



# Buena respuesta a interferón npegilado en monoterapia en paciente con VHC+ en hemodiálisis

P. Caro, A. Núñez, R. Delgado, F. Dapena y R. Amann

Clínica Ruber. Madrid.

## RESUMEN

La afectación hepática causada por VHC se asocia con una elevada morbimortalidad entre pacientes con IRC en hemodiálisis (HD). En estos pacientes, el tratamiento consiste en Interferón alfa, preferiblemente Interferón pegilado (IFNp), al no estar recomendada la combinación con Ribavirina (RBV) en pacientes con afectación importante de la función renal excepto en estudios clínicos controlados.

Se presenta el caso de una paciente joven en HD, con hepatopatía crónica por VHC, viremia positiva, genotipo 3a, carga viral moderada, elevación discreta de transaminasas y candidata a trasplante renal. Se inició tratamiento con IFNpegilado alfa-2a, a dosis de 135 mcg/semana/sc. A las doce semanas consigue negativizar la viremia, continuando con IFNp en monoterapia hasta completar las 24 semanas (6 meses). La viremia persiste negativa a la finalización del tratamiento y con respuesta virológica sostenida seis meses después (1 año). Los efectos secundarios más importantes han sido un ligero empeoramiento de la anemia, neutropenia y trombopenia moderada, elevación transitoria de transaminasas y discreta afectación del estado general, sin precisar reducir ni suspender la dosis pautada.

Este caso confirma que los pacientes en HD con hepatopatía crónica VHC pueden responder a IFNp en monoterapia, consiguiendo una respuesta virológica sostenida a largo plazo, sin precisar necesariamente combinar con RBV, ya que la tolerancia es mejor y con menos efectos secundarios.

Palabras clave: **IFN pegilado. Hepatopatía crónica. VHC. Hemodiálisis.**

## GOOD VIROLOGICAL RESPONSE TO PEGYLATED INTERFERON ALFA MONOTHERAPY OF CHRONIC HEPATITIS C INFECTION IN HEMODIALYSIS PATIENT

### SUMMARY

Liver disease caused by hepatitis C virus infection is associated to significant morbidity and mortality among patients with end stage renal disease on maintenance hemodialysis (HD). Therapy in these patients consists of Interferon, prefe-

rably pegylated Interferon (pIFN), thus Ribavirin (RBV) is not recommended for patients with impaired renal function, outside its use in controlled trials.

We report a case of 35 years young woman on HD treatment, renal transplantation candidate with chronic hepatitis C virus infection, HCV RNA positive (by PCR), genotype 3a, moderate viral load, light increase of aminotransferases. Pegylated Interferon alfa-2a (135 mcg/weekly/SC) was initiated. She achieved HCV RNA negative within 12 weeks, following with pIFN as monotherapy to complete 24 weeks (6 months). Sustained virologic response persisted to 24 and 48 weeks. Most important side effects were light detriment of anemia, moderate neutropenia and thrombocytopenia, transitory elevation of transaminases and «flu-like» syndrome. Adverse events were well tolerated with total compliance with pIFN dose, no requiring reduce or stop the treatment.

These findings confirm that hemodialysis patients with chronic hepatitis C respond well to pegylated IFN monotherapy and a long-term sustained virologic response is achieved, appears to be better tolerated with less side effects, so combination therapy with pIFN plus ribavirin is not necessary in all cases.

Key words: **Pegylated IFN. Chronic hepatitis C. HCV. Hemodialysis.**

## INTRODUCCIÓN

La presencia de VHC en pacientes en hemodiálisis (HD) se asocia a mayor morbi-mortalidad y tiene un impacto negativo sobre la evolución clínica y la supervivencia del injerto tras el trasplante renal. La decisión para el tratamiento en estos pacientes está condicionada por el elevado riesgo de la biopsia hepática y la toxicidad del tratamiento<sup>1</sup>. El tratamiento debería conseguir reducir la progresión de la enfermedad hepática y eliminar la infección por VHC en pacientes candidatos a un trasplante renal. La experiencia con IFNpegilado (IFNp) es escasa tanto en monoterapia como en combinación con Ribavirina (RBV).

