

# HEPATITIS C EN LA REGIÓN DE LA ARAUCANÍA: IMPACTO DEL TRATAMIENTO EN UN CENTRO DE REFERENCIA

## *HEPATITIS C IN THE REGION OF LA ARAUCANÍA: IMPACT OF TREATMENT IN A REFERRAL CENTER*

Alexis Morales Galindo<sup>1</sup>, Cristóbal Chávez Sepúlveda<sup>1</sup>, Roberto Chávez Sepúlveda<sup>1</sup>, Sebastián Sanhueza Viveros<sup>1</sup>, Javier Flores Salazar<sup>1</sup>, Rolando Sepúlveda Cortés<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universidad de La Frontera, Temuco, Chile

<sup>2</sup>Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

---

### RESUMEN

---

**Introducción:** Actualmente, el tratamiento recomendado para la infección crónica por el virus de la hepatitis C son los antivirales de acción directa. Sin embargo, dado a su elevado costo, este tratamiento no está disponible en la salud pública. El esquema que se utiliza es la combinación de peginterferón y ribavirina por 48 semanas.

**Objetivos:** Reportar las características demográficas, así como la respuesta al tratamiento en los pacientes con hepatitis crónica C controlados en el Hospital Hernán Henríquez Aravena de Temuco.

**Materiales y Métodos:** Estudio descriptivo, retrospectivo de corte transversal. Pacientes controlados en el programa de hepatitis C y tratados entre Noviembre 2010 y Octubre 2015. Todos los pacientes fueron tratados con peginterferon alfa 2a y ribavirina durante 48 semanas. Se analizaron las características de los pacientes, así como la respuesta a la terapia.

**Resultados:** Se estudió un total de 19 pacientes entre 22 y 70 años de edad. La edad media fue de 51 años. El 42.1% correspondió a mujeres. La principal vía de contagio fueron las transfusiones sanguíneas. Del total de pacientes, sólo siete (36%) consiguieron una respuesta virológica sostenida.

**Discusión:** Poco más del tercio de los pacientes con hepatitis crónica C, alcanzaron una respuesta virológica sostenida en nuestro centro. Esta cifra está muy por debajo de lo alcanzado en otros centros tanto nacionales como de otros países.

**PALABRAS CLAVE:** Hepatitis crónica C, virus hepatitis C, peginterferon, ribavirina.

---

### ABSTRACT

---

**Introduction:** The current recommended treatment for chronic hepatitis C virus infection are direct-acting antivirals. However, given their high cost, this treatment is not available in the public sector. The therapy used is a combination of peginterferon and ribavirin for 48 weeks.

**Objectives:** To report the demographical characteristics as well as the response to treatment in the patients with chronic hepatitis C treated in Hospital Hernán Henríquez Aravena of Temuco.

**Materials and Methods:** A descriptive, retrospective cross-sectional study. Patients were monitored in the hepatitis C program and treated between November 2010 and October 2015. All patients were treated with peginterferon alpha 2a and ribavirin during 48 weeks. The characteristics of the patients were analyzed as well as their response to therapy.

**Results:** A total of 19 patients between 22 and 70 years old were studied. The average age was 51 years. A 42.1% were female. The main transmission route was blood transfusion. Among all patients, only seven (36%) achieved a sustained viral response.

**Discussion:** Just over a third of patients with chronic hepatitis C achieved a sustained viral response in our center. This figure is far lower than that achieved in other national centers and countries.

**KEYWORDS:** Chronic hepatitis C, hepatitis C virus, peginterferon alpha, ribavirina.

## INTRODUCCIÓN

La infección crónica por el virus de hepatitis C (VHC) constituye un importante problema de salud mundial, afectando a aproximadamente 184 millones de personas en el mundo <sup>(1,2)</sup>, o aproximadamente al 3% de la población mundial <sup>(3)</sup>. El peso de la enfermedad asociada con la infección por VHC se debe al desarrollo de enfermedad hepática crónica, que a veces conduce a una enfermedad hepática terminal (cirrosis) y las tasas de mortalidad estandarizadas para la muerte relacionada con el hígado son 16 a 46 veces mayores en los individuos infectados que en la población general <sup>(4,5)</sup>. Las complicaciones de la cirrosis incluyen insuficiencia hepática, carcinoma hepatocelular y muerte <sup>(6,7)</sup>. Por otra parte, la infección crónica por hepatitis C es la causa más frecuente de trasplante hepático en adultos en nuestro país <sup>(8)</sup>.

