



Tratamiento de la hepatitis crónica

María Gabriela Liceaga Craviotto,* María Guadalupe Castro Martínez*

RESUMEN

El tratamiento de la hepatitis crónica depende de su origen, aunque sigue los principios comunes de manejo de la hepatitis en general. Los individuos con este padecimiento pueden llevar una vida normal y practicar deporte, ya que no requieren reposo; sin embargo, el consumo de alcohol, aun en mínimas cantidades, favorece la progresión de la enfermedad, por lo que hay que evitarlo. El manejo de la hepatitis crónica causada por el virus B debe dirigirse a inhibir su multiplicación durante el mayor tiempo posible. En la actualidad existen tres agentes orales y un interferón aprobados para el tratamiento de la hepatitis B. En los pacientes con hepatitis crónica por virus C, antes de comenzar cualquier esquema, hay que realizar una prueba de selección para descartar otras infecciones hepáticas crónicas. La finalidad del tratamiento es erradicar el virus, y por consiguiente, la curación de la enfermedad. Las indicaciones todavía son tema de debate en foros nacionales e internacionales.

Palabras clave: hepatitis crónica, tratamiento.

ABSTRACT

The treatment of the chronic hepatitis depends on its origin, although it follows the common principles of management of the hepatitis in general. The individuals with this affection can live a normal life and practice sport, since they do not require rest; nevertheless, the alcohol consumption, even at minimum levels, favors the progression of the disease, for that, it must be avoided. The treatment of the chronic hepatitis caused by virus B focuses to inhibit its multiplication as long as it is possible. At the present time, three approved oral agents and one interferon exist for the treatment of hepatitis B. In the patients with chronic hepatitis by virus C, before beginning any scheme, it is necessary to make a selection test to discard other chronic hepatic infections. The purpose of the treatment is to eradicate the virus, and then, the disease. The indications still are controversial in national and international forums.

Key words: chronic hepatitis, treatment.

El manejo de la hepatitis crónica varía según el agente causal, pero sigue lineamientos comunes. Es necesario informar a los pacientes sobre la forma en que se trasmite la enfermedad y cómo controlar su función hepática; también se les debe instar a evitar el consumo de hepatotóxicos como el alcohol y, si es posible, recomendarles un tratamiento específico. No hay datos científicos que justifiquen la indicación de una dieta especial; no obstante, si va a prescribirse algún tratamiento medicamentoso, sería aconsejable que los pacientes tuvieran un peso adecuado, puesto que varios estudios demuestran una peor respuesta entre los obesos.

Los pacientes con hepatitis crónica, y sobre todo los que tienen una lesión hepática grave, deben evitar por completo la ingestión de alcohol, aun en pequeñas cantidades, ya que favorece la progresión de la enfermedad y aumenta la viremia y la actividad necro-inflamatoria en la biopsia. Pueden llevar una vida normal y practicar deporte, pues no es necesario que se mantengan en reposo. La convivencia diaria con el resto de las personas no entraña ningún factor de riesgo.

TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS CRÓNICA POR VIRUS B

El objetivo del tratamiento en la práctica clínica actual es inhibir la replicación del virus de la hepatitis B (VHB) al mínimo nivel y durante el periodo más prolongado posible, con lo que se consigue disminuir el daño histológico hepático (inflamación y fibrosis) y el riesgo de evolución de la enfermedad a cirrosis, hepatocarcinoma, o ambos. Desafortunadamente, puede persistir un grupo residual de virus en forma de

* Servicio de Medicina Interna, Hospital Regional Gabriel Mancera, IMSS, México, DF.

Correspondencia: diabetes2@hotmail.com
Recibido: julio, 2006. Aceptado: octubre, 2006.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

ADN circular cerrado covalente (cccADN) sobre el que apenas tienen efecto los fármacos disponibles y que representa una fuente potencial de reactivación cuando se suspende su administración.

Es difícil establecer un tratamiento óptimo, toda vez que las técnicas de manejo evolucionan continuamente. Las diferencias en la estandarización de los estudios de ADN-VHB, la definición de lo que es respuesta y la heterogeneidad de las poblaciones de pacientes estudiados complican la comparación de respuesta al tratamiento. Conforme se obtienen más datos se incrementan las opciones terapéuticas, pero esto implica obstáculos para lograr un consenso en el manejo.

Las variables de respuesta utilizadas para evaluar la eficacia de los tratamientos anti-VHB son múltiples, por ello se han definido en forma consensuada las categorías que se resumen en el cuadro 1.¹ Hay dos cepas de VHB, una que produce antígeno temprano o "e" (tipo salvaje) y otra que no lo produce, llamada cepa mutante precore. Existen diferentes tratamientos para estas dos cepas que cambian en los objetivos finales: en la primera, hepatitis B con antígeno e positivo (HBeAg), el objetivo final es la desaparición de la antigenemia e idealmente la aparición de anticuerpos contra el antígeno "e" de la hepatitis B (HbeAb). En caso de hepatitis por virus B (HVB) con HBeAg negativo, se utiliza la supresión del ADN viral y la normalización de las aminotransferasas; sin embargo, estas recomendaciones, que fueron acordadas en el 2001 y revisadas en el 2004, ya son insuficientes, debido a que las técnicas actuales utilizadas para determinar el ADN viral son mucho más sensibles y detectan concentraciones del ADN-VHB muy inferiores a las establecidas en los consensos.²

Indicaciones de tratamiento

Hay controversia en cuanto a las indicaciones del tratamiento en determinados grupos de pacientes con hepatitis B crónica. Se recomienda hacer una evaluación individual, tomando en cuenta la edad del sujeto, la actividad de la enfermedad hepática, la probabilidad de respuesta y los efectos secundarios y complicaciones potenciales de los distintos fármacos.

