>	4	4
	3	3		
10	4.2 x 10 <sup>3</sup>	4.3 x 10 <sup>3</sup>	4	4

**Cuadro 4. Carga viral e índice histológico de actividad Knodell en pacientes con respuesta satisfactoria al tratamiento combinado interferón-ribavirina.**

Carga viral e índice histológico Knodell				
Paciente	PCR (gen/mL)		Clasificación Knodell	
	Inicio	Final Menos de	Inicio	Final
1	3	3	3	0
	1.6 x 10 <sup>3</sup>	1 x 10 <sup>3</sup>		
2	2.9 x 10 <sup>3</sup>	1 x 10 <sup>3</sup>	4	2
	3	3		
3	1 x 10 <sup>4</sup>	1 x 10 <sup>3</sup>	4	2
	4	3		
4	2.5 x 10 <sup>3</sup>	1 x 10 <sup>3</sup>	3	0
	3	3		
5	1 x 10 <sup>3</sup>	1 x 10 <sup>3</sup>	4	2

ribavirina que persistió sin cambios en nueve de los pacientes (65%) y se negativizó la carga viral según parámetros de laboratorio (menos de 1 x 10 genomas/mL) en cinco de los pacientes (35%) (Cuadros 3 y 4).

Los niveles de alaninoaminotransferasa en la totalidad de los pacientes incluidos en el estudio habían fluctuado previo al tratamiento entre normalidad y elevación de 1.5 a 2.5 veces del valor normal. Posterior al tratamiento con interferón-ribavirina los niveles de alaninoaminotransferasa se registraron normales en todos los pacientes en los que la carga viral se negativizó, al persistir fluctuación entre normalidad y elevación hasta 1.5 veces del valor normal en el resto del



**Figura 2.** Detalle de espacio porta en paciente con índice histológico Knodell 4 antes de tratamiento combinado interferón-ribavirina.

grupo estudiado. Los pacientes continúan en seguimiento posterior al tratamiento.

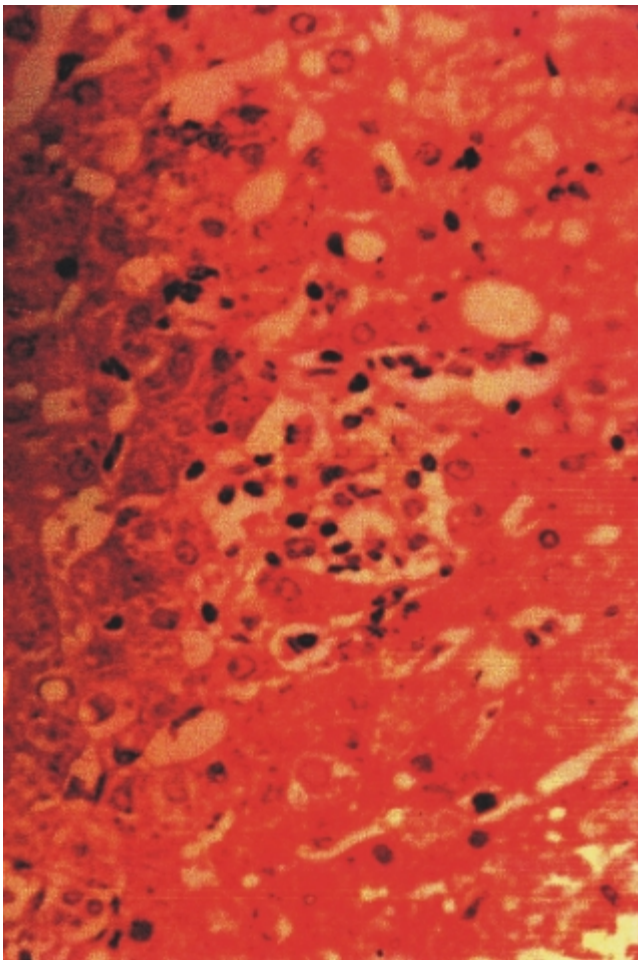
Los niveles de hemoglobina registrados al inicio, tres meses y final del tratamiento no tuvieron modificación en ninguno de los 15 pacientes sometidos al tratamiento combinado interferón-ribavirina (Figuras 4 y 5).