En Chile, la hepatitis C es considerada de baja endemicidad. Los datos de la Encuesta Nacional de Salud (ENS) del año 2009-2010 (muestra de 5.000 sujetos) revela una prevalencia de anticuerpos confirmados por el Instituto de Salud Pública (ISP) de 0.01% <sup>(9)</sup>. Sin embargo la importancia de esta afección reside en la elevada carga de morbimortalidad.

Actualmente el tratamiento de elección contra el virus de la hepatitis C son las terapias libres de interferón, con esquemas antivirales de acción directa. Sus tasas de curación sobrepasan el 90%, asociado a corta duración (8-24 semanas) y buena tolerancia. Desafortunadamente, surge un contratiempo difícil de vencer: su costo <sup>(8,10)</sup>.

En nuestro medio sólo se dispone de la combinación de Peginterferón (PegIFN) alfa 2a asociado a Rivabarina; cuyos resultados son ostensiblemente inferiores. Con este esquema la respuesta virológica sostenida (RVS) no supera el 50% y el tratamiento debe prolongarse a 48 semanas, no exenta de reacciones adversas <sup>(11,12)</sup>.

El objetivo del presente trabajo es reportar la respuesta al tratamiento en los pacientes con hepatitis crónica C controlados en nuestro medio y comparar los resultados con los obtenidos en otros centros a nivel nacional e internacional.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se incluyeron 19 pacientes mayores de edad, que se controlan en el Hospital Hernán Henríquez Aravena de Temuco. Todos ellos fueron tratados con PegIFN alfa-2a más Ribavirina, en el periodo comprendido entre Noviembre 2010 a Octubre 2015. Se excluyeron todos los

pacientes que por diferentes motivos abandonaron tratamiento.

Todos los pacientes incluidos presentaban ARN-VHC cuantificable (Método AmpliPreb/COBASTaqMan, versión 2.0 (IVD) Roche). El genotipo del virus fue determinado por Abbott Real Time HCV Genotype II. El grado de fibrosis fue determinado de manera no invasiva, con el índice FIB-4, que emplea cuatro parámetros: la edad y tres exámenes de laboratorio (GOT/AST, GPT/ALT y el recuento de plaquetas) <sup>(13)</sup>. Todos los pacientes fueron controlados por un solo gastroenterólogo. La terapia indicada fue PegIFN alfa 2a 180 ug/semana subcutáneo y Ribavirina 1.200 mg/día vía oral, durante 48 semanas, para los genotipos 1, 2 y 3.

De la base de datos del Programa de Hepatitis C se recopilaron los antecedentes demográficos (edad, sexo, forma de contagio), genotipo viral, carga viral basal y cargas virales posteriores. Se rescataron exámenes generales (hemograma, coagulación, perfil bioquímico, función renal, función hepática, AFP) justo antes de iniciar el tratamiento, con el fin de calcular puntajes como el score MELD (Model for End-stage Liver Disease) para evaluar la severidad de la enfermedad hepática crónica; y el FIB-4, para determinar de forma no invasiva el grado de fibrosis hepática.

Se registró y ordenó los datos obtenidos mediante Microsoft Excel 2013.

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación a este artículo.

## RESULTADOS

Las características generales de los pacientes estudiados, tales como sexo, edad y genotipo viral, se encuentran en la **Tabla 1**. El promedio de edad fue 51 años con pacientes entre 22 y 70 años. El genotipo viral más frecuente fue el tipo I (78.9%), que concuerda con la realidad nacional e internacional, y la carga viral fue alta en la mayoría de los pacientes.