Los pacientes con concentraciones de ADN-VHB $<10^5$ copias/mL, aminotransferasas normales (más de

Cuadro 1. Definición de respuesta al tratamiento viral de la hepatitis crónica B (tomado de la referencia 51)

	<i>Definida por</i>
Categoría de la respuesta	
Bioquímica (RB)	Transaminasas en rango normal
Viroológica (RV)	ADN-VHB en concentraciones indetectables+ pérdida HBeAg si basalmente HBeAg+
Completa (RC)	RB+RV+pérdida de HBsAg
Histológica (RH)	Índice de actividad histológica \geq dos puntos
Tiempo de evaluación	
En tratamiento	Respuesta durante el tratamiento
Mantenida	Persiste a lo largo del tratamiento
Final de tratamiento	Al final de periodo definido de tratamiento
Fuera de tratamiento	Tras interrumpir el tratamiento
Sostenida a seis meses (RS-6)	Seis meses después
Sostenida a 12 meses (RS-12)	Doce meses después

VHB: virus de la hepatitis B; HBeAg: antígeno "e" de la hepatitis B; HBsAg: antígeno de superficie de la hepatitis B.

dos veces por encima de valores normales) y sin otros marcadores de inflamación hepática no se consideran susceptibles de recibir tratamiento.¹ Hay pocos datos sobre cuál es la concentración de ADN-VHB plasmático vinculada con la enfermedad hepática progresiva. Además, dada la evolución fluctuante de las aminotransferasas, no es posible diferenciar con una simple determinación de ADN-VHB los portadores no activos de los sujetos con una verdadera hepatitis con riesgo de evolucionar a cirrosis, hepatocarcinoma o ambos.³ Si existen más de 10^5 copias/mL del ADN-VHB en la hepatitis HBeAg negativo, se sugiere, debido a la escasa eficacia del manejo con interferones o nucleósidos análogos, hacer un seguimiento del paciente y considerar el tratamiento sólo si las aminotransferasas se incrementan.¹ Algunos autores, sin embargo, recomiendan efectuar una biopsia hepática en estos casos y prescribir el tratamiento si se demuestra actividad.⁴ En lo que sí existe consenso es en que el manejo está indicado en pacientes con valores de aminotransferasas dos veces mayores a la cifra normal y de ADN-VHB $>10^5$ copias/mL.^{1,4}

Tratamientos disponibles

En la actualidad existen tres agentes orales y un interferón autorizados por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de la hepatitis B: interferón alfa 2b, aprobado en 1992; lamivudina

(3TC), en 1998; adefovir dipivoxilo (ADV), en el 2002 y entecavir, en el 2005. En Estados Unidos no se han autorizado las formas pegiladas del interferón; sin embargo, algunos trabajos expuestos en el 40th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL), del 2005, apoyan su uso.

Lamivudina

Este análogo de nucleósidos se convirtió en el preferido para el manejo de los pacientes con hepatitis B poco después de que fue aprobado, y aunque es muy efectivo para disminuir la carga viral, se vincula con una alta incidencia de mutaciones del gen YMDD de la VHB-DNA polimerasa. Su utilidad se ha visto limitada debido a la frecuencia de esta mutación, que ocurre aproximadamente en 25% de los pacientes al año de tratamiento y alcanza 60 a 70% a los cuatro años. La principal ventaja de este antiviral es su bajo costo, pero se usa poco como monoterapia por la resistencia cruzada que genera y sus patrones de resistencia tanto in vitro como in vivo. Un estudio de Hasan y col.⁵ demostró que en pacientes inmunocompetentes que recibieron lamivudina en dosis de 100 mg/día de manera temprana se logró detener la progresión de la enfermedad y disminuir la hepatitis fulminante.

La escasa duración de la respuesta y la correlación entre seroconversión y extensión del tratamiento despertaron el interés por prolongar el esquema con lamivudina. En 29% de los pacientes ocurrió seroconversión a HBeAc a los dos años, y en 40% a los tres;⁶⁻⁷ sin embargo, la selección de mutaciones de resistencia a la lamivudina, que también se relacionan con una prolongación del tratamiento, suponen una gran limitante de la eficacia de este fármaco. Las mutaciones a la región YMDD suceden a un ritmo de aproximadamente 15% por año de tratamiento (figura 1).

Adefovir dipivoxil (ADV)

Este análogo de nucleósidos tiene características únicas para el tratamiento de la hepatitis: no comparte resistencias cruzadas con otros compuestos análogos (lamivudina, emitricitabina, telvibudina o entecavir), lo que lo convierte en una excelente opción para pacientes que han desarrollado resistencia a los fármacos mencionados, y se ha encontrado también que a mayor tiempo de uso proporciona mejores resultados.

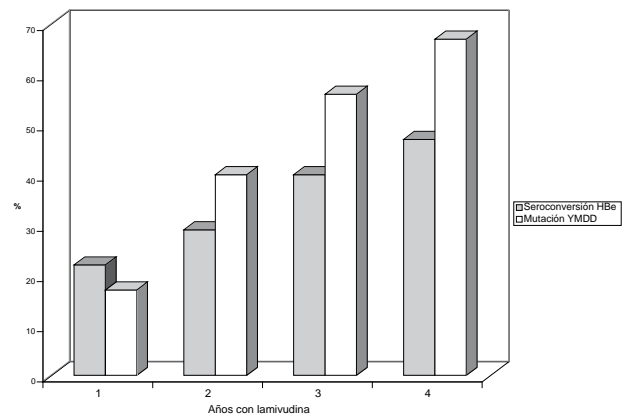


Figura 1. Porcentaje de pacientes que seleccionan mutaciones de resistencia a 3TC y seroconvierten a HBeAc en función del tiempo de tratamiento.

