



TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C EN LA PRÁCTICA CLÍNICA: RESULTADOS EN "PACIENTE REALES".

Del Pozo D; Beceiro I; Sanz C; Borrego G; Costero B; Villafruela M; Moral I; Poves E

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares (Madrid)

RESUMEN

Objetivos. El objetivo del estudio es determinar la eficacia del tratamiento para la hepatitis C en el seno de la práctica clínica diaria.

Métodos. Se analizaron retrospectivamente los datos de los pacientes tratados para hepatitis C entre los años 2007 y 2009. Los pacientes recibieron tratamiento combinado con una inyección subcutánea semanal de Peginterferon alfa 2b a dosis de 1,5 µg/kg y Ribavirina a dosis ajustada al peso (800-1200 mg/día) durante 48 semanas en el caso de genotipos 1 y 4, y durante 24 semanas en el caso de los genotipos 2 y 3.

Resultados. Comenzaron el tratamiento 175 pacientes. La efectividad global en un análisis por intención de tratar fue del 43,4%. Presentaron datos de Respuesta Viral Sostenida (RVS) 43 pacientes con genotipo 1 (36,4%), 7 pacientes con genotipo 2 (70%), 20 con genotipo 3 (66%) y 6 con genotipo 4 (35%). Los factores predictores de respuesta fueron los genotipos 2 y 3, la carga viral baja, la presencia de respuesta viral en la semana 12, la edad y los niveles bajos de ferritina. De todos los pacientes, 59 (33,7%) suspendieron el tratamiento por falta de eficacia (47 en la semana 12 y 12 en la semana 24) y 18 pacientes (10,3%) no completaron el tratamiento por efectos secundarios.

Conclusiones. La efectividad del tratamiento combinado para la hepatitis C es similar en nuestro medio a la de otros estudios comparables. Las variables que predicen la respuesta viral sostenida son similares a las obtenidas en estudios previos.

PALABRAS CLAVE

Virus C, práctica clínica, peginterferon, ribavirina.

ABREVIATURAS

Respuesta Viral Sostenida (RVS)

INTRODUCCIÓN

La hepatitis C es una patología muy prevalente en todo el mundo. En los últimos años se han realizado numerosos estudios randomizados y controlados, sobre los que se han tomado decisiones de modificación de la terapia de esta enfermedad. El reclutamiento de pacientes para estos estudios presenta criterios de inclusión y exclusión muy restrictivos, lo que hace que algunos pacientes "difíciles de tratar" no puedan entrar en estos estudios^(1,2). La tasa de curación de estos pacientes con los tratamientos actuales es menor si la comparamos con la de "pacientes ideales", fundamentalmente debido a la presencia de comorbilidades y mayor frecuencia de pacientes con grados elevados de fibrosis hepática⁽¹⁾. Los grandes estudios controlados tienen problemas de aplicabilidad al estar realizados sobre rígidos criterios de inclusión y presentar niveles de seguimiento de los pacientes artificialmente elevados⁽²⁾. La eficacia del tratamiento en el seno de estudios controlados puede verse aumentada porque la motivación del paciente y del médico es mayor. Asimismo, estos estudios son muy caros, muy lentos en realizarse y, con mucha frecuencia, patrocinados por la industria farmacéutica. Por todo ello, parece necesario obtener datos de este tratamiento sobre la práctica clínica habitual, eliminando los problemas que presentan los estudios controlados. Por supuesto, no deben olvidarse los sesgos que presentan los estudios observacionales a la hora de modificar decisiones de manejo de estos pacientes.

El tratamiento indicado hasta ahora para la hepatitis C es la combinación de Peginterferón α -2a ó α -2b con Ribavirina y se basa en 3 grandes estudios multinacionales, controlados, randomizados y patrocinados por los laboratorios que encontraron tasas de respuesta viral sostenida de entre 54 y 63%⁽³⁻⁵⁾.

