

Efectividad y factores predictivos de respuesta a biterapia en pacientes mono infectados con hepatitis C crónica

Rev. O.F.I.L. 2014, 24;1:32-41

LARRODÉ LECIÑENA I¹, NAVARRO AZNÁREZ H², PASCUAL MARTÍNEZ O¹, URIARTE PINTO M¹, PALOMO PALOMO P³, ABAD SAZATORNIL MR⁴

1 Farmacéutico Residente

2 Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria. Adjunto

3 Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria. Jefe de Sección

4 Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria. Jefe de Servicio

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España

Resumen

Objetivo: Evaluar la efectividad e identificar factores que influyen en la respuesta al tratamiento basado en doble terapia con rivabirina (RBV) más interferon pegilado (PEGIFN) en el tratamiento de pacientes mono infectados con hepatitis crónica por virus C (HCC).

Material y método: Estudio observacional y retrospectivo. Se incluyeron pacientes tratados entre 1/10/2006-30/06/2010. Se realizó un análisis de efectividad basado en respuestas virológicas. La variable principal de eficacia fue la respuesta viral sostenida (RVS). Para el estudio de factores predictivos al tratamiento, se compararon determinadas variables con el % de RVS mediante análisis univariante.

Resultados: El 62,5% (50/80) obtuvo RVS. Según genotipos, el 72% (18/25) en pacientes con genotipos 2-3 y el 60,7% (31/51) en pacientes con genotipo 1-4. Las tasas de recidiva postratamiento fueron del 17,7% (8/45), de las cuales el 75% (6/8) correspondieron a genotipos 1-4. No se encontró relación estadísticamente significativa entre RVS y género, edad, grado de fibrosis, genotipo, tipo de PEGINF, modificación de dosis RBV y adherencia. La relación entre carga viral (CV) basal y respuesta viral rápida (RVR) con RVS, fue estadísticamente significativa.

Conclusiones: La tasa de RVS global obtenida fue acorde con los datos publicados. Una mayor proporción de pacientes con genotipo 2-3 lograron RVS respecto a genotipos 1-4, y la tasa recaída fue superior en aquellos pacientes infectados con genotipo 1-4. Con limitación de pacientes, las variables relacionadas significativamente con la RVS fueron CV <600.000 copias y lograr RVR.

Palabras clave: *Hepatitis C crónica, virus hepatitis C, peginterferon, ribavirina, efectividad, factores predictivos de respuesta.*

Correspondencia:

Itziar Larrodé Leciñena

Hospital Universitario Miguel Servet (Servicio de Farmacia)

Paseo Isabel la Católica, 1-3

50009 Zaragoza

Correo electrónico: itziarlarrode22@hotmail.com

Effectiveness and factors that predicts response of treatment with peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C mono-infected patients

Summary

Background: To assess the clinical effectiveness and identify factors influencing the response to combination therapy of peginterferon (PEGINF) plus ribavirin (RBV) for the treatment of chronic hepatitis C (HCV) mono-infected patients.

Method: Retrospective observational study. Involving patients treated from 1/10/2006-30/06/2010. Was performed an analysis of effectiveness based on virologic response. The primary end-point was a sustained virological response (SVR). For the study of factors that predicts response of treatment, was performance an univariate analyses for the association of sustained viral response (SVR) and studied factors.

Results: 62.5% (50/80) achieved SVR. According to genotypes, 72% (18/25) in those with genotype 2-3 and 60.7% (31/51) in genotype 1-4. The relapse rates were 17.7% (8/45), 75% (6/8) of them corresponded to genotype 1-4. There weren't any statistically significant differences between SVR and gender, age, degree of fibrosis, genotype, type of PEGINF, dose reduction of RBV and adherence. On the relationship between SVR and viral load was statistically significant.

Conclusions: The overall SVR rate observed were in accordance with published data. A higher proportion of patients with genotype 2-3 respect to genotype 1-4 and the highest rate of relapse observed in those with genotype 1-4. In spite of the limitations inherent to a limited number of cases, we can conclude that patients with a viral load <600.000 IU/ml and who have achieved rapid viral response (RVR), can improve rates of SVR.

Key Words: Chronic hepatitis C, hepatitis C virus, peginterferon, ribavirin, effectiveness, factors that predicts response.

Introducción

La infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) supone un importante problema de salud pública ya que el 3% de la población mundial está infectada con el VHC, lo que representa alrededor de 175 millones de personas¹.

Aproximadamente del 20 al 30% de los individuos con infección crónica desarrollan cirrosis entre los 10 y los 30 años posteriores. Entre el 1 y el 4% de los pacientes con cirrosis desarrollará por año un hepatocarcinoma (CHC)².