En 26% de los pacientes propicia concentraciones indetectables de ADN-VHB a las 48 semanas, además de que ha sido bien tolerado, sobre todo por los individuos con aminotransferasas elevadas de inicio.⁸ Marcellin y col. reportaron los resultados de un estudio multicéntrico sobre la eficacia y la tolerabilidad de adefovir dipivoxil en dosis de 10 mg/día en 117 pacientes tratados por más de 144 semanas. Hallaron una seroconversión de 12% a las 48 semanas, de 29% a las 96 y de 43% a las 144 semanas. Hubo pérdida de HBeAg en 51% de los pacientes y en 56% las concentraciones del ADN-VHB fueron indetectables (<1000 copias/mL) en la semana 144. Sólo dos pacientes desarrollaron resistencia. La seroconversión fue sostenida en 91% de los sujetos después de la terapia.⁹

Entecavir

Este análogo de nucleósido (2'-deoxiguanosina) recientemente aprobado por la FDA se ha evaluado en pacientes HBVeAg positivos (0.5 mg/dosis), HBVeAg-negativos (0.5 mg/dosis) y en individuos con resistencia a la lamivudina (1 mg/dosis), y se ha encontrado que es equivalente en términos de seroconversión al tratamiento con lamivudina, pero superior respecto a la supresión de la carga viral.¹⁰⁻¹²

Interferón α 2b

El interferón- α 2b (IFN- α 2b) fue aprobado para el tratamiento de la hepatitis a inicios de la década de 1990. Su principal ventaja es su efectividad en los

pacientes con enfermedad de corta duración, carga viral baja, aminotransferasas elevadas e inmunocompetencia conservada. También induce la desaparición de la antigenemia "s" (HBVsAg), lo que no ocurre con los agentes orales. Sus desventajas radican en que muy pocos individuos reúnen las características demográficas ideales y que los efectos colaterales son múltiples. El antígeno "e" desaparece en un tercio de los pacientes y al término del tratamiento de cuatro a 12 meses las recaídas son relativamente bajas. Las formas pegiladas de interferón se han convertido en el estándar de tratamiento para la hepatitis por virus C (HCV) dada la conveniencia de aplicación una vez a la semana; sin embargo, no se ha autorizado su uso en Estados Unidos. En la Unión Europea sí está permitido el tratamiento con interferón- α 2a pegilado y los estudios parecen demostrar que es más efectivo que la lamivudina y el interferón estándar,¹³ incluso en los pacientes con HBeAg- negativo.¹⁴

Tratamientos combinados

Aunque la combinación de interferón α y lamivudina se ha utilizado en varios estudios, no se puede afirmar que tenga alguna ventaja sobre la monoterapia con lamivudina.^{15,16} La combinación de interferón pegilado y lamivudina administrada durante 24 semanas mejoró la respuesta viral (seroconversión y negativización del ADN-VHB) más que la lamivudina sola durante 48 semanas.¹⁷ En otro estudio, se encontró que la rama

de IFN- α 2a pegilado más lamivudina obtuvo 36% de respuesta, superior a la obtenida con lamivudina sola (14%).¹⁸

Respecto a la combinación de análogos de nucleósidos, la utilización de lamivudina y adefovir dipivoxil en pacientes con resistencia a la primera no parece mejorar la respuesta al tratamiento; sin embargo, en las personas con cirrosis se han producido descompensaciones al retirar la lamivudina.¹⁹ En un estudio se sugiere que la relación retrasa la aparición de resistencia al adefovir dipivoxil.^{20,21}

Otros tratamientos en perspectiva

Otros agentes se encuentran actualmente en vías de utilización; quizá las pruebas más prometedoras son las del nucleósido valcitrabina solo y en combinación con telbivudina, que están en estudios de fase 1 y 2.²²

El tenofovir disoproxil es una prodroga de tenofovir que ha demostrado su eficacia contra cepas de virus resistentes a la lamivudina; está en estudios in vitro de control fase 3 (cuadro 2).²³

Conclusiones

El arsenal terapéutico de la hepatitis crónica B ha experimentado un desarrollo considerable en los últimos años, con los fármacos actualmente aprobados y varios en diversas fases de investigación. La respuesta al tratamiento con INF- α es pobre, especialmente cuando el antígeno "e" es negativo; sin embargo, los

Cuadro 2. Fármacos aprobados y en diversas fases de investigación para el tratamiento de la infección por VHB

Fármaco	Clase	Fase de desarrollo	Actividad anti-VIH	Actividad mutantes YMDD
Aprobados				
IFN- α	Inmunomodulador	-	Sí	Sí
Lamivudina	Análogo de los nucleósidos	-	Sí	No
Adefovir	Análogo de los nucleótidos	-	Sí*	Sí
En desarrollo				
Tenofovir	Análogo de los nucleótidos	II**	Sí	Sí
Entecavir	Análogo de los nucleósidos	III	No	Sí
Emtricitabina	Análogo de los nucleósidos	III**	Sí	No
Telbivudina	Análogo de los nucleósidos	III	No	No
Clevudina	Análogo de los nucleósidos	III	No	Sí
DAPD	Análogo de los nucleósidos	II	Sí	Sí
L-Fd4C	Análogo de los nucleósidos	I/II	No	Sí
Val-LdC	Análogo de los nucleósidos	I/II	No	-

* Escasa a las dosis aprobadas para el tratamiento contra la hepatitis B.

** Aprobado para el tratamiento contra el VIH.

VHB: virus de la hepatitis B; VIH: virus de inmunodeficiencia humana; IFN- α : interferón alfa; DAPD: análogo de guanósina.

resultados con las formas pegiladas son más prometedores. La utilización de lamivudina ha significado un segundo paso en el tratamiento de la hepatitis por el virus B crónica, debido a la gran ventaja de su administración por vía oral y excelente perfil de tolerancia y baja toxicidad, pero la respuesta también es exigua. Otra limitante es el desarrollo de mutaciones de resistencia al prolongarse el tratamiento. Los resultados del adefovir dipivoxil solo son igual de prometedores tanto en pacientes con HBeAg positivos como negativos, además de que tiene un umbral alto para la generación de resistencia, con ventaja sobre la lamivudina, por lo que algunos autores lo han propuesto como medicamento de primera línea; sin embargo, tiene en su contra su elevado costo en comparación con ella.