Recientemente Feuerstadt et al han publicado una tasa de eficacia del 15% para el tratamiento de la hepatitis C en un estudio observacional en pacientes muy difíciles de tratar⁽⁶⁾, lo que es un enorme contraste con las tasas de eficacia obtenidas para el mismo régimen de tratamiento en el contexto de ensayos controlados y aleatorizados. Hay estudios observacionales que encuentran

CORRESPONDENCIA:

David del Pozo Prieto
Servicio de Aparato Digestivo
Hospital Universitario Príncipe de Asturias
Ctra. Alcalá-Meco Km 8. 28850. Alcalá de Henares. Madrid.
Tfno. 91 88 78 100 - Extensión 2354
e-mail: dpozo.hupa@salud.madrid.org

peores tasas de respuesta que los estudios controlados, atribuidos a peores factores pronósticos de éxito (fundamentalmente mayor tasa de fibrosis) ^(1, 6-8), mientras que otros estudios de esta clase han encontrado una tasa de respuesta similar que la esperada según los ensayos clínicos ⁽⁹⁻¹⁴⁾. Recientemente se ha publicado un estudio realizado en EEUU, en el que se comparan los resultados del tratamiento frente a la hepatitis C administrado por especialistas frente a los resultados obtenidos por médicos de atención primaria entrenados previamente ⁽¹⁵⁾. Este estudio obtiene las mismas tasas de respuesta en los dos grupos.

PACIENTES Y MÉTODOS

Entre los años 2007-2009 se valoraron en la consulta de Aparato Digestivo del H. Universitario Príncipe de Asturias, 359 pacientes con hepatopatía por el virus de la hepatitis C. De todos ellos 98 eran coinfectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que fueron excluidos del estudio actual. Se excluyeron asimismo los pacientes que habían recibido tratamiento previo. La decisión de comenzar el tratamiento fue a indicación del médico responsable de cada paciente siguiendo las guías clínicas vigentes en cada momento. No hubo ningún otro criterio de selección entre los pacientes que comenzaron el tratamiento durante los años recogidos. Comenzaron el tratamiento 175 pacientes.

Objetivo

El objetivo principal fue determinar la respuesta viral sostenida (RVS) del tratamiento combinado para la hepatitis C en un hospital no terciario en el seno de la práctica clínica habitual.

Tratamiento

Los pacientes con genotipos 1 y 4 recibieron tratamiento combinado con una inyección subcutánea semanal de Peginterferon alfa 2b a dosis de 1,5 μ g/kg y Ribavirina a dosis ajustada al peso (800-1200 mg/día) durante 48 semanas. Los pacientes con genotipos 2 y 3 fueron tratados con los mismos fármacos durante 24 semanas. A las 12 semanas de tratamiento se realizó una determinación cuantitativa de RNA del VHC por PCR y los pacientes que no mostraron una caída mayor de 2 log suspendieron el tratamiento. La RVS se definió como una determinación de RNA por PCR negativa a las 24 semanas de terminado el tratamiento. La suspensión o modificaciones de dosis del tratamiento se hicieron en base a las guías clínicas y a la ficha técnica de cada fármaco. No se usaron factores de crecimiento hematológicos.

Estudio estadístico

Todos los datos se extrajeron de una base de datos prospectiva Access (Microsoft, Seattle, WA) y se analizaron usando el programa SPSS. La comparación de pro-

porciones se realizó mediante el test Chi cuadrado, la comparación de 2 medias mediante la t de Student-Fisher o con la prueba no paramétrica de U de Mann-Whitney y la comparación de varias medias

TABLA I.-

CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES

DATOS DEMOGRÁFICOS

Edad media	42,59
Varones	124 (70,85%)
IMC (Kg/m ²)	26,540

GENOTIPOS

Genotipo 1	118 (67,6%)
Genotipo 2	10 (5,7%)
Genotipo 3	30 (17,1%)
Genotipo 4	17 (9,7%)