Con la combinación de interferón pegilado (PEGINF) y ribavirina (RBV), administrado durante 24, 48 y 72 semanas, según los casos, se

logran tasas de respuesta viral sostenida (RVS; se define como la ausencia de ARN-VHC en suero 24 semanas después de la finalización del tratamiento) entre un 42-52% en genotipo 1 y 4 y de 76-84% en genotipo 2 y 3³⁻⁵. La mayoría de los pacientes con infección crónica por el VHC en Europa y EE.UU. están infectados por el genotipo 1. Las tasas de curación no son las más deseables sobre todo en el genotipo 1 y 4, un 50% de los pacientes no son respondedores a biterapia, relacionando la falta de respuesta tanto con factores virales como con el paciente.

Se han establecido tres tipos de respuesta; bioquímica (normalización de transaminasas), la virológica (negativización del ARN-VHC) e

histológica (mejoría de al menos dos puntos del grado de actividad histológica), pero actualmente, la determinación de la respuesta se centra en la determinación virológica mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a tiempo real.

El objetivo final del tratamiento antiviral es lograr una RVS. El seguimiento de estos enfermos con RVS durante 3 a 11 años ha revelado que el RNA-VHC en sangre sigue siendo negativo en el 97-99% de los casos⁶. Los beneficios a largo plazo de la RVS son evidentes, y se ha demostrado que va seguida de mejoría de las lesiones histológicas hepáticas, que a largo plazo se traduce en una disminución del número de CHC y en la reducción de la mortalidad de causa hepática⁷.

Se han realizado múltiples estudios para analizar la heterogeneidad en la respuesta al tratamiento con PEGINF y RBV y se ha encontrado que están influidas por un amplio número de factores pretratamiento⁸. El genotipo, el grado de fibrosis y la carga viral (CV) basal son los principales marcadores de RVS⁹. Otros factores de menor impacto son la edad, el sexo, la raza, el índice de masa corporal (IMC), la resistencia insulínica, la concentración de proteínas totales y la esteatosis hepática^{10,11}.

En el 2009, estudios independientes constataron que los portadores de determinadas variantes alélicas cerca del locus del gen IL28B, tenían más probabilidad de alcanzar RVS que otros pacientes¹². Este gen codifica una variante de IFN lambda que ejerce funciones similares a las del INF- α . Tener un genotipo homocigoto para el alelo CC duplica la probabilidad de RVS en comparación con el genotipo TT. Es un factor de alto impacto sobre todo para pacientes infectados con genotipos mal respondedores al tratamiento.

La comercialización de boceprevir y telaprevir, que son los primeros inhibidores de la proteasa del VHC, supone un cambio esperanzador en el tratamiento de la hepatitis crónica por el virus C (HCC). La introducción de la triple terapia que incluye, además de RBV y PEGINF, un agente antiviral directo (AAD) como telaprevir o boceprevir puede permitir que se logren tasas de curación del 75% en los enfermos con genotipo 1 sin tratamiento previo (*naive*) y de cerca del 50% en los que no hayan presentado respuesta a un tratamiento doble previo.

El objetivo del estudio es analizar los pacientes con HCC mono infectados, que recogen la medicación en el servicio de farmacia de un hospital de tercer nivel durante el periodo comprendido entre el 1 de octubre del 2006 hasta el 30 de junio del 2010, con el fin de estudiar la efectividad del tratamiento combinado de PEGINF y RBV, identificar los factores basales predictivos de respuesta al tratamiento y estratificar a los pacientes pretratados sin RVS en: recaedores, respondedores parciales, respondedores nulos o no responde por tratamiento inadecuado; siendo candidatos a las futuras opciones de tratamiento.

Método

Estudio observacional y retrospectivo realizado en pacientes mono infectados con el virus de la HCC que recogieron el tratamiento basado en PEGINF más RBV durante el periodo comprendido entre el 01/10/2006 hasta el 30/06/2010 en un servicio de farmacia de un hospital de tercer nivel.

Se incluyeron todos los pacientes que recibieron al menos una dosis del tratamiento que consistió en la combinación de 180 μ g de PEGINF μ -2a o 1,5 μ g/kg de PEGINF μ -2b semanal por vía subcutánea y RBV oral en dosis de 1000-1200 mg/día durante 48 semanas en pacientes con genotipo 1 o 4 y 800 mg durante 24 semanas en pacientes con genotipo 2 o 3.

Se excluyeron del estudio aquellos pacientes coinfectados con VHB ó VIH y en hemodiálisis.

Se realizó un estudio descriptivo de las características demográficas (edad y sexo), clínicas (índice de Metavir), microbiológicas (genotipo y CV) y analíticas (hemoglobina, neutrófilos, y plaquetas) de los pacientes con HCC, así como la dosis de RBV e PEGINF, y el tipo de PEGINF prescrito. Se valoró la efectividad del tratamiento estándar y se realizó un estudio de los factores predictivos de respuesta al tratamiento.