El 100% de los pacientes tratados con la combinación interferón-ribavirina presentó efectos colaterales comunes semejantes a influenza (Cuadro 5) con la aplicación de cada dosis de interferón, los que se controlaban adecuadamente con dosis de acetaminofén y disminuyeron en magnitud por apreciación subjetiva del paciente conforme transcurría el tratamiento.

Se reportó también en el 100% de los pacientes alopecia parcial y labilidad emocional sin cambio de intensidad en el transcurso del tratamiento combinado interferón-ribavirina (Cuadro 5). En tanto que no se observaron efectos secundarios severos como los mencionados en el cuadro 6.

La definición operacional de respuesta satisfactoria al tratamiento fue la negativización de carga viral y la mejoría en





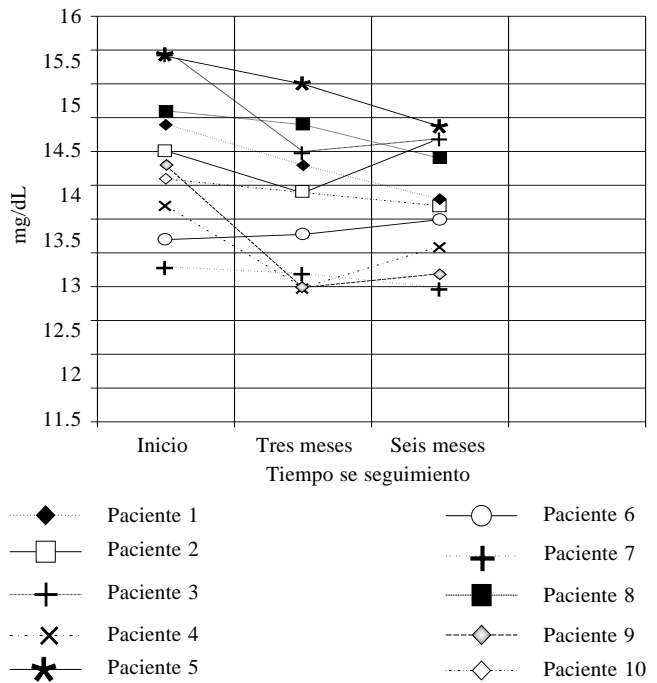
**Figura 3.** Detalle de espacio porta en paciente con índice histológico Knodell 0 posterior a tratamiento combinado interferón-ribavirina por seis meses.

la clasificación histológica Knodell, lo cual se observó en cinco de los pacientes (35%) (Figura 6).

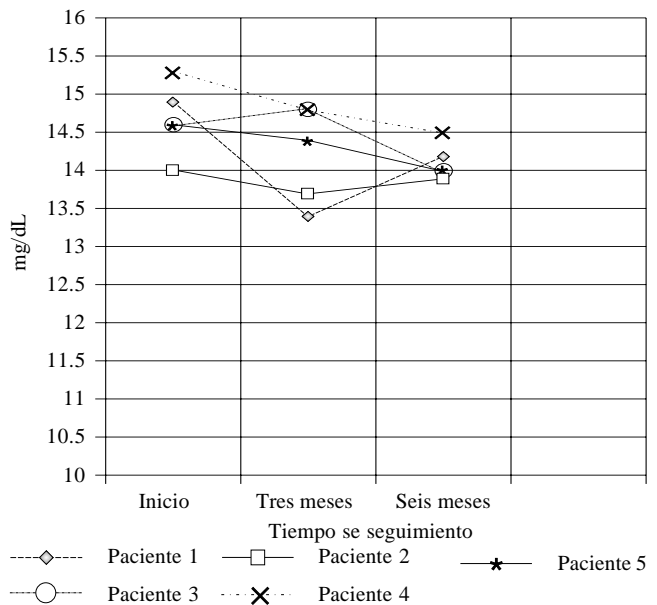
**Discusión**

En el presente estudio se incluyeron pacientes con diagnóstico de hepatitis crónica por virus C según los criterios de inclusión y sin antecedente de tratamiento para hepatitis C previo. El seguimiento de la respuesta bioquímica, virológica y hallazgos de la biopsia hepática según índice de Knodell mostró respuesta satisfactoria en 35% del total de pacientes, a los seis meses de tratamiento, lo que se consideró como respuesta al final del tratamiento.

