

Resultados del tratamiento de la hepatitis crónica por VHC genotipo 4. Un análisis comparativo con el genotipo 1

G. López-Alonso, M. Ágreda, M. J. Devesa, F. Cuenca, A. Suárez¹, L. Ortega², M. Díaz-Rubio y J. M. Ladero

Servicios de Aparato Digestivo (Unidad de Hígado), ¹Microbiología Clínica y ²Anatomía Patológica. Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense. Madrid

RESUMEN

Antecedentes y objetivos: casi todos los datos sobre la eficacia del tratamiento antiviral combinado en la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) genotipo 4, que es poco frecuente en España, se han obtenido en países del Oriente Próximo. Aportamos nuestra experiencia en pacientes tratados en España con criterios homogéneos.

Pacientes y métodos: en el periodo 2001-2007 hemos tratado a 30 enfermos con hepatitis crónica por VHC genotipo 4 (20 varones) con interferón pegilado α -2b (26 casos) o α -2a (4 casos) y ribavirina en dosis ajustada al peso. En todos los casos se conoce el resultado del tratamiento y se dispone de bioquímica y datos virológicos basales, y en 24 de biopsia hepática. Hemos comparado estos resultados con los obtenidos en 355 pacientes infectados por VHC genotipo 1.

Resultados: diez pacientes (33,3%) obtuvieron respuesta viral sostenida (RVS: ARN del VHC negativo en sangre a los 6 meses de finalizado el tratamiento), 12 no respondieron (fracaso viral primario), 4 recidivaron y 4 abandonaron por intolerancia. Estos resultados son muy similares a los obtenidos en el grupo de genotipo 1 (RVS: 35,1%).

Conclusión: el genotipo 4 del VHC debe considerarse como tan "difícil de tratar" como el genotipo 1. La mayor eficacia del tratamiento en otras zonas geográficas (Oriente Próximo) pueden deberse a la diferente distribución de los subtipos virales existentes.

Palabras clave: Hepatitis crónica C. Virus de la hepatitis C genotipo 4. Interferón pegilado. Ribavirina.

ABSTRACT

Introduction: nearly all the data on the efficacy of combined antiviral therapy on chronic hepatitis C genotype 4 have been obtained in countries of Middle East. Genotype 4 is quite unusual in Spain. We report our experience in a group of Spanish patients treated with homogeneous criteria.

Patients and methods: between 2001 and 2007 we have treated 30 patients with chronic hepatitis C genotype 4 (20 males) with pegylated Interferon α -2b (26 cases) or α -2a (4 cases) combined with ribavirin at a weight-adjusted dose. Results of therapy are known in all patients and liver biopsy is available in 24 cases.

Results: ten patients (33.3%) obtained sustained viral response (SVR: HCV-RNA undetectable in blood 6 months after the end of therapy), 12 were primary non-responders, 4 relapsed after reaching undetectable HCV-RNA at the end of therapy and 4 interrupted the treatment due to severe adverse events. These results are very close to those obtained in 355 patients infected with HCV genotype 1.

Conclusion: HCV genotype 4 should be considered as "difficult to treat". The better results of therapy in other geographical areas (Middle East) may be due to a different distribution of the subtypes of HCV genotype 4.

Key words: Chronic hepatitis C. Hepatitis C virus genotype 4. Pegylated interferon. Ribavirin.

López-Alonso G, Ágreda M, Devesa MJ, Cuenca F, Suárez A, Ortega L, Díaz-Rubio M, Ladero JM. Resultados del tratamiento de la hepatitis crónica por VHC genotipo 4. Un análisis comparativo con el genotipo 1. Rev Esp Enferm Dig 2008; 100: 208-211.

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es una de las causas más importantes de hepatitis crónica,

cirrosis y hepatocarcinoma. Se estima que la prevalencia global de la infección por VHC es del 3% de la población, aproximadamente, y que en el mundo existen entre 170 y 240 millones de portadores de VHC.

El VHC se caracteriza por su heterogeneidad genética. Las diferencias en la secuencia de nucleótidos del genoma del VHC han hecho posible la identificación de 6 genotipos y hasta 50 subtipos (1).