La variable principal de efectividad fue el % de pacientes con RVS. Las variables secundarias de efectividad fueron: % de pacientes con respuesta viral rápida (RVR; ARN-VHC indetectable en la semana 4), % de pacientes con respuesta viral temprana (RVT) parcial (ARN-VHC detectable en la semana 12 del tratamiento, pero con

una reducción mayor o igual a 2 log, con negativización de la viremia en la semana 24) o RVT completa (CV indetectable a la semana 12), el % de pacientes con suspensión del tratamiento por falta de efectividad al no alcanzar RVT, % de pacientes con respuesta viral final al tratamiento (RVF; CV indetectable a la semana 24 para genotipos 2 y 3, y a la semana 48 para genotipos diferentes a los anteriores) y % de pacientes con recidiva, logran RVF pero no RVS.

Las respuestas virológicas (RV) se estudiaron en los pacientes con RVS negativa, con la finalidad de clasificar a los pacientes conforme a la publicación del 28 de febrero del 2012 del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MS), de "Criterios y recomendaciones generales para el tratamiento con Boceprevir y Telaprevir del VHC en pacientes mono infectados" en 4 categorías: recidivados después del tratamiento con PEGINF y RBV, no respondedores con respuesta parcial al tratamiento, no respondedores absolutos y no respondedores por tratamiento inadecuado.

Se realizó un análisis de los factores predictivos de repuesta mediante un análisis univariante para la comparación de las variables a estudiar frente a las tasas de pacientes con RVS. Estas variables se dividieron según: variables demográficas y epidemiológicas (género, edad y grado de fibrosis hepática basal), variables dependientes del virus (genotipo y CV basal), variables dependientes del tratamiento (tipo de PEGINF prescrito, disminución de RBV respecto a la dosis basal prescrita y adherencia al tratamiento) y variables de efectividad del tratamiento (RVR).

La adherencia del paciente al tratamiento se valoró comparando la cantidad total de medicación dispensada desde el Servicio de Farmacia, en relación con la cantidad total teórica de medicación necesaria para completar el tratamiento inicialmente prescrito en cada caso. Una buena adherencia requiere; no disminuir más del 80% la dosis de RBV ni de PEGINF respecto a la dosis basal prescrita y, una duración del tratamiento superior al 80% establecido al inicio del tratamiento.

Se realizó la estadística descriptiva calculando las proporciones de las variables cualitativas y las medias con sus correspondientes desviaciones estándar en el caso de las variables cuantitativas. Para contrastar las variables

cualitativas de los dos grupos de tratamiento estudiados se aplicó el test de Chi-Cuadrado. En el caso de las variables cuantitativas se comprobó si seguían una distribución normal, con el test de Kolmogorov-Smirnov. Cuando las variables eran normales y con igualdad de varianzas se compararon las medias utilizando el test de t-Student. En caso contrario, se utilizó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. El nivel de confianza fijado fue del 95%, aceptándose como significativas las diferencias con un valor $p < 0,05$.

Se consideró que no existían problemas éticos en la realización del estudio, ya que se trataba de un estudio observacional en el que la información recopilada se consideraba confidencial y se utilizó única y exclusivamente en el ámbito profesional.

Resultados

En la tabla 1, se recogen las características descriptivas y valores analíticos basales medios de los 84 pacientes incluidos en el estudio. El dato de CV basal no constaba en la historia clínica (HC) de 7 pacientes y el valor de fibrosis hepática únicamente se recogió en 41 de ellos. En 5 pacientes no estaba registrado el genotipo.

Un 97,6% (82/84) de los pacientes presentaron una hemoglobina (Hg) pretratamiento mayor de 12 g/dL. Un 91,7% (77/84), valores basales de neutrófilos superiores a $1,5 \cdot 10^3/\mu\text{L}$. Un 94,0% (79/84) presentaron niveles de plaquetas superiores a $100 \cdot 10^3/\mu\text{L}$. El 79,8% (67/84) de los pacientes tuvieron niveles basales de TSH dentro del rango de la normalidad.

El análisis de efectividad del tratamiento se realizó con 84 pacientes. Los porcentajes de RV globales se describen en la tabla 2.

En 18 pacientes el dato de la CV para evaluar la RVR no constaba en la HC. Respecto a la RVT; en 61 pacientes fue completa, 9 pacientes lograron respuesta parcial, 10 pacientes no tuvieron respuesta y en 4 no estaba recogido el dato de CV en la HC.

