

Comportamiento virológico de pacientes con hepatitis C tratados con antivirales cubanos

Virological behavior of patients with hepatitis C treated with Cuban antivirals

Dra. Sahilí Corrales Alonso, Dra. Mariuska Morales Díaz, Dra. Roxana Ávalos García, Dr. Amaury González Lecusay, Dra. Danais Díaz Ramos, Dr. Homero Celestrin Tápanes

Hospital Universitario Clínico Quirúrgico Comandante Faustino Pérez Hernández.
Matanzas, Cuba.

RESUMEN

Introducción: el seguimiento virológico de los pacientes con hepatitis C se realiza mediante la determinación cuantitativa del ácido ribonucleico viral por técnicas de biología molecular.

Objetivos: evaluar el comportamiento virológico de los pacientes con hepatitis crónica C tratados con antivirales cubanos.

Materiales y métodos: se realizó un estudio descriptivo, prospectivo en 45 pacientes con hepatitis crónica C atendidos en Consulta de Hepatología del Hospital Universitario Faustino Pérez, de Matanzas, en el período comprendido entre enero 2014 a diciembre 2017, tratados durante 48 semanas con PEG-heberon y ribavirina. De ellos se analizaron las características basales así como los diferentes tipos de respuesta al tratamiento según resultados virológicos.

Resultados: predominaron los pacientes del sexo femenino, menores de 45 años, vírgenes de tratamiento y con cargas virales basales altas. Se alcanzó la respuesta virológica rápida en el 31,1%, la temprana total en el 19,4 %, al final del tratamiento en el 77,1% y la respuesta virológica sostenida en el 59,3%. Entre los respondedores

predominaron los rápidos con respuesta virológica sostenida y entre los no respondedores, los nulos.

Conclusiones: los estudios cuantitativos de ácido ribonucleico viral son esenciales para el seguimiento de los pacientes con hepatitis C ya que a través de sus determinaciones basales, durante el tratamiento y posterior a este, puede evaluarse la respuesta al tratamiento.

Palabras claves: hepatitis C, seguimiento virológico, respuestas al tratamiento.

ABSTRACT

Introduction: the virological follow-up of patients with hepatitis C is made through the quantitative determination of the viral ribonucleic acid using techniques of molecular biology.

Objectives: to assess the virological behavior of patients with hepatitis C treated with Cuban antivirals.

Materials and methods: a prospective, descriptive study was carried out in 45 patients with hepatitis C who attended the Consultation of Hepatology of the University Hospital "Faustino Pérez", of Matanzas, in the period from January 2014 to December 2017, treated with PEG-eberson and ribavirin for 48 weeks. Their basal characteristics were analyzed and also the different kinds of answer to the treatment according to the virological results.

Results: female sex, patients aged less than 45 years old, non-treated before and with high viral loads. The fast virological answer was reached in 31 % of the patients, and the total early answer in 19.4 %; at the end of the treatment in 77.1 %, and the sustained virological answer in 59.3 % of the patients. Among the answering ones predominated the fast with sustained virological answer, and among the non-answering predominated the null ones.

Conclusions: quantitative studies of viral ribonucleic acid are essential for the follow-up of patients with hepatitis C, because through their basal determinations, during and after the treatment, the answer to the treatment can be evaluated.

Key words: hepatitis C, virological follow-up, answer to treatment.

INTRODUCCIÓN

La determinación del ácido ribonucleico (ARN) del virus de la hepatitis C representa, en los momentos actuales, el marcador más fiel de infección activa. La detección de sus niveles se realiza por métodos de biología molecular, la mayoría de los cuales se basan en principios de amplificación génica, siendo la Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR) en tiempo real, la técnica más utilizada por la exactitud de sus resultados.¹

El ARN viral puede ser detectado en el suero o plasma de los pacientes infectados a partir de las dos primeras semanas posteriores a la exposición, tiempo antes de que aparezcan los anticuerpos contra el virus, determinación que históricamente ha sido el marcador serológico más utilizado para diagnosticar la hepatitis C.¹⁻³ Disponer de estudios virológicos como este en los estadios iniciales de la infección, permite, no solo identificar los casos dudosos confirmándolos como auténticas infecciones por virus C, sino realizar un diagnóstico precoz, desde la propia fase aguda y de esta forma poder aplicar los protocolos de actuación correspondientes que eviten la temida progresión a la cronicidad de esta enfermedad.^{1,4}

