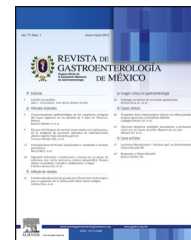




REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



CASO CLÍNICO

Hepatitis C genotipo viral 5 en México: reporte de caso con tratamiento exitoso y revisión de la literatura

M.A. Rubio-Lezama^{a,*}, R. López-Alfárez^a, L. Santillán-Arreygüe^b y M. Romero-Figueroa^b

^a Coordinación Clínica de Educación e Investigación en Salud, Hospital General de Zona N.º 58 «General Manuel Ávila Camacho», Instituto Mexicano del Seguro Social, Tlalnepantla de Baz, Estado de México, México

^b Coordinación Delegacional de Educación e Investigación en Salud, Delegación Estado de México Poniente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Toluca, México, México

Recibido el 23 de agosto de 2012; aceptado el 26 de diciembre de 2012

Disponible en Internet el 22 de agosto de 2013

PALABRAS CLAVE

Manejo;
Epidemiología;
Respuesta virológica sostenida;
Enfermedades de transmisión sanguínea

KEYWORDS

Management;
Epidemiology;
Sustained virologic response;
Blood-borne disease

Resumen El genotipo 5 del virus de la hepatitis C (VHC) es sumamente raro; además, existe poca literatura respecto a su tratamiento. Presentamos el caso de un paciente con VHC genotipo 5, que presumiblemente adquirió la enfermedad por medio de transfusión sanguínea en la infancia. Tras 24 semanas de tratamiento, se logró la respuesta virológica sostenida. De acuerdo con la evidencia disponible sobre el tratamiento del VHC genotipo viral 5, este muestra una respuesta similar al VHC genotipo 1. En este caso, el paciente presentaba varios factores pronósticos favorables. La cantidad de información respecto al tratamiento del VHC genotipo viral 5 es mucho menor en comparación con la disponible para el tratamiento de los VHC genotipos 1, 2, 3 y 4, esto debido principalmente a la baja prevalencia que muestra el VHC genotipo 5 en nuestro medio.

© 2012 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

Hepatitis C virus genotype 5 in Mexico: A case report with successful treatment and a literature review

Abstract Hepatitis C virus (HCV) genotype 5 is extremely rare and there is very little reported on its management in the medical literature. We present herein the case of a patient with HCV genotype 5 that presumably acquired the disease through a blood transfusion during infancy. Sustained virologic response was achieved after 24 weeks of treatment. According to the available information on HCV genotype 5 treatment, it has a similar response to that of HCV genotype 1. Our patient presented with various favorable outcome factors. There is much less reported

* Autor para correspondencia: Boulevard Manuel Ávila Camacho S/N, Las Margaritas, Tlalnepantla de Baz, Estado de México. México. Teléfono: +52 (55)53976955.

Correo electrónico: amadel24@hotmail.com (M.A. Rubio-Lezama).

on the treatment of HCV genotype 5 than there is regarding HCV genotypes 1, 2, 3, and 4. This is mainly due to the low prevalence of genotype 5 in the Mexican environment.

© 2012 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. All rights reserved.

Introducción

La hepatitis C tiene una prevalencia mundial de alrededor de 170 a 180 millones de personas¹. Se estima que las tasas de prevalencia de hepatitis C para América Latina varían desde el 1 hasta el 2.6%, dependiendo la región o el país evaluados².

En México, la cifra estimada de mexicanos infectados con el virus de la hepatitis C (VHC) mayores de 20 años asciende a 700,000, con una prevalencia del 1.4%. Los estudios realizados con población de alto riesgo (personas que reciben hemodiálisis) han mostrado tasas del 6.7 al 10.2%³.

En el trabajo de Márquez-Rosales et al., el genotipo 1 representó el 58.3% de los casos, el 30.5% para el genotipo 2, el 8.7% para el genotipo 3, el 1% para el genotipo 4 y el 1.5% para los genotipos mixtos, siendo el genotipo 1b el más frecuente en nuestro país⁴.

Con 6 genotipos descritos cuya frecuencia varía dependiendo del área geográfica estudiada, poco se ha descrito en relación con el tratamiento de VHC-5 y VHC-6, debido a la baja prevalencia de este tipo de VHC en Europa. El VHC-5 muestra una distribución muy limitada; y resume esta información en la [tabla 1](#). En México, los estudios reportan una prevalencia del 0.1% para el VHC-5^{5,6} ([fig. 1](#) y [tabla 1](#)).