De 84 pacientes analizados, 47 concluyeron el tratamiento completo inicialmente previsto. En 37 pacientes no fue posible evaluar la RVF ya que, en 10 pacientes se suspendió el tratamiento por ineficacia, en 11 debido a EA relacionados con el tratamiento y en 5, la

Tabla 1
Características descriptivas y analíticas basales de los pacientes incluidos en el estudio

Parámetro	Valor	n
Número de casos	84	
Edad (años)	46 (9-70)	84/84
Varones	65,50%	55/84
CV		
CV media (UI/mL)	1,9 10 ¹⁰ ±1,7 10 ¹¹	77/84
CV <600.000 UI/mL	40%	31/77
CV <800.000 UI/mL	43%	33/77
Datos histológicos		
Si fibrosis (F3, F4)	37%	15/41
No fibrosis (F1, F2)	63%	26/41
Parámetros analíticos		
GOT/AST (U/l)	68,9±50,6 (2, 278)	84/84
GPT/ALT (U/l)	104,4±91 (19, 642)	84/84
GGT (U/l)	67,1±62,7 (0, 298)	84/84
Hemoglobina (g/dL)	14,8±1,6 (10,1, 18,1)	84/84
Neutrófilos (10 ³ /μL)	3,6±1,5 (0,9, 7,3)	84/84
Plaquetas (10 ³ /μL)	192,6±75,4 (24, 440)	84/84
TSH (μUI/mL)	1,8±0,8 (0,2, 4)	84/84
T4 (ng/dL)	82±8,1 (0,25, 68)	84/84
Distribución de genotipos VHC		
Genotipos 1 y 4	67,10%	53/79
Genotipos 2 y 3	32,90%	26/79
Tipo de PEG-INF		
PEGINF α-2a	51,2% (43/84)	43/84

Tabla 2
RV durante el tratamiento con PEGINF y RBV en pacientes incluidos

RV	%	No constaba en HC
RVS	62,5 (50/80)	4/84
RVR	45,5 (30/66)	18/84
RVT completa	76,3 (61/80)	4/84
RVT parcial	11,3 (9/80)	4/84

interrupción del tratamiento fue por decisión del paciente. Al finalizar el tratamiento no se determinó la CV en 11 pacientes, por lo que sólo se dispone de la RVF en el 86,9%, de los cuales el 61,6% (45/73) logró RVF. Únicamente, un 2,7% (2/73) de los pacientes tuvieron fracaso viral primario (FVP; descenso de la CV $\leq 2 \log_{10}$ en la semana 12 o CV detectable en la semanas 24 o 48).

Las tasas de respuesta de las variables virológicas según genotipos se muestran en la tabla 3.

La tasa de recidiva postratamiento fue de un 17,7% (8/45). El 75,0% (6/8) de los pacientes con recidiva eran genotipo 1 y 4.

Respecto a la clasificación definida por el MS de los pacientes que no obtuvieron RVS fue: 8 pacientes recidivantes tras el tratamiento con PEGINF y RBV, 12 no respondedores con respuesta parcial, 2 no respondedores absolutos y 8 no respondedores por tratamiento inadecuado.

La relación entre conseguir RVT y posteriormente lograr RVS, fue estadísticamente significativa para los genotipos 1 y 4 ($p=0,002$), pero no para pacientes con genotipos 2 y 3 ($p=0,07$). El 78,3% (18/23) de los pacientes con genotipo 2 y 3 que lograron RVS, previamente habían logrado RVT completa y ninguno de los pacientes que obtuvieron RVT parcial logró RVS. En pacientes con genotipos 1 y 4, el 85,7% (30/35) de los que alcanzaron RVT completa lograron RVS, y fue de un 16,7% (1/6) en los que habían logrado RVT parcial.

Respecto a la relación entre la obtención de RVR y la probabilidad de que logran posteriormente RVS, se analizó mediante χ^2 sin agrupar por genotipos, resultando ser estadísticamente significativa ($p=0,011$). Un 79,3% (23/29) de los pacientes que lograron RVS habían obtenido previamente RVR. Al considerar el genotipo, el 92,3% (12/13) de los pacientes genotipo 1 y 4 que alcanzaron RVS, habían logrado RVR ($p=0,005$) vs. el 68,8% (11/16) con genotipo 2 y 3 ($p=0,634$).

En la tabla 4, se muestran los resultados del análisis univariante entre las tasas de RVS logradas según diversas variables estudiadas. Las variables estudiadas se dividen en: demográficas y epidemiológicas, dependientes del virus, dependientes del tratamiento y secundaria de efectividad (RVR). En el análisis univariante se incluyeron 80 pacientes, en 4 la respuesta aún no se había valorado.

Discusión

Las características demográficas de los 84 pacientes incluidos en el estudio fueron; el 65,5% varones y la edad media de $46 \pm 10,97$ años. Estos resultados son acordes con los descritos en el estudio de Thermistoklis *et al.*¹³ en el que el 59% fueron varones y la edad media de los pacientes con HCC que recibieron tratamiento fue de $46,9 \pm 14,1$ años.

El 67,1% de pacientes correspondieron al grupo de genotipos 1 y 4, resultado muy similar a lo descrito por Puig del Castillo *et al.*¹⁴ en el que la prevalencia de genotipos 1 y 4 fue del 65,6%.