El uso del tratamiento combinado de interferón con ribavirina actualmente considerado la mejor opción para pacientes sin respuesta al tratamiento con cualquiera de los dos fármacos, con recaída después del mismo e incluso en pacientes sin tratamiento previo, tiene el inconveniente de aumentar los costos y de sumarse los efectos colaterales. La anemia hemolítica es uno de los efectos adversos en los que coinciden ambos fármacos, lo que motiva la necesi-



**Figura 4.** Niveles de hemoglobina en el grupo de pacientes en el que no hubo modificación de la carga viral con el tratamiento combinado interferón-ribavirina.



**Figura 5.** Niveles de hemoglobina en el grupo de pacientes en los que la carga viral se reportó negativa posterior al tratamiento combinado interferón-ribavirina.

dad de reducción de la dosis e incluso suspensión transitoria o definitiva del tratamiento en 10 a 15% de los pacientes.

La ribavirina, fármaco de vida media inicial de dos horas y final de hasta 40 horas, el metabolismo es hepático y la eliminación es renal en 53%. Se usa en varias infecciones virales en las que el esquema recomendado al día es de 800 a 1,200 mg para el adulto. Se tiene experiencia en otras in-

**Cuadro 5. Efectos colaterales comunes de tratamiento con interferón alfa.**

1. Semejantes a influenza:  
Fiebre, astenia, mialgias, taquicardia, cefalea, calosfríos, anorexia.
2. Neuropsiquiátricos:  
Apatía, irritabilidad, labilidad emocional, insomnio, dificultad para la atención.
3. Misceláneos:  
Diarrea, náusea, dolor abdominal, prurito generalizado, alopecia, rinorrea.

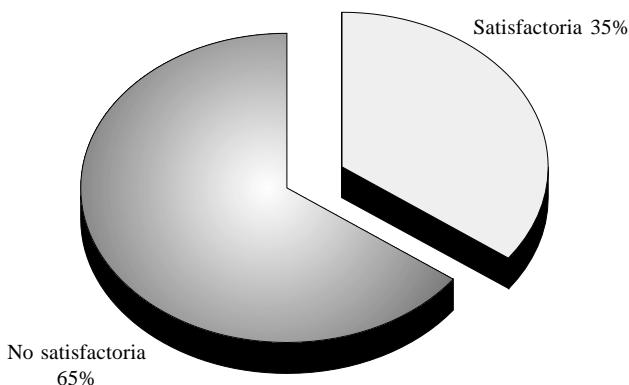
Hepatology, V. 26: 3,1997.

**Cuadro 6. Efectos adversos severos reportados con interferón alfa**

1. Neuropsiquiátricos:  
Psicosis, depresión suicida, delirio, confusión, ataxia extrapiramidal, paraestias, convulsiones.
2. Inmunológicos:  
Tiroiditis autoinmune, hepatitis autoinmune, lupus eritematoso sistémico, cirrosis biliar primaria, septicemia.
3. Dermatológicos:  
Psoriasis, eritema multiforme.
4. Sistémicos:  
Insuficiencia hepática, arritmias cardiacas, cardiomiopatía dilatada, falla renal aguda, fibrosis pulmonar intersticial.
5. Otras:  
Retinopatía, hipoacusia.

Hepatology, V. 26: 3,1997.

La captación de la información de todos los datos de la evolución clínica y estudios de laboratorio de los pacientes se registraron en el expediente clínico y formatos elaborados específicamente para el estudio.



**Figura 6.** Respuesta al tratamiento combinado interferón-ribavirina en el grupo de 15 pacientes estudiados, considerándose respuestas satisfactorias la negativización de carga viral y mejoría de índice histológico Knodell.

fecciones virales con esquemas de 10 a 20 días en los que no se registra ninguna repercusión hematológica. Sin embargo, posterior a este lapso aumenta la frecuencia de anemia hemolítica en relación directa al tiempo de tratamiento y dosis del fármaco. En niños la dosis recomendada es de 15 a 20 mg/kg por día repartido en tres tomas.