Según la experiencia adquirida en los ensayos clínicos y en la práctica clínica habitual, el genotipo viral es el factor

Recibido: 15-11-07.
Aceptado: 22-01-08.

Correspondencia: José María Ladero. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico San Carlos. C/ Dr. Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid. e-mail: jladero@hscs@salud.madrid.org

predictivo más importante de respuesta viral sostenida (RVS) en pacientes tratados con interferón pegilado y ribavirina. Las guías clínicas en vigor agrupan los genotipos 2 y 3 por un lado y los genotipos 1 y 4 por otro en cuanto a duración óptima del tratamiento, que es de 24 semanas para el primer grupo y de 48 semanas para el segundo (2-4).

La distribución geográfica de los distintos genotipos no es uniforme. El genotipo 1a es más frecuente en Estados Unidos y en el norte de Europa. El genotipo 1b es de distribución mundial y el más frecuente tanto a escala mundial como en España, donde es responsable del 60-70% de todos los casos de hepatitis crónica C. El genotipo 4 es más frecuente en la zona central de África y Egipto, sin embargo, se ha introducido en Europa a través de la inmigración y el uso de drogas vía parenteral (1).

Esta diferente distribución de los genotipos del VHC hace que en España exista una amplia casuística de pacientes infectados por genotipo 1 pero una mucho más reducida de pacientes infectados por genotipo 4, lo que explica los escasos datos publicados en nuestro medio sobre los resultados del tratamiento en los enfermos con genotipo 4, en el que por consenso aplicamos la misma duración de tratamiento que en el genotipo 1 (4). Recientemente Trapero-Marugán y cols. (5) han comunicado su experiencia en el tratamiento de pacientes infectados por VHC genotipo 4, incluyendo en su serie 29 enfermos tratados tanto con interferón convencional como con interferón pegilado, combinado en ambos casos con ribavirina. Aportamos nuestra experiencia en una serie en la que todos los enfermos recibieron tratamiento combinado con interferón pegilado y ribavirina.

PACIENTES Y MÉTODOS

La Unidad de Hígado del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Clínico San Carlos viene tratando desde hace más de 15 años a enfermos con hepatitis crónica C. Desde el año 2001 se administra tratamiento antiviral combinado con interferón pegilado (Peg-IFN) y ribavirina, siguiendo las normas de los protocolos internacionalmente aceptados y en condiciones de práctica clínica habitual. Con ello se ha elaborado una base de datos muy homogénea que en el momento actual incluye a 496 pacientes con hepatitis crónica por VHC que han sido tratados con Peg-IFN y en los que se dispone de resultados definitivos de eficacia y tolerancia. Hemos seleccionado para este análisis a los enfermos infectados por genotipo 4, realizando las comparaciones pertinentes con el grupo de pacientes infectados por genotipo 1, en los que se aplica el mismo esquema de tratamiento.

Se analizaron variables clínicas, bioquímicas, virológicas, histológicas y de respuesta al tratamiento. Estos datos se recogen sistemáticamente de forma prospectiva como parte de nuestra práctica habitual y se incluyen en una base de datos.

El diagnóstico de hepatitis crónica C se basó en los resultados de la evaluación clínica y en la combinación de

determinaciones bioquímicas y virológicas. Todos los enfermos tenían anticuerpos anti-VHC positivos y ARN de VHC detectable en sangre en el momento del inicio del tratamiento. Se descartó infección activa por virus de la hepatitis B o por virus de la inmunodeficiencia humana mediante análisis serológicos estándar.

La determinación cuantitativa de ARN de VHC se realizó mediante el método Cobas Amplicor HCV Monitor® versión 2.0 (Roche Molecular Diagnostics). Los límites de detección oscilan entre 600 y $8,5 \times 10^5$ UI/ml.

Desde julio de 2005 el ARN viral se extrae automáticamente con el método Cobas AmpliPrep®, pero la carga viral se detecta mediante PCR en tiempo real Cobas TaqMan® (Roche Diagnostics), con un intervalo de detección comprendido entre 10 y 2×10^8 UI/ml (6).