En un estudio reciente en el que se evaluaron las distintas estrategias, se concluyó que IFN- α representó el mejor perfil costo-beneficio en pacientes HBeAg positivos, mientras que la estrategia de 3TC en monoterapia seguida de adefovir dipivoxil como rescate cuando aparecía resistencia al primero, fue la más ventajosa en pacientes HBeAg negativos.²⁴ En las terapias combinadas todavía quedan algunos puntos por evaluar, como la duración adecuada, el manejo de pacientes con aminotransferasas normales o casi normales, la posibilidad de erradicación del virus, cuáles fármacos serán de primera línea y cuáles de rescate, entre otros.

Tratamiento en coinfección con VHB de pacientes infectados por el VIH

El abordaje de estos pacientes es un punto aparte que sobrepasa las intenciones de esta revisión. Está plenamente reconocida la influencia mutua de la coinfección VHB/VIH; sin embargo, siendo un punto tan importante no pueden dejar de expresarse algunas consideraciones generales.

- Todos los pacientes con infección activa por el virus de la hepatitis B y aminotransferasas elevadas se consideran aptos, aun en el caso de que no cumplan con los criterios para el tratamiento de la infección por VIH por encontrarse en estadios iniciales de la enfermedad.

- El tratamiento a utilizar debe contemplar la estrategia de manejo de ambos virus en forma conjunta.

- Si sólo se desea tratar el virus de la hepatitis B se prescribirá IFN- α pegilado, sobre todo si es HBeAg positivo.^{25,26}

- El adefovir dipivoxil en monoterapia es una opción razonable. No se recomienda el uso aislado de 3TC o tenofovir disiproxil fumarato (TDF).²⁷

- En los pacientes con indicación de manejo para el VIH se aconseja un régimen TARGA que incluya 3TC, emtricitabina (ETC), tenofovir disiproxil fumarato (TDF) o los tres.

TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS CRÓNICA POR VIRUS C

Antes de iniciar algún tratamiento se debe realizar una prueba de selección para descartar la existencia de otras infecciones hepáticas crónicas, como el virus de la hepatitis B (VHB), o bien investigar si el paciente ha estado en contacto con el virus de la hepatitis A (VHA). En caso de que el sujeto no tenga anticuerpos, deberá vacunarse contra estos virus, ya que se ha demostrado que el riesgo de sufrir hepatitis fulminante por sobreinfección con VHB o VHA es mayor en los pacientes con infección por el virus de la hepatitis C.²⁸

El objetivo del tratamiento es la erradicación del virus y por ende la curación de la enfermedad. Se considera que hay una respuesta virológica sostenida (RVS) si el ARN-VHC se mantiene negativo a los seis meses de terminar la dosificación.

El manejo de la hepatitis C parece ser simple, dado que existen guías que establecen bien que los pacientes a tratar son los que tienen un índice de fibrosis menor a 1, además de que sólo hay dos fármacos útiles que siempre deben administrarse combinados: el interferón- α y la ribavirina.²⁹⁻³¹ El tratamiento de la hepatitis crónica C se basó inicialmente en la prescripción de interferón (IFN) durante un tiempo prolongado. La adición de ribavirina, que se dio a mediados de la década pasada, y más recientemente la introducción de interferón pegilado, han determinado un aumento sustancial de la eficacia del tratamiento en relación con la monoterapia con IFN. De hecho, la tasa de respuesta virológica sostenida que se logra con los tratamientos actuales es entre tres y cinco veces superior a la que se alcanzaba hace tan sólo unos años.

El interferón pegilado es una formulación farmacológica que se obtiene mediante la unión fisicoquímica de una molécula de interferón- α recombinante con una o varias moléculas de polietilenglicol. La conjugación de proteínas con polietilenglicol es un método bien conocido para retrasar su depuración, prolongar y mantener su actividad y, en consecuencia, mejorar su eficacia. En la actualidad se comercializan dos moléculas de interferón pegilado: el interferón pegilado α -2a (PEG-IFN α -2a), con un peso molecular de 40 kDa y el interferón pegilado α -2b (PEG-IFN α -2b), de 12 kDa.

El conocimiento de que la adición de ribavirina mejora sustancialmente la eficacia del interferón estándar, junto con los mejores resultados obtenidos con interferón pegilado, tanto α -2a como α -2b, administrado

en monoterapia, sugirió claramente la posibilidad de optimizar el tratamiento con la combinación de ambos. Hasta el momento se han publicado los resultados de dos amplios estudios diseñados para analizar la eficacia y la seguridad de esta nueva combinación en comparación con el tratamiento estándar.^{32,33} Hace poco se publicó un tercer estudio en el que se evaluaron cuatro esquemas de manejo con interferón pegilado α -2a y ribavirina que difieren en la dosificación de esta última y en la duración del esquema (cuadro 3).³⁴ Los resultados indican que el tratamiento combinado produce una mejor respuesta si se utiliza IFN pegilado. En una de las pruebas, la combinación con ribavirina fue más eficaz que la monoterapia con IFN pegilado.