En el grupo de pacientes tratados, la dosis de ribavirina calculada con base en los kilogramos de peso del paciente, así como el uso de la mínima dosis reportada con efecto terapéutico, aún combinada con interferón, tuvo una adecuada

tolerancia a pesar de efectos colaterales comunes, sin reportarse repercusión en las cifras de hemoglobina y al no tener necesidad por lo tanto, de reducción o suspensión del tratamiento por este motivo.

Los efectos colaterales comunes semejantes a influenza así como alopecia parcial y labilidad emocional, se presentaron en 100% de los pacientes estudiados. En el caso de los semejantes a influenza la administración de acetaminofén y la aplicación nocturna del fármaco aminoró la magnitud de las molestias que en ningún momento fueron incapacitantes para el paciente. La presencia de alopecia parcial y labilidad emocional aminoró conforme transcurrió el tratamiento no siendo posible la evaluación cuantitativa de estos parámetros, únicamente la apreciación subjetiva del paciente. Posterior al término del tratamiento, este grupo de pacientes continúa en seguimiento para evaluar la respuesta sostenida al mismo.

**Referencias**

1. Alter JM. Epidemiology of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26: 625-55.
2. Carithers LR, Emerson SS. Therapy of hepatitis C: Meta-analysis of interferon Alfa-2b trials. *Hepatology* 1997; 26 (Suppl 1): 835-85.
3. Consenso de hepatitis. Asociación Mexicana de Gastroenterología, Grupo Nacional de Consenso de Hepatitis Viral 1997, coordinadores Lisker MM, Dehesa VM (Folleto informativo de conclusiones).
4. Curso anual de la clínica del hígado y vías biliares, coordinador Uribe M, Poo J. Asociación Latinoamericana para Estudio del Hígado, Panduro A, Soto L, Dehesa M, febrero 1999. (Folleto informativo de conclusiones).
5. Chemello L. The effect of interferon alpha and ribavirin combination therapy in naive patients with chronic hepatitis C. *J Hepatology* 1995; 23 (Suppl 2): 8-12.
6. Davis LG. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339: 1493-9.
7. Dusheiko G. Side effects of alpha interferon in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26 (Suppl 1): 1125-215.
8. Hoofnagle HJ. Hepatitis C: The clinical spectrum of disease. *Hepatology* 1997; 26 (Suppl 1): 155-205.
9. Hutchinson Jgand cols. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339: 1485-92.
10. Knodell GR, Ishak GK, Black C W and cols. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1(5): 431-5.
11. Lindsay LK. Therapy of hepatitis C: Overview. *Hepatology* 1997; 26 (Suppl 1): 715-75.
12. Loks SF, Gunaratnam TN. Diagnosis of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26(Suppl 1): 485-567.
13. Main J. Hepatitis C: Clinical aspects. *J Infect* 1995, 30 (2): 103-6.
14. Olle R, Schvarcz R, Weiland O. Therapy of hepatitis C. Alpha interferon and ribavirin. *Hepatology* 1997; 26(1): 1085-115.
15. Olle R. Randomized double-blind, placebo-controlled trial of interferon alpha-2b with and without ribavirin for chronic hepatitis C. *Lancet* 1998; 351: 83-7.
16. Perrillo PR. The role of liver biopsy in hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26 (Suppl 1): 575-615.
17. Purcell R. The hepatitis C virus: Overview. *Hepatology* 1997; 26 (Suppl 1): 115-45.
18. Richard O, Anderson J, Schvarcz R, Weiland O, Ribavirin treatment for chronic hepatitis C. *Lancet*. 1991; 337: 1058-61.
19. Sleisenger HM, Feldman M, Schar Schmidt FB. *Gastrointestinal and liver disease*, 6th edition, Philadelphia, WB Saunders Company 1998; 2: 1144-55.
20. Tong MJ, El Farra NS, Reikes AR. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med* 1995; 332: 1463-66.