

## **TRATAMIENTO DE LA S HEPATITIS VIRALES**

Maria Buti.

Servicio de Hepatología- Medicina Interna

Hospital General Universitario Valle de Hebrón.

Barcelona.

Dirección. Dra Maria Buti

Servicio de Hepatología

Hospital General Universitario Valle Hebron

Paseo Valle Hebron 117.

Barcelona 08035

e-mail:mbuti@vhebron.net

## **HEPATITIS CRÓNICA B**

La hepatitis B es una enfermedad prevenible y tratable y en el momento actual disponemos de nuevos fármacos como los análogos de los nucleósidos y de los nucleótidos de administración oral que han revolucionado el tratamiento de esta enfermedad.

Existe unanimidad en tratar a los pacientes con hepatitis crónica B con valores de transaminasas elevadas y replicación viral activa. La población de sujetos infectados por VHB no es homogénea y pueden identificarse dos grupos diferentes: los pacientes con antígeno “e” de la hepatitis (HBeAg) positivo y los pacientes con HBeAg negativo ó con anticuerpos frente al antígeno “e” (anti-HBe). El objetivo del tratamiento de la hepatitis crónica B es erradicar la infección por VHB. Sin embargo, este objetivo es difícilmente alcanzable y en la practica clínica, el principal objetivo es suprimir la replicación viral a niveles indetectables ó lo más bajos posibles durante periodos prolongados de tiempo. La supresión de la replicación viral se acompaña de mejoría de la inflamación y la fibrosis hepática y evita la progresión de la enfermedad.

En la actualidad existen tres fármacos aprobados para la hepatitis crónica B, los interferones, la lamivudina y el adefovir divipoxil con unas características distintas.

### **PACIENTES HBeAg POSITIVO CON REPLICACION VIRAL Y TRANSAMINASAS ELEVADAS**

Durante años, los interferones han sido el único tratamiento para la hepatitis crónica B. Estas sustancias poseen una marcada actividad inmunomoduladora y efectos antivirales. Los meta-análisis con interferones en pacientes con hepatitis crónica HBeAg positiva demostraron que eran capaces de producir la negativización del HBeAg en el 30% de los casos tratados mientras que espontáneamente solo ocurre en el 10% casos. La perdida del HBeAg se acompañaba de la eliminación del HBsAg en el 5% de los casos durante el primer año.

La lamivudina fue el primer antiviral de administración oral aprobado para el tratamiento de la hepatitis B y ha tenido una amplia aceptación. Los estudios con lamivudina (100 mg al día) en pacientes HBeAg positivos demostraron una tasa de seroconversión a anti-

HBe del 16-18% comparado con el 6% del grupo control. La respuesta virológica se asoció a una mejoría de la actividad necro-inflamatoria y de la fibrosis hepática, a una reducción de la progresión a cirrosis, y a la normalización de los valores de las transaminasas. El perfil de seguridad de la lamivudina es excelente, similar al placebo y ello permite su uso en pacientes con enfermedad hepática avanzada y en cirrosis descompensada. El principal inconveniente de este fármaco es el desarrollo de variantes del VHB resistentes a la lamivudina.. Al año del tratamiento, se observan en el 14-32% de los pacientes y se incrementan hasta más del 50% de los pacientes a los 3 años. La emergencia de estas cepas se acompaña de un incremento en los valores de transaminasas y de la reaparición del ADN de VHB.

El adefovir dipivoxil, la prodroga del adefovir, es un análogo de los nucleótidos de administración oral que ha sido aprobado recientemente para el tratamiento de la hepatitis crónica B. Actúa inhibiendo la transcriptasa inversa del VHB, la DNA polimerasa del VHB y se incorpora al mismo interrumpiendo la formación de la cadena del DNA. En los pacientes HBeAg positivo, la administración de 10 mg de adefovir durante un año consigue disminuir el índice de actividad inflamatoria hepática en el 53% de los casos, la pérdida del HBeAg en el 24% de los casos y la seroconversión a anti-HBe en el 12% de los casos. Las posibilidades de desarrollar resistencias al adefovir son inferiores a la lamivudina, se han detectado en el 2% de los pacientes tratados con adefovir durante 2 años. Las variantes resistentes al adefovir (mutaciones N236T) son sensibles a la lamivudina. La experiencia con adefovir es todavía limitada, la mayoría de los tratamientos se han realizado a 2 años y la durabilidad de la respuesta una vez finalizado el tratamiento no está todavía bien documentada aunque probablemente sea similar a la observada con lamivudina

#### **PACIENTES ANTI-HBe POSITIVOS CON REPLICACIÓN VIRAL Y TRANSAMINASAS ELEVADAS**

En los pacientes anti-HBe positivos, la experiencia terapéutica es inferior. Existen menos estudios y con menor número de pacientes. Además en este grupo de pacientes la valoración de la respuesta al tratamiento es más difícil, debe hacerse mediante determinaciones de DNA-VHB y las técnicas que miden los niveles de viremia no están bien estandarizadas.

En la hepatitis crónica anti-HBe positivo, los interferones proporcionan una buena respuesta durante el tratamiento del 60% sin embargo la respuesta mantenida, una vez finalizado el tratamiento, es más baja, del 20%.