Tabla 1 Genotipo 5: prevalencia y tasas de RVS

País	Prevalencia de VHC-5	Tasa de RVS en pacientes con VHC-5
Bélgica	1.9% (Liège)	(Delwaide) 83%
	4.5%	(Legrand-Abravanel) 63.6%
Francia	27.7% (Provincia de West-Flanders)	(D'Heygere) 48%
		(D'Heygere) 55.6%
Canadá	4.5% (Montreal)	ND
	4-5.6% (Montreal)	
Francia	2%	(Bonny) 60%
	14.2% (Clermont-Ferrand)	
México	0.1%	ND
Arabia Saudita	0.3-1%	ND
Sudáfrica	39.2%	ND
España	10.3% (Alicante)	ND
Siria	10%	(Antaki) 54%

RVS: respuesta virológica sostenida.

Fuente: Delwaide et al.⁷, Bernier et al.⁸, Murphy et al.⁹, Nguyen y Keeffe.¹⁰ Henquell et al.¹¹, Antaki et al.¹² Shobokshi et al.¹³ y Shobokshi et al.¹⁴.

Debido a la baja frecuencia con la cual se presenta el VHC-5 y, por ende, al poco conocimiento habido respecto a su manejo, existe incertidumbre acerca de cómo tratar a los pacientes con VHC-5. Por ello decidimos compartir este caso y revisar las recomendaciones actuales de tratamiento.

Informe del caso

El paciente en cuestión es un estudiante varón de 27 años de edad, con antecedentes de escarlatina a los 5 años, por lo que requirió transfusión sanguínea en una ocasión durante su hospitalización (año 1986). Fue diagnosticado de hepatitis C en 2001 casualmente, cuando intentó donar sangre, momento en el cual se le identificó como portador del VHC, sin reportar más antecedentes relevantes para su condición.

Cuando se presentó para tratamiento, no mostraba síntomas de la enfermedad. Con peso de 70 kg y talla 1.75 m, sin signos de enfermedad hepática crónica en la exploración física.

Los resultados de los análisis de laboratorio se muestran en la [tabla 2](#) y la [figura 2](#).

El paciente fue sometido a tratamiento combinado con ribavirina e interferón-pegilado- α -2a en mayo del 2009:

Tabla 2 Resultados de análisis al comienzo del tratamiento

Anti-VHC (valores de referencia: 0.00-0.99)	15.09 S/CO. Positivo para hepatitis C
<i>Química sanguínea</i>	
Colesterol	181 mg/dL
Triglicéridos	86 mg/dL
Bilirrubina total	1 g/dL
Bilirrubina indirecta	0.8 g/dL
Bilirrubina directa	0.2 g/dL
Aspartato transaminasa	67 IU/L
Alanino transaminasa	137 IU/L
Albumina	5.3 g/dL
<i>Biometría hemática</i>	
Leucocitos	5.3 K/ μ L
Hemoglobina	18.4 g/dL
Hematocrito	52.9%
VCM	89.7 fL
HCM	31.2 pg
Plaquetas	167 K/ μ L