En la práctica existen métodos cualitativos y cuantitativos validados internacionalmente para la determinación del ARN viral. Si bien los estudios cualitativos suelen ser con frecuencia los primeros a indicar en: todo paciente con ELISA VHC reactivo, en aquellos casos con evidencia clínica de hepatitis aguda o crónica en los que resulten no reactivos dichos anticuerpos, tal y como ocurre, por ejemplo, en los inmunodeprimidos, para establecer la existencia de co-infecciones, confirmar la presencia del virus en los hijos de madres infectadas o demostrar la eliminación del mismo en pacientes tratados, esta prueba se limita a expresar únicamente la presencia o no del ARN, detectándose solo cuando las concentraciones de este superan las 50 UI/ml, de ahí sus desventajas al compararlos con métodos más sensibles como los cuantitativos, cuyos límites de detección son inferiores (entre 10-15UI/ml).¹

Para el hepatólogo es esencial poder contar con esta importante información al permitirle establecer, de forma individualizada, un algoritmo diagnóstico y de seguimiento que les garantice una mejor atención a sus enfermos. Los valores de carga viral basal, definen en un paciente la indicación o no de tratamiento, así como, en los casos seleccionados el esquema terapéutico. Si bien los expertos del tema coinciden en estos beneficios, reconocen aún más el valor inigualable de las determinaciones evolutivas al predecir la probabilidad de respuesta a la terapia, determinar la duración óptima de tratamiento y establecer, según los consensos de cada país, las reglas de parada del mismo.^{1,5-7}

La puesta en marcha de laboratorios de biología molecular, equipados con modernas tecnologías, ha sido parte de los grandes esfuerzos que ha hecho el país en función de garantizar una mejor atención a los pacientes con hepatitis virales, potenciando de esta manera y sin lugar a dudas, el desarrollo de la Hepatología en Cuba en los últimos cinco años. Matanzas ha sido parte de esta revolución al poder contar con la realización de estas determinaciones, gracias a la importante colaboración del Instituto de Gastroenterología y recientemente del laboratorio del Hospital Provincial "Miguel Enríquez" de la Habana. El presente trabajo tiene como objetivo fundamental evaluar el comportamiento virológico de un grupo de pacientes matanceros con hepatitis C tratados con antivirales cubanos y beneficiados con este tipo de estudio.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo- prospectivo, en el período comprendido entre enero del 2014 y diciembre del 2017 que incluyó un total de 45 pacientes, mayores de 18 años, atendidos en la Consulta provincial de Hepatología del Hospital Universitario "Faustino Pérez" de Matanzas, con diagnóstico de hepatitis crónica C con replicación viral (ARN-VHC detectable en plasma) a los que fue posible realizarles todo el seguimiento virológico establecido en el protocolo nacional y quienes dieron su consentimiento tanto para participar en esta investigación, como para recibir el tratamiento de su enfermedad. Quedaron excluidos los pacientes sin criterios de tratamiento, con contraindicaciones para recibir el mismo así como aquellos en los que fue necesario suspender el esquema terapéutico por eventos adversos significativos o los que por voluntad propia abandonaron el mismo.

A cada paciente se le realizó una evaluación integral inicial y se le confeccionó su historia clínica, la cual incluyó entre otros aspectos esenciales el resultado de la carga viral basal (RNA-VHC pre-tratamiento). El tratamiento indicado, bajo régimen ambulatorio y según pautas establecidas, resultó la combinación de dos medicamentos de producción nacional, el interferón alfa 2b humano recombinante conjugado a polietilenglicol (PEG-Heberon) presentado en bulbos de 180 microgramos, a la dosis de 180 microgramos una vez por semana, administrado por vía subcutánea y la Ribavirina (cápsulas de 200 mg) a la dosis de 1 000 mg al día para los pacientes con peso menor de 75 Kg y 1 200 mg para aquellos con peso mayor o igual a 75 kg, por vía oral y con una frecuencia de dos veces al día. La duración máxima del tratamiento fue de 48 semanas para todos los pacientes, al no poder contar con la determinación del genotipo.

Las consultas tuvieron una periodicidad mensual durante todo el período de tratamiento y posteriormente cada tres meses hasta el término de la semana 72, evaluando en cada una de ellas la evolución clínica así como el comportamiento de los parámetros hematológicos y bioquímicos.

Para determinar el seguimiento virológico le fueron indicadas a cada paciente las correspondientes cargas virales evolutivas, cuyas muestras fueron enviadas, según las normas establecidas, a los laboratorios de Biología molecular del Instituto de Gastroenterología (IGE) o del Hospital Miguel Enríquez de La Habana y procesadas con reactivos de la marca Roche en los equipos COBAS AmpliPrep y COBAS TaqMan 48, versión 2.0, para la extracción completa automatizada de ácidos nucleicos y la amplificación y detección en "Tiempo Real respectivamente, mediante la técnica de Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR), con un límite inferior de detección de 15 IU/mL (1.4 Log₁₀ IU/mL) y rango dinámico de cuantificación de 15–300,000,000 IU/mL (1.4–8.5Log₁₀ IU/mL).

