

## Criterios de respuesta

Daniel Berbara, Rogelio Isla, Estela Manero

*Acta Gastroenterol Latinoam 2005; 35; Supl N° 1:*

Para evaluar el resultado de los diferentes esquemas terapéuticos se debe definir y normatizar los criterios de respuesta al tratamiento de la hepatitis crónica C (CHC). El Consenso Argentino Hepatitis C, realizado en el año 2000, definió los criterios de respuesta al tratamiento para el uso de Interferón estándar (IFN) asociado o no a Ribavirina (RBV).<sup>1</sup>

Con la utilización en los últimos años de los tratamientos combinados con los nuevos IFNs Pegilados (PEG IFN) con RBV no se han modificado esos criterios de respuesta,<sup>2,3</sup> incorporándose el criterio de respuesta temprana.<sup>4</sup>

**Respuesta virológica:** se define como la no detección del HCV RNA del virus C en suero por un método cualitativo, con un límite de detección inferior de 50 UI/ ml.<sup>5</sup>

**Respuesta al final del tratamiento:** es la no detección del HCV RNA por un método cualitativo al final del tratamiento.<sup>1,5</sup>

**Respuesta sostenida (RS):** se denomina así a la no detección del HCV RNA en suero por un método cualitativo sensible a los 6 meses de finalizado el tratamiento.<sup>1,5</sup>

**Recaída:** se denomina así a la detección del HCV RNA en suero, luego de haber presentado una respuesta al final del tratamiento.<sup>1,5</sup>

**Respuesta temprana (RT):** se denomina Respuesta Temprana a la negativización del HCV RNA o a una disminución de al menos 2 logaritmos (log), (HCV RNA cuantitativo), a las 12 semanas de iniciado el tratamiento, respecto de la carga viral basal y medida por el mismo método,<sup>6,7</sup> en los pacientes con genotipo 1 y 4. La RT permite reconocer precozmente aquellos pacientes que tienen una mayor chance de RS. La RT se considera un factor predictivo positivo de RS. La falta de RT es considerada un factor predictivo negativo de respuesta ya que las posibilidades de RS son inferiores al 2%. La suspensión del tratamiento en pacientes sin RT permite evitar costos y efectos adversos.

Por el contrario en aquellos con RT se podrá estimular la adherencia al tratamiento mejorando las posibilidades de RS.

En los pacientes con genotipo 2 y 3 no es necesario evaluar la RT debido al elevado porcentaje de RS.

**Falta de respuesta:** se define como falta de respuesta (No respondedor) a la detección del HCV RNA al finalizar el tratamiento, es decir, a los 6 meses para genotipo 2 y 3 y a los 12 meses para los genotipos 1 y 4.<sup>1,4</sup>

También entren en esta definición pacientes con genotipo 1 en quienes se detecta el HCV RNA a los 6 meses de iniciado el tratamiento.<sup>1</sup>

**Respuesta histológica:** se define como respuesta histológica a la disminución de 2 puntos en el índice de actividad inflamatoria y de 1 punto en el de fibrosis cuando se compara la biopsia inicial con la realizada luego de finalizado el tratamiento. Son pocos los trabajos que la analizan ya que los grandes ensayos terapéuticos randomizados no la planteaban como objetivo.<sup>8,9</sup>

### Conclusiones

**Respuesta Viroológica** es la negativización del HCV RNA que se emplea para evaluar la eficacia de un tratamiento en Hepatitis Crónica C.

**Respuesta al final del tratamiento** es la ausencia HCV RNA al final del tratamiento.

**Respuesta Sostenida** es la no detección del HCV RNA al final del tratamiento y a los 6 meses de su finalización. Es el objetivo del tratamiento.

**Respuesta Temprana** es la negativización o disminución de 2 log del HCV RNA a las 12 semanas de tratamiento. Se utiliza en pacientes con genotipo 1 y 4.

**Falta de Respuesta** para todos los genotipos: es la detección del HCV RNA a los 6 meses de tratamiento o al finalizar el seguimiento.

**Recaída:** se denomina a la detección del HCV RNA luego de haber presentado una respuesta al final del tratamiento.

### A consensuar

- Criterios de respuesta histológicos, utilizando clasificaciones similares y excluyendo pacientes con otras causas frecuentes de daño hepático, como la Hepatopatía Alcohólica y el Hígado Graso no alcohólico.

- Las formas para disponer en la Argentina: a) métodos estandarizados para cuantificar la viremia del HCV, que permitan medir la RT en los pacientes con genotipo 1 y 4, b) acceso a la genotipificación del virus C y c) métodos cualitativos estandarizados de detección del HCV RNA.

- La falta de respuesta temprana como criterio de falta de respuesta al tratamiento para los genotipos 1-4.

### Referencias

1. AAEEH. Consenso Argentino Hepatitis C. 7 y 8/9/2000. Conclusiones.
2. Manns M, McHutchison J, Gordon S, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-965.

3. Hadziyannis S, Sette J, Morgan T, et al. Peginterferon- $\alpha$ 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. A randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-355.
4. Davis G. Monitoring of viral levels during therapy of hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S145-S151.
5. Lindsay K. Introduction to therapy of hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S114-S120.
6. Davis G, Wong J, McHutchison J, et al. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:645-652.
7. Fried M, Shiffman M, Reddy K, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-982.
8. Poynard T, McHutchison J, Manns M, et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;122:1303-1313.
9. Camma C, Di Bona D, Schepis F, et al. Effect of peginterferon alfa-2a on liver histology in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. *Hepatology* 2004;39:333-342.

## Hepatitis Crónica C. Primer Tratamiento

Luis Colombato, Valeria Descalzi, Adrián Gadano

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2005; 35; Supl N° 1:

Todo paciente con hepatitis crónica C es "candidato potencial a tratamiento antiviral".<sup>1</sup> Los objetivos de la terapia son: la erradicación viral, la mejoría de la necroinflamación hepática, impedir la progresión a fibrosis-cirrosis y el desarrollo de hepatocarcinoma. Es de especial trascendencia el tratamiento en pacientes con estadio de fibrosis 2-4 o con factores de riesgo de evolución a cirrosis (alcoholismo, tiempo de infección mayor de 20 años, ALT elevada, infección adquirida después de los 40 años de edad, varones y obesos).<sup>5</sup>

La eficacia del tratamiento se define por la respuesta virológica sostenida (RVS), que consiste en la ausencia de HCV RNA en suero a 24 semanas de finalizado el mismo, empleando métodos capaces de detectar 50 UI/ml. La respuesta virológica temprana (RVT) se define como la negativización o reducción de la carga viral inicial en 99% (o 2 logaritmos) en 12 semanas de tratamiento. La RVT es predictora de RVS y debe formar parte rutinaria del control terapéutico. Los pacientes que no alcanzan la RVT en 12 semanas de tratamiento tienen escasas chances de alcanzar una RVS aunque completen satisfactoriamente el mismo. El objetivo central de la RVT es fundamentar la decisión de continuar el tratamiento.<sup>6,7</sup> Se aconseja evitar reducciones de dosis, tanto de interferón (IFN) como de ribavirina (RBV), ya que disminuyen la RVT en un 10 y 20%, respectivamente.

No hay una edad límite para recibir tratamiento, depende de la decisión del paciente, de su estado general y de la ausencia de contraindicaciones. En cuanto a los valores de aminotransferasas, hay consenso en tratar a pacientes con ALT elevada (>1.5 veces el valor normal).

Aproximadamente un 30% de los pacientes con infección HCV poseen valores de ALT normal y 40% tiene valores de ALT menores que 1.5 veces el límite superior normal. Aun cuando la mayoría de estos pacientes tienen enfermedad histológica leve, algunos pueden ya presentar o progresar a fibrosis avanzada y cirrosis. Si bien no hay unidad de opinión respecto a tratar a todos estos pacientes, hay una fuerte tendencia actual a biopsiarlos y, según el grado de fibrosis, decidir el tratamiento. Se ha demostrado que los pacientes con ALT normal o minimamente elevada tratados con IFN, presentan tasas de RVS semejantes a las de pacientes con ALT elevada.<sup>8-10</sup> La asociación IFN peguilado (PEG IFN)+RBV no ha sido ampliamente utilizada aún en estos pacientes.<sup>11</sup>

En la última década se verificó un progreso significativo en el resultado obtenido con el primer tratamiento en hepatitis crónica C,<sup>12</sup> transformándose la combinación PEG IFN + RBV en el nuevo estándar terapéutico. El IFN convencional logró tasas de RVS de 6-14% (13), posteriormente se obtuvieron mejores resultados con IFN + RBV,<sup>14</sup> aunque la tolerancia fue menor comparada con la monoterapia con IFN, requiriéndose con mayor frecuencia la reducción de dosis.<sup>15-17</sup> Por su parte, los PEG IFNs como monoterapia son más efectivos que el IFN en la tasa de RVS (10-39% vs 3-19%).<sup>18-21</sup> La combinación PEG IFN + RBV, constituye en la actualidad el tratamiento más efectivo según importantes estudios clínicos<sup>22</sup> que lo evaluaron vs IFN estándar + RBV y vs PEG IFN monoterapia. Además, la tasa de RVS en dichos estudios fue similar utilizando las dos formas de PEG IFN (alfa-2a y alfa-2b) combinadas con RBV. Factores asociados

con buena respuesta son: genotipo 2 y 3, baja carga viral, escasa fibrosis portal y bajo peso corporal. La combinación de PEG IFN alfa 2b 1.5 mcg/kg/semana + RBV 800 mg/día fue más eficaz que IFN + RBV en personas infectadas con el genotipo 1 (RVS: 42% vs 33%) y comparable en pacientes con genotipo 2 y 3 (RVS: 82% vs 79%).<sup>7</sup> Con PEG IFN-alfa 2a 180 mcg/semana + RBV 1000 a 1200 mg/día, la RVS en pacientes con infección por genotipo 1 fue de 46% y en pacientes con genotipo 2 y 3 de 76% luego de 48 semanas de tratamiento combinado.<sup>23</sup> Un trabajo más reciente<sup>24</sup> demostró que 24 semanas de tratamiento combinado con PEG IFN-alfa 2a 180 mcg/s + RBV 800 mg/día son tan efectivas como 48 semanas en pacientes con genotipo 2-3 (RVS: 73 y 78 %). En este estudio, la RVS en aquellos con genotipo 1 fue 51%. Otro estudio reciente con PEG IFN-alfa 2b 1.5 mcg/kg/semana + RBV 800 a 1400 mg/día durante 6 meses, en pacientes con genotipo 2 y 3, mostró un porcentaje de RVS de 93% y 79% respectivamente.<sup>28,29</sup>

### Recomendaciones de primer tratamiento<sup>27</sup>

1) La combinación PEG-IFN + RBV es la terapia más efectiva. 2) La determinación de genotipo y carga viral, son requisitos para formular el régimen de tratamiento óptimo. 3) El estadio de fibrosis 2 o mayor es indicación de tratamiento. 4) La estadificación histológica no es mandatoria (aun cuando no se discuten los beneficios de la biopsia hepática) en pacientes con genotipo 2 y 3, en los cuales la RVS con tratamiento combinado es altamente efectivo. 5) La presencia de inflamación leve puede diferir el tratamiento, si hay posibilidad de biopsia cada 3-5 años para evaluar la progresión. Esto debe analizarse en conjunto con el paciente. 6) En la cirrosis compensada la recomendación es la misma que para pacientes no cirróticos aunque la RVS es inferior. 7) La cirrosis descompensada contraindica el tratamiento. 8) En los pacientes con genotipo 1 que no alcanzan RVT (semana 12) se recomienda la discontinuación del mismo. 9) Dada la alta tasa de RVS en genotipos 2 y 3, no es necesaria la evaluación de RVT. Estos pacientes pueden ser tratados por 24 semanas, pudiendo utilizarse IFN+RBV (RVS comparable a la del PEG IFN + RBV). 10) Para casos con genotipo 2-3 el tratamiento de 24 semanas, con 800 mg de RBV es suficiente, mientras que aquellos con genotipo 1 necesitan 48 semanas de tratamiento y dosis estándar de RBV. 11) Se desaconseja la reducción temprana de dosis, por riesgo de disminuir la RVT. 12) Si la RBV está contraindicada se recomienda la monoterapia con PEG IFN por 48 semanas.