Cuadro 3. Resultados de diferentes esquemas de tratamiento para la hepatitis por virus C

Autor, año	Tratamiento	Duración (semanas)	Números de casos	Respuesta virológica sostenida (%)		
				Global	Genotipo 1	Genotipos 2-3
Manns, et al. 2001	IFN- α_{2b} (3 MU, 3x semana) Ribavirina (1-1.2 g/día) IFN- α_{2b} PEG 12 kDa (1.5 μ g/kg/semana)	48	505	47	33	79
	Ribavirina (0.8 g/día) IFN- α_{2b} PEG 12 kDa (1.5 mcg/kg/semana/4 semanas) (0.5 mcg/kg/semana/44 semanas)	48	511	54	42	82
	Ribavirina (1-1.2 g/día)	48	514	47	34	80
Fried et al., 2001	IFN- α_{2b} (3 MU, 3 x semana) Ribavirina (1-1.2 g/día)	48	444	44	36	61
	IFN- α_{2a} PEG 40 kDa (180 mcg/semana) Placebo	48	224	29	21	45
	IFN- α_{2a} PEG 40 kDa (180 mcg/semana) Ribavirina (1-1.2 g/día)	48	453	56	46	76
	IFN- α_{2a} PEG 40 kDa (180 mcg/semana) Ribavirina (0.8 g/día)	24	217	54	29	78
Hadziyannis et al., 2004	IFN- α_{2a} PEG 40 kDa (180 mcg/semana) Ribavirina (1-1.2 g/día)	24	280	62	41	78
	IFN- α_{2a} PEG 40 kDa (180 mcg/semana) Ribavirina (0.8 g/día)	48	361	50	40	73
	IFN- α_{2a} PEG 40 kDa (180 mcg/semana) Ribavirina (1-1.2 g/día)	48	382	62	51	77
	IFN- α_{2a} PEG 40 kDa (180 mcg/semana) Ribavirina (0.8 g/día)	48	361	50	40	73
	IFN- α_{2a} PEG 40 kDa (180 mcg/semana) Ribavirina (1-1.2 g/día)	48	382	62	51	77

MU: millones de unidades.

IFN: interferón.

PEG: pegilado.

En estos estudios también se percibe la influencia que tiene el genotipo viral en la respuesta al tratamiento. Como ya se había observado, los genotipos 2 y 3 son mucho más sensibles que los virus con genotipo 1. Casi 80% de los pacientes infectados con el virus de genotipo 2 y 3 y más de 40% de los infectados con el virus de genotipo 1 tuvieron una respuesta virológica sostenida. Asimismo, se demostró que la tasa de respuesta de los genotipos 2 y 3 no aumenta si el tratamiento se mantiene durante 48 semanas, tampoco si se utilizan dosis altas de ribavirina, mientras que en los pacientes infectados con el genotipo 1 ocurre lo contrario.³⁴ En otro estudio en el que se utilizó una combinación de ribavirina y PEG IFN α -2b durante 24 semanas, la tasa de respuesta fue igualmente elevada en pacientes infectados con el genotipo 3 y fue casi de 100% en los infectados por virus de genotipo 2.³⁵ Estos datos indican que la determinación del genotipo viral es imprescindible para decidir cuál es la duración óptima del tratamiento. Otros factores que pueden interferir con el manejo son el peso del paciente³² y el apego al tratamiento.³⁶

Efectos adversos del tratamiento

Los efectos indeseables del tratamiento de la hepatitis por virus C son muy frecuentes, diversos y de intensidad variable, por lo que la tolerancia al mismo también es muy distinta de un paciente a otro.³⁷ La mayoría de los enfermos tienen una tolerancia intermedia, con diversas molestias que, en mayor o menor grado, pueden interferir con sus actividades diarias (cuadro 4).

Muchos de los pacientes, sobre todo al principio, sufren síntomas parecidos a los de la gripe horas después de la administración del interferón, que se alivian con paracetamol. También son frecuentes la astenia, la dificultad para concentrarse, el insomnio y la depresión, que pueden ser intensos y obstaculizar el desarrollo de las actividades habituales. En algunas ocasiones, las alteraciones psicológicas requieren atención psiquiátrica. El apoyo psicológico y el estímulo al paciente para que cumpla adecuadamente con el tratamiento son, a menudo, factores importantes del éxito terapéutico.

El interferón puede ocasionar neutropenia y trombocitopenia, y la ribavirina provoca anemia por exceso

Cuadro 4. Efectos adversos del tratamiento de la infección por VHC

Atribuidos al interferón*

Frecuentes y generalmente leves

Seudogripales: fiebre, cefalea, escalofríos, artralgias, dolor muscular.

Generales: astenia, anorexia, adelgazamiento, impotencia.

Neuropsiquiátricos: apatía, dificultad de concentración, irritabilidad, mal humor, insomnio, depresión leve.

Digestivos: anorexia, náuseas, diarrea.

Cutáneos: exantema, pérdida de cabello, eritema local.

De laboratorio: granulocitopenia, trombocitopenia, aumento de triglicéridos.

Más graves pero menos frecuentes o raros

Neuropsiquiátricos: depresión mayor, intento de suicidio, suicidio, psicosis, delirio, confusión, ataxia, convulsiones, alteraciones extrapiramidales.

Inmunológicos: tiroiditis (hipo o hipertiroidismo), exacerbación de una enfermedad autoinmunitaria, psoriasis, sarcoidosis, fibrosis intersticial pulmonar, diabetes.

Miscelánea: retinopatía, aplasia medular, impotencia, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus.

Atribuidos a la ribavirina

Anemia hemolítica, tos seca, intolerancia digestiva, hiperuricemia.

Teratogenicidad potencial.

* Son similares si se utiliza interferón pegilado, con excepción de un mayor grado de neutropenia y plaquetopenia y de reacciones cutáneas.

de hemólisis, lo que hace necesario la vigilancia regular de la biometría hemática y el ajuste continuo de las dosis de medicamentos. Las alteraciones de la función tiroidea son relativamente frecuentes en forma de hipertiroidismo o, más comúnmente, como hipotiroidismo; estos trastornos pueden ser permanentes y su detección puede obligar a considerar la interrupción del tratamiento. Otro efecto secundario habitual y de base poco conocida es la tos seca, irritativa y por lo general leve, que experimentan los pacientes tratados con ribavirina; asimismo, este fármaco tiene efecto teratogénico, lo que aunado al desconocimiento de sus efectos sobre la espermatogénesis, hace que se aconseje el uso de métodos anticonceptivos eficaces durante y seis meses después del tratamiento.