Para establecer las características basales de los pacientes incluidos en el estudio se consideraron las siguientes variables: sexo, edad, tipo de paciente y valores de carga viral basal (CVB). Se clasificaron como vírgenes de tratamiento aquellos que no habían recibido previamente ninguno de los esquemas terapéuticos establecidos para la Hepatitis C y en la categoría de Re-tratamiento los que habían sido tratados con anterioridad con interferón estándar como monoterapia o asociado a la ribavirina sin haber alcanzado la respuesta deseada (aclaramiento del ARN viral).

Las cargas virales fueron indicadas evolutivamente a las semanas 4, 12, 24 de tratamiento incluyendo además las determinaciones al final y seis meses después de concluido el mismo, con el objetivo de evaluar los diferentes tipos de respuesta,¹ quedando estas definidas de la siguiente manera:

Respuesta virológica rápida (RVR): RNA-VHC no detectable a la semana 4 de tratamiento.

Respuesta virológica temprana (RVT): se divide en: Parcial: reducción de 2 o más logaritmos en la carga viral (RNA-VHC) a las 12 semanas de tratamiento y Completa: RNA-VHC no detectable a la semana 12 de tratamiento.

Respuesta virológica lenta: RNA detectable a las 12 semanas e indetectable a las 24 semanas de tratamiento.

Respuesta al final del tratamiento (RFT): RNA-VHC indetectable al final del tratamiento establecido.

Respuesta virológica sostenida (RVS): RNA-VHC no detectable seis meses (24 semanas) después de haber culminado el tratamiento.

Con la obtención de estos estudios virológicos fue posible además definir las siguientes categorías de respuesta.¹

Recaída intra-tratamiento: recurrencia de la viremia durante el tratamiento luego de haber logrado RNA de VHC indetectable.

Recaída post -tratamiento: recurrencia de la viremia luego de haber logrado RNA de VHC indetectable al fin del tratamiento.

No respuesta: RNA de VHC detectable en todo momento durante el tratamiento. Puede ser nula o parcial.

Respuesta nula: ausencia de disminución de la carga viral en menos de 2 logaritmos con respecto a la carga viral basal en todo momento durante el tratamiento.

Respuesta parcial: disminución de la carga viral en 2 ó más logaritmos con respecto al valor basal en cualquier momento de la terapia, sin haber logrado en ningún momento un resultado no detectable.

Se consideraron en este estudio las pautas de parada del tratamiento, cumpliendo con lo dictaminado en el protocolo nacional y provincial establecido para esta enfermedad, así se interrumpió el mismo, por no obtención de respuesta deseada en los casos siguientes:

Pacientes que a la semana 12 de tratamiento no alcanzaron la RVT de tipo parcial.

Pacientes que no alcanzaron una RVT total, aunque sí parcial y persistió detectable el ARN viral en la determinación realizada en la semana 24.¹

Toda la información requerida para la investigación, fue extraída de la historia clínica individual, ingresada en una base de datos diseñada para ese fin, procesada en el paquete automatizado Microsoft 2010 y expuesta en tablas simples de y doble entrada en las cuales fueron presentadas las distribuciones de frecuencia y los por cientos de las variables estudiadas para de esta forma facilitar su posterior interpretación.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio un total de 45 casos, tal y como se muestra en la tabla 1, de ellos el 57,8% correspondió al sexo femenino y el 64,4% tenían menos de 45 años de edad. Predominaron los pacientes vírgenes de tratamiento (62,2%) y con cargas virales basales en el intervalo de 5.7-6.7 log₁₀ (57,8%).

Tabla 1. Características basales de los pacientes

Características basales de los pacientes	Frecuencia	%
Sexo		
Femenino	26	57,8
Masculino	19	42,2
Edad		
< de 45 años	29	64,4
≥ a 45 años	16	35,6
Tipo de paciente		
Virgen de tratamiento	28	62,2
En retratamiento	17	37,8
Valor de Carga Viral Basal (CVB) (log ₁₀)		
≤5.7	17	37,8
5.8-6.7	26	57,8
≥ 6.8	2	4,4

N= 45

Los resultados de la evaluación de la respuesta virológica rápida (RVR) quedaron expuestos en la tabla 2. El ARN viral fue no detectable al término de la semana 4 de tratamiento en el 31,1% de los casos. Las mejores tasas de esta respuesta fueron obtenidas en aquellos con niveles ≤5.7 log₁₀ y en los vírgenes de tratamiento quienes representaron, del total de respondedores rápidos completos, el 78,9 y 85,7 % respectivamente. El 15,6 % logró un descenso de su CVB de al menos 2 expresiones logarítmicas, resultando, de igual manera, los vírgenes de tratamiento y los que poseían CVB ≤5.7 log₁₀ los más representativos; el 53,3% restante no logró la reducción de la CVB a los niveles deseados, con una mayor frecuencia para los que tenían cargas virales en el rango de 5.8-6.7 log₁₀ y los retratados.