### Referencias

- National Institute of Health, Consensus Development Conference Statement. Management of Hepatitis C:2002 June 10-12, 2002.
- Mathurin P, Moussalli J, Cadranet JF, et al. Slow progression rate of fibrosis in hepatitis C virus patients with persistently normal alanine transaminase activity. *Hepatology* 1998;27:868-877.
- Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997; 349:825-832.
- Yano M, Kumada H, Kage M, et al. A long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996;23:1334-1340.
- Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis. *Hepatology* 2002; 36:S35.
- Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, et al. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38:645-652.
- Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, 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;358:958-965.
- Zeuzem S. Combination therapy for chronic viral hepatitis C. *Dtsch Med Wochenschr* 2003;128:370-374.
- Mangia A, Spinzi G, Vuturo O, et al. Viral clearance in HCV viraemic patients with normal alanine aminotransferase after combination therapy: a controlled, open-labeled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:331-337.
- Ahmed A, Keeffe EB. Chronic hepatitis C with normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2004;126:1409-1415.
- Brillanti S, Levantesi F, Nigro G, et al. Peginterferon-based therapy for chronic hepatitis C virus infection in patients with normal alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* 2003;139:W83.
- Shiffman ML. Management of interferon therapy nonresponders. *Clin Liver Dis* 2001;5:1025-1043.
- Carithers R, Emerson S. Therapy of hepatitis C: meta-analysis of interferon alfa 2b trials. *Hepatology* 1997;26:778-789.
- Kjaergard LI, Krogsgard K, Gluud C. Interferon alfa with or without ribavirin for chronic hepatitis C: systematic review of randomised trials. *BMJ* 2002;323:1151-1155.
- McHutchinson J, Gordon S, Schiff E, et al. Interferon alfa 2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339: 1485-1492.
- Poynard T, Marcellin P, Lee S. Interferon alfa 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alfa 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998;352:1426-1432.
- Poynard T, McHutchinson J, Goodman Z. Is an "a la carte" combination interferon alfa 2b plus ribavirin regimen possible for the first line treatment in patients with chronic hepatitis C? *Hepatology* 2000;31:211-218.
- Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, et al. Peginterferon alpha-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000; 343: 1666-1672.
- Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WG, et al. Peginterferon alpha-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000; 343:1673-1680.
- Reddy KR, Wright TL, Pockros PJ, et al. Efficacy and safety of pegylated (40-kd) interferon alpha-2a compared with interferon alpha-2a in non cirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;33:433-438.
- Lindsay KL, Treppe C, Heintges T, et al. A randomized, double blind trial comparing pegylated interferon alpha-2b to interferon alpha-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001; 34: 395-403.
- Craxi A, Licata A. Clinical trials results of peginterferons in combination with ribavirin. *Sem Liver Dis* 2003;23:S1.

23. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-982.
24. Hadziyannis SJ, Cheinquer H, Morgan T, et al. Peginterferon alfa-2a(40KD) in combination with ribavirin in chronic hepatitis C: efficacy and safety results from a phase III, randomized, double blind, multicenter study examining effect of duration of treatment and ribavirine dose. *J Hepatol* 2002;36:1A.
25. Wiegand J, Jackel E, Cornberg M, et al. Long-term follow-up after successful interferon therapy of acute hepatitis C. *Hepatology* 2004;40:87-97.
26. Kamal SM, Ismail A, Graham CS, et al. Pegylated interferon alpha therapy in acute hepatitis C: relation to hepatitis C virus-specific T cell response kinetics. *Hepatology* 2004;39:1721-1731.
27. Wejstal R, Alaeus A, Fischler B, et al. Swedish National Expert Panel for the treatment of chronic hepatitis C. Chronic hepatitis C: updated Swedish consensus. *Scand J Infect Dis* 2003;35:445-451.
28. Zeuzem S, Hultcrantz R, Bourliere M, et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. *J Hepatol* 2004 40:993-999.
29. Alberti A. Optimizing PEG-interferon and ribavirin combination therapy for patients infected with HCV-2 or HCV-3: Is the puzzle completed? *J Hepatol* 2004;40:1032-1035.

## Tratamiento en respondedores con recidiva

Omar Galdame, Estela Manero, Virginia Reggiardo

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2005; 35; Supl N° 1:

### Introducción

Debido a los resultados de varios estudios que han demostrado la eficacia de la combinación de PEG-Interferón (PEG IFN) y ribavirina (RBV) en el tratamiento inicial de los pacientes con hepatitis crónica por virus C,<sup>1,3</sup> este régimen de tratamiento fue aprobado por la FDA en el 2001 y además recientemente sugerido por la Conferencia de Consenso del NIH 2002.<sup>4</sup>

Este Consenso también recomienda el re-tratamiento de pacientes seleccionados que no alcanzaron una respuesta virológica sostenida (RS).

Los pacientes candidatos a re-tratamiento son aquellos que no han alcanzado una RS durante los tratamientos previos, ya sea con interferón alfa (IFN) monoterapia o con la combinación de cualquier IFN alfa asociado con RBV.

Desafortunadamente, sólo pocos pacientes alcanzarán una RS en el re-tratamiento.<sup>5,6</sup>

Es por lo tanto esencial poder identificar a aquellos pacientes que potencialmente se beneficiarán del re-tratamiento. En consecuencia, se aconseja que la decisión de retratar se base en: a) el tipo de respuesta previa, b) el tipo de tratamiento previo, c) la severidad de la enfermedad, d) el genotipo viral u otros factores predictivos de respuesta y e) la tolerancia y la adherencia al tratamiento previo.<sup>4</sup>

Es importante definir claramente la recaída al tratamiento. Estos pacientes son aquellos en los cuales el HCV RNA se vuelve indetectable durante el tratamiento

pero presentan una recurrencia del HCV RNA dentro de los 6 meses después de finalizado.<sup>4</sup>

### Factores que afectan la respuesta al re-tratamiento

Conceptualmente, los pacientes necesitan ser retratados con un régimen más efectivo que el tratamiento que recibieron en el pasado.<sup>4</sup>

El re-tratamiento con el mismo esquema terapéutico que previamente falló no será eficaz al menos que las razones de la recaída hayan sido consideradas y corregidas, por ejemplo: el paciente no fue adherente en el primer curso del tratamiento pero presenta garantías de serlo en el re-tratamiento,<sup>7</sup> la corrección de la esteatosis hepática<sup>8</sup> y la discontinuación de la ingesta de alcohol.<sup>9,10</sup>

Se han establecido varios factores que favorecen la capacidad del paciente de responder al tratamiento inicial. Estos mismos factores son también predictores de respuesta durante el re-tratamiento. Ellos incluyen el genotipo HCV 2 ó 3, una baja carga viral previa al re-tratamiento, la raza y la recaída durante el tratamiento previo.

### Re-tratamiento

La información disponible sobre el re-tratamiento con PEG IFN y RBV en pacientes recaídos a un tratamiento previo con IFN monoterapia y/o IFN asociado a RBV es pobre y basada en estudios con escaso número de pacientes. Varios estudios se encuentran en curso, aunque sólo algunos han sido publicados, siendo los resultados obtenidos similares en cuanto a eficacia.

Cuando los pacientes recaídos a la monoterapia con IFN son retratados con la combinación de IFN-RBV por 24 semanas tienen una buena chance de alcanzar una RS, dependiendo de las características del HCV basales.<sup>11</sup> En este grupo de pacientes también se puede lograr una mejor RS aumentando la duración de la combinación standard.<sup>12,13</sup> También hay datos que sugieren que la triple terapia con amantadina sería efectiva en este grupo de pacientes aunque los datos disponibles son controvertidos.<sup>14-20</sup> Estos esquemas fueron avalados también por el Consenso Argentino de Hepatitis C del año 2000.

En relación a la experiencia del re-tratamiento de los pacientes recaídos al tratamiento con la combinación de IFN estándar/RBV, varios estudios se encuentran evaluando la efectividad de PEG-IFN y RBV.

En un estudio publicado por Jacobson y col, 15 pacientes fueron retratados con PEG-IFN alfa-2b y RBV; un total del 60% de esos pacientes alcanzaron una RS.<sup>21</sup>

Portal y col trataron 46 pacientes en dos grupos con o sin inducción con PEG-IFN alfa 2b y RBV, encontraron un 70% de RS en pacientes recaídos. No hubo diferencias entre la inducción y la dosis standard de PEG-IFN.<sup>22</sup>

La experiencia de la triple terapia con PEG-IFN, RBV y amantadina en el re-tratamiento de recaídos a la combinación de IFN y RBV ha sido reportada por Herrine y col.<sup>23</sup> La RS fue de 37.5% en 32 pacientes retratados con PEG-IFN alfa-2a y RBV y del 45.2% en 31 pacientes quienes además recibieron agregado al régimen amantadina a dosis de 200 mg/día.

También se ha reportado que con la combinación de altas dosis de IFN-Consensus y RBV en el tratamiento de pacientes recaídos a IFN-RBV se alcanzan tasas de RS del 40 al 69%.<sup>24,25</sup>

Por todo lo expuesto se puede sugerir que la combinación de PEG-IFN y RBV sería el tratamiento indicado para pacientes recaídos al tratamiento previo con la combinación estándar y que además presenten factores predictivos de buena respuesta. Tendremos que esperar datos de los estudios en curso con mayor número de pacientes para definir más adecuadamente la indicación de re-tratamiento en los pacientes recaídos.

Quedarían por definir los siguientes ítems:

- duración óptima del tratamiento.
- forma de evaluar la respuesta virológica precoz.
- uso del triple esquema con PEG-IFN, RBV, amantadina.
- terapia de mantenimiento.

## Conclusiones

Los pacientes recaídos a IFN monoterapia o a la combinación de IFN-RBV deberían ser re-tratados con la combinación de PEG-IFN asociado a RBV.

## Referencias

1. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, 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;358:958-965.
2. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-982.
3. Hadziyannis S, Sette H Jr, Morgan T, et al. Peginterferon-alpha 2a and Ribavirin Combination Therapy in Chronic Hepatitis C: A Randomized Study of Treatment Duration and Ribavirin Dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-355.
4. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Management of Hepatitis C 2002. *Gastroenterology* 2002;123:2082-2099.
5. Shiffman ML. Management of interferon therapy non-responders. *Clin Liver Dis* 2001;5:1025-1043.
6. Shiffman ML. Retreatment of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(suppl1):S128-S134.
7. McHutchison JG, Manns M, Patel K, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;123:1061-1069.
8. Poyndar T, Ratzu V, McHutchison J, et al. Effect of treatment with peginterferon or interferon alfa-2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:75-85.
9. Peters MG, Terrault NA. Alcohol use and hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36:S220-S225.
10. Ohnishi K, Matsuo S, Matsutani K, et al. Interferon therapy for chronic hepatitis C in habitual drinkers: comparison with chronic hepatitis C in infrequent drinkers. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1374-1379.
11. Davis GL, EstebanMur R, Rustgi V, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339:1493-1499.
12. Marco Vd, Almasio P, Vaccaro A et, al. Combined treatment of relapse of chronic hepatitis C with high-dose alpha 2b interferon plus ribavirin for 6 or 12 months. *J Hepatol* 2000;33:456-462.
13. Cummings KJ, Lee SM, West ES, et al. Interferon and ribavirin vs. interferon alone in the re-treatment of chronic hepatitis C previously non responsive to interferon. *J Am Med Assoc* 2001;285:193-199.
14. Zilly M, Lingenauber C, Desch S, et al. Triple antiviral re-therapy for chronic hepatitis C with interferon-alpha, ribavirin and amantadine in nonresponders to interferon-alpha and ribavirin. *Eur J Med Res* 2002;4:149-154.
15. Teuber G, Berg T, Lafrenz M, et al. Randomized, controlled trial with interferon-alpha combined with ribavirin with or without amantadine sulphate in primary IFN-a nonresponsive patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001; 34 (Suppl 1): 23.
16. Brillanti S, Garson J, Foli M, et al. A pilot study of combination therapy with ribavirin plus interferon alfa for interferon alfa resistant chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1994; 107: 812-817.
17. Berg T, Naumann U, Wiedenmann B, Hopf U. Pilot study of interferon alpha high dose induction therapy combination with ribavirin plus amantadine for non-responder patients with chronic hepatitis C. *Z Gastroenterol* 2001;39:145-151.
18. Andreone P, Gramenzi A, Cursaro C, et al. IFN plus ribavirin and amantadine for IFN-insensitive patients with chronic hepatitis C: results of a multicenter, randomized, controlled trial. *J Hepatol* 2003;38(Suppl2):124.
19. Schories M, Kallinowski B, Goeser T, et al. Randomized placebo controlled double blind study in patients with chronic hepatitis C who did not respond to interferon therapy: comparison between interferon a, ribavirin +/- amantadine. *J Hepatol* 2003;38(Suppl2):164.

20. Salmeron J, Diago M, Andrade R, et al. Interferon alpha-2b in combination therapies for the treatment of chronic hepatitis C in prior non-responders to interferon monotherapy. *J Hepatol* 2003; 38(Suppl2):168.
21. Jacobson I, Russo MW, Brown RS, et al. Pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C: a trial in prior nonresponders to interferon monotherapy or combination therapy and in combination therapy relapsers. *Hepatology* 2002; 36:358A.
22. Portal I, Botta-Fridlund D, Bourliere M, et al. Treatment with pegylated-interferon alpha-2b (peg-interferon) + ribavirin in relapsers to standard interferon + ribavirin in chronic hepatitis C: efficacy and safety results from a randomized multicentric French study. *Hepatology* 2002;36:359A.
23. Herrine S, Brown R, Esposito S, et al. Efficacy and safety of peginterferon alpha-2a (Pegasys) combination therapies in patients in patients who relapsed on Rebetron therapy. *Hepatology* 2002;36: 358A.
24. Kaiser S, Hass H, Gregor M. High viral response rates in previous interferon/ribavirin nonresponder patients with chronic hepatitis C re-treated with consensus interferon induction therapy and ribavirin. *Hepatology* 2002;36:358A.
25. Buggisch P, Seegers B, Hinrichsen H, et al. Combination treatment with consensus-interferon and ribavirin for chronic hepatitis C patients with non-response/relapse to previous treatment with alpha-interferon and ribavirin. *Hepatology* 2003;36:363A.