CARGA VIRAL BASAL MEDIA

	1294636
--	---------

FACTORES DE RIESGO

ADVP	41 (23,4%)
Transfusiones	38 (21,6%)
Tatuajes	42 (24%)

HISTOLOGÍA

Índice de Knodell medio	7,45 (0-13)
Ausencia de esteatosis	98 (56%)
Fibrosis>2	54 (31%)

DATOS DE LABORATORIO

	Media (Intervalo de confianza)
Hemoglobina (g/dl)	15 (9-18)
Neutrófilos (/ μ l)	3407,56 (900-12300)
Plaquetas (/ μ l)	202530 (55000-730000)
Triglicéridos (mg/dl)	138,77 (30-969)
Colesterol (mg/dl)	181,16 (82-314)
TSH (UI/ml)	1,68 (0,22-8,97)
Ferritina (mg/dl)	203,96 (6-900)

ANTECEDENTES MÉDICOS

Consumo alcohol (>50 gr/día)	7 (4%)
No bebedores	103 (58,8%)
Ex bebedores	31 (17,7%)
Fumadores	84 (48%)
HTA	17 (9,7%)
DM	7 (4%)
Dislipemia	7 (4%)

mediante el análisis de la varianza o la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Un total de 175 pacientes fueron estudiados. Las características basales de los pacientes se muestran en la **Tabla I**. La efectividad global en un análisis por intención de tratar fue del 43,4%.

De todos los tratados, 43 pacientes con genotipo 1 (36,4%), 7 pacientes con genotipo 2 (70%), 20 con genotipo 3 (66%) y 6 con genotipo 4 (35%) presentaron datos de RVS. De todos los pacientes que recibieron tratamiento, a 84 de ellos se les realizó biopsia hepática; 26 de ellos presentaban valores de fibrosis de 3 ó 4 en la escala METAVIR. La tasa de RVS en los pacientes con fibrosis menor o igual a 2 fue del 58%, mientras que en los pacientes con fibrosis significativa (>2) fue del 50% ($p > 0,05$). La media de edad de los pacientes con RVS fue de 43,35 mientras que aquellos sin RVS fue de 46,91 ($p < 0,05$). La carga viral basal media de los pacientes respondedores fue de 1052872,48, mientras que en los no respondedores fue de 2305652,32 ($p < 0,05$). La media de los niveles de ferritina basal previos al tratamiento en los pacientes respondedores fue de 187,71 mientras que en los no respondedores este valor fue de 277,55 ($p < 0,05$).

De todos los pacientes que comenzaron el tratamiento, 59 (33,7%) suspendieron el tratamiento por falta de efectividad (47 en la semana 12 y 12 en la semana 24). 18 pacientes (10,3%) no completaron el tratamiento por abandono o por efectos secundarios derivados del mismo. En cuanto a los efectos adversos hematológicos, la caída media de hemoglobina fue de 2 gr/dl, los neutrófilos cayeron 1551/ μ l y las plaquetas 48000/ μ l a las 12 semanas. Ninguno de estos valores resultó significativo estadísticamente en la predicción de RVS. No se observaron modificaciones significativas de la TSH.

Las variables que predijeron de manera independiente la RVS fueron: la edad, los niveles de ferritina basal, la carga viral basal (tanto su valor absoluto como el logaritmo en base 10), los genotipos 2 y 3 ($p < 0,05$) y la respuesta virológica a las 12 semanas definida como una caída mayor de 2 logaritmos de carga viral respecto a la basal ($p < 0,05$).

DISCUSIÓN

La efectividad del tratamiento combinado para la hepatitis C es similar en nuestro medio a la de otros estudios comparables; es decir, a aquellos realizados sobre pacientes habituales sin criterios estrictos de inclusión o exclusión. Estos resultados son ligeramente inferiores a los resultados de los grandes estudios controlados. Las variables que predicen la respuesta viral sostenida en nuestro estudio son equiparables a las

obtenidas en estudios previos. La tasa de abandono o suspensión por efectos secundarios es comparable a la de otros estudios clínicos. Esta tasa es menor a la observada en los estudios controlados pivotaes que sirvieron para autorizar el actual tratamiento.