Un efecto adverso importante, no comunicado hasta el momento, durante el manejo de pacientes mono infectados con el VHC es la aparición de acidosis láctica, pancreatitis o ambas.^{38,39} Su incidencia es baja,

pero causa altas cifras de mortalidad, al parecer en pacientes que toman concomitantemente didanosina.

Los efectos adversos graves, como la depresión con tentativa de suicidio, los brotes psicóticos o el desencadenamiento de alguna enfermedad autoinmunitaria latente, como la diabetes mellitus son, afortunadamente, excepcionales.

Seguimiento y tolerancia

El manejo del paciente con hepatitis crónica C que recibe tratamiento con interferón y ribavirina es relativamente complejo. Es indispensable controlarlo de cerca, además de instruirlo acerca de cómo utilizar los fármacos e informarlo de sus posibles efectos, ya que es frecuente que no refiera ningún síntoma antes de iniciar el tratamiento y los sufra una vez que comience la dosificación.

El paciente deberá ser evaluado al principio del tratamiento, cada dos semanas durante el primer mes y, de ser posible, mensualmente hasta finalizarlo. En las visitas de seguimiento es importante la anamnesis dirigida hacia la aparición de efectos adversos, así como la realización de exámenes completos para descartar problemas hematológicos o bioquímicos.

La disponibilidad de métodos serológicos para investigar y cuantificar la existencia de ARN-VHC en el suero ha permitido estudiar la relación entre la respuesta virológica inicial y el resultado final del tratamiento. En varios estudios en los que se utilizó monoterapia con interferón convencional se demostró que la rapidez de la respuesta virológica estaba en relación directa con el resultado final del tratamiento. Se sabe que la ausencia de respuesta tras 24 semanas de administración combinada de IFN y ribavirina tiene un valor predictivo negativo del 100% en relación con la respuesta sostenida;⁴⁰ por lo tanto, se debe considerar la interrupción de la terapia si el paciente continúa con viremia VHC positiva después de seis meses. El estudio de Freid et al.³³ mostró que al usar interferón pegilado α -2a más ribavirina la respuesta virológica a las 12 semanas es altamente predictiva de la respuesta virológica final (65%) y está relacionada con el cumplimiento terapéutico. Otro estudio en el que se analiza específicamente el descenso de la concentración de ARN-VHC en el suero en distintos momentos del tratamiento, ha confirmado que una caída menor de dos

logaritmos tras 12 semanas tiene un valor predictivo negativo para la respuesta sostenida del 100%.⁴¹ Esta información es útil para decidir de manera oportuna respecto a la continuación del tratamiento, pero es prudente considerar otras circunstancias individuales, como la tolerancia o el beneficio que pueden esperar los pacientes sin respuesta virológica inicial, en particular los que tienen fibrosis avanzada o cirrosis.

Otros aspectos del tratamiento

Tratamiento para los pacientes con coinfección por VHB/VIH

Al ser éste un aspecto muy importante y que sobrepasa la finalidad de esta revisión, se muestran los resultados de diferentes esquemas de tratamiento según el genoma viral (cuadro 5).

Retratamiento

Es un problema mayor decidir qué hacer con los pacientes que no responden al manejo inicial. La administración de interferón pegilado sólo está autorizada en pacientes vírgenes de tratamiento, por lo tanto, no hay terapia permitida para el retratamiento de los no respondedores. En la actualidad, hay dos estudios tanto para retratamiento como para valorar el uso de interferón por tiempo prolongado: el primero HALT-C (Hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis),⁴² que utilizó PEG IFN α -2a en combinación con ribavirina, mostró una disminución del virus C en 18% de los pacientes. En el segundo, un estudio prolongado que investigó la potencia del retratamiento y el subsecuente mantenimiento de interferón por largo tiempo EPIC-3⁴³ (Evaluation of PEG-INTRON in control of hepatitis C cirrhosis), utilizó PEG-IFN α -2b más ribavirina con buenos resultados en 21% de los pacientes en retratamiento. Como se aprecia, el retratamiento es exitoso sólo en una minoría de pacientes, de tal manera que la decisión de volver a tratar debe valorarse contra los riesgos y los beneficios, sin olvidar considerar las características individuales de los pacientes.

En la mencionada reunión europea del año 2005 se difundieron algunos trabajos sobre el uso de otros medicamentos y variantes terapéuticas, como la valopicitabina (NM283),^{44,45} la viramidina⁴⁶ y vacunas de diferentes componentes,⁴⁷⁻⁴⁹ aunque aún se encuentran en fases 2 y 3.

Cuadro 5. Respuesta al tratamiento contra la infección por VHC en pacientes con coinfección por VIH⁵²

Autor, año	Tratamiento	Duración (semanas)	Número de casos	Respuesta virológica sostenida (%)		
				Global	Genotipos 1-4	Genotipos 2-3
Perrone, et al. 2004 (<i>estudio Ribavir</i>)	IFN- α_{2b} (3 MU, 3x semana)	48	207	18	NA	NA
	Ribavirina (0.8 g/día)					
	IFN- α_{2b} PEG 12 kDa (1.5 mcg/kg/semana)					
Laguno, et al. 2004	Ribavirina (0.8 g/día)	48	205	26	NA	NA
	IFN- α_{2b} (3 MU, 3 x semana)	24*	43	21	7	47
	Ribavirina (0.8-1.2 g/día)	48				
IFN- α_{2b} PEG 12 kDa (100-150 mcg/semana)	24*					
Chung, et al. 2004 (ACTG A5071)	Ribavirina (0.8-1.2 g/día)	48	52	44	38	53
	IFN- α_{2a} (6 MU 3 x semana, 12 semanas y 3 MU 3 x semana, 36 semanas)	48	67	12	6	33
	Ribavirina (1-1.2 g/día)					
IFN- α_{2a} PEG 40 kDa (180 mcg/semana)						
Torriani, et al. 2004 (<i>estudio Apricot</i>)	Ribavirina (0.6-1 g/día)	48	66	27	14	73
	IFN- α_{2a} (3 MU, 3 x semana)	48	289	12	7	20
	Ribavirina (0.8 g/día)					
IFN- α_{2a} PEG 40 kDa (180 mcg/semana)						
	Ribavirina (0.8 g/día)	48	290	40	29	62
	IFN- α_{2a} PEG 40 kDa (180 mcg/semana)	48	289	20	14	36
	Placebo					

* 24 semanas de tratamiento si: genotipo 2 ó 3 y ARN-VHC basal inferior a 800,000 U/mL.
MU: millones de unidades; NA: no aplicable.