Los genotipos del VHC se determinaron mediante análisis de hibridación inversa (INNO-LiPA®, Innogenetics), basados en las variaciones detectadas en la región 5' no traducida de las diferentes secuencias del virus de la hepatitis C, tras realizar amplificación mediante reacción en cadena de polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR).

El tratamiento de la infección crónica por VHC se realizó con la combinación de interferón pegilado alfa 2a (40 kDa) a dosis fija de 180 µg/semana o interferón alfa 2b (12 kDa) a dosis de 1,5 µg/kg de peso/semana. En ambos casos se asoció ribavirina a dosis de 1,5 mg/kg de peso/día.

El término respuesta viral sostenida (RVS) hace referencia a la ausencia de ARN-VHC detectable en suero a los seis meses de finalizar el tratamiento. Se define recidiva de la infección por el VHC cuando, siendo indetectable la carga viral en la semana 24 de tratamiento o antes, se vuelve a detectar seis meses después de finalizado. Se define fracaso primario como la persistencia de ARN viral detectable en los controles establecidos durante el tratamiento antiviral y, en todo caso, cuando persiste en la semana 24 de tratamiento. Se recogieron igualmente los casos de abandono precoz del tratamiento por intolerancia subjetiva o repercusión inaceptable en los controles analíticos.

Las variables continuas se expresan como media \pm desviación estándar y se compararon mediante el test *t* de Student o el test *U* de Mann-Whitney, cada uno cuando era adecuado. Las variables dicotómicas se compararon mediante el test Chi cuadrado de Mantel-Haenszel o el test exacto de Fisher, dependiendo del tamaño muestral. Todos los test fueron bilaterales. Se utilizaron el paquete estadístico SPSS versión 14.0 para Windows y el programa Epi-Info® (*Centers for Disease Control and Prevention*). La hipótesis nula se rechazó cuando $p < 0,05$.

RESULTADOS

Análisis de los pacientes con genotipo 4

Treinta enfermos (6,1% del total de pacientes) estaban infectados por genotipo 4. Los resultados del tratamiento se expresan en la tabla I. Veintiséis pacientes recibieron

Tabla I. Resultados del tratamiento en pacientes con hepatitis crónica por VHC tratados con interferón pegilado y ribavirina

Resultado	Genotipo 4 (30 casos)	Genotipo 1 (355 casos)	p
RVS	10 (33,3)	125 (35,2)	ns
Fracaso primario	12 (40)	111 (31,3)	ns
Recidiva	4 (13,3)	64 (18)	ns
Intolerancia	3 (13,3)	47 (13,2)	ns
Pérdida de seguimiento	0 (0)	8 (2,3)	ns

interferón pegilado α -2b y 4 interferón pegilado α -2a. Fue necesario reducir la dosis de IFN en la semana 12 de tratamiento en un paciente que obtuvo fracaso viral primario. La dosis de ribavirina tuvo que reducirse en tres casos; dos obtuvieron RVS (reducción en semanas 20 y 29) y otro sufrió recidiva secundaria (reducción en semana 32). En el grupo de pacientes que obtuvieron RVS los únicos datos basales significativamente diferentes en comparación con los que tuvieron fracaso viral primario fueron la edad ($36 \pm 6,1$ vs. $42,2 \pm 6,2$ años, $p = 0,02$) y la GGT (53 ± 72 vs. 142 ± 115 , $p = 0,004$). No se han realizado comparaciones con los grupos de recidiva secundaria e intolerancia por el pequeño tamaño muestral.

Análisis comparativo de los genotipos 4 y 1

Trescientos cincuenta y cinco pacientes (71,9% del total) estaban infectados por genotipos 1. La tabla I resume los datos de respuesta al tratamiento en ambos grupos. No se aprecian diferencias significativas en la frecuencia de las diferentes categorías de respuesta.

En la tabla II se resumen las características basales de ambos grupos y se destacan las diferencias estadísticamente significativas entre ellos. En el grupo de pacientes con genotipo 4 existe un exceso significativo de casos secundarios a uso de drogas por vía parenteral. En el grupo de pacientes con genotipo 1 la edad al inicio del tratamiento era significativamente mayor, lo mismo que la carga viral y la bilirrubinemia. En los casos en que se disponía de biopsia hepática previa al tratamiento, el grado necroinflamatorio y el estadio de fibrosis, valorados de acuerdo con el índice de Knodell (7), eran significativamente más avanzados en el grupo de enfermos con genotipo 1.