Los grandes estudios controlados son el "gold standard" a la hora de determinar la eficacia de un tratamiento, pero la extrapolación de los resultados de estos estudios a la práctica clínica no siempre es fiable⁽⁷⁾. Estos estudios tienen una buena validez interna, pero la validez externa (reproductibilidad) puede no ser tan buena. Una diferencia entre estos dos tipos de estudios es que los pivotaes se realizan normalmente en centros terciarios por lo que sus resultados pueden diferir de los que se obtienen en centros no terciarios⁽⁹⁾. Otras diferencias suelen encontrarse en el tipo de pacientes que se incluyen en unos y otros, de tal manera que en los estudios en la práctica real se incluyen normalmente pacientes mayores y con un mayor grado de fibrosis hepática, lo que hace que en algunos estudios, hasta un 41% de los pacientes habrían sido excluidos de los grandes estudios controlados⁽⁷⁾.

En la **Tabla II** se analizan los resultados de estos estudios en relación a los de 3 grandes estudios que sirvieron para aprobar el tratamiento. No se incluyen datos de algunos estudios similares como el realizado en pacientes canadienses por Lee et al⁽¹⁶⁾ por presentar criterios de inclusión y exclusión equiparables a los de los estudios controlados. En la mayor parte de los estudios clínicos las tasas de RVS son comparables, aunque con tendencia a ser ligeramente inferiores, a las de los grandes estudios controlados. En general, la proporción de pacientes con grados elevados de fibrosis así como la edad es mayor en los estudios clínicos. Llama la atención que las tasas de abandono o suspensión del tratamiento por efectos secundarios son mayores en los grandes estudios que en los realizados sobre la práctica habitual. Esto se puede deber a dos razones fundamentalmente: la primera es que los grandes estudios presentan protocolos muy rígidos de manejo de los efectos adversos lo que facilita la suspensión del tratamiento y las segunda es que los estudios clínicos se hicieron tras alcanzarse una cierta experiencia en el manejo clínico de este tratamiento, lo que puede explicar que la tasa de suspensión del tratamiento por efectos secundarios sea menor.

Nuestro estudio tiene una serie de limitaciones: el diseño retrospectivo puede producir sesgos importantes, al igual que la ausencia de biopsia hepática en todos los pacientes. De todas maneras este tipo de estudios con todas sus limitaciones es útil a la hora de valorar la reproductibilidad de los datos de los grandes estudios controlados pues evita el sesgo potencial de modificación de la práctica clínica habitual por el hecho de estar siendo evaluado.

TABLA II.-

COMPARACIÓN ENTRE ESTUDIOS CONTROLADOS Y LOS REALIZADOS EN LA "PRÁCTICA CLÍNICA"