Conclusiones

Las indicaciones de tratamiento no están perfectamente delimitadas y todavía son objeto de debate en foros nacionales e internacionales. La conferencia de consenso promovida por la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) propuso desde 1999 que todos los pacientes con hepatitis causada por el virus C con aminotransferasas elevadas deben ser tratados, en particular si tienen fibrosis hepática y no hay contraindicaciones mayores. En términos parecidos se pronunció la conferencia de consenso promovida por los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos (junio 2002) que planteó que, aunque todos los pacientes son aptos, el tratamiento se recomienda a los sujetos que están en mayor riesgo de llegar a padecer cirrosis.

A pesar de que los criterios de curación se basan en la desaparición del ARN-HVC en el suero, aún no

se ha logrado definir la importancia de los pacientes en los que se ha recuperado ARN-HVC de las células sanguíneas o de biopsia hepática en pequeñas cantidades después de haber sido declarados "curados", la llamada "hepatitis oculta"⁵⁰

Por último, quedan algunos puntos por definir sobre la eficacia, la seguridad y las pautas de tratamiento más efectivas, determinar el beneficio de la terapia prolongada, sobre todo en los sujetos que no responden o sufren recaídas, y analizar la dosis y los tiempos de utilización para cada grupo de pacientes.

REFERENCIAS

1. Lok A, McMahon B. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001;34:1225-41.
2. Mommeja Marin H, Mondou E, Blum MR, Rousseau F. Serum HBV-DNA as a marker of efficacy during therapy for chronic HBV infection: analysis and review of the literature. *Hepatology* 2003;37:1309-19.

3. Chu C, Hussain M, Lok A. Quantitative serum HBV-DNA levels during different stages of chronic hepatitis B infection. *Hepatology* 2002;36:1408-15.
4. Keeffe E, Dieterich D, Han S, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:87-106.
5. Hasan F, Owaid S, Ali M, et al. Lamivudine monotherapy for severe acute hepatitis B. *J Hepatol* 2005;42(suppl 2):A493.
6. Liaw Y, Leung N, Chang T, et al. Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2000;119:172-80.
7. Leung N, Lai C, Chang T, et al. Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rates: results after 3 years of therapy. *Hepatology* 2001;33:1527-32.
8. Chang T, Hadziyannis S, Cianciara J, Rizzeto M, Schiff G, Pastore G, et al. Sustained viral load and ALT reduction following 48 weeks of entecavir treatment in subjects with chronic hepatitis B who have failed lamivudine [abstract 550]. *Hepatology* 2002;36:300A.
9. Marcellin P, Chang T, Lim S, et al. Increasing serologic, virologic, and biochemical response over time to adefovir dipivoxil (ADV) 10 mg in HBeAg+ chronic hepatitis B patients. *J Hepatol* 2005;42(suppl 2):A73.
10. Shouval D, Senturk H, Gish RG, et al. Entecavir (ETV) demonstrates consistent responses throughout baseline demographic subgroups for the treatment of nucleoside-naïve, HBeAg+ and HBeAg- patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2005;42(suppl 2):A529.
11. Manns MP, Raptopoulos-Gigi M, Sollano J, et al. Entecavir is well tolerated for the treatment of nucleoside-naïve and lamivudine-refractory chronic hepatitis B: phase II/III safety results. *J Hepatol* 2005;42(suppl 2):A511.
12. Dienstag JL, Wei LJ, Xu D, et al. Entecavir (ETV) is superior to lamivudine and adefovir in trials of HBeAg-negative chronic hepatitis B infection: a cross-sectional study analysis with published results. *J Hepatol* 2005;42(suppl 2):A481.
13. Cooksley W, Piratvisuth T, Lee S, et al. Peginterferon alfa 2a (4OKD): and advance in the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2003;10:298-305.
14. Brunetto M, Oliveri F, Colombatto P, Coco B, Ciccorossi P, Bonino F. Treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B with interferon or pegylated interferon. *J Hepatol* 2003;39(Suppl):164-7.
15. Tatulli I, Francavilla R, Rizzo G, et al. Lamivudine and alpha-interferon in combination long-term for precore mutant chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2001;35:805-10.
16. Schiff E, Karayalcin S, Dienstag J, et al. Lamivudine and 24 weeks of lamivudine/interferon combination therapy for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B in interferon non-responders. *J Hepatol* 2003;38:818-26.
17. Barbaro G, Zechini F, Pellicelli A, et al. Long-term efficacy of interferon alpha-2b and lamivudine combination compared to lamivudine monotherapy in patients with chronic hepatitis B. An Italian multicenter randomized trial. *J Hepatol* 2001;35:406-11.
18. Sung J, Chan H, Hui A, Wong V, Liew C, Chim A, et al. Combination of peginterferon alfa-2b and lamivudine is superior to lamivudine alone in the treatment of chronic hepatitis B [abstract 410]. *Gastroenterology* 2004;126(Suppl 2):A-682.
19. Peters M, Hann H, Martin P, et al. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2004;126:91-101.
20. Locarnini S, Qi X, Arterburn S, et al. Incidence and predictors of emergence of adefovir resistant HBV during four years of adefovir dipivoxil (ADV) therapy for patients with chronic hepatitis B (CHB). *J Hepatol* 2005;42(suppl 2):A36.
21. Schiff E, Lai CL, Neuhaus P, et al. Adefovir dipivoxil provides significant clinical benefit, reduces MELD score, and prevents transplantation in chronic hepatitis B patients wait-listed for liver transplantation (OLT) with lamivudine-resistance. *J Hepatol* 2005;42(suppl 2):A7.
22. Lim SG, Lai CL, Myers M, et al. Final results of a phase I/II dose escalation trial of valtorcitabine in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2005;42(suppl 2):185-6:A34.
23. Qi X, Delaney W, Ray AS, et al. *In vitro* characterization of anti-HBV efficacy and intracellular metabolism of tenofovir. *J Hepatol* 2005;42(suppl 2):185-6:A75.
24. Kanwal F, Spiegel B, Dulai G, Martin P, Bralnek T, et al. Adefovir savage therapy is cost-effective in chronic hepatitis B [abstract 6]. *Gastroenterology* 2004;126(Suppl 2):A-661.
25. Brook M, Gilson R, Wilkins E. British HIV Association. BHIVA guidelines: co-infection with HIV and chronic hepatitis B virus. *HIV Med* 2003;4(Suppl 1):142-51.
26. Soriano V, Miró J, García-Samaniego J, et al. Consensus conference on chronic viral hepatitis and HIV infection: updated Spanish recommendations. *J Viral Hepat* 2004;11:2-17.
27. The EASL Jury. EASL International Consensus Statement Conference on Hepatitis B. *J Hepatol* 2003;38:533-40.
28. Vento S, Garofano T, Renzini C, Caineli F, et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;338:286-90.
29. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C: 2002. *Hepatology* 2002;36:S3-S20.
30. [No authors listed.] [Treatment of hepatitis C. Paris 27-28 February 2002]. *Ann Med Interne (Paris)* 2002;153:467-77.
31. Fleig WE, Krummenerl P, Lesske J, et al. Diagnosis, progression and therapy of hepatitis C virus infection as well as viral infection in children and adolescents-results of an evidenced based consensus conference of the German Society for Alimentary Metabolic Disorders and in cooperation with the Hepatitis Competence Network. *Z Gastroenterol* 2004;42:703-4.
32. Manns MP, McHutchson JG, Gordon S, Rustgi VK, Shiffman M, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared to interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001;358:958-65.
33. Fried MW, Shiffman M, Reddy RK, Smith C, Marinos G, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
34. Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR, Balan V, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. A randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-55.
35. Zuezem S, Hultcrantz R, Bourliere M, Goeser T, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. *J Hepatol* 2004;40:993-9.