Se utilizó un método no invasivo para calcular el grado de fibrosis de los pacientes estudiados (Índice FIB-4) [**Tabla 2**]. Seis pacientes (31%) tuvieron una puntuación FIB-4 menor a 1.45 lo que le confiere un valor predictivo negativo (VPN) de 90% para fibrosis avanzada. Por otra parte, seis pacientes (31%) tuvieron una puntuación FIB-4 mayor a 3.25 que corresponde a un valor predictivo positivo (VPP) de 65% para fibrosis avanzada <sup>(13)</sup>. En este último grupo se consiguió RVS en sólo un caso, mientras que en el grupo sin fibrosis avanzada se alcanzó RVS en 3 pacientes. Existe

también un tercer grupo de 7 pacientes en los cuales no es posible estimar el grado de fibrosis, dado al puntaje obtenido entre 1.45 y 3.25.

La mayoría de los pacientes (63%) presentaron un puntaje MELD menor a 9, que les confiere una baja mortalidad (1.9%) a los 3 meses, mientras que sólo el 15% de los casos tuvo un puntaje mayor a 19, que les otorga un 19.6% de mortalidad en este período [Tabla 3]. El Puntaje MELD promedio del estudio fue de 10.4, que confiere una mortalidad a 3 meses de 6%.

En relación a la puerta de entrada, la gran mayoría de los pacientes fueron contagiados por transfusiones sanguíneas (42.1%), mientras que el uso de drogas endovenosas fue el 21%. Los pacientes en que no se conoció la puerta de entrada fueron tres (15.78%) [Tabla 4].

Respecto al tratamiento, éste fue completado en 19 pacientes.

Se obtuvo respuesta virológica sostenida (RVS) en 7 de 19 pacientes tratados (36.8%), lo cual significa que a los 6 meses de terminado el tratamiento, existe un ARN viral indetectable en suero, y por ende la erradicación del virus. [Figura 1]

Hubo siete pacientes (36.8%) que presentaron una respuesta virológica rápida (RVR), entendida como la negativización del ARN viral a las 4 semanas de tratamiento. De éstos, 6/7 pacientes (85.7%) lograron una respuesta virológica sostenida (RVS) y sólo 1/7 presentó una recaída.

De los pacientes con una respuesta virológica precoz (RVP) (disminución de la carga viral  $> 2 \log_{10}$  a la semana 12 de tratamiento), sólo 7/13 pacientes (53.8%) lograron una respuesta viral sostenida (RVS).

De los 12 pacientes que no respondieron al tratamiento, hubo seis pacientes que alcanzaron respuesta virológica precoz (RVP), pero nuevamente se hicieron positivos a las 24 semanas post tratamiento, catalogándose como recaída.

Se estudiaron las características de los pacientes y su relación con la respuesta obtenida tras el tratamiento. En el análisis por género, las mujeres lograron RVS en 50% de los casos, mientras que los hombres sólo lo consiguieron en 27%. Respecto al nivel de la carga viral inicial, la RVS en pacientes con carga viral baja fue de 80%, mientras que en los pacientes con carga viral alta fue sólo de 21%.

En el caso de la edad, se observó que los pacientes menores de 45 años, sólo 33% lograron RVS; semejante al 35% alcanzado en pacientes mayores a esta edad.

De los pacientes no respondedores, el 91.7% fueron genotipo 1 y la carga viral fue alta en el 91.7% de ellos.

## DISCUSIÓN

Nuestro estudio evalúa las características generales y la respuesta al tratamiento con PegIFN y Ribavirina, en pacientes chilenos con infección crónica por hepatitis C en la Región de La Araucanía.

La principal ruta de transmisión del virus de la hepatitis C en nuestro estudio fue la vía transfusional con un 42%, lo cual concuerda con la realidad nacional y tiene directa relación a la exposición a productos derivados de la sangre antes de la adopción de tamizaje obligatorio en bancos de sangre (en Chile se implementó el 1 de enero de 1996) (8). La segunda vía de transmisión encontrada fue por el uso de drogas endovenosas (21%), que en países desarrollados suele ser la primera puerta de entrada (14).