## EXPOSICIÓN DEL CASO

Mujer de 35 años de edad, diagnosticada de IRC crónica secundaria a nefronoptosis en 1983, iniciando tratamiento con HD en 1984. Recibe primer trasplante renal de cadáver en 1986, con rechazo y trasplantomía del injerto en 1988. Reinicia tratamiento de HD y recibe en 1991 el segundo trasplante de cadáver con rechazo y retirada del injerto a los 6 meses. Vuelve a HD en septiembre de 1991 detectándose por primera vez la presencia de Ac VHC+. Se incluye en lista de trasplante renal en 1992 en la categoría de hiperinmunizada. Desde entonces la paciente ha presentado múltiples problemas a nivel del acceso vascular (varias prótesis AV y catéteres temporales), paratiroidectomía subtotal, cri-

sis de migraña, HTA de novo en 2001 y síndrome depresivo.

En 1991 el estudio virológico detecta la presencia de Ac VHC por ELISA de 2.<sup>a</sup> generación confirmados por RIBA, con ARN-VHC por PCR positivo, carga viral de 1840 copias / ml y genotipo 3a. Ecografías hepáticas desde 1992 a 2004 normales. En la analítica, desde 1991 hasta 2004, cifras normales de GOT (m 17, r 13-21 UI /L) con elevación oscilante de GPT (m 33, r 26-45 UI /L) y GGT (m 38, r 26-64 UI /L).

Se informa a la paciente del tratamiento, quedando en situación de contraindicación temporal en la lista de trasplante renal, y tras cumplimentar el consentimiento informado, se inicia en febrero 2004 el tratamiento con IFNpegilado alfa-2a a dosis de 135 mcg /semana / subcutáneo post-diálisis (Pegasys®). La duración prevista fue de seis meses, con IFNp en monoterapia durante las primeras doce semanas. Si al cabo de dicho tiempo (12 semanas) se conseguía negativizar la viremia, se continuaría con IFNp hasta completar 24 semanas. Por el contrario, sí a las 12 semanas persistiera la viremia positiva, se asociaría RBV oral. Desde el inicio, se administró Paracetamol 1 g/ IV previo, sin modificar el resto de su tratamiento habitual. Se pautan controles semanales de hemograma y quincenales de transaminasas, ARN-VHC por PCR a las 12, 24, 36 y 48 semanas.

En los controles hematológicos se observa niveles de Hb > 9,5 g/dl (r 9,6-14,2 g/dl) precisando aumentar las dosis de EPO de 18.000 a 21.000 U/ semana, que equivale a un incremento del 17%. El recuento de neutrófilos descendió desde la primera semana de tratamiento, pero siempre con cifras >

750 (r 1.100-3.200) y finalmente las plaquetas también mostraron un descenso desde el inicio del tratamiento pero siempre se mantuvieron en niveles > 50.000 (r 67.000-138.000). Con respecto a la función hepática, GOT y GPT mostraron un incremento de 3,5 veces su valor basal en la octava semana, manteniendo ese incremento durante dos semanas para posteriormente descender espontáneamente hasta los niveles iniciales a la 16ª semana. Este aumento de transaminasas no se acompañó de otras alteraciones bioquímicas de función hepática (bilirrubina, albúmina y actividad de protombina) ni presentó clínica de enfermedad hepática, lo que permite no suspender el tratamiento. Los cifras de GOT y GPT alcanzan niveles normales e incluso menores a los basales, a las 24 semanas (tabla I).

A las 12 semanas ARN-VHC por PCR se negativiza continuando con IFN p a la misma dosis y en monoterapia.

Se completa el tratamiento previsto de 24 semanas (seis meses) con la misma dosis de IFNp (135 mcg/semana). A las 24 semanas continua inhibida la viremia así como en los controles a las 36 y 48 semanas (9 y 12 meses respectivamente).