DISCUSIÓN

Nuestros resultados indican que la infección crónica por VHC genotipo 4 es tan refractaria al tratamiento como la debida al genotipo 1, con una tasa de respuesta viral sostenida muy similar en ambos genotipos (33-35%). Ello a pesar de que en los pacientes con genotipo 4 había factores predictores de buena respuesta: menor edad, carga viral más baja y menos fibrosis en la biopsia

Tabla II. Valores basales en pacientes con hepatitis crónica por VHC tratados con interferón pegilado y ribavirina

Pacientes	Genotipo 4	Genotipo 1	p
Edad	40,0 (6,7)	47,7 (11)	< 0,001
Sexo (V/M)	20/10	213/142	ns
Vía de infección			
Desconocida	18	215	
Transfusión	2	90	
ADVP	8	32	0,028 ¹
Percutánea	1	14	
Vertical	1	4	
Hb (g/dl)	15,1 (1,5)	15,1 (1,3)	ns
Plaquetas/ml (10^3)	214 (57)	201 (62)	ns
Bilirrubina total (mg/dl)	0,74 (0,26)	0,87 (0,38)	0,036
AST (U/l)	61 (49)	71 (55)	ns
ALT (U/l)	95 (109)	96 (81)	ns
GGT (U/l)	93 (94)	82 (115)	ns
FA (U/l)	141 (46)	148 (159)	ns
Ferritina (μ g/ml)	227 (169)	274 (262)	ns
Viremia VHC			
< 500.000 UI/ml	12	81	
\geq 500.000 UI/ml	18	274	0,035
Grado histológico	n° 24	n° 278	
< 8	19	160	
> 7	5	118	0,039
Estadio histológico	n° 24	n° 278	
0-1	22	139	
3-4	2	139	< 0,001

Los datos se expresan como media \pm DE (variables continuas) o como valores absolutos (porcentaje) (variables categóricas); ns: no significativo; ADVP: antecedentes de drogadicción por vía parenteral; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanino aminotransferasa; GGT: gammaglutamiltransferasa; FA: fosfatasa alcalina. ¹Con corrección de Bonferroni para 4 grados de libertad.

hepática. Por lo tanto hemos de considerar que el genotipo 4 es intrínsecamente difícil de tratar.

Estos resultados contrastan con los obtenidos por un metaanálisis de seis estudios (8) que incluyó a 219 enfermos tratados con interferón pegilado y ribavirina y en el que la tasa de RVS alcanzó el 55%, porcentaje especialmente favorable en los enfermos que recibieron la dosis recomendada de ribavirina (1.000-1.200 mg/día). Estos datos son similares a los obtenidos por Kamal y cols. (9) en un estudio realizado en Egipto y en el que el 69% de 96 pacientes tratados durante 48 semanas con Peg-IFN α -2b y ribavirina a las dosis recomendadas (1-3) obtuvieron RVS; en este estudio se comprobó un resultado similar (66% de RVS) en otro grupo tratado durante 36 semanas. Igualmente favorables fueron los resultados obtenidos por Hasan y cols. (10) con un 68% de RVS en 66 enfermos tratados del mismo modo. Por el contrario, tres estudios realizados respectivamente en población de origen saudí (11), egipcio (12) y francés (13), con un tamaño muestral similar al del nuestro, obtienen tasas de RVS del 43, el 32 y el 33%, respectivamente. Trapero-Marugán y cols. (5), en el único estudio realizado en población española que hemos detectado en la literatura, comunican sus resultados en un grupo compuesto por 19

enfermos tratados con interferón recombinante y 10 tratados con interferón pegilado, obteniendo un 55% de SVR en el conjunto de la serie.