En el estudio de Pizarro et al, la respuesta virológica sostenida al final del tratamiento fue de un 46% en un grupo de 52 pacientes de Chile (15); cifra superior al 36% alcanzado en nuestra serie. Estudios similares a nivel mundial, como el de Isaksen et al (Noruega) logran un 70% de RVS (16), llegando incluso hasta un 80% de RVS en el de Rao et al (China) (17). En un metaanálisis (2012) que evaluó la respuesta al tratamiento en países de bajo y moderado ingreso a nivel mundial, se incluyó un total de 12.213 pacientes tomados de 93 estudios de 17 países diferentes. La tasa de RVS total fue de 52% (95% intervalo de confianza, IC: 48-56%). Los factores asociados a un resultado exitoso fueron la infección por un genotipo diferente a los genotipos 1 o 4 y la ausencia de daño hepático o coinfección con VIH (18).

La baja tasa de respuesta a tratamiento en nuestro estudio, puede estar asociada a las características de nuestros pacientes (contexto regional). En nuestro grupo de pacientes, la mayoría correspondió a genotipo 1, principal predictor de baja respuesta a tratamiento (19). En nuestro estudio, sólo el 26.7% de ellos alcanzó RVS.

Otro conocido factor predictor de mala respuesta a tratamiento es la carga viral alta. En nuestra serie, la gran mayoría de los pacientes poseía una carga viral alta, y al completar el tratamiento sólo el 21% de ellos logró RVS. Por otro lado, los pacientes con una carga viral baja, al completar el tratamiento alcanzaron un 80% de RVS.

Respecto al género, se registró una mejor respuesta en mujeres, con un 50% de RVS en comparación al 27% alcanzado en hombres.

Por falta de recursos, en nuestro centro no es posible realizar biopsia hepática a todos los portadores de hepatitis crónica. Por este motivo se decidió utilizar el Índice FIB-4, cuyo cálculo es más sencillo y económico. En los pacientes sin fibrosis avanzada se consiguió una mayor cantidad de RVS que en los pacientes con fibrosis avanzada. Esta situación era esperable y está ampliamente descrita en la literatura, en que la ausencia de fibrosis es un importante predictor de buena respuesta <sup>(20)</sup>.

Lamentablemente, queda un grupo de 7 pacientes con un puntaje intermedio (entre 1.45 y 3.25) en los cuales no es posible estimar el grado de fibrosis. De manera que este índice es útil, pero no nos permite abarcar a todos los pacientes, por lo que en ninguna manera reemplaza a la biopsia hepática.

Un punto a destacar es la relación entre la RVR y la RVS. En nuestro estudio 6 de 7 pacientes (85.7%) que presentaron un ARN viral no detectable en suero a las 4 semanas de tratamiento (RVR), lograron una RVS.

En resumen, en nuestro estudio la respuesta al tratamiento obtenida es más baja que la descrita en la literatura, probablemente dado por el perfil de nuestros pacientes y su contexto regional.

En los últimos años, los avances en el conocimiento de los mecanismos moleculares implicados en el ciclo celular del virus han permitido el desarrollo de una nueva familia de fármacos conocidos como antivirales de acción directa. A diferencia del tratamiento clásico con interferón alfa y ribavirina, estos nuevos agentes bloquean proteínas virales de forma selectiva y dirigida.

La alta efectividad de estos esquemas de antivirales de acción directa, con tasas de curación que sobrepasan el 90%, asociado a su corta duración (8 a 24 semanas) y buena tolerancia, hacen que en la actualidad sean considerados los esquemas de elección <sup>(8,10)</sup>. Lamentablemente, en el sistema público todavía no hay acceso a ellos, entre otras cosas por su elevado costo

En conclusión, nuestra experiencia demuestra que en aproximadamente sólo un tercio de nuestros pacientes se logra la curación. Es de esperarse que los tratamientos de última línea (terapias libres de interferón) pueden masificarse y estar a disposición de los pacientes de nuestra región.