## Tratamiento en no respondedores

Eduardo Fassio, Juan Sordá, Rubén Terg

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2005; 35; Supl N° 1:

La infección por el virus de la hepatitis C es una cuestión no resuelta, considerando que es una de las causas más frecuentes de cirrosis y carcinoma hepatocelular en adultos y la primera indicación de trasplante hepático. Mas aún, casi el 50% de los pacientes tratados con las terapias actuales no consiguen una respuesta virológica sostenida.

La definición de no respondedor es aceptada como la persistencia del HVC RNA con o sin elevación de las transaminasas, luego de una terapia antiviral.

Por tanto, es posible encontrar algunas controversias en diferentes estudios clínicos, debido a la inclusión de no respondedores y recaedores, y a los diferentes tiempos de evaluación del HCV RNA durante el tratamiento o luego de finalizado. Recientemente, se ha sugerido que 12 semanas de seguimiento luego del tratamiento son suficientes para estimar la respuesta viral sostenida en pacientes tratados con interferón-alfa estándar o peguilado.<sup>1</sup>

Las razones de una falta de respuesta al tratamiento antiviral pueden estar relacionadas al tratamiento empleado, a condiciones del paciente, a la presencia de enfermedades relacionadas con la infección por virus C o a factores dependientes del virus.

Los factores relacionados con el tratamiento empleado pueden depender del esquema de aplicación del interferón (diario, tres veces por semana o altas dosis) o de la duración del tratamiento (24 ó 48 semanas).

Los factores relacionados al paciente incluyen: la edad, el sexo, la raza, la superficie corporal, la adherencia al tratamiento y el consumo de alcohol.

Entre los factores inherentes a la enfermedad, el grado de fibrosis y las manifestaciones extrahepáticas son los más aceptados. La coinfección con HIV y la presencia de transaminasas normales no parecen modificar la respuesta. Finalmente, los factores más importantes relacionados con el virus son el genotipo y la carga viral alta.

El manejo del paciente no respondedor debe considerarse en pacientes no respondedores a interferón y en no respondedores a la combinación de interferón-ribavirina.

Al menos 8 estudios controlados muestran que el re-tratamiento con interferón-ribavirina en no respondedores a la monoterapia con interferón no peguilado, sólo alcanza una repuesta virológica sostenida en el 8% y un meta-análisis de estudios controlados y no controlados demostró 13%.<sup>2</sup> En forma similar, un estudio multicéntrico en 111 pacientes no respondedores o recaedores realizado en Argentina mostró una RVS en el 13%.<sup>3</sup> No existen al momento actual suficientes datos acerca de la respuesta al tratamiento con interferón peguilado y ribavirina en pacientes no respondedores a la combinación de interferón no peguilado y ribavirina. Dos estudios presentados como *abstracts* muestran una respuesta virológica a las 24 semanas de tratamiento de alrededor del 30%.<sup>5,6</sup>

El único estudio publicado hasta el presente ha sido el de Shiffman.<sup>7</sup> En 604 pacientes no respondedores trata-

dos con PEG interferón alfa 2a (180 mcg) y ribavirina (1000 o 1200 mg), el 35% de los mismos tuvieron HCV RNA no detectable a la semana 20 de tratamiento y sólo el 18% obtuvieron una respuesta virológica sostenida. Nuevamente, los factores predictivos de respuesta fueron infección con genotipos 2-3, bajos niveles de transaminasas y ausencia de cirrosis. Interesantemente, una reducción de la dosis de ribavirina durante las primeras 20 semanas redujo la respuesta virológica sostenida del 21 al 11%. Sin embargo, la reducción de ribavirina o de PEG interferón después de la semana 20, en pacientes con HCV RNA no detectable, no afectó la RVS. Resultados preliminares de otro gran estudio multicéntrico con PEG interferón alfa 2b y ribavirina en no respondedores son aguardados con interés y serán presentados próximamente.

Finalmente, dos grandes estudios multicéntricos (HALT C y EPIC) intentarán conocer si los pacientes no respondedores a PEG interferón más ribavirina, en tratamiento de mantenimiento con PEG interferón a bajas dosis, pueden reducir la progresión de la fibrosis y la probabilidad de aparición de complicaciones como descompensación de la cirrosis o hepatocarcinoma.

En conclusión, con los datos disponibles actualmente no hay elementos para ser optimistas en el manejo de los no respondedores a la combinación interferón-ribavirina. Es posible que pacientes seleccionados puedan beneficiarse con el tratamiento con interferón peguilado asociado a ribavirina.

## Referencias

1. Zeuzem S, Heathcote J, Shiffman, et al. Twelve weeks of follow-up is sufficient for the determination of sustained virologic response in patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2003;39:106-111.
2. Cheng S, Bonis P, Lau J, et al. Interferon and ribavirin for patients with chronic hepatitis C who did not respond to previous interferon therapy: a meta-analysis of controlled and uncontrolled trials. *Hepatology* 2001;33:231-240.
3. Frider B, Findor J, Perez V, et al. Response to 12 months treatment with interferon alfa 2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C relapsers and non responders to previous interferon treatment. *Hepatology* 1999;30:286 A.
4. Dalke D, Donovan J, Goff J, et al. PEGI200-IFN alfa 2b 0.5mcg/kg +ribavirin 800 mg/day vs PEGI200-IFN alfa 2b 1.5mcg/kg +ribavirin 800 mg/ay for 48 weeks for treatment of patients with hepatitis C who failed or relapsed after treatment with combination therapy (Rebetron Interim results). *Hepatology* 2001;135A.
5. Jacobson I, Russo M, Brown R, et al. Pegylated interferon alfa 2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis A: a trial in prior non-responders to interferon monotherapy or in combination therapy and in combination therapy relapsers. *Hepatology* 2001;38A.
6. Shiffman M, Di Bisceglie A, Lindsay K. Peginterferon alfa 2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology* 2004;126:1015-1023.

## Tratamiento de la infección HCV en el cirrótico

Omar Galdame, Arturo Jorge, Juan Sordá

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2005; 35; Supl N° 1:

Se estima que aproximadamente un 20 a un 25% de los pacientes con hepatitis crónica C desarrollarán cirrosis dentro de los primeros 20 años de adquirida la infección.<sup>1</sup> Esta evolución ocurre más frecuentemente en pacientes mayores de 40 años, sobre todo en el sexo masculino,<sup>2</sup> con un consumo de alcohol igual o mayor a 50 g/día,<sup>3,4</sup> presencia de marcada actividad necroinflamatoria en la biopsia hepática,<sup>5,6</sup> coinfectados con el HBV o HIV, en individuos obesos y en aquellos con marcada esteatosis hepática.<sup>7</sup> Con el tiempo, algunos de estos pacientes

presentarán una descompensación de su hepatopatía y eventualmente, podrán desarrollar un hepatocarcinoma (HCC). Por ello, estos pacientes son los que más requieren de un tratamiento que evite la progresión a la cirrosis o que disminuya la incidencia de complicaciones una vez establecida ésta.

Con relación al tratamiento en pacientes con enfermedad hepática avanzada podemos considerar dos aspectos: la respuesta virológica y el efecto que puede tener la terapia sobre el curso natural de la enfermedad en este estadio.

## Respuesta virológica

Inicialmente, la existencia de una cirrosis planteaba dudas para la indicación de interferón (IFN) debido al escaso porcentaje de pacientes que obtenían una respuesta virológica sostenida (RVS) y a la mayor presencia de efectos adversos. La RVS, utilizando monoterapia con IFN (3 MUI 3 veces por semana por 6–12 meses), se observaba en menos del 10% de los pacientes cirróticos.<sup>8</sup> Se obtuvieron mejores resultados modificando el régimen de IFN. Un ejemplo de ello es el trabajo de Shiratori y col,<sup>9</sup> quienes incluyeron 157 pacientes con cirrosis compensada, en el que examinaban la eficacia de dosis más altas de IFN (9 MUI 3 veces por semana) y mayor tiempo de tratamiento. La respuesta virológica global fue del 20%, incrementándose hasta el 32% en pacientes que recibieron 16 semanas más de terapia y hasta el 50% en pacientes que recibieron 32 semanas adicionales.

Una mejoría notable en la RVS se obtuvo con la introducción de la ribavirina (RBV). Los resultados de varios estudios indicaron que la terapia combinada con RBV duplicaba la eficacia de la monoterapia con IFN, incluso en pacientes cirróticos.<sup>10–12</sup> McHutchinson y col,<sup>10</sup> observaron en un grupo de pacientes cirróticos tratados por 48 semanas, una RVS del 38% en aquellos que recibieron terapéutica combinada versus 13% para los que recibieron monoterapia con IFN. Resultados similares fueron obtenidos por Poynard y col.<sup>11</sup> El porcentaje de RVS en pacientes cirróticos con terapéutica combinada durante 48 semanas prácticamente duplicaba a aquellos tratados durante 24 semanas (33% vs 17%).

En un meta-análisis<sup>13</sup> de 6 estudios controlados y randomizados con terapéutica combinada de IFN+RBV en comparación con monoterapia de IFN, en el que se incluyeron 75 pacientes con cirrosis compensada, se demostró que solamente los pacientes con cirrosis que recibieron terapéutica combinada tuvieron RVS (17% vs 0%).

Con estos resultados, la asociación IFN+RBV surgió como el tratamiento de elección en pacientes con hepatitis crónica HCV, incluso en aquellos con un estadio avanzado de la enfermedad.

La introducción de IFN peguilado (PEG IFN) combinado con RBV trajo nuevas expectativas en el tratamiento de la hepatitis crónica C. Uno de los pocos estudios sobre una población con enfermedad hepática avanzada es el de Heathcote y col,<sup>15</sup> quienes compararon dos dosis diferentes de PEG IFN (90 y 180 mcg semanales) con IFN convencional 3 veces por semana durante 48 semanas, sin RBV. Todos los pacientes tenían fibrosis avanzada (33%) o cirrosis (67%) en el momento de ser incluidos. La RVS fue del 30% en los que recibieron PEG IFN 180 mcg, comparado con un 8%, observado en aquellos que fueron tratados con monoterapia con IFN ( $p=0.001$ ). La aparición de efectos adversos fue similar en los 3 grupos y la tasa de respuesta fue superior en los pacientes con genotipo 2 y 3.

Diferentes fueron los resultados obtenidos por Manns

y col,<sup>15</sup> quienes incluyeron en un estudio 1530 pacientes con hepatitis crónica HCV y compararon PEG IFN + RBV vs IFN + RBV. Un total de 414 pacientes (29%) tenían enfermedad avanzada definida por la presencia de un estadio 3 ó 4 de fibrosis (6% tenían cirrosis compensada). La comparación en este grupo de pacientes de PEG IFN con IFN no mostró ser superior (44% vs 41%;  $p=0.62$ ). Probablemente estos resultados estuvieron vinculados con el diseño del estudio y con el uso dosis inadecuadas de RBV.

En otro estudio, Fried y col<sup>16</sup> trataron 1121 pacientes con hepatitis crónica HCV. De ellos 144 (13%) tenían un estadio 3 ó 4 de fibrosis. La RVS era menor en los pacientes con enfermedad avanzada que en aquellos con poca fibrosis o sin fibrosis. En los pacientes con enfermedad avanzada, la RVS fue observada en el 43% de los tratados con PEG IFN+ RBV comparado con un 33% con IFN+RBV. A diferencia del estudio de Manns, estos datos sugieren que la combinación PEG IFN + RBV es más eficaz.

Hadziyannis y col,<sup>17</sup> trataron 1311 pacientes con hepatitis crónica C. Todos los pacientes recibieron PEG IFN en una dosis de 180 mcg por semana y fueron divididos en 4 grupos dependiendo de la duración del tratamiento y de la dosis de RBV: a) RBV 800 mg/día por 24 semanas, b) RBV 1.000 ó 1.200 mg/día por 24 semanas, c) RBV 800 mg/día por 48 semanas o d) RBV 1.000 ó 1.200 mg/día por 48 semanas. Aunque en este estudio la respuesta al tratamiento de los pacientes cirróticos con los diferentes regímenes no fueron analizadas, los pacientes con cirrosis respondieron menos (50%) que aquellos sin cirrosis (65%).

Más recientemente, Zeuzem et al<sup>18</sup> estudiaron 224 pacientes con genotipos HCV 2 ó 3, de los cuales 54 presentaban una enfermedad hepática avanzada. Los pacientes recibieron PEG IFN-alfa 2b 1.5 mcg/kg una vez por semana combinado con RBV 800–1400 mg/día, dependiendo del peso corporal, durante 24 semanas. Los autores describieron una RVS en 42 pacientes (77%), resultado similar al observado en aquellos con estadios más tempranos.