Respecto al examen histológico, remarcar el alto porcentaje de pacientes, un 51,2%, en los que no fue posible la recogida de datos por; carecer de resultados al ser tratados en centros de especialidades o por ser pacientes con genotipos 2 y 3 (no es necesario saber el grado de fibrosis para pautar el tratamiento).

Antes de iniciar biterapia, en ficha técnica se recomienda comprobar que los valores de algunos parámetros analíticos estén en el intervalo óptimo, siendo estos valores; niveles de hemoglobina superiores a 12 g/dL en varones y a 11 g/mL en mujeres, neutrófilos superiores a $1,5 \cdot 10^3/\mu\text{L}$, plaquetas mayores a $100 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ y niveles normales de TSH entre 0,5-5 $\mu\text{UI/mL}$. Si no se cumplen, se desaconseja el inicio del tratamiento, aunque el médico siempre ha de valorar cada situación individual. Casi la totalidad de pacientes estudiados iniciaron tratamiento con

Tabla 3
Resumen de RV durante el tratamiento según genotipo 1 y 4 y genotipos 2 y 3

RV	Genotipos 1 y 4		Genotipos 2 y 3	
	%	No consta	%	No consta
RVS	60,8 (31/51)	2/53	72,0 (18/25)	1/26
RVR	31,7 (13/41)	12/53	74,0 (17/23)	3/26
RVT completa	69,2 (36/52)	1/53	92,3 (24/26)	0/26
RVT parcial	11,5 (6/52)	1/53	7,7 (2/26)	0/26

valores adecuados de hemoglobina, plaquetas y neutrófilos. Un 97,6% de los pacientes, presentaron una hemoglobina pretratamiento mayor de 12 g/dL. Un 91,7% tuvieron valores basales de neutrófilos mayores a $1,5 \cdot 10^3/\mu\text{L}$. El 94% de los pacientes, niveles de plaquetas mayores a $100 \cdot 10^3/\mu\text{L}$. Por último, el 79,8% de los pacientes incluidos presentaron niveles basales de TSH dentro del rango de la normalidad.

Respecto al análisis de efectividad, la variable principal de nuestro estudio, sin estratificar por genotipos, fue del 62,5%. Este porcentaje es acorde al descrito en el estudio de Hadziyannis *et al.*³ en el que la tasa de RVS fue del 63%. En otros estudios, como en el de Manns *et al.*⁴ fue del 54% y en el de Fried *et al.*⁵ la tasa de RVS global fue del 56%.

La tasa de RVS obtenida en pacientes con genotipos 1 y 4 fue del 60,8%, siendo alta respecto a la encontrada en la bibliografía. En el trabajo de Hadziyannis *et al.*³ fue del 52%, en el de Manns *et al.*⁴ fue del 42% y en el de Fried *et al.*⁵ la tasa de RVS global fue del 46%. En cuanto a los pacientes infectados con genotipos 2 y 3, tienen una tasa de RVS mayor que los genotipos anteriores, en nuestro estudio fue del 72%. El porcentaje de RVS en estos enfermos fue más bajo que el descrito en varios estudios; en el de Hadziyannis *et al.*³ fue del 84%, en el de Manns *et al.*⁴ del 82% y en el de Fried *et al.*⁵ la tasa de RVS global fue del 76%. Habitualmente a estos pacientes se les ofrece tratamiento sin más restricciones que las que implican posibles contraindicaciones específicas. Las variaciones en las tasas de RVS respecto a las descritas en la bibliografía, presuntamente se deben a la diferente frecuencia

Tabla 4
Resultados del análisis univariante de los factores predictivos de respuesta

VARIABLES A ESTUDIO (n=80)	% RVS	p
VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS		
Género (n=80)		
Hombres	55,8 (29/52)	0,09
Mujeres	75,0 (21/28)	
Edad (n=80)		
>40 años	63,5 (40/63)	0,724
<40 años	58,8 (10/17)	
Grado de fibrosis basal (n=39)		
No fibrosis	75,0 (18/24)	0,323
Si fibrosis	60,0 (9/15)	
VARIABLES DEPENDIENTES DEL VIRUS		
Genotipo (n=76)		
G 1-4	60,8 (31/51)	0,337
G 2-3	72,0 (18/25)	
CV basal (n=75)		
>600.000 UI/L	52,2 (24/46)	0,018
<600.000 UI/L	79,3 (23/29)	
VARIABLES DEPENDIENTES DEL TRATAMIENTO		
Tipo de PEGINF (n=80)		
PEGINF a-2a	70,0 (28/40)	0,166
PEGINF a-2b	55,0 (22/40)	
Modificación de dosis RBV (n=80)		
Si	55,6 (5/9)	0,722
No	63,4 (45/71)	
Adherencia al tratamiento (n=80)		
Si	64,8 (46/71)	0,235
No	44,4 (4/9)	
VARIABLE SECUNDARIA DE EFECTIVIDAD		
RVR (n=64)		
Si	79,3 (23/29)	0,011
No	48,6 (17/35)	

de los genotipos en las poblaciones incluidas, ya que la distribución de los genotipos varía según la localización geográfica.