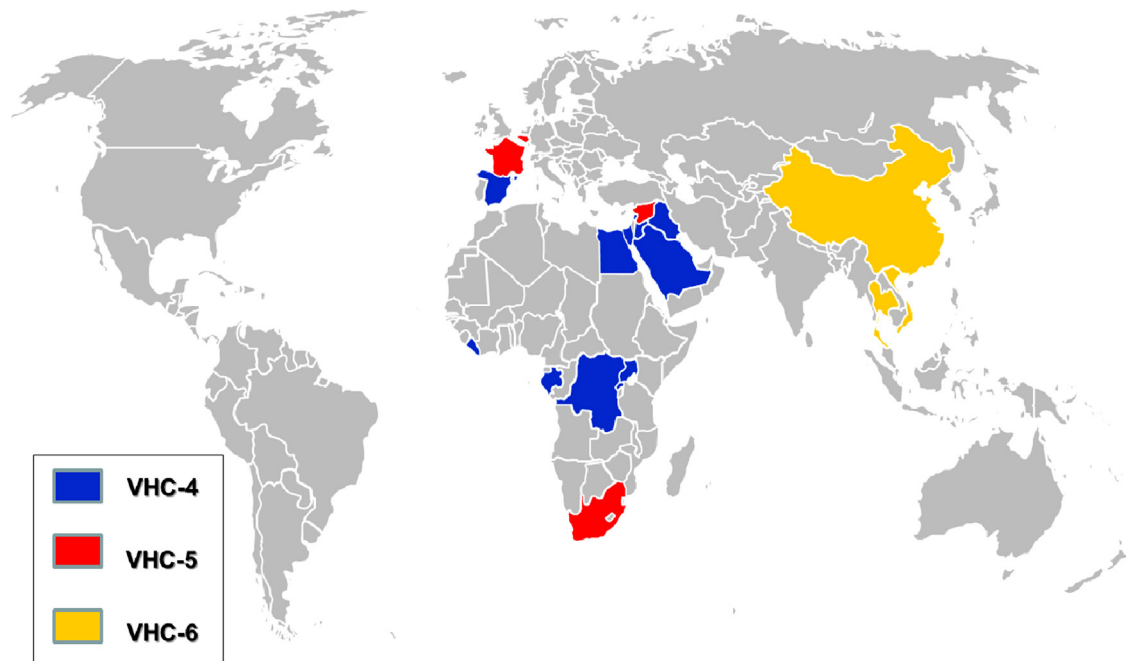


Figura 1 Distribución mundial de los genotipos 4, 5 y 6. Mapa que muestra la distribución de los genotipos 4, 5 y 6 en los países con mayor reporte de prevalencia. En azul, el genotipo 4; en rojo, el genotipo 5, y en amarillo, el genotipo 6.

1. Interferón-pegilado- α -2a: 180 μ g semanal durante 24 semanas.
2. Ribavirina 1,000 mg cada 24 h durante 24 semanas. (Dividido 400 mg-200 mg-400 mg).

Ácido fólico: como suplemento nutricional.

Durante el tratamiento, bien tolerado y con buen apego, el paciente mostró una evolución favorable, sin síntomas añadidos. El único problema reportado fue una disminución en la hemoglobina a 13.7 g/dL, con un hematocrito del 41.7% aproximadamente a las 24 semanas de tratamiento, sin requerir eritropoyetina.

Al concluir el manejo, se obtuvo respuesta al final de tratamiento (ETR), respuesta virológica sostenida (RVS) con carga viral indetectable, la cual permaneció así en el control realizado 2 años posteriores de finalizado el tratamiento.

Discusión

La tasa de RVS reportada para el VHC-5 con terapia combinada durante 48 semanas es hasta el 60%¹⁵. En la actualidad, el régimen más adecuado para tratar la infección por VHC-5 es desconocido debido a lo poco frecuente que este resulta¹⁶.

El VHC-5 parece tener mayores tasas de RVS que las mostradas por el VHC-1 y poco más pobre en comparación con las tasas reportadas para VHC-2 y VHC-3. Pang et al. describen cómo la respuesta al tratamiento puede deberse a los cambios adaptativos sufridos por el VHC a lo largo de su historia; se sospecha, específicamente hablando del VHC-5, que su ramificación se dio en algún punto intermedio, posterior a la del VHC-2 y anterior a los VHC-1 y VHC-4. Relacionadas así las tasas de RVS en función del momento en que los genotipos ramificaron (mientras más reciente la separación, más pobre la respuesta al tratamiento), proponen que la respuesta está dada por el tiempo que el genotipo

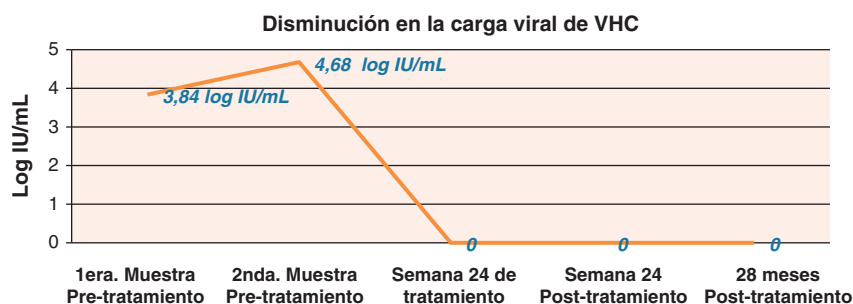


Figura 2 Disminución de la carga viral antes, durante y después del tratamiento.

ha tenido, antes de ramificar, para adaptarse a la respuesta inmunitaria del organismo¹⁷.