Los resultados obtenidos de estos estudios con relación a la RVS sugieren que en los pacientes con estadios avanzados la combinación PEG IFN+ RBV tendría un efecto superior sobre la combinación IFN+RBV.

En los enfermos con cirrosis descompensada el IFN no es eficaz y suele inducir serias complicaciones.<sup>19,20</sup> En este grupo, el trasplante hepático es considerado el tratamiento de elección.

## Efecto del tratamiento sobre el curso natural de la cirrosis

Aproximadamente un 80% de los pacientes con cirrosis y sin un episodio previo de descompensación permanecerán vivos durante los siguientes 10 años.<sup>21</sup> Contrariamente, luego de la primera complicación mayor, la probabilidad de supervivencia declina a un 50% a los 5 años y a

un 30% a los 10 años. En pacientes con cirrosis compensada la probabilidad de desarrollar ascitis, hemorragia variceal o encefalopatía portosistémica es de aproximadamente un 20%, en un período de seguimiento de 4 a 5 años.<sup>22,23</sup> Con relación al HCC, estudios prospectivos han establecido que la incidencia anual asociada al HCV es del 1 al 3% en la población occidental.<sup>24,25</sup> Estos hallazgos contrastan con lo observado en Japón, donde la incidencia anual estimada está entre un 5 y un 10%.<sup>26</sup>

Aunque la erradicación del HCV RNA constituye la meta del tratamiento, hay algunas evidencias que indicarían que la terapia podría tener un beneficio secundario, reduciendo la progresión de la fibrosis o retardando el curso de la cirrosis y la aparición de sus complicaciones. No obstante, a pesar de estos interesantes resultados, la hipótesis de que el tratamiento prolongaría la evolución de la enfermedad independientemente de la erradicación viral, no ha sido aún evaluada correctamente por la falta de estudios bien controlados y diseñados.

Algunos resultados han sugerido que un único curso de terapia con IFN puede estar asociado con una mejoría de la histología y de la sobrevida,<sup>22, 24,27</sup> con reducción en la incidencia de HCC.<sup>22,28-31</sup> Otros autores no han podido demostrar ningún beneficio del tratamiento sobre la historia natural de la cirrosis<sup>24</sup> ni sobre la incidencia de HCC.<sup>24,32</sup>

El efecto sobre la histología ha sido observado tanto en pacientes con RVS como en aquellos que no respondieron.<sup>14-16,33</sup> No está aún establecido si en estos pacientes la cirrosis puede resolverse. Poynard y col<sup>34</sup> sugieren que el PEG IFN combinado con RBV retarda la progresión natural de la fibrosis o incluso la revierte en pacientes con RVS, como también en aquellos que presentaron recidiva del HCV RNA o no respondieron. Uno de los resultados más relevantes de este análisis es que de 153 pacientes con cirrosis, se observó regresión en 75 (49%). Un tercio de éstos tenían RVS. La falta de un grupo control y de un análisis más exhaustivo -por la problemática vinculada con el muestreo- constituyen las críticas principales a estos resultados. En pacientes no respondedores, la mejoría histológica ha sido observada por encima del 40% y parecería estar más relacionada con una disminución de la carga viral, de 2 logaritmos o más, durante la terapia.<sup>35</sup> Este grupo de pacientes podría ser el más favorecido para continuar con un tratamiento prolongado con IFN<sup>36</sup> o RBV.<sup>37</sup> No obstante, otros estudios no han demostrado ningún beneficio en el seguimiento del grupo de pacientes no respondedores.<sup>38</sup> En la actualidad se encuentran en curso dos estudios con PEG IFN, administrado en forma prolongada (3,5 años), en pacientes no respondedores a un tratamiento previo para evaluar el efecto de la medicación sobre el curso natural de la enfermedad. De uno de ellos se conocen datos preliminares de eficacia.<sup>39</sup>

Recientemente, Kasahara y col,<sup>40</sup> en un estudio retrospectivo que incluyó 2954 pacientes, de los cuales 2698 fueron tratados y 256 no, demostraron que la terapia con

IFN mejora la sobrevida de los pacientes con hepatitis crónica C. La mortalidad relacionada con la enfermedad hepática fue mayor en el grupo no tratado que en el grupo tratado. De los 153 pacientes que murieron, 101 pertenecían al grupo que recibió tratamiento, 69 (68%) de los cuales fallecieron de causas vinculadas a su enfermedad hepática (1 paciente con RVS, 5 respondedores bioquímicos transitorios y 63 sin respuesta bioquímica). En el grupo no tratado, fallecieron 52 pacientes, de los cuales 42 (81%) fueron de causa hepática.

## Conclusiones

El tratamiento óptimo para los pacientes en estadio cirrótico no está aún establecido. La terapia combinada PEG IFN+RBV surge en la actualidad como la más recomendada. La mejoría histológica observada en pacientes sin respuesta virológica establece un importante interrogante sobre los resultados que se podrían obtener con tratamientos más prolongados y si éstos, finalmente, pueden modificar el curso natural de la enfermedad hepática avanzada. En pacientes con cirrosis compensada la tolerancia al tratamiento parecería ser similar a aquellos sin cirrosis aunque suelen requerir mayor ajuste en las dosis por la aparición de plaquetopenia y leucopenia.

## Referencias

1. Fattovich G, Giustina G, Degos F, et al. Morbidity and mortality in compensated and cirrhosis type C: A retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997;112:463-472.
2. Seeff LB, Buskell-Bales Z, Wright EC, et al. Long-term mortality after transfusion associated non-A non-B hepatitis. The National Heart, Lung and Blood Institute Study Group. *N Engl J Med* 1992;327:1906-1911.
3. Poynard T, Raiziu V, Charlotte F, et al. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001;34:730-739.
4. Khan KN, Yatsushashi H. Effect of alcohol consumption on the progression of hepatitis C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma in Japanese patients. *Alcohol* 2000;35:286-295.
5. Poynard T, Raiziu V, Charlotte F, et al. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001;34:764-767.
6. Yano M, Kumada H, Kage M, et al. The long term pathological evolution of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996;23:1334-1340.
7. Lonardo A, Adinolfi L, Loria P, et al. Steatosis and hepatitis C virus: mechanisms and significance for hepatic and extrahepatic disease. *Gastroenterology* 2004;126:586-597.
8. Jouet P, Roudot-Thoraval F, Dhumeaux D, et al. Comparative efficacy of interferon alfa in cirrhotic and noncirrhotic patients with non-A, non-B, C hepatitis. *Gastroenterology* 1994;106:686-690.
9. Shiratori Y, Yokosuka O, Nakata R, et al. Prospective study of in-

- terferon therapy for compensated cirrhotic patients with chronic hepatitis C by monitoring serum hepatitis RNA. *Hepatology* 1999;29:1573-1580.
10. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998;339:1485-1492.
  11. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, et al. Randomised trial of interferon alpha-2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha-2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet* 1998; 352:1426-1432.
  12. Reichard O, Norkrans G, Fryden, A et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of interferon alpha-2b with and without ribavirin for chronic hepatitis C. *Lancet* 1998;351:83-87.
  13. Schalm SW, Weiland O, Hansen BE, et al. Interferon-ribavirin for chronic hepatitis C with and without cirrhosis: analysis of individual patient data of six controlled trials. *Gastroenterology* 1999; 117:408-413.
  14. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksle GE, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000;343:1673-1680.
  15. 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.
  16. Fried MW, Shiffman ML, Reddy R, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-982.
  17. Hadziyannis SJ, Hoel Sette Jr, Morgan TR, et al. Peginterferon alpha-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-355.
  18. Zeuzem S, Rolf Hultcrantz R, Marc Bourliere M, 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;40:993-999.
  19. Everson GT, Trouillot T, Trotter J et al. Treatment of decompensated cirrhotics with a low-accelerating dose regimen (LADR) of interferon alfa-2b plus ribavirin: safety and efficacy. *Hepatology* 2000;32:308A.
  20. Everson GT. Treatment of patients with hepatitis C on the waiting list. *Liver Transpl* 2003;9:S90-S94.
  21. Lucey MR, Brown KA, Everson GT, et al. Minimal criteria for placement of adults on the liver transplant waiting list: A report of a national conference organized by the American Society of Transplant Physicians and the American Association of the Study of Liver Diseases. *Liver Transpl Surg* 1997;3:628-637.
  22. Serfaty L, Aumaitre H, Chazouilleres O, et al. Determinants of outcome of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology* 1998;27:1435-1440.
  23. Hu KQ, Tong MJ. The long-term outcome of patients with compensated hepatitis C virus-related cirrhosis and history of parenteral exposure in the United States. *Hepatology* 1999;29:1311-1316.
  24. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: A retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997;112:463-472.
  25. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999;340:745-750.
  26. Kato Y, Hamasaki K, Aritomi T, et al. Most of the patients with cirrhosis in Japan die from hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep* 1999;16:1273-1276.
  27. Mazzella G, Accogli E, Sottili S, et al. Alpha interferon treatment may prevent hepatocellular carcinoma in HCV-related liver cirrhosis. *J Hepatol* 1996;24:141-147.
  28. Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S, et al. Randomised trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 1995;346: 1051-1055.
  29. Gramezi, Andreone P, Fiorino S, et al. Impact of interferon therapy on the natural history of hepatitis C virus related cirrhosis. *Gut* 2001;48:843-848.
  30. Kasahara A, Hayashi N, Mochizuki K, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma and its incidence after interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. Osaka Liver Disease Study Group. *Hepatology* 1998;27:1394-1402.
  31. International Interferon alpha hepatocellular carcinoma study group. Effect of interferon alpha on progression of cirrhosis to hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study. *Lancet* 1998; 351:1535-1539.
  32. Valla DC, Chevallier M, Marcellin P, et al. Treatment of hepatitis C virus-related cirrhosis: a randomized, controlled trial of interferon alfa-2b versus no treatment. *Hepatology* 1999;29:1870-1875.
  33. Shiffman ML, Hofmann CM, Thompson EB, et al. Relationship between biochemical, virologic and histologic response during interferon treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1997;26: 780-785.
  34. Poynard T, McHutchison J, Manns M, et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;122:1303-1313.
  35. Shiffman ML, Lindsay KL, Harvey J, Albrecht JK. A decline in HCV-RNA level during interferon or interferon/ribavirin therapy in patients with virologic non-response is associated with an improvement in hepatic histology. *Hepatology* 1999;30:302A.
  36. Shiffman ML, Hofmann CM, Contos MJ, et al. A randomized, controlled trial of maintenance interferon therapy for patients with chronic hepatitis C virus and persistent viremia. *Gastroenterology* 1999;117:1164-1172.
  37. Hoofnagle JH, Ghany MG, Kleiner DE, et al. Maintenance therapy with ribavirin in patients with chronic hepatitis C who failed to respond to combination therapy with interferon-alpha and ribavirin. *Hepatology* 2003;38:66-74.
  38. Camma C, Di Bona D, Schepis F, et al. Effect of peginterferon alfa-2a on liver histology in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. *Hepatology* 2004;39:333-342.
  39. Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay K, et al. Peginterferon alpha-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology* 2004;126:1015-1023.
  40. Kasahara A, Tanaka H, Okanoue T, et al. Interferon treatment improves survival in chronic hepatitis C patients showing biochemical as well as virological responses by preventing liver-related death. *J Viral Hepat* 2004;11:148-156.

# Tratamiento en co-infección HIV-HCV y HBV-HCV

Alejandro C Jmelnitzky, Oliver Jorge, Estela Manero

*Acta Gastroenterol Latinoam 2005; 35; Supl N° 1:*

## Tratamiento en co-infección HIV-HCV

### Introducción

La infección HCV es más frecuente en los pacientes infectados por HIV que en la población general, situación vinculada seguramente al hecho que ambos virus comparten el modo de transmisión.