Clínicamente, la paciente ha tolerado bien el tratamiento, con mínima sintomatología pseudogripal referida como malestar general y astenia, en las 48 horas posteriores a la administración del IFNp, sin fiebre así como ligero aumento de la cefalea y depresión sin precisar aumento de la medicación prescrita previa al tratamiento acompañándose de insomnio moderado. Todos estos efectos secundarios desaparecen a las 28 semanas. La función tiroidea no se ha modificado.

## DISCUSIÓN

Se presenta el caso de una mujer joven en hemodiálisis con hepatopatía crónica por VHC, viremia positiva y carga viral moderada, genotipo 3a, ligera elevación de transaminasas y candidata a tras-

plante renal que con tratamiento de IFNp en monoterapia, durante seis meses se ha conseguido inhibir la viremia, normalizar las transaminasas y con buena tolerancia clínica al tratamiento.

En las guías sobre enfermedades víricas en hemodiálisis (SEN 2003) se indica el tratamiento de la hepatopatía por VHC para aquellos pacientes en hemodiálisis con aceptable esperanza de vida, ARN-VHC + y elevación de transaminasas, e incluso con transaminasas normales, si son pacientes en lista de Trasplante renal. Asimismo presentan el esquema y duración del mismo, seis meses para Genotipo distinto de 1<sup>2</sup>.

Existe gran experiencia en el tratamiento de la hepatopatía crónica por VHC en hemodializados con IFN alfa en monoterapia, con una respuesta sostenida a largo plazo<sup>3-9</sup> y aunque recientemente se está utilizado el IFNp con buenos resultados, su experiencia es menor. Existen varios estudios controlados que comparan IFNp con IFN y demuestran que los pacientes tratados con IFNp presentan mayor respuesta virológica sostenida (RVS) especialmente en grupos con peor respuesta al tratamiento (pacientes con genotipo 1, afroamericanos y cirróticos), acompañada de una mejor respuesta histológica, mejoría de la fibrosis hepática<sup>10-12</sup>. Además, los pacientes tratados con IFNp en monoterapia muestran una mejor tolerancia al tratamiento y mejores scores de calidad de vida en comparación con IFN sólo y en combinación con RBV<sup>13,14</sup>.

Se han descrito varios factores asociados con una buena respuesta al tratamiento. Tener una edad menor a 40 años, peso corporal inferior a 75 kg, genotipo del VHC distinto a 1, presentar una carga viral menor a  $2 \times 10^6$  copias /ml y completar la dosis<sup>1,15,16</sup>. Recientemente ha aparecido el término de respuesta virológica temprana (RVT) que se define como la reducción de la carga viral  $\geq 2$  logaritmo o niveles indetectables de ARN-VHC a las 12 semanas de iniciar el tratamiento, con un alto valor predictivo negativo<sup>15</sup>.

Nuestra paciente reunía todos estos factores de buena respuesta, mujer joven de 35 años, con 45

**Tabla I.** Evolución variables analíticas

	Basal sem	1. <sup>a</sup> sem	4. <sup>a</sup> sem	8. <sup>a</sup> sem	12. <sup>a</sup> sem	16. <sup>a</sup> sem	20. <sup>a</sup> sem	24. <sup>a</sup> sem	28. <sup>a</sup> sem	34. <sup>a</sup> sem	38. <sup>a</sup> sem	42. <sup>a</sup> sem	
Hemoglobina (g/dl)	12,8	13,1	12,5	11,2	11,7	12,1	11,1	11,0	9,9	11,6	12,5	13,2	
Neutrófilos (x 10 <sup>3</sup> /μL)	3,2	1,4	1,2	1,3	1,6	1,5	1,3	1,2	2,8	2,2	2,7	3,0	
Plaquetas (x 10 <sup>3</sup> /μL)	176,0	127,0	101,0	90,0	87,0	83,0	87,0	67,0	70,0	136,0	126,0	202,0	
GOT (UI/L)	13	26	57	87	66	57	28	28	25	20	16	16	
GPT (UI/L)	26	31	60	105	98	64	54	51	50	40	20	16	
GGT (UI/L)	66	60	62	66	71	68	67	68	60	42	30	29	
	Basal	Tratamiento con IFN pegilado						Finalizado tratamiento					

kg de peso, genotipo 3a, carga viral menor de 2.000 copias /ml, tratamiento completo de 24 semanas con 100% de la dosis inicial pautaada y RVT (viremia negativa a las 12 semanas), que mantiene RVS a las 24, 36 y 48 semanas.