36. McHutchison J, Manns M, Harvey J, Albrecht JK. Adherence to therapy enhances sustained response in chronic hepatitis C patients receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin. *J Hepatol* 2001;34(Suppl 1):2-3.
37. Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management *Hepatology* 2002;36:S237-S44.
38. Lafeuillade A, Hittinger G, Chadapaud S. Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV coinfection. *Lancet* 2001;357:280-1.
39. Salmon-Céron D, Chauvelot-Moachon L, Abad S, Silbermann B, Sogni P. Mitochondrial toxic effects and ribavirin. *Lancet* 2001;357:1803-4.
40. Poynard T, Mc Hutchinson J, Goodman Z, Ling MH, Albrecht J. Is an "A la carte" combination interferon alfa-2b plus ribavirin regimen possible for de first line treatment in patients with chronic hepatitis C? *Hepatology* 2000;31:211-8.
41. Davis GL, Wong JB, Mc Hutchinson JG, Manns MP, Harvey J, Albrecht J. Early virological response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirina in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:645-52.
42. Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KI, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology* 2004;126:1015-23.
43. Poynard T, Schiff E, Terg R, et al. Sustained virologic response (SVR) in the EPIC3 trial: week twelve virology predicts SVR in previous interferon/ribavirin treatment failures receiving peg-intron/rebetol (PR) weight-based dosing (WBD). *J Hepatol* 2005;42(suppl 2):A96.
44. Hinrichsen H, Benhamou Y, Wedemeyer H, et al. Short-term antiviral efficacy of BILN 2061, a hepatitis C virus serine protease inhibitor, in hepatitis C genotype 1 patients. *Gastroenterology* 2004;127:1347-55.
45. Afdhal NH, Rodríguez-Torres M, Lawitz E, et al. Enhanced antiviral efficacy for valopicitabine (NM283) plus peginterferon in hepatitis C patients with genotype-1 infection: results of a phase IIa multicenter trial. *J Hepatol* 2005;42(suppl 2):A93.
46. Gish R, Nelson DR, Arora S, et al. Virologic response and safety outcomes in therapy-naïve patients treated for chronic hepatitis C with viremagine in combination with pegylated interferon alfa-2a. *J Hepatol* 2005;42(suppl 2):A91.
47. Nevens F, Roskams T, Van Vlierberghe H, et al. A pilot study of therapeutic vaccination with envelope protein E1 in 35 patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:1289-96.
48. Horsmans Y, Brenard R, Staerkel P, et al. Tolerability and immunogenicity of HCV E1 therapeutic vaccination in patients with chronic hepatitis C on interferon plus ribavirin. *J Hepatol* 2005;42(suppl 2):A568.
49. Wedemeyer H, Berg T, Manns MP, et al. Induction of the TH1/TC1 type immunity in chronic hepatitis C non-responder patients with the therapeutic peptide vaccine IC41. *J Hepatol* 2005;42(suppl 2):A19.
50. Feld JJ, Liang TJ. HCV persistence: cure is still a four-letter word. *Hepatology* 2005;41:23-25.
51. Nuñez M, García-Samaniego J, Soriano V. Avances en el diagnóstico y tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004;22(9):539-49.
52. Laguno M, Sánchez-Tapias JM, Murillas J, Forns X, et al. Avances en el diagnóstico y tratamiento de la infección por el VHC en pacientes con y sin infección por el VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23(1):32-40.