	ESTUDIOS RANDOMIZADOS				PRÁCTICA CLÍNICA									
	MANNS ⁽³⁾	HADZIVANNIS ⁽⁴⁾	FRIED ⁽⁵⁾	TOTAL	MAIERON ⁽¹⁾	BORRONI ⁽⁶⁾	PARIENTE ⁽⁷⁾	RIDRUEJO ⁽¹⁰⁾	THOMSON ⁽¹¹⁾	WITTHÖFF ⁽¹²⁾	DIAGO ⁽¹³⁾	ALBERTI ⁽¹⁴⁾	NUESTRO ESTUDIO	TOTAL
Número	511	436	453	1400	219	397	501	235	347	309	475	2373	175	5031
Genotipos (%)														
1	348 (68)	271 (62)	299 (65)	918	152 (64,8)	191 (48)	251 (50)	139 (59,1)	113 (32,56)	194 (63)	475 (100)	56,10%	118 (67,6)	1633
2+3	148 (29)	153 (35)	140 (31)	441	59 (26,9)	183 (46)	201 (40)	93 (39,5)	225 (64,8)	102 (33,1)		39,8	40 (22,8)	903
Otros	16 (3)	12 (3)	15 (4)		18 (8,3)	24 (6)	41 (8)	3 (1,3)	9 (2,6)	13 (3,9)		4	17 (9,7)	
Edad	43	43	48,2		45,2	47,7	46	48,2	44,2	41,5	44	50	42,59	
Varones (%)	62,8	66	72		67	58%	62	57,4	66	57,6	ND	65	71	
IMC			26,8±5		25,4±4,2		25,4	ND	26,5	25,3	26	ND	26,54	
Fibrosis>2 (%)	29	26	12	22,5	18,4	ND	37	27,7	ND	ND	22	ND	31	27,9
CV (UJ/ml)	1080000		1500000		NA		NA	ND	1270000	1071000	NA	ND	1294636	
Vía de contagio (%)														
Transfusiones	22	18	19		NA	19	NA	20,8	13,4	14,6	ND	ND	22%	
ADVP	62	37	42		NA	17	NA	19,5	59	29,4	ND	ND	23%	
Otros/desconocida	18	30	39		NA	65	NA	67,6	27,6	56	ND	ND	55%	
RVS (%)	276 (54)	287 (63)	254 (56)	817 (58,35)	97 (44,3)	254 (64)	252 (50)	143 (60,8)	206 (59,3)	151 (48,9)	NA	1163 (49)	76 (43,40)	2342 (46,55)
Genotipo 1	145 (42)	141 (52)	138 (46)	424 (46)	54 (35,4)	88 (46)	93 (37)	72 (51,8)	42 (37,2)	76 (39,2)	228 (48)	ND	43 (36,4)	699 (42,8)
Genotipo 2/3	121 (82)	122 (80)	106 (76)	349 (79)	40 (67,8)	154 (84)	136 (70,5)	70 (75,2)	159 (70,6)	67 (65,7)	NA	ND	27 (67,5)	653 (72,31)
Efectos adversos														
Suspensión del tratamiento (%)	14	21	15		7	18	14,5	7,6	11,2	7,10%	ND	ND	10,3	

Los estudios observacionales realizados sobre práctica clínica habitual pueden ayudar a conocer la verdadera eficacia del tratamiento combinado para la hepatitis C en la vida real. La información que proporcionan debe ayudar para una mejor planificación de los recursos sanitarios.