La prevalencia del HCV en pacientes infectados por el virus HIV en Estados Unidos, Europa y Argentina oscila entre el 15 y el 30%,<sup>1-4</sup> y cuando la vía de contagio es a través de la drogadicción endovenosa este porcentaje aumenta a un 50-90%, según diferentes estudios.<sup>5-6</sup>

En la actualidad, en Occidente, la primera causa de internación y muerte de pacientes con HIV es la descompensación de la enfermedad hepática debida al virus HCV, dado que las complicaciones clásicas por enfermedades oportunistas desde la introducción del HAART han disminuido notablemente.<sup>7,8</sup>

Se postula que la infección crónica por el HCV actuaría como un co-factor en la progresión de la enfermedad por HIV a través de diferentes mecanismos; por un lado, la activación inmune permanente por el HCV en pacientes HIV positivos favorecería la transcripción del HIV en las células infectadas con una destrucción más rápida de los CD4. Asimismo, la recuperación inmune por el tratamiento anti-retroviral podría estar enlentecida debido al mismo mecanismo o a través de la infección de las células inmunes por el HCV. En pacientes HIV+ la infección por HCV contribuye a la morbimortalidad de la enfermedad, aumenta la hepatotoxicidad por antiretrovirales y, además, su presencia es asociada con una menor respuesta terapéutica a los mismos.<sup>9-13</sup>

### Tratamiento de la hepatitis crónica C en portadores del HIV

La infección HCV puede ser autolimitada, permanecer y no producir enfermedad hepática, o evolucionar a la cirrosis y al hepatocarcinoma (HCC). La infección por HIV influiría negativamente en la evolución de la enfermedad por el HCV, sobre todo en aquellos pacientes que tienen un recuento bajo de CD4, asociándose en muchos estudios a una más rápida progresión a la cirrosis y al HCC.<sup>14,15</sup> La introducción del HAART ha permitido que los pacientes HIV+ tengan una mejor expectativa y calidad de vida, motivo por el cual deben ser considerados para el tratamiento de la infección HCV.<sup>16</sup>

En la actualidad la indicación de tratamiento en pacientes con infección crónica HCV se basa en la presencia de hepatitis crónica sin o con cirrosis compensada,

aminotransferasas elevadas, HCV RNA detectable en suero, debiendo excluirse aquellos pacientes que presenten contraindicaciones para recibir interferón (IFN) y/o ribavirina (RBV). Cuando se trata de pacientes con coinfección HIV se deberían incluir además las siguientes condiciones: infección HIV estable, con o sin tratamiento HAART y niveles de CD4 superiores a 200 células/ml.<sup>17</sup> La respuesta al tratamiento de la hepatitis C en los pacientes con co-infección HIV, es más baja que en los mono infectados y la recaída es más frecuente.

La combinación IFN-alfa + RBV en pacientes inmunocompetentes con hepatitis C ha llevado la respuesta virológica sostenida (RVS) a un 50%.<sup>18-19</sup> En los pacientes con coinfección la respuesta sostenida observada con esta combinación durante 12 meses oscila entre el 12 y 18% de manera global, siendo la misma para el genotipo 1 del 7% y para los genotipos 2 y 3 de alrededor del 20%.<sup>20</sup>

Con la introducción de los interferones peguilados (PEG IFN) asociados a 800 mg/día de RBV la respuesta viral mejoró notablemente. Con PEG IFN-alfa 2b 12 KD, la RVS global fue del 26%, siendo para el genotipo 1 del 11% y para los genotipos 2-3 del 43%.<sup>21</sup> Cuando se utilizó PEG IFN-alfa 2a 40 KD la RVS global fue del 40%, con 29 % de RVS en el genotipo 1 y 62% para los genotipos 2-3.<sup>22,23</sup>

En pacientes con hepatitis crónica C con genotipo 1 sin infección HIV asociada, el tiempo de tratamiento recomendado con la asociación PEG IFN + RBV es de 12 meses y en aquellos con los genotipos 2 ó 3 es de 6 meses. En los pacientes con coinfección el tiempo de tratamiento aún no está totalmente definido, ya que la mayor incidencia de recaídas estaría fundamentada en una segunda fase del clearance del virus C más prolongada; en la actualidad la duración del tratamiento con esta combinación terapéutica, independientemente del genotipo, es de 12 meses. Los pacientes con genotipo 1 probablemente se beneficiarían prolongando aún más este período.

### Conclusiones

1. Todo paciente con coinfección HCV – HIV, estable con o sin tratamiento HAART debe ser evaluado para tratamiento del HCV.

2. El tratamiento que demostró una mejor respuesta es la combinación PEG IFN+ RBV durante 12 meses, para todos los genotipos.

3. La evaluación de la respuesta al tratamiento debe, por el momento, ser igual que en los pacientes no co-infectados.

## Tratamiento en co-infección HBV-HCV

### Introducción

Ambos virus comparten sus vías de transmisión, existiendo entre un 10 y 25% de co-infectados HBV-HCV, sobre todo entre drogadictos endovenosos.<sup>24</sup> La coinfección HBV-HCV se asocia a lesiones histológicas más severas, con progresión más acelerada hacia la cirrosis y al HCC, y a una menor respuesta terapéutica.<sup>25</sup>

Existe interacción entre ambos virus, predominando habitualmente la interferencia del HCV RNA; cuando el HBV DNA es detectable inhibe la replicación del genoma del HCV aumentando la severidad de la enfermedad hepática. La determinación del HBV DNA y HCV RNA ayudan a identificar la infección dominante.<sup>26</sup>

### Tratamiento

La coinfección HBV-HCV es un desafío terapéutico debido a la falta de respuesta obtenida con los tratamientos habituales. Aunque se propusieron varios esquemas, no hay consenso al respecto. La experiencia publicada es escasa y, en general, se recomienda priorizar el virus dominante e indicar tratamiento para el virus que esté activo en ese momento.<sup>27</sup>

La respuesta al IFN es menor en la hepatitis crónica C cuando se asocia a infección inaparente por HBV (determinada por PCR).<sup>28</sup> Sin embargo, la respuesta al tratamiento combinado sería equiparable a la de los infectados sólo por el HCV, pudiendo unos pocos pacientes activar el HBV durante la terapéutica.<sup>29</sup> La propuesta en estos casos sería de realizar control del HBV DNA. Cuando ambos virus están en una fase replicativa, se recomienda primero la terapia combinada con PEG IFN +RBV para el HCV y, si al tercer mes de tratamiento persiste la replicación del HBV, agregar lamivudina o adefovir dipivoxil.<sup>30,31</sup>

El objetivo del tratamiento es el mismo que en el tratamiento de cada mono-infección, controlándose el comportamiento de la infección viral inhibida.

### Conclusiones

1. Los datos en este campo son limitados.
2. Estos pacientes suelen tener lesiones hepáticas más severas y mayor progresión a la cirrosis y HCC.
3. Debe tratarse el virus en actividad.
4. Para tratar la infección HCV se emplea la terapia combinada con PEG IFN + RBV.

### Referencias

1. Sherman KE, Rouster SD, Cheng RT, Rajicic N. Hepatitis C virus prevalence among patients coinfecting with human immunodeficiency virus: A cross-sectional analysis of U.S. Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis* 2002;34:831-837.

2. Alter MJ, Krouszon-Moran D, Nainan OV, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1998 through 1994. *N Engl J Med* 1999;341:556-562.
3. Fainboim H, Gonzalez J, Fassio E, et al. Prevalencia de virus de hepatitis en la población HIV. Estudio multicéntrico. *Acta Gastroenterol Latinoam* 1995;25:234.
4. Jmelnitzky A. Por qué hepatitis y SIDA. *Acta Gastroenterol Latinoamericana* 1996;201-204.
5. Ensoli F, Sirianni MC. HIV/HCV co-infection: clinical and therapeutic challenges. *AIDS* 2002;16:1419-1420.
6. Bica I, Mc Govern B, Dhar R, et al. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2001;32: 492.
7. Sulkowski MS, Thomas DL. Hepatitis C in the HIV-Infected Person. *Ann Intern Med* 2003;138:197-207.
8. Monga HK, Rodríguez-Barradas MC, Breaux K, et al. Hepatitis C virus infection-related morbidity and mortality among patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2001;33:240-247.
9. Powerly WG. Antiretroviral Therapy in Patients with Hepatitis and HIV: weighing Risks and Benefits. *CID* 2004;38(Suppl 2):109.
10. Piroth L, Grappin M, Cuzin L, et al. Hepatitis C virus coinfection is a negative prognostic factor for clinical evolution in human immunodeficiency virus positive patients. *J Viral Hepat* 2000;7:302-308.
11. Soriano V, Puotti M, Sulkowski M, et al. Care of patients with hepatitis C and HIV co-infection. *AIDS* 2004;18:1-12.
12. Sulkowski M, Moore R, Mehta S et al. Hepatitis C and progression of HIV disease. *JAMA* 2002;288:199-206.
13. Bräu N. Update on chronic hepatitis C in HIV/HCV coinfecting patients: viral interactions and therapy. *AIDS* 2003;17:2279-2290.
14. Di Martino V, Rufat P, Boyer N, et al. The influence of human immunodeficiency virus coinfection on chronic hepatitis C injection drug users: a long term retrospective cohort study. *Hepatology* 2001;34:1193.
15. Ragni MV, Belle SH. Impact of human immunodeficiency virus infection on progression to end-stage liver disease in individuals with hemophilia and hepatitis C virus infection. *J Infect Dis* 2001;183:1112.
16. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C: 2002. *Hepatology* 2002; 36(Suppl1):S3-20.
17. Soto B, Sanchez Quijano A, Rodrigo L, et al. HIV infection modifies the natural history of chronic parenterally acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. *J Hepatol* 1997;26:1-5.
18. Poynard T, McHutchison J, Goodman Z, et al. Is an "a la carte" combination Interferon alfa-2b plus ribavirin regimen possible for the first line treatment in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000;31:211-218.
19. Hoofnagle JH. Therapy of chronic hepatitis C. En *Treatment of Liver Diseases*, Masson S.A. Barcelona, 1999:273
20. Dieterich D, Purow J, Rajapaksa R. Activity of combination therapy with IFN-alfa 2b plus ribavirin in chronic hepatitis C patients co-infected with HIV. *Semin Liver Dis* 1999;19(sup1):87-94
21. Perrone C, Carrat F, Bani Sadr F, et al. Final results of ANRS HCO2-RIBAVIC: A randomized controlled trial of pegylated interferon-alfa 2b plus ribavirin vs interferon-alfa 2b plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C in HIV co-infected patients. *Croi* 2004.

22. Chung R, Andersen J, Volberding P, et al. Peginterferon alfa 2a plus ribavirin versus interferon alfa 2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV coinfecting persons. *N Engl J Med* 2004;351:451-459.
23. Torriani FJ, Rodríguez-Torres M, Rockstroh, et al. Peginterferon alfa 2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV infected patients. *N Engl J Med* 2004;351:438-450.
24. Fattovich G, Tagger A, Brollo L, et al. Hepatitis C virus infection in chronic hepatitis B virus carriers. *J Infect Dis* 1991;163:400.
25. Liaw YF, Chien RN, Lin SM, et al. Response of patients with dual hepatitis B and C virus infection to interferon therapy. *J Interferon Cytokine Res* 1997;17: 449.
26. Zarski J-P, Bohn B, Bastle A, et al. Characteristics of patients with dual infection by hepatitis B and C viruses. *J Hepatol* 1998;28:27-33.
27. Nair S, Perrillo RP. Hepatitis B and C. En Zakin D, Boyer TH. *Hepatology*. Saunders. Fourth edition. Philadelphia 2003;959.
28. Zignego AL, Fontana R, Puliti S, et al. Relevance of inapparent coinfection by hepatitis B virus in alpha interferon-treated patients with hepatitis C virus chronic hepatitis. *J Med Virol* 1997;51:313.
29. Liu CJ, Chen PJ, Lai MY, et al. Ribavirin and interferon is effective for hepatitis C virus clearance in hepatitis B and C dually infected patients. *Hepatology* 2002;37:568.
30. Pontisso P, Gerotto M, Benvegna L, et al. Coinfection by hepatitis B virus and hepatitis C virus. *Antiviral Ther* 1998;3:137.
31. Keefe EB, Dieterich DT, Han SB, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:87.

## Tratamiento de la hepatitis aguda C

Hugo Fainboim, Daniel García, Alberto Muñoz

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2005; 35; Supl N° 1:

### Introducción

La alta frecuencia con que la hepatitis aguda C (HAC) evoluciona hacia la cronicidad es un fuerte motivo para tratarla, y de esa manera intentar prevenir dicha evolución y las complicaciones que ésta pudiera ocasionar.<sup>1,2</sup>

### Estudios publicados

Se han publicado 21 estudios sobre el tratamiento de la HAC, en forma completa o de resumen,<sup>3-23</sup> incluyéndose un total de 414 pacientes tratados y 244 no tratados. Nueve estudios fueron controlados y randomizados,<sup>3-11</sup> en donde se analizó tratamiento o no con IFN, o diferentes esquemas de IFN. Siete estudios fueron controlados pero no randomizados<sup>12-18</sup> y 5 fueron estudios piloto.<sup>19-23</sup> La mayoría de los estudios tenían un número pequeño de pacientes y eran heterogéneos en lo que respecta a: criterios de inclusión, características de los pacientes, tipo y dosis de IFN usado, esquema de administración y duración del tratamiento, criterios utilizados para evaluar la eficacia y la seguridad y en el tiempo de seguimiento luego del tratamiento. Al analizar los datos de los 19 estudios, la respuesta virológica sostenida (RS) fue del 64% en los pacientes tratados con IFN y de sólo el 13% en los sujetos no tratados. Este año se publicó el primer trabajo de tratamiento con PEG IFN asociado o no a ribavirina durante 24 semanas (la RVS fue del 85 y 80%, respecti-

vamente), y controlado con grupo de sujetos no tratados (36% eliminaron espontáneamente al HCV).<sup>24</sup>

### Metanálisis de los estudios controlados

Licata y col<sup>25</sup> incluyeron 12 estudios controlados en los que se comparó la RVS entre pacientes tratados (n=162) y no tratados (n=81) con IFN. La RVS se incrementó en forma significativa con IFN (70.5%), en comparación a la eliminación espontánea del HCV RNA, que fue del 35.3% ( $p < 0.00001$ ). Además, la RVS era mayor cuando los estudios fueron divididos con (66.6%) o sin (29.9%) régimen de inducción (IFN diario y en dosis alta) durante el primer mes de tratamiento. No se observó una diferencia significativa en la RVS si el tratamiento era administrado antes o después de los 60 días de comienzo de la enfermedad. Los pacientes tratados presentaron los mismos efectos adversos observados en los pacientes con hepatitis crónica C tratados. No se reportó discontinuación del tratamiento en ningún estudio y el IFN fue igualmente tolerado por los sujetos asintomáticos y sintomáticos.