Bonny et al. reportaron un 60% de RVS en 87 pacientes con VHC-5, contrastando con el 37% de RVS reportado para el VHC-1 y el 63% para el VHC-2 y 3¹⁸. Antaki et al. reportaron un 54% de RVS en 26 pacientes con VHC-5.

Más recientemente, el metaanálisis realizado por D'Heygere et al. incluyó resultados de los estudios BERNAR-1 y BERNAR-2 de un total de 48 pacientes con VHC-5; las tasas de RVS, como en su estudio previo, sugieren una respuesta similar entre el VHC-5 y el VHC-1 (55.6% y 50%, respectivamente), claramente inferior a la de VHC-2 y 3 (75%) ($p < 0.001$ entre el VHC-5 y el VHC-2 y 3)¹⁹. Véase la [tabla 1](#).

Antaki et al. encontraron mayores tasas de RVS en la terapia de combinación cuando se empleó interferón-pegilado en comparación con interferón (67% y 47%, respectivamente, $p = 0.43$)²⁰. Esto apoya lo reportado previamente por D'Heygere et al.¹⁹, con una RVS del 55% del VHC-5 con interferón-pegilado- α -2a vs. el 48% del interferón estándar.

En cuanto a la duración del tratamiento para el VHC-5, continúa incierto, pero Antaki et al. encontraron que la duración del tratamiento no afectó a las tasas de RVS (54% con 24 semanas y 54% con 48 semanas, $p = 1$); ello sugiere que 24 semanas pueden resultar suficientes.

Como comentamos previamente, nuestro paciente recibió 24 semanas de tratamiento con resultado satisfactorio. Por ser estudiante, se decidió el ciclo corto, ya que su cobertura de servicios de salud estaba próxima a terminar al concluir las 24 semanas y no contaba con la posibilidad de financiar el tratamiento por más tiempo, además del escaso número de estudios enfocados al manejo del VHC-5 y lo controvertido en sus resultados; es por ello que en 2009 no existía un consenso de tratamiento para dicho genotipo. Algunas de estas publicaciones son más recientes que la fecha en que nuestro paciente fue tratado. No podemos omitir mencionar que actualmente la conducta más aceptada es tratar a los pacientes con VHC-5 con el mismo régimen descrito para VHC-1, es decir, el interferón-pegilado más una dosis estándar de ribavirina 1,000 o 1,200 mg/día de acuerdo con el peso corporal y 48 semanas con respecto a la duración del tratamiento²¹.

La mayoría de los estudios muestran que la respuesta del VHC-5 al tratamiento es mejor en comparación con la mostrada por el VHC-1, pero con resultados más bajos cuando se trata del VHC-2 y el VHC-3²².

Vale la pena mencionar que todos estos estudios se han realizado con pequeños grupos de pacientes y con diferencias en el tipo de interferón utilizado, la dosis, la duración del tratamiento, el estadio de la fibrosis hepática, pacientes vírgenes a tratamiento o reincidentes, etc.

Hasta el momento, los fármacos de acción antiviral directa solo han sido aprobados para el tratamiento del VHC-1 (telaprevir, boceprevir). Aún se requieren estudios que incluyan otros genotipos, como en nuestro caso el VHC-5²³.

Secundariamente, es nuestra intención aclarar que la administración de ácido fólico no forma parte del tratamiento para la infección por VHC de forma genotipo. Los autores tomamos dicha medida a fin de aportar un complemento vitamínico a nuestro paciente.

Nuestra revisión en relación con el manejo y la distribución del VHC-5 se enfoca a contribuir a la bibliografía médica

de dicho genotipo pues, insistimos, la información disponible es sumamente escasa.

Financiación

No hubo financiamiento para la realización de este estudio.

Conflictos de intereses

Los autores no tienen conflicto de interés en relación con el artículo que se remite para publicación.