Este caso permite concluir que pacientes en HD con hepatopatía VHC son buenos candidatos a tratamiento con IFNp, con una aceptable respuesta en monoterapia y mejor tolerancia que en tratamientos combinados con RBV, sin olvidar vigilar los frecuentes y potencialmente importantes efectos secundarios.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Strader DB, Wright T, Thomas D y cols.: Diagnosis, management and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 39: 1147-1171, 2004.
2. GUÍAS DE TRATAMIENTO DE LA HEPATOPATÍA POR VHC EN HEMODIÁLISIS. SEN 2003.
3. Espinosa M, Rodríguez M, Martín-Malo A y cols.: Interferon therapy hemodialysis patients with chronic hepatitis C virus infection induces a high rate of long-term sustained virological and biochemical response. *Clin Nephrol* 55: 220-226, 2001.
4. Campistol JM, Esforzado N, Martínez J y cols.: Efficacy and tolerance of Interferon-alfa 2b in the treatment of chronic hepatitis C virus infection in haemodialysis patients. Pre and post-renal transplantation assessment. *Nephrol Dial Transplant* 14 (11): 2704-2709, 1999.
5. Huraib S, Tanimu D, Romeh SA y cols.: Interferon-alfa in chronic hepatitis C virus infection in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 34: 55-60, 1999.
6. Koenig P, Vogel W, Umlauf F y cols.: Interferon treatment for chronic hepatitis C virus infection in uremic patients. *Kidney Int* 45: 1507-1509, 1994.
7. Raptopoulou-gigi M, Spia S, Garifallos S y cols.: Interferon-alfa 2b treatment of chronic hepatitis C in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 10: 1834-1837, 1995.
8. Barril G, Sánchez Tomero JA, García-Buey L y cols.: Response to alfa2b Interferon treatment in one hemodialysis patient with chronic hepatitis C. *Nephrol Dial Transplant* 9; 1354-1355, 1994.
9. Chan TM, Wu JY, Lau N y cols.: Interferon treatment for hepatitis C infection in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 12; 1414-1419, 1997.
10. Reddy KR, Wright TL, Pockros PJ y cols.: Efficacy and safety of pegylated interferon alpha-2a compared with interferon alpha-2a in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 33: 433, 2001.
11. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WG y cols.: Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 343, 1673, 2000.
12. Pockros PJ, Heathcote EJ, Shiffman ML y cols.: Efficacy of pegylated interferon alfa-2a (Pegasys) in randomized trial of patients with chronic hepatitis C, with cirrhosis and without cirrhosis: Correlation of virologic response with baseline liver histology and genotype. *Hepatology* 32: 442, 2000.
13. Perillo RP, Thuluvath PJ, Rothstein K y cols.: Improved work productivity, safety and quality of life with pegylated interferon alfa-2a (Pegasys) therapy in treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology* 32: 362, 2000.
14. Hassanein TI, Cooksley G, Sulkowsky M y cols.: Treatment with PEG interferon alfa-2a (Pegasys) in combination with ribavirin significantly enhances quality of life compared with interferon alfa-2a plus ribavirin. *Hepatology* 34: 243, 2000.
15. Fried MW, Shiffman M, Reddy KR y cols.: Peginterferon alfa-2a plus Ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 347; 975-982, 2002.
16. Shiffman M, Di Bisceglie AM, Lindsay KL: Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who has failed prior treatment. *Gastroenterology* 126: 1015-1019, 2004.