Tabla 2. Evaluación de la Respuesta Viroológica Rápida

Variables	RVR					
	Completa N= 14 (31,1 %)		Reducción ≥ 2 log N= 7 (15,6 %)		Reducción < 2 log N= 24 (53,3 %)	
	No.	%	No.	%	No.	%
CVB (log10) UI/ml						
≤ 5.7	11	78,6	5	71,4	1	4,2
5.8-6.7	3	21,4	2	28,6	21	87,5
≥ 6.8	-	-	-	-	2	8,3
Tipo de paciente						
Virgen	12	85,7	6	85,7	10	41,7
En retratamiento	2	14,3	1	14,3	14	58,3

N=45

En la tabla 3 se reflejaron los resultados obtenidos del análisis de la (RVT). Es importante destacar que fueron 31 los evaluados ya que los 14 pacientes que lograron una RVR completa se mantuvieron con ARN viral no detectables al término de la semana 12 de tratamiento. La RVT total se logró en el 19,4% de los evaluados, de forma similar a lo ocurrido con la RVR, los mejores resultados, entre estos respondedores fueron para los que poseían cargas virales $\leq 5.7 \log_{10}$ (66,7%) y los vírgenes de tratamiento (83,3%); cabe señalar que el 100 % de los pacientes que lograron una RVT total pertenecían al grupo de los que habían logrado reducir sus CVB al menos 2 expresiones logarítmicas en la semana 4 de tratamiento. El 48,4% de los pacientes alcanzó una RVT parcial, en tanto no se logró respuesta (reducción < 2 log) en el 32,2% de los casos, coincidiendo con el 100 % de los que no lograron similar resultado en la semana 4.

Tabla 3. Evaluación de la Respuesta Viroológica Temprana

Variables	RVT					
	Total N= 6 (19,4%)		Parcial N= 15 (48,4%)		Reducción <2log N= 10 (32,2%)	
	No.	%	No.	%	No.	%
CVB (log10) UI/ml						
≤5.7	4	66,7	1	6,7	1	10
5.8-6.7	2	33,3	14	93,3	7	70
≥ 6.8	-	-	-	-	2	20
Tipo de paciente						
Virgen	5	83,3	4	26,7	3	30
En retratamiento	1	16,7	11	73,3	7	70
ARN-VHC 4 semanas						
Reducción ≥2 log	6	100	1	6,7	-	-
Reducción <2log	-	-	14	93,3	10	100

N=31

De los 45 pacientes incluidos en el estudio, lograron concluir el tratamiento 27 tal y como se observa en la tabla 4, una vez cumplidas las correspondientes paradas de tratamiento, según los resultados de las cargas virales evolutivas de las semanas 12 y 24; de esta manera fue interrumpido el esquema terapéutico en los 10 pacientes sin RVT total ni parcial, así como en 8 de los 15 que habían logrado una RVT parcial que al término de la semana 24 mantuvieron detectables el ARN viral. Se logró la RFT en el 77,1% de los evaluados, de ellos el 76,2% tenían una CVB ≤5.7 log₁₀ y el 85,7 % eran vírgenes de tratamiento. La RVS fue alcanzada en 16 pacientes, quienes representaron el 59,3% del total de analizados, con el mayor número de casos para los mismos grupos que obtuvieron las mejores tasas de RFT.

Tabla 4. Evaluación de la RFT y RVS

Variables	RFT N= 21 (77,1 %)		RVS N=16 (59,3 %)	
	No.	%	No.	%
Carga viral basal (log10)				
≤5.7	16	76,2	14	87,5
5.8-6.7	5	23,8	2	12,5
≥ 6.8	-	-	-	-
Tipo de paciente				
Virgen de tratamiento	18	85,7	15	93,8
En retratamiento	3	14,3	1	6,2

N= 27

La evaluación de la respuesta al tratamiento se reflejó en la tabla 5, del total de pacientes estudiados predominaron, entre los que cumplieron el esquema terapéutico, los respondedores rápidos con RVS (28,9%) y entre los que no lo culminaron, los no respondedores con respuesta nula (22,2%); 6 pacientes tuvieron recaída intra-tratamiento y 5 en la etapa posterior al mismo.