**Tabla 1. Características generales de los pacientes con hepatitis C.**

Género, hombre/mujer	11/8	(57,9%/42,1%)
Edad media	51 años	(22-70 años)
Genotipo viral		
I	15	(78,9%)
II	1	(5,3%)
III	3	(15,8%)
Carga viral		
Alta (>400.000)	14	(73,6%)
Baja (<400.000)	5	(26,4%)

Fuente: Producción original

**Tabla 2. Grado de fibrosis en los pacientes estudiados, según el índice FIB-4, y respuesta virológica sostenida (RVS) asociada.**

Valor FIB-4	Grado de fibrosis	N° (%)	RVS
Menor a 1,45	Sin fibrosis avanzada	6 (31,5)	3
Mayor a 3,25	Con fibrosis avanzada	6 (31,5)	1
Entre 1,45 y 3,25	No determinado	7 (36,8)	3

Fuente: Producción original

**Tabla 3. Puntaje MELD y mortalidad a 3 meses.**

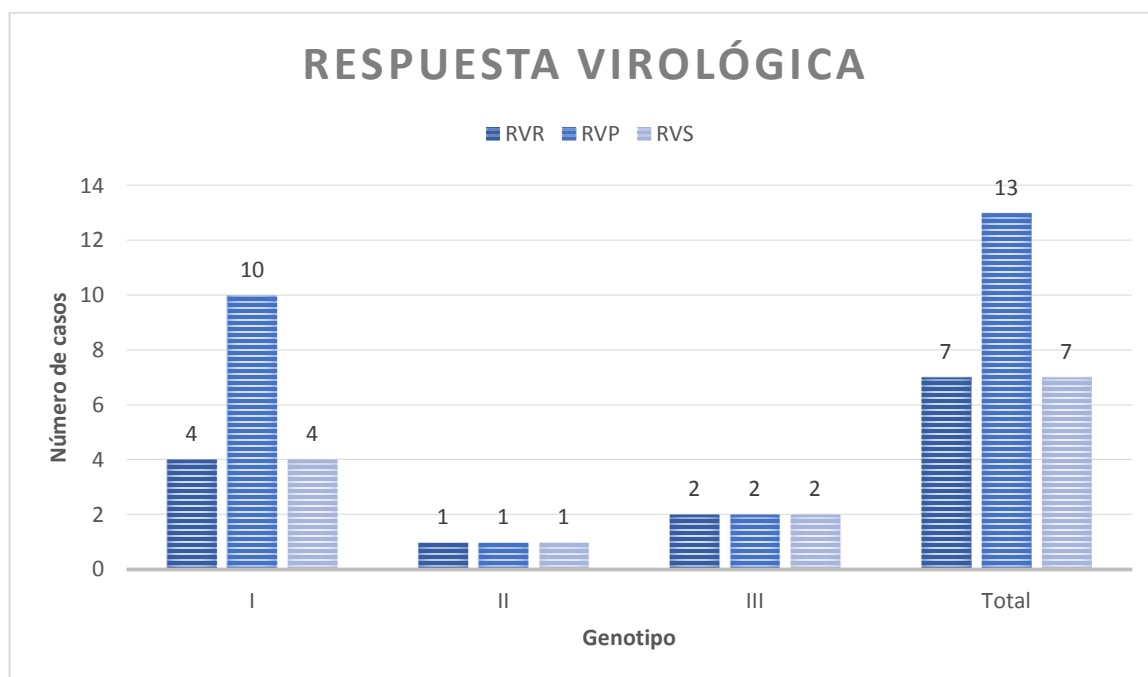
MELD	N° (%)	% Mortalidad a 3 meses
Menor a 9	12 (63,2)	1,9
10-19	4 (21)	6,0
20-29	3 (15,8)	19,6

**Tabla 4. Puerta de entrada de la infección por VHC.**

Puerta de entrada	N	%
Transfusiones	8	42,1
Drogas endovenosas	4	21
Diálisis	2	10,5
Vertical	1	5,26
Intrafamiliar	1	5,26
Desconocido	3	15,78%

Fuente: Producción original

**Figura 1. Respuesta virológica al tratamiento según genotipo viral.**



---

### *Correspondencia*

---

Alexis Morales Galindo; alexisfabio.m@gmail.com

---

### *Financiamiento*

---

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para la realización de este trabajo.