En los pacientes anti-HBe positivo, la experiencia con lamivudina es amplia. La respuesta al tratamiento es buena, alrededor del 65% de los pacientes tratados con lamivudina durante un año negativizan el DNA -VHB y normalizan los valores de transaminasas. Sin embargo, al interrumpir el tratamiento, la respuesta únicamente se mantiene en el 12-14% de los casos por lo que en estos pacientes se recomienda prolongar el tratamiento. La prolongación del tratamiento es segura, no se asocia a efectos adversos, la tolerancia es excelente sin embargo el desarrollo de resistencias a la lamivudina es la mayor limitación en el tratamiento de los sujetos anti-HBe positivo.

El adefovir en los pacientes anti-HBe positivo produce en el 72% de los pacientes tratados normalización de las transaminasas y negativización del AN VHB. Los resultados preliminares de la prolongación del tratamiento con adefovir a dos años en pacientes anti HBe positivos son muy esperanzadores. La tasa de respuesta continua siendo muy elevada del 65%, la tolerancia es excelente y no se han descrito nuevos efectos adversos por lo que de confirmarse estos resultados el tratamiento con adefovir sería la mejor opción terapéutica para estos pacientes. En conclusión, en la actualidad existen tres fármacos aprobados como monoterapia para el tratamiento de la hepatitis crónica B y varios en fase de investigación. La elección entre los distintos fármacos en ocasiones no es fácil lo que obliga a individualizar el tratamiento en cada paciente teniendo en cuenta las ventajas e inconvenientes de cada uno de estos fármacos.

### **HEPATITIS C**

La hepatitis C es la causa más frecuente de hepatitis crónica en nuestro medio. Se calcula que aproximadamente 5 millones de personas están infectadas en la Unión Europea. De ellas, aproximadamente un 70% presentan una hepatitis crónica y un 15 y un 20% una cirrosis hepática. La hepatitis crónica C es, de forma característica, una enfermedad con escasa expresividad clínica, solo en estadios avanzados pueden presentarse las manifestaciones propias de la enfermedad en forma de descompensación de la cirrosis ó hepatocarcinoma.

El tratamiento de la hepatitis crónica C va dirigido a erradicar la infección vírica y por lo tanto a mejorar las lesiones hepáticas y a evitar la progresión de la enfermedad.

El tratamiento actual de la hepatitis crónica C es la combinación de interferón pegilado y ribavirina.

Existen dos tipos de Peg-interferón alfa: el Peg-interferón alfa 2a y el alfa 2b. Los dos poseen propiedades físico-químicas diferentes. En ambos casos, la molécula original de interferón recombinante ha sido pegilada y el resultado ha sido la obtención de un producto que puede administrarse una vez por semana. La dosis es distinta según el tipo de interferon pegilado. El interferon alfa-2b se administra según el peso corporal siendo la dosis recomendada de 1.5 mcg/kg de peso por semana mientras que la dosis de interferon pegilado alfa2a es fija, de 180 mcg por semana. La ribavirina se administra por vía oral, dependiendo del peso corporal (1000 mg para sujetos < 75 Kg y 1200 mg para sujetos de > /= 75 Kg . La duración del tratamiento depende de una serie de factores predictivos de respuesta siendo el más importante el genotipo viral. A los pacientes infectados por genotipo 1 se recomienda tratarlos durante 48 semanas mientras que aquellos infectados por genotipo 2-3 durante 24 semanas (tabla 3). Los pacientes infectados por otros genotipos, genotipo 4, 5, 6 o no tipificables no existe todavía suficiente información, por lo que se recomienda tratarlos durante 48 semanas como si estuvieran infectados por genotipo 1

Durante el tratamiento, los factores predictivos de respuesta son la negativización precoz ó la caída rápida de las concentraciones del RNA-VHC y la adherencia ó cumplimiento del tratamiento. La mayoría de los pacientes que consiguen una respuesta sostenida al tratamiento combinado normalizan las transaminasas y negativizan el RNA-VHC durante las primeras 24 semanas. Más recientemente se ha comprobado que la caída en las concentraciones de RNA-VHC de más de 2 logaritmos durante las primeras 12 semanas de tratamiento es un factor predictivo de respuesta virológica sostenida, especialmente para los pacientes más difíciles de tratar, los infectados por genotipo 1. El valor predictivo negativo de esta determinación es del 100%, es decir aquellos pacientes que no alcancen una caída en las concentraciones del RNA-VHC superiores a 2 logaritmos durante las 12 primeras semanas del

tratamiento difícilmente van a presentar una respuesta virológica sostenida. Por ello se recomienda a estos pacientes suspender el tratamiento.

En la actualidad se están ensayándose nuevos fármacos como los inhibidores de las proteasas y helicasas, inhibidores de la RNA polimerasa y riboenzimas que en un futuro podrían mejorar los resultados terapéuticos.

## **REFERENCIAS**

Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: summary of a workshop. *Gastroenterology* 2001;120:1828-1853.

Anonymous. National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel Statement. Management of Hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36S:1-3.

Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001;358:958-965.

Fried MW, Shiffman ML, Reddy R, Smith C, Marinos G, Gonçalves FL Jr, Häussinger D, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-982.

McHutchison JG, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay KL, Trepo C, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained virologic response in genotype 1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;123:1061-1069.