Tabla 5. Clasificación de pacientes según respuesta al tratamiento

Tipos de pacientes	Frecuencia	%
Con esquema terapéutico cumplido. (Respondedores)		
Rápidos con RVS	13	28,9
Rápidos sin RVS (Recaída post-tratamiento)	1	2,2
Tempranos totales con RVS	3	6,7
Tempranos totales sin RVS	3	6,7
Recaída intra-tratamiento	1	2,2
Recaída post-tratamiento	2	4,5
Lentos con RVS	-	-
Lentos sin RVS	7	15,5
Recaída intra-tratamiento	5	11,1
Recaída post-tratamiento	2	4,4
Sin esquema terapéutico cumplido (No Respondedores)		
Con respuesta parcial	8	17,8
Con respuesta nula	10	22,2

N= 45

DISCUSIÓN

El diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la Hepatitis crónica C continúa siendo, en los momentos actuales, un verdadero reto para la comunidad científica internacional, tal es así que cada país ha establecido sus protocolos de actuación, según la disponibilidad de recursos que poseen para su cumplimiento.⁷⁻⁹ Cuba no ha sido la excepción y sus especialistas han sabido aprovechar los nuevos medios diagnósticos en pos de una mejor atención a los pacientes con esta afección. La clave para lograr el éxito depende de cuán eficientes seamos en cada una de las etapas del seguimiento, que debe comenzar indiscutiblemente con una evaluación inicial completa de las características basales de cada enfermo, de manera que pueda realizarse un diagnóstico certero y en correspondencia con él, establecer el mejor esquema de actuación.^{1,8-10}

Múltiples han sido las investigaciones sobre el tema publicadas en la literatura, las que en su gran mayoría no establecen diferencias significativas en cuanto al sexo predominante para esta enfermedad, tal y como ocurrió en el presente estudio y

coincidiendo con lo reportado por autores como Corrales y col. en su publicación del 2014,¹¹ y Hernández-Ojeda O.¹² Si bien es cierto que tanto hombres como mujeres pueden, en algún momento de sus vidas, estar expuestos a contraer la infección, se conoce que las féminas asisten con mayor periodicidad a los centros de salud para ser chequeadas, muchas veces de forma rutinaria y sin enfermedad aparente, siendo precisamente esta una de las formas más frecuentes en que se puede detectarse dicha afección, al tener un curso lento, progresivo y prácticamente asintomático; estas podrían ser entonces algunas de las razones que explicarían las mínimas diferencias a favor del sexo femenino.^{5,7} La edad de presentación para esta enfermedad es bastante variable ya que depende en gran medida de cuan previsoros sean los médicos en la indicación precoz de los exámenes diagnósticos;^{6,9} lo que sí está claro para todos los que han profundizado en el estudio de esta afección, es que cuando se logran diagnosticar los casos en edades tempranas, mejores resultan las tasas de respuesta al tratamiento y por ende mayores son las posibilidades de curación.^{1,4} En esta investigación predominaron los pacientes menores de 45 años, lo cual pudo haber sido un factor favorable en las tasas de respuesta al tratamiento que se obtuvieron.

Publicaciones como las de Pizarro C,¹³ y Mazana J,¹⁴ señalaron en sus respectivas series como grupos etáreos más frecuentes, los comprendidos entre 40-55 y 41-60 años respectivamente. Tanto los pacientes vírgenes de tratamiento como los que han recibido esquemas terapéuticos previos diferentes, pueden ser sometidos a la combinación de interferón pegilado y Ribavirina,^{1,3} motivo por lo cual fueron incluidos ambos grupos en esta investigación; aún los resultados menos alentadores que puedan esperarse para los no respondedores, muchos autores coinciden que intentar el retratamiento debe ser una opción a considerar, siempre y cuando se cumplan los criterios establecidos al respecto.^{1,6,11} Como se mencionó con anterioridad, contar con el valor de la CVB es esencial para el médico que asiste a un enfermo con hepatitis C, quien depende en gran medida de estos resultados para tomar conductas y decisiones importantes.^{1,7,10} La mayoría de los pacientes estudiados presentaban CVB elevadas, coincidiendo con los resultados de otras investigaciones como las realizadas por Pizarro C,¹³ y Fernández S.¹⁵