### Estudios con régimen de inducción con IFN

Cuatro estudios utilizaron esta forma de tratamiento administrándose dosis de 5 a 10 MU durante 12 a 40 semanas. La RVS varió desde el 83 al 100%.<sup>11,19,21</sup> Desafortunadamente, todos estos estudios fueron realizados sin

un grupo control no tratado. A pesar de esta limitación, estos resultados sugieren que el esquema de inducción sería eficaz para eliminar el HCV RNA durante la HAC.

### Aspectos controvertidos

¿Cómo diagnosticar la hepatitis aguda C? Se realiza mediante seroconversión documentada del HCV (ocurre en promedio, 7 a 8 semanas después de la infección). Sin embargo, debido a que la mayoría de los individuos carece de un HCV negativo previo y a la falta de un marcador serológico de infección aguda, el diagnóstico de HAC usualmente se realiza por inferencia de: manifestaciones clínicas (en trabajos de esta década, entre el 70 y 100% de los pacientes eran sintomáticos), hallazgos bioquímicos (aumento de ALT-AST), detección de HCV RNA en suero (aparece entre 1-2 semanas luego de la infección), una conocida exposición reciente al HCV y determinación del anti HCV.<sup>26,27</sup>

¿Cuáles son los factores de riesgo para la HAC? Si bien la drogadicción intravenosa sigue siendo una causa frecuente de HAC, estudios recientes han observado que un tercio de estos pacientes adquirieron esta infección luego de una internación o de un procedimiento médico invasivo (incluso endoscopia).<sup>21,22,28,29</sup> En estos trabajos, también se observó que las relaciones sexuales son una vía posible de transmisión de la HAC.

¿A quién tratar? Si bien en la década pasada se trataron a todos los pacientes con HAC, algunos trabajos más recientes indican que la proporción de sujetos que se recuperan espontáneamente sería mayor a lo que previamente se creía, excediendo al 50% en aquellos con enfermedad sintomática.<sup>22,29,30</sup> Por lo tanto, iniciar el tratamiento en forma inmediata al diagnóstico de la HAC, resultaría en tratar a un porcentaje importante de pacientes sintomáticos que resolverían la infección espontáneamente.

¿Cuándo iniciar el tratamiento? En los pacientes sintomáticos que eliminaron en forma espontánea el HCV, esto se produjo dentro de los 3 meses de diagnosticada la HAC.<sup>22,29</sup> Por lo tanto, una estrategia más racional sería comenzar el tratamiento en aquellos que persisten con HCV RNA positivo, al cuarto mes de iniciada la HAC.<sup>27</sup> Por el contrario, ningún paciente asintomático resolvió en forma espontánea la HAC, por lo tanto en éstos habría que comenzar el tratamiento en forma inmediata.<sup>11,22</sup>

¿Qué régimen de tratamiento utilizar? El régimen óptimo de la HAC aún no ha sido definido, en especial en lo que se refiere a riesgo/beneficio y costo/eficacia. No hay estudios de la combinación IFN-ribavirina y es escasa la experiencia con PEG-IFN.<sup>24</sup> Hasta la fecha los mejores resultados se obtuvieron con el régimen de inducción, el cual permite alcanzar una RVS cercana al 100%, en muchos pacientes en menos de 6 meses, y no requeriría de la asociación con ribavirina.<sup>11,19-21</sup>

¿Qué variables serían factores predictivos de RVS? Debido a que los estudios de tratamiento de la HAC incluyeron un número limitado y heterogéneo de pacientes, hay pocos análisis al respecto. Los niveles de HCV RNA

previos al tratamiento han sido reportados en 5 estudios, y una asociación significativa entre bajos niveles iniciales y una RVS fue hallada en sólo 3.<sup>31</sup> El genotipo del HCV fue analizado en 6 trabajos, pero sólo en 2 se encontró una asociación significativa entre el mismo y la RVS (mayor con genotipos 2 y 3 que con 1).<sup>31</sup> Sin embargo, si la RVS en la HAC es del 80 al 100%, éstos u otros factores probablemente poco se correlacionen con la RVS.

¿Cuál sería el tiempo de observación adecuado luego del tratamiento? La mayoría de los trabajos de tratamiento de la HAC tiene un seguimiento luego del mismo de 6 meses. Sin embargo, estudios de la historia natural de la HAC han sugerido la necesidad de una evaluación virológica prolongada, de al menos 12 meses, para asegurar la resolución de la infección por el HCV.<sup>22</sup>

¿Se debería tratar a los pacientes con HAC infectados con genotipos 2 ó 3, teniendo en cuenta la alta respuesta virológica de la hepatitis crónica debida a estos genotipos? ¿Se debería tratar a los pacientes con HAC drogadictos intravenosos o coinfectados con HBV o HIV? Para estas dos últimas preguntas, no habría una respuesta en la actualidad.

### Referencias

1. Thomas D, Astemborski J, Rai R, et al. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral and environment factors. *J Am Med Assoc* 2000;284:450-456.
2. Alberti A, Chemello L, Benvegna. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* 1999;31:17-24.
3. Viladomiu I, Genesa J, Esteban J, et al. Interferon alpha in acute posttransfusion hepatitis C: a randomized, controlled trial. *Hepatology* 1992;15:767-69.
4. Lampertico P, Rumi M, Romeo R, et al. A multicenter randomized controlled trial of recombinant Interferon-alpha 2 b in patients with acute transfusion-associated hepatitis C. *Hepatology* 1994; 19:199-202.
5. Hwang S, Lee S, Lu R, et al. A randomised controlled trial of recombinant Interferon alpha-2b in the treatment of Chinese patients with acute post-transfusion hepatitis C. *J Hepatol* 1994;21:831-36.
6. Li X, Zhu Z, Dao W, et al. A report on therapy of Interferon alfa 2b in patients with acute hepatitis C. *Chung Hua Nei Ko Tsa Chih* 1993;32:409-11.
7. Omata M, Yokosuka O, Takano S, et al. Resolution of acute hepatitis C after therapy with natural beta Interferon. *Lancet* 1991; 338:914-15.
8. Calleri G, Colombatto P, Gozzelino M, et al. Natural beta Interferon in acute type-C hepatitis patients: a randomised controlled trial. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998;30:181-84.
9. Takano S, Satomura Y, Omata M. Effects of Interferon beta on non-A, non-B acute hepatitis: a prospective, randomised, controlled-dose study. *Japan Acute Hepatitis Cooperative Study Group. Gastroenterology* 1994;107:805-11.
10. Fabris P, Tositti G, Giordani M, et al. Three times weekly versus daily dose alpha-Interferon treatment in patients with acute hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2002;97:492-93.
11. Nomura H, Sou S, Tanimoto H, et al. Short-term Interferon-alfa therapy for acute hepatitis C: a randomized controlled trial. *Hepatology* 2004;39:1213-1219.

12. Genesca J, Esteban J, Quer J, et al. Hepatitis C virus markers in patients with acute post-transfusion hepatitis treated with Interferon alfa-2b. *Gut* 1993;34 (Suppl2):S62-S63.
13. Alberti A, Chemello L, Belussi F, et al. Outcome of acute hepatitis C: role of alpha Interferon therapy. In: Nishioka K, Oda T eds. *Viral hepatitis and liver disease*. Tokyo, Japan: Springer-Verlag, 1994;604-06.
14. Ohnishi K, Nomura F, Nakano M. Interferon therapy for acute posttransfusion non-A, non-B hepatitis: response with respect to anti-hepatitis C virus antibody status. *Am J Gastroenterol* 1991;86:1041-49.
15. Palmovic D, Kurelac I, Crnjakovic-Palmovic J. The treatment of acute post-transfusion hepatitis C with recombinant Interferon-alpha. *Infection* 1994;22:222-23.
16. Tassopoulos N, Koutelou M, Papatheodoris G, et al. Recombinant human Interferon alpha-2b treatment for acute non-A, non-B hepatitis. *Gut* 1993;34(Suppl2):S130-S132.
17. Gursoy M, Gur G, Arslan H, et al. Interferon therapy in haemodialysis patients with acute hepatitis C virus infection and factors that predict response to treatment. *J Viral Hepat* 2001;8:70-7.
18. Delwaide J, Bourgeois N, Gerard C, et al. Treatment of acute hepatitis C with Interferon a-2b prevents chronicity. *Hepatology* 1999;30:264A.
19. Vogel W, Graziadei I, Umlauf F, et al. High dose Interferon alpha 2b treatment prevents chronicity in acute hepatitis C. A pilot study. *Dig Dis Sci* 1996;41(Suppl 12):81S-85S.
20. Pimstone N, Powell J, Kotfila R, et al. High dose (780MIU/52 weeks) Interferon monotherapy is highly effective treatment for acute hepatitis C. *Gastroenterology* 2000;118:A960.
21. Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer M, et al. Treatment of acute hepatitis C with Interferonalpha-2b. *N Engl J Med* 2001;345:1452-57.
22. Gerlach J, Diepolder H, Zachoval R, et al. Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterology* 2003;125:80-88.
23. Macedo G, Correia A, Ribeiro T. Antiviral treatment in acute hepatitis C. *Hepatogastroenterology* 2003;50:1057-59.
24. Kamal S, Ismail A, Graham C, et al. Pegylated Interferon a therapy in acute hepatitis C: relation to hepatitis C virus-specific T cell response kinetics. *Hepatology* 2004;39:1721-1731.
25. Licata A, Di Bona D, Schepis F, et al. When and how to treat acute hepatitis C? *J Hepatol* 2003;39:1056-1062.
26. Hoofnagle J. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S21-S29.
27. Gordon S. New insights into acute hepatitis C. *Gastroenterology* 2003;125:253-56.
28. Mele A, Spada E, Saggiocca L, et al. Risk of parenterally transmitted hepatitis following exposure to surgery or other invasive procedures: results from the hepatitis surveillance system in Italy. *J Hepatol* 2001;35:284-89.
29. Hofer H, Watkins-Riedel T, Janata O, et al. Spontaneous viral clearance in patients with acute hepatitis C can be predicted by repeated measurements of serum viral load. *Hepatology* 2003;37:60-64.
30. Villano S, Vlahov D, Nelson K, et al. Persistence of viremia and the importance of long-term follow-up after acute hepatitis C infection. *Hepatology* 1999;29:908-14.
31. Alberti A, Boccardo S, Vario A, et al. Therapy of acute hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S195-S200.

## Tratamiento en pacientes con transaminasas normales

Esteban González Ballergera, Diana Levi, Virginia Reggiardo

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2005; 35; Supl N° 1:

Aproximadamente, 20 a 30% de los pacientes con Hepatitis Crónica C tienen transaminasas persistentemente normales (TPN), esta prevalencia varía desde un 8% en centros de referencia hasta un 46% en estudios poblacionales.<sup>1</sup> La definición incluye PCR del HVC RNA positivo y transaminasas normales en varios controles, por un tiempo prolongado. Esto último permite excluir a pacientes con valores fluctuantes y transitoriamente normales. La mayoría de los pacientes con TPN permanecen estables en el tiempo pero la reactivación es posible en un número significativo de pacientes y con ella un cambio en el curso de la enfermedad.<sup>2</sup>

Todavía es motivo de controversia cuál es el período mínimo y el número de controles suficiente para definir a un paciente con TPN.<sup>3</sup> Recientemente se ha reportado que un 20% de pacientes con transaminasas normales durante 6 meses y hasta un año, pueden presentar elevaciones posteriores de la mismas.<sup>4,6</sup> El consenso NIH 2002 sugiere que los pacientes con ALT normal inicial deben realizar varios controles seriados durante varios meses para definirlos como pacientes con TPN. En un estudio de seguimiento de 880 pacientes con TPN durante un año, el 97% de los que las elevaron posteriormente lo hicieron en los primeros 6 meses de seguimiento, por lo que reco-

miendan prolongar a 18 meses el tiempo mínimo para considerar que un paciente tiene TPN. Los pacientes que elevaron las transaminasas tenían mayor grado de actividad inflamatoria que los pacientes con TPN, si bien el estadio no fue diferente.<sup>6</sup>

El valor límite superior normal de las transaminasas es otro punto de controversia ya que puede estar influido por varios factores: BMI, trastornos metabólicos, hepatitis C oculta, edad, sexo, consumo de alcohol, etc.<sup>7-9</sup> Sin embargo, la utilidad de reducir los niveles superiores normales es dudosa, y acarrearía importantes cuestiones de costo-beneficio.<sup>10</sup>

La mayoría de los autores coinciden en que los pacientes con TPN presentan generalmente algún grado de lesión histológica pero ésta es leve en la mayoría de los casos y significativamente menor que en pacientes controles con transaminasas elevadas. Sólo un 20% tienen un hígado absolutamente normal, un 5-26% puede tener lesión histológica moderada a severa y raramente tienen cirrosis.<sup>1,6,11-16</sup> La diversidad entre algunos autores podría deberse a diferencias en los criterios para definir TPN y en la inclusión de pacientes con transaminasas poco elevadas (<1.5 VN).

