



Artículo Valorado Críticamente

La utilización de terapia combinada de PegInferón más Ribavirina podría limitar la progresión de Hepatitis C crónica en niños

Fernando Carvajal Encina. UCIN Hospital de La Serena y Escuela de Medicina Universidad Católica del Norte. Chile. Correo electrónico: fcarvajal@ucn.cl
Antonio Bonillo Perales. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Torrecárdenas. Almería (España). Correo electrónico: abonillop@supercable.es

Términos clave en inglés: hepatitis C, chronic; peginterferon alfa-2b; ribavirin; drug therapy

Términos clave en español: hepatitis C crónica; peginterferon alfa-2b; ribavirina; farmacoterapia

Fecha de recepción: 6 de mayo de 2008
Fecha de aceptación: 25 de mayo de 2008

Fecha de publicación: 1 de junio de 2008

Evid Pediatr. 2008; 4: 40 doi: vol4/2008_numero_2/2008_vol4_numero2.15.htm

Cómo citar este artículo

Carvajal Encina F, Bonillo Perales A. La utilización de terapia combinada de PegInferón más Ribavirina podría limitar la progresión de Hepatitis C crónica en niños. Evid Pediatr. 2008; 4: 40

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín por medio del ETOC <http://www.aepap.org/EvidPediatr/etoc.htm>

Este artículo está disponible en: http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol4/2008_numero_2/2008_vol4_numero2.15.htm
EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA es la revista oficial del Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. © 2005-08. Todos los derechos reservados. ISSN : 1885-7388

La utilización de terapia combinada de PegInterferón más Ribavirina podría limitar la progresión de Hepatitis C crónica en niños

Fernando Carvajal Encina. UCIN Hospital de La Serena y Escuela de Medicina Universidad Católica del Norte. Chile.
Correo electrónico: fcarvajal@ucn.cl

Antonio Bonillo Perales. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Torrecárdenas. Almería (España).
Correo electrónico: abonillo@supercable.es

Referencia bibliográfica: Jara P, Hierro L, De la Vega A, Díaz C, Camarena C, Frauca E, et al. Efficacy and safety of peginterferon- α 2b and ribavirin combination therapy in children with chronic hepatitis C infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2008; 27:142-8

Resumen estructurado:

Objetivo: evaluar la eficacia y seguridad de la terapia combinada de peginterferon- α 2b (PEG-IFN α 2b) y ribavirina en niños con infección crónica por virus de hepatitis C (VHC).

Diseño: ensayo clínico no controlado.

Emplazamiento: hospitalario (Hospital Infantil La Paz, Madrid. España).

Población de estudio: en el período de junio de 2002 a marzo de 2003 se incluyeron en el estudio 30 niños entre 3 y 16 años de edad que presentaban infección por el virus de hepatitis C (RNA VHC >50UI/mL) desde al menos tres años antes de iniciar el tratamiento y presentaban valores de alanina aminotransferasa elevados. Se excluyeron pacientes con neutropenia, trombocitopenia, portadores de virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), enfermedad hepática descompensada, enfermedad hepática por hepatitis no-C o autoinmune y comorbilidades médicas que pudieran alterar la tolerancia a los medicamentos. Los genotipos VHC de los 30 pacientes estudiados fueron los siguientes: 26 con genotipo 1, tres con genotipo 3 y un paciente con genotipo 4.

Intervención: todos los pacientes recibieron PEG-IFN α 2b 1 mcg/Kg/semana subcutáneo y ribavirina 15 mg/Kg/día oral dividido en dos dosis durante 24 semanas (genotipos VHC 2 y 3) o 48 semanas (genotipos 1 y 4). Se realizó biopsia hepática y análisis histológico a 29 de los 30 pacientes antes de iniciar el tratamiento.

Medición del resultado: la eficacia fue determinada mediante la incidencia de respuesta virológica sostenida (RVS) definida por un nivel sérico indetectable de VHC RNA a las 24 semanas de finalizar el tratamiento, siendo el límite bajo de detección del test utilizado ≥ 50 UI/mL HCV RNA. Se determinó si la ausencia de virus a las 12 semanas de tratamiento era predictor de RVS al final del tratamiento. También se evaluaron los pacientes que a las 12 semanas de tratamiento habían disminuido la carga viral $>2 \log_{10}$ VHC RNA en relación al inicio del tratamiento. La seguridad del tratamiento fue controlada mediante evaluación clínica y de laboratorio semanalmente las primeras cuatro semanas, mensualmente hasta las 24 semanas y posteriormente cada cuatro a 12 semanas en los pacientes que cumplieron 48 semanas de tratamiento. Se descendió la dosis de PEG-IFN α 2b cuando el recuento de neutrófilos era $< 1,25 \times 10^9$ células / ml y se discontinuó temporalmente cuando el recuento de neutrófilos fue

$< 1 \times 10^9$ células / ml.