El seguimiento virológico de los pacientes bajo tratamiento para la hepatitis C es crucial para quienes tienen la responsabilidad de su atención. Es por esta razón que la mayoría de los protocolos internacionales tienen bien pautados el momento ideal para indicar cada determinación evolutiva de carga viral. La evaluación de la RVR a la semana 4 es por muchos considerada de gran importancia, al punto que estudios actuales la señalan como uno de los mejores factores predictivos de respuesta al tratamiento.¹⁻⁴ Los resultados obtenidos en esta investigación reflejaron mejores tasas de respuesta terapéutica para los pacientes con menores CVB y en los que no han recibido terapias antivirales previas, lo cual coincidió con lo revisado en la literatura; así por ejemplo Grandó AV.¹⁶ reportaron en su trabajo publicado el pasado año, que el 82,3% de sus respondedores rápidos eran vírgenes de tratamiento y el 71,4% tenían CVB bajas; otros estudios como el de Lange B y col.² Y el de Malta F,⁵ obtuvieron al evaluar las mismas variables, tasas de RVR en el 28,2 y 26,4 % de sus pacientes tratados. Cuba cuenta con pocos trabajos que expongan resultados de respuesta terapéutica a según seguimiento virológico, debido a la reciente introducción de estos estudios moleculares, no obstante en la evaluación de los resultados de la introducción del interferón pegilado cubano como tratamiento para la hepatitis C, realizado en el Instituto de Gastroenterología (IGE), con un número de casos incluidos mucho mayor que el de esta investigación, se obtuvieron tasas de RVR en el 14,6% de los casos, siendo los grupos con cargas virales iniciales más bajas y vírgenes de tratamiento los

de mejor éxito. Es lógico predecir entonces que los pacientes con mayores niveles de ARN viral en plasma y los sometidos a retratamiento, al ser peores respondedores, tendrán más posibilidades de progresión de su enfermedad a estadios avanzados con mayor probabilidad de aparición de complicaciones irreversibles.^{1,5,6}

La determinación del ARN viral a la semana 12 de tratamiento cobra similar importancia en el seguimiento de los pacientes, es este el momento en que el médico puede establecer la primera parada del mismo cuando no se ha logrado la respuesta total ni parcial.^{1,6-9} Los niveles de RVT total obtenida en los pacientes del presente trabajo fueron discretamente superiores a los expuestos en el trabajo de Burchill MA.¹⁷ e inferiores a los obtenidos en el estudio del IGE. La mayoría de los estudios sobre el tema reportan que cuando los pacientes logran una RVR o al menos reducir a más de 2 expresiones logarítmicas sus niveles en plasma, tienen mejores posibilidades de alcanzar una RVT total,^{1,7,13} y fue precisamente ese el comportamiento en este estudio, ya que todos los pacientes que habían tenido un aclaramiento viral a la semana 4, lo mantuvieron en la semana 12, contrariamente a lo que ocurrido con aquellos que no lograron este descenso, ninguno de los cuales alcanzó una RVT total, solo en algunos casos se logró una RVT parcial y en el grupo restante, al no alcanzar la reducción esperada de su CVB, fue necesario la suspensión del tratamiento. En ocasiones resulta complejo explicar a un paciente el porqué de la interrupción terapéutica, es algo bastante difícil de asimilar cuando se ha puesto, por parte del médico y el enfermo tanto tiempo, recursos y sobre todo empeño y dedicación, la justificación de tal decisión se basa en el argumento de las mínimas posibilidades de lograr la tan deseada respuesta al final de tratamiento y menos aún la sostenida, por lo que sería entonces contraproducente someter, casi sin sentido alguno, a un paciente a los inevitables eventos adversos de dos medicamentos, que con toda certeza, inclinarían hacia lo negativo la balanza riesgo-beneficio.^{6,11,14}

Aunque el camino a transitar hacia el fin de tratamiento, es sin lugar a dudas, bastante complejo para todos, debido, como ya es conocido, a la sistematicidad del seguimiento, las múltiples y periódicas investigaciones diagnósticas a las que tienen que someterse los pacientes, las adversidades del tratamiento así como la administración de las diversas terapias coadyuvantes, muchos logran vencer estos obstáculos y alcanzan la meta con los resultados esperados.^{13,15} Cuando esto ocurre pueden estar satisfechos pacientes y facultativos, al haberse logrado el primer objetivo del tratamiento, es a partir de ese momento cuando el seguimiento debe continuar para evaluar, mediante las determinaciones semestrales de ARN viral, la total eficacia terapéutica a través de la obtención de la RVS. La mayoría de los investigadores coinciden que para lograr resultados satisfactorios en este sentido, es imprescindible comenzar por la selección adecuada de los pacientes, quienes deben estar altamente motivados y comprometidos con el régimen terapéutico al cual van a ser sometidos; de igual forma deben cumplirse las paradas establecidas en las semanas 12 y 24 de manera que puedan llegar al término del tratamiento precisamente, quienes más posibilidades tengan de lograr respuesta,^{8,13-16} dos aspectos esenciales que tuvieron en cuenta los autores de la presente investigación y que pudiesen justificar sus mejores tasas de respuesta al final de tratamiento y sostenidas al compararlas con las reportadas en otras publicaciones como las de Hernández N⁶ Fernández S,¹⁵ y Chuang WL,¹⁸ quienes obtuvieron porcentos más bajos de RVS. En un trabajo realizado en la provincia publicado en el 2014, se reportaron, aunque con un número menor de casos, tasas de RFT en el 78,9 % y de RVS en el 68,4 % de sus investigados.¹¹ Otros aspectos a considerar en el presente estudio fueron la inclusión de más pacientes menores de 45 años y vírgenes de tratamiento, quienes obtuvieron las mejores tasas para todos los tipos de respuesta evaluadas.