Bibliografía

- Rosen H. Chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2011;364:2429–38.
- Dávalos-Moscol M. Indications for treatment in chronic HCV infection. *Ann Hepatol*. 2010;9 Suppl:49–53.
- Valdespino JL, Conde-González CJ, Oláis-Fernández G, et al. Seroprevalencia de la hepatitis C en adultos de México: ¿un problema de salud pública emergente? *Salud Pública Mex*. 2007;349 Suppl:S395–403.
- Márquez-Rosales MG, Santoscoy-Tovar FA, Montoya-Fuentes H. Frecuencia y distribución de genotipos del virus de la hepatitis C en población mexicana seleccionada. *Rev Mex Patol Clin*. 2008;55:79–87.
- Sánchez-Avila JF, González E, Vázquez V, et al. Geographical distribution of HCV genotypes in Mexico. *Ann Hepatol*. 2007;6:156–60.
- Jimenez-Mendez R, Uribe-Salas F, López-Guillen P, et al. Distribution of HCV genotypes and HCV RNA viral load in different regions of Mexico. *Ann Hepatol*. 2010;9:33–9.
- Delwaide J, Gerard C, Reenaers L, et al. Hepatitis C virus genotype 5 in southern Belgium: epidemiological characteristics and response to therapy. *Dig Dis Sci*. 2005;50:2348–51.
- Bernier L, Willems B, Delage G, et al. Identification of numerous hepatitis C virus genotypes in Montreal. *Canada J Clin Microbiol*. 1996;34:2815–8.
- Murphy DG, Willems B, Vincelette J, et al. Biological and clinical features associated with hepatitis C virus type 5 infections. *J Hepatol*. 1996;24:109–13.
- Nguyen MH, Keeffe EB. Prevalence and treatment of hepatitis C virus genotypes 4, 5, and 6. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;10 Suppl 2:S97–101. [http://dx.doi.org/10.1016/S1542-3565\(05\)00711-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1542-3565(05)00711-1).
- Henquell C, Cartau C, Abergel A, et al. High prevalence of hepatitis C virus type 5 in central France evidenced by a prospective study from 1996 to 2002. *J Clin Microbiol*. 2004;42:3030–5.
- Antaki N, Haddad M, Kebbewar K, et al. The unexpected discovery of a focus of hepatitis C virus genotype 5 in a Syrian province. *Epidemiol Infect*. 2009;137:79–84. Epub 2008 Mar 17.
- Shobokshi OA, Serebour FE, Skakni L, et al. Hepatitis C genotypes and subtypes in Saudi Arabia. *J Med Virol*. 1999;58:44–8.
- Shobokshi OA, Serebour FE, Skakni LI. Hepatitis C genotypes/subtypes among chronic hepatitis patients in Saudi Arabia. *Saudi Med J*. 2003;24 Suppl 2:S87–91.
- Verbeeck J, Peigue-Lafeuille H, Ross RS, et al. HCV genotype 5: epidemiology and spread of an uncommon genotype. *J Clin Virol*. 2008;41:170–1. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2007.11.004>.
- Verbeeck J, Maes P, Lemey P, et al. Investigating the origin and spread of hepatitis C virus genotype 5a. *J Virol*. 2006;80:4220–6.
- Pang PS, Planet PJ, Glenn JS. The evolution of the major hepatitis C genotypes correlates with clinical response to interferon therapy. *PLoS One*. 2009;4:e6579.

18. Bonny C, Fontaine H, Poynard T, et al. Effectiveness of interferon plus ribavirin combination in the treatment of naive patients with hepatitis C virus type 5. A French multicentre retrospective study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:593–600.
19. D'Heygere F, George C, Van Vlierberghe H, et al. Efficacy of interferon-based antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 5: a meta-analysis of two large prospective clinical trials. *J Med Virol.* 2011;83:815–9. <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.22049>.
20. Antaki N, Hermes A, Hadad M, et al. Efficacy of interferon plus ribavirin in the treatment of hepatitis C virus genotype 5. *J Viral Hepat.* 2008;15:383–6. Epub 2007 Dec 13.
21. Antaki N, Craxi A, Kamal S, et al. The neglected hepatitis C virus genotypes 4, 5 and 6: an international consensus report. *Liver Int.* 2010;30:342–55. Epub 2009 Dec 10.
22. Legrand-Abravanel F, Sandres-Sauné K, Barange K, et al. Hepatitis C virus genotype 5: epidemiological characteristics and sensitivity to combination therapy with interferon-alpha plus ribavirin. *J Infect Dis.* 2004;189:1397–400. Epub 2004 Apr 1.
23. Asselah T, Marcellin P. Direct acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C: one pill a day for tomorrow. *Liver Int.* 2012;32 Suppl 1:88–102. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1478-3231.2011.02699.x>.