Las discordancias en estos resultados pueden explicarse parcialmente por la heterogeneidad del genotipo 4, del que recientemente se han reconocido numerosas variantes (1) cuya importancia relativa se desconoce. En tanto que el genotipo 4a predomina ampliamente en Egipto, en Francia comparte protagonismo con el 4d, mientras que en la población subsahariana hay una amplia variedad de subtipos. Estas diferencias han sido comunicadas recientemente en un estudio (14) realizado sobre 242 pacientes que revela que la respuesta al tratamiento es sensiblemente mejor en pacientes de origen egipcio (54,9% de RVS) que en los infectados en Francia (40,3%) o en el África subsahariana (32,4%), a pesar de que en los primeros el estadio de fibrosis en la biopsia era significativamente superior. Por lo tanto es probable que la variabilidad genética del genotipo 4 influya de forma significativa sobre la respuesta al tratamiento.

En conclusión, nuestros datos sugieren que la respuesta al tratamiento de los pacientes españoles infectados por VHC genotipo 4 es al menos tan deficiente como la de los infectados por genotipo 1. Dada la escasa prevalencia de este genotipo en nuestro medio sería aconsejable realizar un estudio multicéntrico que estableciera con mayor fiabilidad esta cuestión y que se implementen en nuestros hospitales –o en un laboratorio de referencia– las técnicas necesarias para identificar los subtipos del genotipo 4.

BIBLIOGRAFÍA

1. Simmonds P, Bukh J, Combet C, Deléage G, Enomoto N, Feinstone S, et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2005; 42: 962-73.
2. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. AASLD practice guideline. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39: 1147-71 (Erratum in *Hepatology* 2004; 40: 269).
3. Dienstag JL, McHutchinson JG. AGA technical review on the management of hepatitis C. *Gastroenterology* 2006; 130: 231-64.
4. Bruguera M, Bañares R, Córdoba J, Jardí R, González-Lahoz J, Ladero JM, et al. Documento de consenso de la AEEH sobre el tratamiento de las infecciones por los virus de las hepatitis B y C. *Gastroenterol Hepatol* 2006; 29 (Supl. 2): 216-30.
5. Trapero-Marugán M, Moreno-Monteaugado JA, García-Buey L, Borque J, Medina J, García-Sánchez A, et al. Clinical and pathological characteristics and response to combination therapy of genotype 4 chronic hepatitis C patients: Experience from a Spanish center. *J Chemother* 2007; 19: 423-7.
6. Heid CA, Stevens J, Livak KJ, Williams PM. Real time quantitative PCR. *Genome Research* 1996; 6: 989-94.
7. Knodell RG, Isaac KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1: 431-5.
8. Khuroo MS, Khuroo MS, Dahab ST. Meta-analysis: A randomized trial of peginterferon plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C genotype 4. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 931-8.
9. Kamal SM, El Tawil AA, Nakano T, He Q, Rasenack J, Hasan SA, et al. Peginterferon (alpha)-2b and ribavirin therapy in chronic hepatitis C genotype 4: Impact of treatment duration and viral kinetics on sustained virological response. *Gut* 2005; 54: 858-66.
10. Hasan F, Asker H, Al-Khaldi J, Siddique I, Al-Ajmi M, Owaid S, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C genotype 4. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1733-7.
11. Alfaleh FZ, Hadad Q, Khuroo MS, Aljumah A, Algamedí A, Alashgar H, et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C in Saudi patients commonly infected with genotype 4. *Liver Int* 2004; 24: 568-74.
12. Derbala M, Amer A, Bener A, López AC, Omar M, El Ghannam M. Pegylated interferon-alpha 2b-ribavirin combination in Egyptian patients with genotype 4 chronic hepatitis. *J Viral Hepat* 2005; 12: 380-5.
13. Legrand-Abravanel F, Nicot F, Boulestin A, Sandres-Sauné K, Vinel JP, Alric L, et al. Pegylated interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C virus genotype 4 infection. *J Med Virol* 2005; 77: 66-9.
14. Roulot D, Bourcier V, Grando V, Deny P, Baazia Y, Fontaine H, et al. Epidemiological characteristics and response to peginterferon plus ribavirin treatment of hepatitis C virus genotype 4 infection. *J Viral Hepatol* 2007; 14: 460-7.