Las tasa de obtención de RVR de nuestros pacientes fue del 45,5% y según genotipo fue, del 74% para genotipos 2 y 3 y del 31,7% para genotipos 1 y 4. Según la AASLD15, sin embargo, sólo del 15 al 20% de los pacientes con infección por VHC de genotipo 1 y 4 lograrán RVR y el 66% de los pacientes con genotipo 2 y 3. En un artículo del 2011 de Hwang EW et al.16, la tasa global de RVR de los 3.509 pacientes incluidos en el estudio citado fue del 31%, bastante más baja que la obtenida. Comentar que en nuestro trabajo no constaba el dato de RVR en un 20% de los pacientes y si se hubiera considerado como no RVR en aquellos pacientes en que se desconocía el dato, la tasa de obtención de RVR disminuiría a 35,7% en el global de pacientes. Según genotipo sería del 24,5% en genotipos 1 y 4 y de 65,3% en genotipos 2 y 3, asemejándose más a lo descrito por la AASLD15.

Generalmente, los pacientes con genotipos 2 y 3 son intrínsecamente buenos respondedores al tratamiento, independientemente de lograr negativizar en la semana 4. En concreto, en nuestra población, un 92,3% de los pacientes con genotipo 2 y 3 consiguieron negativizar en la semana 4 de tratamiento logrando RVS.

Respecto a la RVT, se alcanzó en el 87,6% de los pacientes del estudio. En el 76,3% fue RVT completa. Esta respuesta virológica fue el primer factor predictivo de respuesta que se describió en el 2002 a raíz del estudio de registro de Fried et al.5 En este estudio se describen porcentajes muy similares al nuestro, el 86% de los pacientes presentaron RVT y de ellos, el 65% obtuvo RVS. Por el contrario, sólo un 3% de los pacientes que no presentaron RVT lograron RVS, siendo un valor predictivo negativo del 97%. Por esta razón, en los últimos años la RVT se ha

venido utilizando para decidir la interrupción del tratamiento, evitando efectos adversos innecesarios y disminuyendo costes de tratamiento.

Los proporción de enfermos con genotipo 2 y 3 que logró RVT fue del 100%, en concreto, RVT completa el 92,3% y RVT parcial el 7,7% restante. El porcentaje de pacientes con genotipo 2 y 3 que logran RVT no es objeto de estudios, porque dada la alta sensibilidad al tratamiento con PEGINF y RBV de estos pacientes, la supresión de la viremia durante el tratamiento es la norma, de forma que el análisis de la CV en la semana 12 que permite la toma de decisiones en pacientes con genotipo 1 y 4, no tiene interés en este subgrupo porque la gran mayoría consigue RVT17.

La finalidad de clasificar a los pacientes que no alcanzaron RVS según el tipo de respuesta lograda, de acuerdo con la clasificación establecida por el MS, es porque se ha descrito que la respuesta es el principal factor predictivo de respuesta a futuros tratamientos y que puede influir en la decisión del clínico sobre la pauta de tratamiento elegida y seleccionar a los pacientes con genotipo 1 que más se van a beneficiar de la triple terapia. Un 17,7% de los pacientes fueron recaedores, factor predictivo de una mejor respuesta en pacientes previamente tratados, esperándose con la triple terapia mayores tasas de RVS y posibilidad de acortar el tratamiento en pacientes con genotipo 1. Las recomendaciones del MS priorizan pacientes con alto grado de fibrosis, un 37% de los pacientes de los que constaba el dato en HC. En términos de eficiencia, se considera como subgrupo prioritario de tratamiento a los pacientes con alto riesgo de progresión y con recaída previa.

Como se comentó en la introducción, la respuesta de los pacientes con HCC a la terapia combinada de PEGINF y RBV es heterogénea. En los últimos años, esto ha motivado a la realización de numerosos estudios para tratar de identificar los factores basales que influyen en una respuesta favorable o desfavorable al tratamiento, incluidos factores dependientes del virus, del tratamiento y del propio paciente. Los dos factores basales más importantes predictivos de respuesta descritos hasta el momento en la literatura son, el genotipo y el estadio de fibrosis.

Entre los *factores dependientes del paciente*, la *edad*, ha sido señalada en la mayoría de los estudios como un factor predictivo independiente, siendo la población de menor edad la que mejor responde¹⁸. Esto no coincide con los resultados del estudio, porque al comparar edad con RVS, no se obtiene una relación estadísticamente significativa ($p=0,724$), con un 63,5% (40/63) en pacientes mayores de 40 años y un 58,8% (10/17) en menores de 40.