En los próximos meses veremos un nuevo cambio en el tratamiento de esta enfermedad, en base a los estudios controlados que están siendo publicados en la actualidad con regímenes de tratamiento que incluyen inhibidores de la proteasa (boceprevir o telaprevir)^(17 y 18). Sería conveniente evaluar el nuevo tratamiento en el seno de la práctica clínica habitual para asegurar la extrapolación de los datos de los estudios pivotaes en la práctica clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Maieron A, Metz-Gercek S, Hackl F, Ziachehabi A, Fuchsteiner H, Luger C, Mittermayer H, Schöfl R. Antiviral treatment of chronic hepatitis C in clinical routine. *Wien Klin Wochenschr* 2010 Apr; 122(7-8):237-42.
2. Lindor BA1, Keith D Lindor MD2. The value of observational research in liver diseases. *Hepatology* 2011; 53: 1-3.
3. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001; 358: 958-65.
4. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, 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.
5. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-82. Feuerstadt P, Bunim AL, Garcia H, Karlitz JJ, Massoumi H, Thosani AJ, et al. Effectiveness of hepatitis C treatment with pegylated interferon and ribavirin in urban minority patients. *Hepatology* 2010; 51: 1137-43.
6. Feuerstadt P, Bunim AL, Garcia H, Karlitz JJ, Massoumi H, Thosani AJ, Pellecchia A, Wolkoff AW, Gaglio PJ, Reinus JF. Effectiveness of hepatitis C treatment with pegylated interferon and ribavirin in urban minority patients. *Hepatology* 2010 Apr; 51(4):1137-43.
7. Pariente A, Lahmek P, Duprat C, Denis J, Faroux R, Renou C, Nalet B, Morin T, Cadranet JF. Treatment of chronic hepatitis C with pegylated interferon and ribavirin in treatment-naive patients in 'true life': a plea in favor of independent postmarketing evaluations. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*; 22(11):1297-302.
8. Dudley T, O'Donnell K, Haydon G, Mutimer D. Disappointing results of combination therapy for HCV?. *Gut* 2006; 55: 1362-3.
9. Borroni G, Andreotti M, Casiraghi MA, Ceriani R, Guerzoni P, Omazzi B, Terreni N, Salerno F. Effectiveness of pegylated interferon/ribavirin combination in 'real world' patients with chronic hepatitis C virus infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2008 May; 27(9):790-7. Epub 2008 Feb 21.
10. Ridruejo E, Adrover R, Cocozzella D, Fernández N, Reggiardo MV. Efficacy, tolerability and safety in the treatment of chronic hepatitis C with combination of PEG-Interferon-Ribavirin in daily practice. *Ann Hepatol* 2010 Jan-Mar; 9(1):46-51.
11. Thomson BJ, Kwong G, Ratib S, Sweeting M, Ryder SD, De Angelis D, Grieve R, Irving WL, Trent HCV Study Group. Response rates to combination therapy for chronic HCV infection in a clinical setting and derivation of probability tables for individual patient management. *Viral Hepat* 2008 Apr; 15(4):271-8. Epub 2007 Dec 11.
12. Witthöft T, Möller B, Wiedmann KH, Mauss S, Link R, Lohmeyer J, Lafrenz M, Gelbmann CM, Hüppe D, Niederau C, Alshuth U. Safety, tolerability and efficacy of peginterferon alpha-2a and ribavirin in chronic hepatitis C in clinical practice: The German Open Safety Trial. *J Viral Hepat* 2007 Nov; 14(11):788-96.
13. Diago M, Sola R, Oliveira A, Romero-Gomez M, Planas R, Moreno R, et al. Peginterferon alpha-2a (40 kd) (Pegasys) plus ribavirin (Copegus) for treating chronic hepatitis C genotype 1 in daily clinical practice. Final results of the HERACLES project. *J Hepatol* 2006; 44(Suppl 2):S211.
14. Alberti A, Ascione A, Colombo M, Craxi A, Piccinino F, Rizzetto M, Sarracino M, Stroffolini T, Iannacone C. Antiviral treatment for hepatitis C virus infection in the real practice: A Nationwide Italian experience (the PROBE study). *Journal of Clinical Virology* 2006; vol 36, Supplement 2:S20.
15. Arora S, Thornton K, Murata G, Deming P, Kalishman S, Dion D, Parish B, Burke T, Pak W, Dunkelberg J, Kistin M, Brown J, Jenkushy S, Komaromy M, Qualls C. Outcomes of treatment for hepatitis C virus infection by primary care providers. *N England J Med* 2011; 364: 2199-207.
16. Lee SS, Bain VG, Peltekian K, Kraiden M, Yoshida EM, Deschesnes M, et al.; The Canadian Pegasys Study Group. Treating chronic hepatitis C with pegylated interferon alfa-2a (40 kd) and ribavirin in clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23:397-408.
17. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, Jacobson IM, Reddy KR, Goodman ZD, Boparai N, DiNubile MJ, Sniukiene V, Brass CA, Albrecht JK, Bronowicki JP; SPRINT-2 Investigators. Boceprevir for Untreated Chronic HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med* 2011; Mar 31; 364 (13): 1195-206.
18. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko GM, et al. Telaprevir in combination with peginterferon and ribavirin in genotype 1 HCV treatment-naive patients: final results of Phase 3 ADVANCE study. *Hepatology* 2010; 52(suppl):427A.