En la evaluación de estos pacientes debe incluirse el resto de las pruebas de función hepática, recuento de plaquetas, ecografía abdominal y el examen clínico. Si todos estos estudios son normales y los niveles de transaminasas persistentemente normales, la posibilidad de lesión hepática severa y progresiva es muy baja.<sup>7,17</sup>

La probabilidad de progresión de la enfermedad fue evaluada por estudios retrospectivos utilizando un modelo matemático calculando la progresión anual de la fibrosis según la fecha probable de infección.<sup>11,16,18</sup> Estos estudios concluyeron que la velocidad de progresión en pacientes con TPN es muy lenta y mucho menor que sus pares con transaminasas elevadas. Sin embargo, estas conclusiones son cuestionables debido a que la progresión de la fibrosis en la hepatitis C no sigue un curso lineal.<sup>17</sup> La lenta progresión de la fibrosis en la mayoría de estos pacientes fue confirmada además por estudios longitudinales con biopsias secuenciales, demostrando que la lesión histológica permanece estable en el tiempo.<sup>4,5</sup> Recientemente fueron estudiados con biopsias secuenciales pacientes con TPN y transaminasas elevadas con un tiempo medio de seguimiento mayor que los estudios anteriores (6.2 años). La probabilidad acumulativa de progresión de la fibrosis y de desarrollar fibrosis severa fue significativamente menor en pacientes con TPN. Esta diferencia no se mantuvo cuando se tuvieron en cuenta sólo los pacientes que tenían F2 en la primera biopsia, sin embargo, el número pequeño de pacientes no permite obtener conclusiones definitivas.<sup>12</sup>

Los primeros estudios sobre el tratamiento de pacientes con TPN con monoterapia con IFN revelaron una respuesta virológica sostenida de un 12-13%, pero aproximadamente un 50% tuvo una elevación de las transaminasas posterior al tratamiento que fue permanente en al-

gunos casos.<sup>19,20</sup> Esto llevó a la conclusión que el tratamiento de los pacientes con TPN no era beneficioso e incluso podía estar contraindicado.<sup>20</sup> Consensos posteriores<sup>21,22</sup> tampoco recomendaban tratar estos pacientes o hacerlo dentro de estudios clínicos controlados. En trabajos recientes con tratamiento combinado<sup>23-29</sup> la respuesta fue similar a la reportada para pacientes con transaminasas elevadas (35-50%), dependiendo principalmente del genotipo. Más recientemente un estudio donde se incorporaron 491 pacientes con TPN que recibieron Peg-IFN alfa 2a más ribavirina (RBV), demostró una eficacia similar a la obtenida en los pacientes con transaminasas elevadas. La RS global fue de 52%.<sup>30</sup> Resultados preliminares con PegIFN alfa 2b + RBV mostraron una respuesta del 52% a las 12 semanas.<sup>31</sup> En la mayoría de estos estudios se produjo ocasionalmente una elevación de las transaminasas intra y post-tratamiento, en general en forma leve y transitoria, y con una incidencia muy inferior a la observada en la historia natural de estos pacientes.<sup>29</sup> Las últimas revisiones proponen no excluir del tratamiento a los pacientes con TPN sin antes evaluar factores de respuesta favorable (genotipo- carga viral), severidad de la lesión histológica, edad, motivación del paciente, posibilidad de transmitir la infección, severidad de la enfermedad asociada, potencialidad de efectos adversos serios, posibilidad de embarazo, presencia de síntomas, manifestaciones extrahepáticas y duración de la infección.<sup>32-34</sup>

### Controversias

Surge de lo antes mencionado que la decisión de iniciar el tratamiento debería tomarse basándose en los hallazgos histológicos y tratar aquellos pacientes con enfermedad más avanzada. Es entonces motivo de controversia si todos los pacientes con transaminasas normales deben ser biopsiados y con qué nivel de lesión se decide el tratamiento.

### Conclusiones

1. La definición de los pacientes con TPN debe incluir como mínimo 2 a 3 controles de transaminasas normales por un tiempo no menor de 6 meses, el que probablemente deba extenderse (12-18 meses) aumentando el número de controles. Estos pacientes deben seguirse periódicamente por tiempo prolongado ya que la reactivación es posible.
2. Los pacientes con TPN tienen en su mayoría una enfermedad leve y no progresiva, pero aproximadamente entre un 5 y un 25% puede tener lesión moderada a severa, y la progresión es posible.
3. El tratamiento con IFN o PEG IFN + RBV es efectivo en los pacientes con TPN de una manera similar a los pacientes con transaminasas elevadas y la elevación de las transaminasas que ocasionalmente puede observarse es en general leve y transitoria.
4. Los pacientes con TPN no deben excluirse de entrada como candidatos a un tratamiento, la indicación debe ser personalizada teniendo en cuenta múltiples facto-

res virológicos y del huésped (probabilidad de respuesta, lesión histológica, edad, etc.).

5. Dado que la severidad de la lesión hepática es uno de los criterios para la indicación del tratamiento la decisión de realizar una biopsia hepática, también debe ser individualizada en cada paciente y es útil para definir junto con los otros factores la necesidad de iniciar un tratamiento o la posibilidad de tomar una conducta expectante.

## Referencias

- Pradat P, Alberti A, et al. Predictive value of ALT levels for histological findings in chronic hepatitis C: A European collaborative study. *Hepatology* 2002;36:973-977.
- Mathurin P, Moussall J, et al. Slow progression rate of fibrosis in hepatitis C virus patients with persistently normal alanine transaminase activity. *Hepatology* 1998;27:868-872.
- Alberti A, Noventa F, et al. Prevalence of liver disease of asymptomatic persons with hepatitis C virus infection. *Ann Intern Med* 2002;137:961-965.
- Alberti A, Benvegnù L. Management of Hepatitis C. *J Hepatol* 2003;38:S104-S118.
- Jamal MM, Abdelkarim BZ. Chronic Hepatitis C with persistently normal aminotransferase level : Do we have an adequate definition? *Am J Med* 2003;98:1455-1456.
- Persico M, Persico E, et al. Natural history of hepatitis C virus Carriers with persistently normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2000;118:760-764.
- Martinot-Peignoux M, Boyer N, et al. Prospective study on anti-hepatitis C virus-positive patients with persistently normal serum alanine transaminase with or without detectable serum hepatitis C virus RNA. *Hepatology* 2001;34:1000-1005.
- Puotti C, Castellacci R, et al. Histological and virological features and follow-up of hepatitis C virus carriers with normal aminotransferase levels: the Italian prospective study of the asymptomatic C carriers (ISACC). *J Hepatol* 2002;37:117-123.
- Shiffman M, et al. Natural history of patients with chronic hepatitis C and persistently normal alanine aminotransferase levels: data from the multinational Pegasys study (NR 16071) *Hepatology* 2003;38:434A.
- Bacon BR. Treatment of patients with hepatitis C and normal serum aminotransferase levels. *Hepatology* 2002;36:S179-S184.
- Prati D, Taioli E, et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* 2002;137:E1-E10.
- Piton A, Poynard T, et al. Factors associated with serum alanine transaminase activity in healthy subjects consequences for the definition of normal values, for selection of blood donors and for patients with chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. *Hepatology* 1998; 27:1213-1219.
- Kaplan MM. Alanine aminotransferase levels: What's normal? *Ann Intern Med* 2002;137:49-51.
- Hui C-K, Belaye T, Montegrando K and Wright TL. A comparison in the progression of liver fibrosis in chronic hepatitis C between persistently normal and elevated transaminase. *J Hepatol* 2003;38: 511-517.
- Shiffman ML, Charmaine AS, et al. Chronic infection with hepatitis C virus in patients with elevated and persistently normal serum alanine aminotransferase levels: Comparison of Hepatic Histology and response to interferon therapy. *J Infect Dis* 2000;182: 1595-1601.
- Nutt AK, Hassan HA, et al. Liver biopsy in the evaluation of patients with chronic hepatitis C who have repeatedly normal or near-normal serum alanine aminotransferase levels. *Am J Med* 2000;109:62-64.
- Kyrlagkitsis I, Portmann B Smith H, O'Grady J, et al. Liver Histology and Progression of fibrosis in individuals with Chronic hepatitis C and persistently normal ALT. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:1588-1593.
- Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Fibrosis and disease progression in Hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S47-S56.
- Hervé S, Savoye G, et al. Chronic hepatitis C with normal or abnormal aminotransferase levels: is the same entity? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:495-499.
- Marcellin P, Martinot M, Boyer N, Levy S. Management of patients with hepatitis C and normal aminotransferase. In: *Treatment of Liver Disease*. Masson Ed. 1999;pp287-291.
- National Institute of Health Consensus Development Conference statement: management of Hepatitis C. *Hepatology* 1997;26:S2-S10.
- Consenso Argentino de Hepatitis C. Septiembre 2000.
- Consensus Panel: EASL international consensus conference on Hepatitis C. Consensus Statement. *J Hepatol* 1999;30:956-961.
- Mangia A, Spinzi G, et al. Viral clearance in HCV viraemic patients with normal alanine aminotransferase after combination therapy: a controlled open- labelled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:331-337.
- Gordon SC, Fang JW, et al. The significance of baseline serum alanine aminotransferase on pretreatment disease characteristics and response to antiviral therapy in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000;32:400-404.
- Lee SS, Sheeman M. Pilot study of interferon alpha and ribavirin treatment in patients with chronic hepatitis C and normal transaminase values. *J Viral Hepat* 2001;8:202-205.
- Di Bisceglie AM, Thompson J, et al. Combination of interferon and ribavirin in chronic hepatitis C re-treatment of nonresponders to interferon. *Hepatology* 2001;33:704-707.
- Jacobson IM, Russo MW, et al. and the NY Normal ALT Study Group. Interferon alfa 2 b and ribavirin for patients with chronic hepatitis C and normal ALT: final results. *Gastroenterology* 2002; 122:A-627.
- Sponseller C, Koehler KM, et al. Use of interferon alfa 2b and ribavirin for treatment of patients with chronic hepatitis C and normal ALT levels. *Hepatology* 2002;36:579 A.
- Hui C-K, Monto A, Belaye T, Lou E, Wright TL. Outcomes of interferon alpha and ribavirin treatment for chronic hepatitis C in patients with normal serum aminotransferases. *Gut* 2003;52: 1644-1648.
- Zeuzem S, et al. International multicenter randomized controlled study for the treatment of patients with chronic hepatitis C and persistently normal ALT levels with Peginterferon alfa 2 a (40KD) (Pegasys) and Ribavirin (Copegus). *Hepatology* 2003;38:208A.
- Flamm S L, et al. Pegylated Interferon alpha 2b + ribavirin is effective in patients with chronic hepatitis C virus infection and normal liver enzymes: preliminary results from a prospective, randomized controlled multi-center trial. *Hepatology* 2002;36:293A.
- Strader DB, Wright T, Thomas DL and Seef LB. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C. AASLD Practice Guideline. *Hepatology* 2004;39:1147-1171.
- National Institute of Health Consensus Development Conference statement: management of Hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S3-S20.
- Ahmed A, Keeffe EB. Clinical Management. Chronic Hepatitis C with Normal Aminotransferase Levels. *Gastroenterology* 2004; 126:1409-1405.

# Tratamiento de las manifestaciones extrahepáticas asociadas al virus de la hepatitis C

Fernando Bessone, Nora Fernández, Bernardo Frider

*Acta Gastroenterol Latinoam 2005; 35; Supl N° 1:*

El virus de la hepatitis C (HCV) ha sido asociado con un importante número de manifestaciones extrahepáticas, ya sean clínicas o humorales. Éstas son habitualmente secundarias a reacciones autoinmunes, depósito generalizado de complejos inmunes y trastornos linfoproliferativos.

Se las puede clasificar en aquellas que presentan una: a) asociación confirmada con el HCV (crioglobulinemia mixta, glomerulonefritis, vasculitis, producción de autoanticuerpos y hepatitis autoinmune tipo 2) b) asociación probable (linfoma B, anticuerpos antitiroideos, tiroiditis, panarteritis nudosa, liquen plano, porfiria cutánea tarda, diabetes y sialoadenitis), y c) asociación improbable (síndrome antifosfolípido, anemia aplásica, artritis reumatoidea, queratitis ulcerativa y fibrosis pulmonar).