Otro factor de menor impacto por presentar resultados contradictorios es el género, con una mejor respuesta en el género femenino para algunos autores¹⁹. En nuestro estudio, al comparar el género frente a las tasas de RVS no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres (55,8% vs. 75%, $p=0,09$), siendo probable el hecho de que si el número de mujeres incluidas en el estudio hubiera sido mayor, la relación entre ambas variables hubiera sido significativa.

La presencia de fibrosis avanzada en nuestros pacientes no estuvo relacionada con una peor respuesta al tratamiento (75% de los pacientes catalogados por el Metavir como "no fibrosis" (18/24) vs. 60% en "sí fibrosis" (9/15), $p=0,323$). Probablemente, no fue estadísticamente significativo por el menor número de casos en el grupo de pacientes con fibrosis. El dato de fibrosis no constaba en la HC en el 51,2% de los pacientes incluidos, siendo las conclusiones referidas únicamente al 48,8% de los pacientes incluidos. Nuestros resultados contradicen las evidencias halladas en la mayoría de trabajos publicados, que describen menores porcentajes de respuesta en pacientes con fibrosis avanzada²⁰.

Entre los *factores virales*, el genotipo y la CV basal son marcadores de RVS ampliamente descritos en la bibliografía²¹. La relación entre obtener RVS en nuestro estudio para genotipos 1 y 4 respecto de genotipos 2 y 3 (60,8% (20/51) vs. 72% (7/25), $p=0,3377$), no fue estadísticamente significativa. Estas discrepancias probablemente se deban a las diferentes proporciones de genotipos en la población a estudio, un 67% (51/76) son pacientes infectados por genotipo 1 o 4 y solo un 33% (25/76) con genotipos 2 y 3.

La CV basal también es una variable ampliamente estudiada en múltiples trabajos⁷, y aunque no se ha relacionado con el daño he-

pático, los pacientes con alta CV presentan una tasa de RVS menor, lo que coincide con nuestro trabajo. Nuestra población en su mayoría presenta una elevada CV, con un 59% (44/75) de pacientes con niveles superiores a 800.000 UI/mL y del 61,3% (29/75) si escogemos como límite 600.000 UI/mL. Para establecer la relación entre CV y RVS se utilizaron ambos puntos de corte. La relación entre RVS y CV fue, no significativa para el límite de 800.000 UI/mL primero y estadísticamente significativa para el límite de 600.000 UI/mL (54,5%, $p=0,083$ y 52,2%, $p=0,018$). La relación fue estadísticamente significativa entre la RVS y CV basal superior a 600.000 UI/mL, acorde con lo descrito en la bibliografía.

Entre las limitaciones del estudio destacar la falta de asociación observada entre la respuesta al tratamiento y variables como el genotipo, el grado de fibrosis o el cumplimiento terapéutico, que de modo consistente han mostrado un impacto claro en la probabilidad de RVS, condicionado por el limitado tamaño de la muestra analizada. Otra limitación clara es la ausencia de la determinación del la IL28B, factor clave en la predicción de la respuesta al tratamiento, ya que durante el periodo del estudio no se realizaba su determinación en el hospital. Además se trata de un estudio retrospectivo y no siempre es factible disponer de toda la información necesaria para el análisis.

A pesar de estas limitaciones, el estudio aporta más información útil sobre la efectividad y los factores predictivos de respuesta de la biterapia en el tratamiento de pacientes mono infectados con VHC.

Concluimos que, a pesar de estudiar un grupo heterogéneo y no seleccionado de pacientes, el 62,5% (50/80) obtuvo RVS. Según genotipos, el 72% (18/25) en pacientes con genotipos 2-3 y el 60,7% (31/51) con genotipo 1-4. No se encontró relación estadísticamente significativa entre RVS y género, edad, grado de fibrosis, genotipo, tipo de PEGINF, modificación de dosis RBV y adherencia. La relación entre CV basal y RVR con RVS, fue estadísticamente significativa.

Aunque se ha avanzado mucho en el conocimiento de los factores predictivos de respuesta al tratamiento con biterapia, es necesario seguir investigando para mejorar los modelos predictivos desarrollados hasta el

