

Tratamiento de la Hepatitis B y C. Actualización

Jaime Holguín, M.D., Universidad del Valle, Colombia

HEPATITIS B.

El virus de la hepatitis B (VHB) afecta a 300 millones de personas en todo el mundo, aproximadamente un 5 % de la población mundial. La infección crónica por el VHB puede ocasionar cirrosis, insuficiencia hepática y carcinoma hepatocelular.

El objetivo del tratamiento es la erradicación del virus antes de que éste genere daños irreversibles en el tejido hepático. El interferon alfa (INF alfa) fue el primer tratamiento aprobado pero su costo elevado y los efectos adversos son incómodos para el paciente. Nuevos agentes antivirales y terapias inmunomoduladoras han sido evaluados en los últimos cinco años; de ellos Lamivudine (Epivir ó 3TC) ha sido recientemente aprobado para el tratamiento de la infección crónica por el VHB.

- **Indicaciones para uso de Interferon.**

Todo paciente con infección crónica por el VHB, con marcadores de replicación viral activa, aminotransferasas elevadas y hallazgos histológicos de hepatitis crónica en la biopsia hepática, es candidato para terapia con Interferon. Los pacientes con aminotransferasas normales o casi normales tienen muy bajo chance de respuesta y por ello la mayoría de los autores no recomiendan su tratamiento. Cuando las complicaciones tardías propias de la infección por el VHB aparecen, tales como cirrosis, ascitis, sangrado variceal, encefalopatía y carcinoma hepatocelular, el impacto de la terapia con INF es muy limitado, se asocia con efectos adversos serios para el enfermo y el riesgo de descompensación hepática es muy elevado. En estas circunstancias la terapia no está indicada, excepto en condiciones especiales relacionadas con transplante hepático y bajo vigilancia especializada.

Determinantes de Respuesta al Interferon.

Son buenos candidatos para terapia con INF aquellos pacientes con bajos niveles circulantes de DNA viral (menor de 200 pg/ml) y niveles elevados de ALT (alanino- aminotransferasa), mayor de 100 UI/ml.

Los pacientes con menor tiempo de infección tienden a responder mejor que aquellos que cursan con infección de muchos años de evolución; de igual manera la respuesta es mejor cuando se tratan individuos que adquirieron la infección en la edad adulta que aquellos que se infectaron en los primeros años de vida. Los pacientes inmunosuprimidos responden muy poco. Las infecciones causadas por las formas mutantes precoces del VHB, responden muy poco al INF.

Los pacientes en terapia con INF que presentan un "rebote" de ALT durante el segundo o tercer mes de tratamiento tienen una mayor probabilidad de respuesta al tratamiento. Los mecanismos que explican dicho "flare" de ALT no son bien conocidos pero probablemente representan una reacción inmunológica al virus.

Los estudios más recientes de terapia con INF muestran una respuesta virológica sostenida entre el 20 y 30 %. La dosis usual es de 5 millones de unidades diarias o 10 millones de unidades tres veces por semana. En un 10 % de los pacientes tratados, los marcadores de replicación virales incluyendo el HBeAg desaparecen durante la terapia. Las tasas de recaída después de la terapia oscilan entre un 5 y 10 %.

- **Análogos de Nucleósidos.**

Dos análogos de nucleósidos administrados por vía oral, Lamivudine y Fanciclovir, inhiben la actividad de la transcriptasa reversa e inhiben la replicación del VHB con pocos efectos colaterales.

Lamivudine a dosis de 100 mgrs/día durante 12 meses reduce los niveles de DNA viral en un 90 %, se asocia a seroconversión del HbeAg en un 16 % y muestra mejoría histológica en el 56 % de los pacientes. La reaparición del DNA viral durante el tratamiento ocurre en un 14 % después de 12 meses de terapia. Esto se acompaña de mutaciones en el locus YMDD del dominio C de la polimerasa, y dichas mutaciones son menos sensibles a la terapia con Lamivudine. La frecuencia con que aparecen estas mutaciones se incrementa con la duración de la terapia.