Cuando se realizan estudios virológicos evolutivos, es posible definir si el paciente respondió o no al tratamiento, el momento en que lo logró, el tipo de respondedor que fue y si aparecieron recaídas durante o posterior al mismo, estos son elementos también imprescindibles para concluir certeramente cada caso en particular; por otra parte el médico podrá decidir, siempre que le sea posible y tenga disponible, otras opciones terapéuticas más efectivas para aquellos con respuestas terapéuticas parciales o nulas.^{1,12,16} En el presente estudio predominaron los pacientes en quienes pudo concluirse el tratamiento, con una mayor incidencia para los respondedores rápidos, grupo que además aportó el mayor número de casos con RVS, tal y como reporta la literatura actual, por ejemplo Yuan G,⁴ obtuvieron en su serie un número bastante similar de casos con RVR que a su vez lograron una RVS. Muchos autores concuerdan en que la mayoría de los pacientes que alcanzan una RVR o al menos una RVT total, llegan al término de su tratamiento sin cargas virales detectables, muy diferente a lo que ocurre con los que demoran más tiempo en lograr el aclaramiento viral, son precisamente estos respondedores lentos los que experimentan los más altos índices de recaídas tanto durante el tratamiento como en los períodos posteriores a este, de igual manera casi excepcionalmente logran una RVS.^{1,4,13} En este estudio el grupo de los que no lograron negativizar su ARN viral hasta la semana 24, fueron los que presentaron las mayores tasas de recaída sin lograrse la RVS en ninguno de ellos, resultados similares fueron reportados por Rossen RH,³ y Cachay ER,⁸ en sus correspondientes estudios publicados. Cabe señalar que se contempló además una clasificación para los pacientes no respondedores, quienes a pesar de no concluir el tratamiento, fueron también parte importante de este estudio, siendo en ellos muy útil contar con el valor de sus determinaciones virológicas, que permitieron en el momento oportuno, establecer las correspondientes pautas de parada de tratamiento y continuar su seguimiento evolutivo por el personal más calificado de la provincia en post de futuras posibilidades terapéuticas.

La realización de este estudio, único de su tipo en la provincia, permitió por vez primera dar una visión lo más exacta posible de cómo se ha logrado el estudio y seguimiento virológico de los pacientes con Hepatitis crónica por virus C tratados con antivirales cubanos en los últimos años, momento en que gracias a la introducción de estos nuevos estudios moleculares, la Hepatología en Cuba se ha fortalecido en beneficio de quienes tanto lo necesitan; aspiran los autores de esta investigación que los resultados aquí expuestos, sirvan de referencia para publicaciones futuras, tan necesarias en el país, que estén a disposición de todos los que como nosotros, luchan día a día por la cura de esta enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Arús E, Rodríguez LA, Almirall P, et al. Infecciones en Hígado. En: Paniagua Estévez ME, Piñol Jiménez FN. Gastroenterología y Hepatología clínica. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2014. p. 183-207.
- 2- Lange B, Cohn J, Roberts T, et al. Diagnostic accuracy of serological diagnosis of hepatitis C and B using driedblood spot samples (DBS): two systematic reviews and meta-analyses. BMC Infect Dis. 2017 Nov 1; 17(Suppl 1):700. Citado en PubMed; PMID: 29143672.