Resultados principales: se observó una RVS en el 50% de los pacientes (3/3 en pacientes con genotipo 3 y 12/27 en pacientes con genotipos 1 o 4). A la semana 12, el 52% de los pacientes eran RNA VHC negativos y el 72% tuvieron una disminución significativa de la carga viral; de ellos, alcanzaron la RVS el 87% y 71% de los casos respectivamente. En tres pacientes se suspendió temporalmente el PEG-IFN α 2b por efectos adversos (dos por detectar hipertiroidismo a las 16 y 36 semanas de tratamiento, en un caso por fiebre elevada y alucinaciones tras la primera dosis) y en el 23% de los casos fue preciso disminuir la dosis de PEG-IFN α 2b por neutropenia intensa. Ningún paciente precisó reducción de dosis de ribavirina. Al comparar las características de los pacientes que respondieron o no al tratamiento, no hubo diferencias significativas en los niveles iniciales de transaminasas ni en los resultados de la biopsia hepática. El tratamiento fue ligeramente más eficaz en pacientes con infección adquirida por vía parenteral (78%) que en pacientes con infección de adquisición vertical (38%) ($p=0,1$). Entre los efectos adversos más frecuentes referidos por los pacientes destacaron: fiebre, cansancio, mialgias, dolor abdominal disminución del apetito, ligera pérdida de peso e irritabilidad.

Conclusión: la terapia combinada de PEG-IFN α 2b y ribavirina fue útil en el tratamiento de niños con hepatitis C crónica. El estado virológico a la semana 12 identificó a futuros respondedores y no respondedores. La terapia combinada fue razonablemente bien tolerada, sin efectos inesperados o permanentes.

Conflicto de intereses: no declarado.

Fuente de financiación: la empresa farmacéutica Schering-Plough ayudó en el diseño y aportó gratuitamente los medicamentos utilizados.

Comentario crítico:

Justificación: la hepatitis C crónica puede progresar con los años a fibrosis hepática y aproximadamente en el 1% de los casos a cirrosis hepática; la posibilidad de limitar el daño producido por la hepatitis C crónica en los pacientes pediátricos justifica plenamente evaluar la eficacia y seguridad de una pauta de tratamiento, ya probada y recomendada en pacientes adultos.

Validez o rigor científico: el diseño empleado (ensayo clínico, de pequeño tamaño, sin grupo de comparación,

sin enmascaramiento), hace que las conclusiones de este trabajo no sean generalizables por estar expuestas a una serie de sesgos y a efectos del azar no controlados. No obstante, los resultados son similares a los de un estudio similar publicado por Wirth et al¹, realizado con una dosis de PEG-IFN α 2b un 50% superior (1,5mcg/Kg/semana) e idéntica dosis de ribavirina, siendo también parecidos los efectos secundarios observados. Los autores no describen las variables analíticas realizadas ni la metodología seguida para evaluar los efectos adversos; tampoco describen la duración de los fenómenos autoinmunes y endocrinos ocasionados por la terapia. No describen la RVS de los pacientes que abandonan el tratamiento (algunos de ellos después de 24 semanas). El estudio establece la respuesta a las 12 semanas de tratamiento como predictor de RVS; no obstante, el porcentaje de RNA VHC negativos es máximo en la semana 16 (que podría ser un mejor punto predictivo). Wirth et al hacen también un seguimiento de los pacientes RNA VHC negativos a los tres, seis y 12 meses de tratamiento, siendo máximo el porcentaje de RNA VHC negativos a los 6 meses del tratamiento, describiendo aproximadamente un 5% de recidivas seis meses después de suspender el tratamiento¹.

Interés o pertinencia clínica: a pesar de las limitaciones advertidas, los resultados del estudio sugieren que la pauta combinada es eficaz y segura, consiguiéndose una RVS en la mitad de los pacientes. Estudios de gran tamaño realizados en pacientes adultos con hepatitis crónica por VHC evidencian la superioridad del PEG-IFN- α 2b sobre el IFN- α 2b, demostrando además su superioridad al realizar análisis de coste-efectividad²⁻⁴, con una eficacia clínica dosis-dependiente y destacando, como efectos adversos dosis-dependientes, mialgias, anorexia y alopecia². En niños con PEG-IFN α 2b a dosis adecuadas los resultados descritos son mejores a los observados con IFN α 2b, presentando similares efectos secundarios^{5,6}.

Aplicabilidad en la práctica clínica: aunque la evidencia científica disponible en adultos y los estudios piloto realizados en niños demuestran la utilidad de la terapia combinada de PEG-IFN α 2b y ribavirina en niños con hepatitis crónica por VHC, no disponemos en la actualidad de ensayos clínicos aleatorizados y controlados de gran tamaño para validar su efectividad y seguridad, identificar precozmente los no respondedores y conocer la dosis y duración óptima del tratamiento.

Bibliografía:

- 1.- Wirth S, Pieper-Boustani H, Lang T, Ballauff A, Kullmer U, Gerner P, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2005;41:1013-8.
- 2.- Lidsay KL, Trepo C, Heintges T, Shiffman ML, Gordon SC, Hoeps J, et al. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2001;34:395-403.
- 3.- Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Ursstgi 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 randomised trial. *Lancet*. 2001;358:958-67.

4.- Sullivan SD, Jensen DM, Bernstein DE, Hassanein TI, Foster GR, Lee SS, et al. Cost-effectiveness of combination peginterferon alfa-2a and ribavirin compared with interferon alfa-2b and ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 2004;1490-6.

5.- González-Peralta RP, Kelly DA, Haber B, Molleston J, Murray KF, Jonas MM, et al. Interferon alfa-2b in combination with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children: efficacy, safety, and pharmacokinetics. *Hepatology*. 2005;42:1010-8.

6.- Jacobson KR, Murray K, Zellos A, Schwarz KB. An analysis of Publisher trial of interferon monotherapy in children with chronic hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;34:52-8.