Fanciclovir a dosis de 500 mgrs tres veces por día produce supresión de la replicación viral y normalización de los niveles de ALT. Los resultados de estudios más recientes han sido desalentadores.

Otros Análogos Nucleósidos. Otros agentes como Entecavir, FTC, Adefovir Dipivoxil son activos contra las formas mutantes YMDD que aparecen durante la monoterapia con Lamivudine. La terapia combinada empleando estos nuevos agentes ha mostrado resultados alentadores, pero se necesitan estudios más grandes para recomendar su uso como terapia inicial.

- **Terapia Inmunomoduladora.**

Los pacientes que se recuperan satisfactoriamente de una infección por el VHB presentan una respuesta fuerte de linfocitos T y B contra múltiples epítopes del VHB; por el contrario, aquellos enfermos crónicos desarrollan una débil respuesta de este tipo. En ese sentido, varias estrategias inmunomoduladoras dirigidas a estimular la respuesta del huésped contra el VHB han sido evaluadas en los últimos años. Los resultados, hasta ahora obtenidos son alentadores no como terapia inicial y única sino como parte de terapias combinadas.

En general se recomienda la terapia con INF a pacientes con alta probabilidad de respuesta: No cirróticos, Ag e positivo, infectados en edad adulta, con ALT elevadas y bajo nivel de DNA. Si los pacientes que inician con esta terapia no seroconvierten a Anti-e, se puede intentar en ellos la terapia con Lamivudine.

Lamivudine se debe dejar como primera opción para aquellos pacientes que no reúnen características para comenzar con INF, particularmente los infectados con formas mutantes precoces, o quienes adquirieron la infección al nacimiento.

HEPATITIS C. Tratamiento

Se estima que 150 millones de personas en el mundo están infectadas con el virus de la hepatitis C. De ellas, aproximadamente un 20% desarrollarán cirrosis. La terapia inicial con INF como monoterapia producía una respuesta virológica sostenida del 15% y, cuando se adicionó la Ribavirina, se acercó al 40%.

Ahora con la terapia combinada, y empleando INF pegilado, la respuesta es cercana al 60%.

Los pacientes infectados con el genotipo 1 deben recibir tratamiento por 48 semanas mientras que aquellos infectados por genotipos 2 y 3 requieren terapia combinada por 24 semanas. Esto plantea que idealmente deberíamos establecer el genotipo al momento de iniciar la terapia en cada paciente.

Los predictores de respuesta a la terapia con INF más Ribavirina son: Sexo femenino, edad menor de 40 años, carga viral de RNA menor de 2 millones de copias/ml, daño histológico leve ó moderado, genotipo 2, 3. Los niveles de ALT no se correlacionan con la posibilidad de respuesta al tratamiento.

Los interferones pegilados, son interferones de larga acción, en los cuales una o dos moléculas de polietilene glicol se han pegado a la molécula original del INF, lo cual les confiere una vida media larga y permite su aplicación una vez por semana.

Varios estudios han evaluado la respuesta virológica sostenida del Peg interferon más la Ribavirina en pacientes que no han recibido tratamiento previamente o pacientes que no han respondido a las terapias con INF aplicado tres veces por semana; los resultados muestran una mayor tasa de respuesta en el grupo tratado con INF pegilado.

Nuevas terapias para la infección por el virus de la hepatitis C aparecen en el horizonte: Ribozimas sintéticas que se unen a áreas conservadas de la región 5' del genoma viral, rompen la cadena del RNA en secuencias específicas. Inhibidores de proteasas también han mostrado resultados atractivos en estudios preliminares.

Es posible que un futuro cercano la terapia antiviral para el virus C incluya más de dos medicamentos tal como sucede con la terapia antirretroviral.