- 3- Rosen HR. Diagnóstico, tratamiento y nuevas recomendaciones para Hepatitis C crónica. *N Engl J Med*. 2011;364:2429-38. Citado en PubMed; PMID: 21696309.
- 4- Yuan G, Liu J, Hu C, et al. Genotype Distribution and Molecular Epidemiology of Hepatitis C Virus in Guangzhou, China: Predominance of Genotype 1b and Increasing Incidence of Genotype 6a. *Cell Physiol Biochem*. 2017;43(2):775-87. Citado en Pub Med; PMID: 28950254.
- 5- Malta F, Gaspareto KV, Lisboa-Neto G. Prevalence of naturally occurring NS5A resistance-associated substitutions in patients infected with hepatitis C virus subtype 1a, 1b, and 3a, co-infected or not with HIV in Brazil. *BMC Infect Dis*. 2017 Nov 13;17(1):716. Citado en Pub Med; PMID: 29132303.
- 6- Hernández N, Mescia G, Pollio C. Efectividad del interferón peguilado alfa 2a más ribavirina para la hepatitis crónica C. *Acta Gastroenterol Latinoam* [Internet]. 2010 [citado 23 Oct 2017];40:117-21. Disponible en: <http://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoID=66511>
- 7- Stelzl E, Haas B, Bauer B. First identification of a recombinant form of hepatitis C virus in Austrian patients by full-genome next generation sequencing. *PLoS One*. 2017 Jul 25;12(7):e0181273. Citado en PubMed; PMID: 28742818.
- 8- Cachay ER, Ballard C, Colwell B, et al. Validation of a questionnaire to monitor symptoms in HIV-infected patients during hepatitis C treatment. *AIDS Res Ther*. 2017 Sep 20;14(1):56. Citado en PubMed; PMID: 28931406.
- 9- Kim MN, Kim BK, Han KH. Hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C virus infection in the Asia-Pacific region. *J Gastroenterol*. 2013 Jun;48(6):681-8. Citado en PubMed; PMID: 23463401.
- 10- Parisi MR, Tecco S, Gastaldi G, Polizzi E, et al. Point-of-care testing for hepatitis C virus infection at alternative and high-risk sites: an Italian pilot study in a dental clinic. *New Microbiol*. 2017 Oct;40(4):242-245. Citado en PubMed; PMID: 28825443.
- 11- Corrales Alonso S, Ramos Pachón CM, Celestrín Tápanes H. Tratamiento de la hepatitis crónica por virus C con interferón pegilado cubano y ribavirina. *Rev Méd Electrón* [Internet]. 2014 May-Jun [citado 23 Oct 2017];36(3). Disponible en: <http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202014/vol3%202014/tema06.htm>
- 12- Hernández-Ojeda O, Osorio-Pagola M, Martínez-Martínez O. Evolución bioquímica y respuesta histológica de pacientes con hepatitis C bajo tratamiento antiviral. *Medisur* [Internet]. 2011 [citado 10 Nov 2017];9(3). Disponible en: <http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/1500/7317>
- 13- Pizarro C, Venegas M. Resultados del tratamiento con peginterferón alfa-2a y ribavirina en pacientes con hepatitis crónica C. *Rev Méd Chile* [Internet]. 2011 Jun [citado 26 Jul 2017];139(6):704-9. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext

14- Mazana JS. El interferón en el tratamiento de la hepatitis C crónica Inmunobiología básica e inmunopatología del hígado. Rev Esp Sanid Penit [Internet]. 2013 Jun [citado 25 Oct 2017];15(1):16-22. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext

15- Fernández S. Hígado y hepatitis C en los adultos mayores: Opciones de tratamiento. Gen [Internet]. 2013 Dic [citado 25 oct 2014];67(4):236-42. Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext

16- Grando AV, Ferreira PRA, Pessôa MG, et al. Peginterferon still has a place in the treatment of hepatitis C caused by genotype 3 virus. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2017;59(67). Citado en PubMed; PMID: 29116287.

17- Burchill MA, Roby JA, Crochet N, et al. Rapid reversal of innate immune dysregulation in blood of patients and livers of humanized mice with HCV following DAA therapy. PLoS One. 2017 Oct 17;12(10): Citado en PubMed; PMID: 29040318.

18- Chuang WL, Yu ML. Host factors determining the efficacy of hepatitis C treatment. J Gastroenterology. 2013 Jan;48(1):22-30. Citado en PubMed; PMID: 23104468.

Recibido: 19/3/18

Aprobado: 1/6/18

Sahili Corrales Alonso. Hospital Universitario Clínico Quirúrgico Provincial Comandante Faustino Pérez Hernández. Matanzas, Cuba. Carretera Central Km 102. Correo electrónico: sahili.mtz@infomed.sld.cu

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Corrales Alonso S, Morales Díaz M, Ávalos García R, González Lecusay A, Díaz Ramos D, Celestrin Tápanes H. Comportamiento virológico de pacientes con hepatitis C tratados con antivirales cubanos. Rev Méd Electrón [Internet]. 2018 Jul-Ago [citado: fecha de acceso];40(4). Disponible en: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/2674/3869>