---

### *Conflictos de intereses*

---

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación a este trabajo.

---

### *Información sobre el artículo*

---

Recibido el 29 de noviembre de 2016.

Aceptado el 28 de diciembre de 2016.

Publicado el 15 de diciembre de 2017.

---

### *Referencias*

---

1. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2007;13:2436-2441.
2. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology* 2013;57:1333-1342.
3. Hadigan C, Kottlil S. Hepatitis C virus infection and coinfection with human immunodeficiency virus: challenges and advancements in management. *JAMA* 2011;306:294-301.
4. Amin J, Law MG, Bartlett M, Kaldor JM, Dore GJ. Causes of death after diagnosis of hepatitis B or hepatitis C infection: a large community-based linkage study. *Lancet* 2006;368:938-45.
5. Duberg AS, Torner A, Davidsdottir L, Aleman S, Blaxhult A, Svensson A et al. Cause of death in individuals with chronic HBV and/or HCV infection, a nationwide community-based register study. *J Viral Hepat* 2008;15:538-50.
6. John-Baptiste A, Krahn M, Heathcote J, Laporte A, Tomlinson G. The natural history of hepatitis C infection acquired through injection drug use: meta-analysis and meta-regression. *J Hepatol* 2010;53:245-51.
7. Massard J, Ratziu V, Thabut D, Moussalli J, Lebray P, Benhamou Y et al. Natural history and predictors of disease severity in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006;44(Suppl):S19-24.
8. Ministerio de Salud. Guía Clínica de Manejo de la Infección Crónica por Virus de la Hepatitis C (VHC). 2ª ed. Santiago de Chile: Ministerio de Salud;2015.
9. Ministerio de Salud. Encuesta Nacional de Salud (ENS) Chile 2009-2010. Santiago de Chile: Ministerio de Salud.
10. Rodriguez E, Martínez J, Gea F, Albillos A. Actualización en el tratamiento de la hepatitis C. *Medicine*. 2014;11(69):4103-11.
11. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçales FL Jr, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-82.
12. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, 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.
13. Vallet-Pichard A, Mallet V, Verkarre V, Nalpas, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology* 2007;46(1):32-6.
14. Murphy EL, Bryzman SM, Glynn SA, et al. Risk factors for hepatitis C virus infection in United States blood donors. NHLBI Retrovirus Epidemiology Donor Study (REDS). *Hepatology* 2000; 31:756.
15. Pizarro C, et al. Tratamiento de hepatitis crónica C

con Peg IFN y ribavirina. Rev Med Chile 2011;139:704-709.

16. Isaksen K, et al. Hepatitis C treatment at three Norwegian hospitals 2000-2011. Tidsskr Nor Laegeforen, 2015;135(22):2052-8.

17. Rao H et al. The efficacy and prognostic predictors of different treatment courses with pegylated interferón a-2a and ribavirin combination in recurrent chronic hepatitis C patients. Zhonghua Nei Ke Za Zhi, 2015 Aug;54(8):699-704.

18. Ford N, Kirby C, Sing K, Mills E. Chronic Hepatitis C treatment outcomes in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. Bulletin of the World Health Organization; 2012 ;90:540-550.

19. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. Hepatology 2004; 39:1147-71.

20. Everson GT, Hoefs JC, Seeff LB, Bonkovsky HL, Naishadham D, Shiffman ML et al. Impact of disease severity on outcome of antiviral therapy for chronic hepatitis C: lessons from the HALT-C trial. Hepatology 2006; 44:1675-84.