momento, más fiables y reproducibles, y describir los nuevos factores predictivos de respuesta relacionados con la triple terapia que incorporan los inhibidores de la proteasa.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Salieron J, Gila A, Muñoz de la Rueda P. Nuevos tratamientos de hepatitis C. *Gastroenterol Hepatol* 2011;34(Espec Congr 1):58-65.
2. Brechot C, Jaffredo F, Lagorce D, Germen G, Meyer zum Buschenfelde K, Papakonstantinou A, et al. Impacto of HBV, HCV and GBV/HGV on hepatocellular carcinoma in Europe, Results of a European concerted action. *J Hepatol* [Internet]. 1998;29:173-83. [Consultado el 12/04/2012]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=j+hepatol+1998%3B29%3A173-83>.
3. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-55.
4. Manns M, Mc Hutchison JG, Gordorn S, Rustgi V, Lee MV, Ling ML, et al. Pegylated interferon alpha 2b (PEG IFN) plus ribavirin (R) for treatment of chronic hepatitis C: Optimization of ribavirin dose. *J Hepatol* 2001;34:236.
5. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
6. Giannini EG, Basso M, Savarino V, Picciotto A. Sustained virological response to pegylated interferon and ribavirin is maintained during long-term follow-up of chronic hepatitis C patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009. Ref. Puig del Castillo I, Miquel Planas M, Vergara Gómez M, Cebollero Agustí A, Gallach Montero M, Dalmau Obrador B, et al. Seguimiento

- a 5 años de pacientes con hepatitis crónica C y respuesta viral sostenida. *Rev Esp Enferm Dig (Madrid)* 2011;103:56-61.
7. Bruno S, Stroffoline T, Bollani S, Benvenigù L, Persico M, Ascione A, et al. Long term outcome of patients with HCV-related Child's class A cirrhosis treated with interferon alpha (INF). The impact of sustained virologic response (SVR) on hepatocellular carcinoma (HCC) occurrence and mortality. Program and abstract of the 56th Annual Meeting of the American. *Hepatology* 2005;42:229A-230A.
 8. Zeuzem S. Heterogeneous virologic response rates to interferon based therapy in patients with chronic hepatitis C: who responds less well? *Ann Intern Med* 2004;40:370-81.
 9. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Mitchell L, Lee Wm, Rutsji VK, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998; 339:1485-92.
 10. Bressler BL, Guindi M, Tomlinson G, Heathcote J. High body mass index is an independent risk factor for nonresponse to antiviral treatment in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:639-44.
 11. Romero-Gómez M, Vilorio MM, Andrade RJ, Salmerón J, Diago M, Fernández-Rodríguez CM, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2005;128:636-41.
 12. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009;461:399-401.
 13. Themistoklis V, Panagiotis A, Georgios N, Konstantinos S, Kaliopi P, Nikolaos G, et al. Thyroid Dysfunction and Long-term Outcome during and after Interferon-alpha Therapy in Patients with Chronic Hepatitis C. *Ann Acad Med Singapore* 2011;40:394-7.
 14. Puig del Castillo I, Miquel Planas M, Vergara Gómez M, Cebollero Agustí A, Gallach Montero M, Dalmau Obrador B, et al. Seguimiento a 5 años de pacientes con hepatitis crónica C y respuesta viral sostenida. *Rev Esp Enferm Dig (Madrid)* 2011;103:56-61.
 15. Bruno S, Stroffoline T, Bollani S, Benvenigù L, Persico M, Ascione A, et al. Long term outcome of patients with HCV-related Child's class A cirrhosis treated with interferon alpha (INF). The impact of sustained virologic response (SVR) on hepatocellular carcinoma (HCC) occurrence and mortality. Program and abstract of the 56th Annual Meeting of the American. *Hepatology* 2005;42:229A-230A.
 16. Hwang EW, Thomas IC, Cheung R, Backus LI. Implications of rapid virological response in hepatitis C therapy in the US veteran population. *Aliment Pharmacol Ther* 2011 Nov 7. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.
 17. Documento Consenso de la AEEH sobre el tratamiento de las infecciones por los virus de las hepatitis B y C. *Gastroenterol Hepatol* 2006;29:216-30.
 18. Corrales Alonso S, Celestrín Tápanes H, Alfonso de León AG, Misiara Álvarez AE, Hernández Hernández R. Caracterización de pacientes con hepatitis crónica C en el Servicio de Gastroenterología. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico José R. López Tabrane. 2008-2010. *Rev Méd Electrón [Internet]*. 2011 Sep-Oct 33(5). [Consultado: 22/07/2012]. Disponible en: <http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202011/vol5%202011/tema01.htm>.
 19. Idrees M, Riazuddin S. A study of best positive predictors for sustained virologic response to interferon alpha plus ribavirin therapy in naïve chronic hepatitis C patients. *BMC Gastroenterol* 2009;9:5. doi:10.1186/1471-230X-9-5.
 20. Martinot-Peignoux M, Boyer N, Pouteau M, Castelnau C, Giuily N, Duchatelle V, et al. Predictors of sustained response to alpha interferon therapy in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1998;29:214-23.
 21. Chun-Hao Chen, Ming-Lung Yu. Evolution of interferon-based therapy chronic hepatitis C. *Hepatitis Research and Treatment*. Volume 2010, Article ID 140953, 12 pages. doi: 10.115/2010/140953.