A su vez también pueden clasificarse en:

## a) Trastornos hematológicos

### 1. Crioglobulinemia mixta (CM)

Estos compuestos tienen actividad de factor reumatoideo y los precipitados están formados por IgG policlonal e IgM, IgG o IgA monoclonal.<sup>1</sup> El tratamiento ideal es el IFN alfa, preferiblemente IFN peguilado (PEG IFN), que en un porcentaje mayor al 50% de los casos produce remisión de los síntomas, descenso del HCV RNA sérico y de las crioglobulinas circulantes (disminución del criocrito).<sup>2-6</sup> La dosis óptima y la duración de la terapia son aún inciertas. El agregado de ribavirina (RBV)<sup>7</sup> podría ser usado debido a su comprobada eficacia en el tratamiento de la hepatitis crónica C, a pesar de que no existen aún estudios comparativos entre monoterapia con IFN e IFN más RBV en pacientes con CM asociada al HCV. Algunas comunicaciones en la literatura han demostrado la utilidad de la terapia combinada (IFN-RBV) en pacientes no respondedores a monoterapia con IFN-alfa.<sup>8</sup> La plasmaféresis y la criofiltración debieran indicarse sólo en casos de enfermedad aguda severa con el objeto de remover crioglobulinas circulantes.

### 2. Linfoma

El HCV ha sido asociado con la producción de linfoma no Hodgkin tipo B.<sup>9,10</sup> El subtipo más estrechamente vinculado al virus es el inmunocitoma, un linfoma de ba-

jo grado y asociado a crioglobulinemia. También se ha descrito la asociación con linfoma gástrico. Si bien el rol etiológico del virus aún no ha podido ser demostrado, existen firmes evidencias que muestran la remisión histológica de linfomas asociados a HCV con tratamiento de IFN solo o asociado a RBV.<sup>11</sup> Por otra parte, se han comunicado recientemente buenos resultados con la administración de un anticuerpo monoclonal anti-CD20 (Rituximab), el que además de su efectividad terapéutica, ha demostrado buena tolerancia.<sup>12</sup> El desarrollo de una anemia inexplicable o la aparición de adenopatías en un paciente portador de HCV y crioglobulinemia puede ser indicativo de un proceso linfoproliferativo subyacente y obliga al clínico a un monitoreo periódico de la enfermedad.

## b) Trastornos dermatológicos

### 1. Vasculitis leucocitoclástica

Es el acompañante frecuente en el debut de la crioglobulinemia junto a la polineuritis. Se presenta clínicamente como una púrpura palpable y responde a IFN, a pesar de que en ocasiones puede exacerbarla.<sup>21</sup>

### 2. Porfiria cutánea tarda (PCT)

Los porcentajes de asociación del HCV con esta enfermedad han sido variables según los trabajos y las áreas geográficas estudiadas (entre 8 y 75%). Además, la relación causal o disparadora generada por el HCV no ha podido aún ser claramente demostrada. Uno de los puntos más importantes del manejo de estos pacientes es el *screening* obligatorio del virus C en todo portador de PCT. Si bien los resultados son contradictorios, el IFN-alfa suele estar indicado en este subgrupo de pacientes portadores de porfiria con HCV positivo. En estos pacientes debe realizarse, previo al tratamiento antiviral, flebotomías regladas para deplecionar los depósitos de hierro hepático.<sup>13,14</sup>

### 3. Liquen plano

Esta lesión asociada al HCV (10-40%) está caracterizada por pápulas pruriginosas color violáceo que pueden aparecer tanto en piel como en mucosas. Histológicamente presentan un denso infiltrado linfocítico en la dermis que patogénicamente representa una respuesta inmu-

ne de tipo celular (CD4 y CD8 específicos del HCV). Si bien la terapia antiviral con IFN ha mostrado resultados favorables, algunos autores reportaron exacerbación de la enfermedad luego de este tratamiento.<sup>15,16</sup>

### c) Trastornos renales

La enfermedad renal más frecuentemente asociada al HCV es la glomerulonefritis membrano-proliferativa con o sin crioglobulinemia, habitualmente sin enfermedad hepática agresiva asociada.<sup>17,18</sup> Se ha demostrado además que el daño está mediado por el depósito glomerular de complejos inmunes circulantes que contienen HCV RNA y anti HCV.

El manejo de estos pacientes suele ser dificultoso y algunos de los trabajos realizados en este campo han mostrado resultados contradictorios. A pesar de esto, el tratamiento con IFN-alfa como monoterapia o asociado a RBV puede ser efectivo y resultar en un beneficio clínico y de laboratorio, mejorando los niveles de creatinina plasmática y reduciendo en forma significativa la excreción urinaria de albúmina.<sup>19,20</sup> Probablemente los ensayos en curso utilizando PEG IFN asociado a RBV puedan mejorar los resultados preexistentes.

### d) Trastornos autoinmunes

Varias enfermedades autoinmunes han sido asociadas al HCV, incluyendo autoanticuerpos, desórdenes tiroideos y sialoadenitis. Si bien se ha propuesto un mecanismo de sensibilización inmune o de mimetización molecular por el HCV, aún no se conoce si el virus juega un rol patogénico definido o simplemente estos trastornos representan enfermedades autoinmunes independientes.

#### 1. Presencia de autoanticuerpos

El ejemplo más frecuente y más estudiado está dado por la aparición de anticuerpos anti-LKM1 en un bajo porcentaje de pacientes con hepatitis crónica C. El título de este anticuerpo en valores superiores a 1/320, asociado a una lesión histológica de hepatitis de interfase, es indicador de tratamiento con corticoides y azatioprina;<sup>21</sup> mientras que una histología con folículos linfocitos y/o inflamación lobular de grado variado, asociada a títulos de anti-LKM1 inferiores a 1/320, sugiere comenzar la terapia con IFN-RBV.<sup>22</sup> Sin embargo, en la práctica clínica existen cuadros mal definidos en los cuales, ante la duda, debiera comenzarse siempre con esteroides, debido a que no existen reportes de exacerbación de la hepatitis crónica C con este tratamiento, mientras que, a la inversa, el IFN en una forma autoinmune puede agravar la enfermedad.

#### 2. Trastornos tiroideos

Entre el 2 y el 5% de los portadores de HCV desarrollan enfermedad tiroidea (hiper o hipotiroidismo) a pesar de tener una prevalencia de anticuerpos entre el 5 y 12% (principalmente de tipo antiperoxidasa).<sup>23</sup> Las variables más frecuentemente asociadas a este fenómeno son el se-

xo femenino, la edad avanzada y la predisposición genética. Esta disfunción tiroidea puede además ser disparada por el tratamiento con IFN, produciendo tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves o hipotiroidismo. Habitualmente estos cambios son detectados luego de los tres primeros meses de tratamiento y si bien el paciente suele ser manejado sin dificultades con farmacoterapia, ante la aparición de enfermedad severa, el IFN puede ser suspendido. Si los pacientes están recibiendo medicación tiroidea, la dosis de la hormona puede ser aumentada hasta la finalización de la terapia antiviral.<sup>24</sup>

#### 3. Sialoadenitis

Este trastorno asociado al HCV, no representa un típico síndrome de Sjögren porque carece de los característicos anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB, además de presentar histológicamente una capilaritis linfocítica más que una verdadera sialoadenitis. No pareciera ser que el HCV fuera el verdadero disparador de la enfermedad, pero existen evidencias de que contribuiría a su desarrollo a través de la producción de crioglobulinas y de un síndrome linfoproliferativo de células B.<sup>25</sup> No existen estudios que hayan evaluado el tratamiento con IFN-alfa.

### e) Trastornos neurológicos

El compromiso más frecuente es la polineuropatía secundaria a crioglobulinemia sintomática. El IFN ha demostrado ser ineficaz y en ocasiones exacerbar el cuadro neurológico. Sin embargo, algunas comunicaciones mostraron resultados favorables con la combinación de corticoides, inmunoglobulina intravenosa, plasmaféresis e IFN-alfa.<sup>26</sup>

### f) Panarteritis Nudosa (PAN)

El tratamiento con corticoides asociado a IFN fue más efectivo en aquellos pacientes con PAN con HCV(+) en ausencia de CM, en los que la terapia mostró resolución completa de la enfermedad en el 90% de los tratados.<sup>21</sup>

## Referencias

1. Bessone F. Crioglobulinemia asociada a virus de la hepatitis C. *Gastroenterol Hepatol* 1997;20:193-195.
2. Misiani R, Bellavita B, Fenili D, et al. Hepatitis C virus infection in patients with essential mixed cryoglobulinemia. *Ann Intern Med* 1992;117:573-577.
3. Lunel F, Musset L, Cacoub P, et al. Cryoglobulinemia in chronic liver disease: role of hepatitis C virus and liver damage. *Gastroenterology* 1994;106:1291-1300.
4. Misiani R, Bellavita B, Fenili D, et al. Interferon alfa 2a therapy in cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus. *New Engl J Med* 1994;330:751-756.
5. Casato M, Agnello V, Pucillo L, et al. Predictors of long-term response on high-dose interferon therapy in type II cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus infection. *Blood* 1997;90:3865-3873.

6. Cacoub P, Lidove O, Maisonnobe T, et al. Interferon alpha and ribavirin treatment in patients with hepatitis C virus-related systemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 2002;46:1-10.
7. Calleja JL, Albillos A, Moreno Otero R, et al. Sustained response to interferon alpha plus Ribavirin in hepatitis C virus-associated symptomatic mixed cryoglobulinemia. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1179-1186.
8. Mazzaro C, Zorat F, Comar C, et al. Interferon plus ribavirin in patients with hepatitis C virus positive mixed cryoglobulinemia resistant to interferon. *J Rheumatol* 2003;30:1775-1781.
9. Hausfater P, Cacoub P, Sterkers Y, et al. Hepatitis C virus infection and lymphoproliferative disease : Prospective study on 1576 patients in France. *Am J Hematol* 2001;67:168-171.
10. Mele A, Pulsoni A, Bianco E, et al. Hepatitis C virus and B-cell non-Hodgkin lymphoma: an italian multicenter case-control study. *Blood* 2003;102:996-999.
11. Hermine O, Lefrere F, Bronowicki J, et al. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *New Engl J Med* 2002;347:89-94.
12. Kami M, Hamaki T, Murashige N, et al. Safety of rituximab in lymphoma patients with hepatitis B or hepatitis C virus infection. *J Hematol* 2003;4:59-62.
13. Sheik MY, Wright R, Burrus J, et al. Dramatic resolution of skin lesions associated with porphyria cutanea tarda after interferon-alpha therapy in a case of chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 1998;43:529-533.
14. Furuta M, Kaito M, Gabazza E, et al. Ineffective interferon treatment of chronic hepatitis C-associated porphyria cutanea tarda but with a transient decrease in HCV RNA levels. *J Gastroenterol* 2000;5:60-62.
15. Roy K, Bagg J. Hepatitis C virus and oral disease: a critical review. *Oral Dis* 1999;5:270-277.
16. Protzer U, Leopolder-Ochsendorf A, Holtermuller K, et al. Exacerbation of lichen planus during interferon alpha 2a therapy for chronic active hepatitis C. *Gastroenterology* 1993;104:903-905.
17. Johnson RJ, Gretch D, Yamabe H, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *New Engl J Med* 1993;328:465-470.
18. Bandi L. Renal manifestation of hepatitis C virus infection. Extrahepatic manifestations often are silent and thus overlooked. *Postgrad Med* 2003;113:73-76.
19. Yamabe H, Johnson R, Gretch D, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection responsive to interferon alpha. *Am J kidney Dis* 1995;25:67-69.
20. Rossi P, Bertani T, Baio P, et al. Hepatitis C virus related cryoglobulinemia glomerulonephritis: long-term remission after antiviral therapy. *Kidney Int* 2003;63:2236-2241.
21. Lunel F, Cacoub P. Treatment of autoimmune and extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 1999; 31 (suppl1):10-16.
22. Muratori L, Lenzi M, Cataleta M, et al. Interferon therapy in liver-kidney microsomal antibody type 1 -positive patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1994; 21:199-203.
23. Tran A, Quaranta J, Benzaken S, et al. High prevalence of thyroid antibodies in a prospective series of patients with chronic hepatitis C before interferon therapy. *Hepatology* 1993;18:53-57.
24. Willson RA. Extrahepatic manifestation of chronic viral hepatitis. *Am J Gastroenterology* 1997;92:3-17.
25. Agnello V, Rosa FD. Extrahepatic disease manifestation of HCV infection: some current issues. *J Hepatol* 2004;40:341-352.
26. Ramos-Casals M, Trejo O, Garcia Carrasco M, et al. Therapeutic management of extrahepatic manifestation in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 818-828.

## Tratamiento en insuficiencia renal crónica

José Curciarello, José Luis Fernández, Marcelo Silva

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2005; 35; Supl N° 1:

El tratamiento de los pacientes con infección por el virus de la hepatitis C (HCV) e insuficiencia renal crónica debe ser considerado de manera diferente en la etapa prediálisis, en hemodiálisis y en el trasplante renal.

### Etapa prediálisis

Los pacientes con hepatitis crónica C e insuficiencia renal crónica en etapa prediálítica pueden ser tratados con

terapia combinada de la misma manera que los pacientes con función renal conservada, pero se recomienda usar con precaución tanto la ribavirina como el interferón peguilado en aquellos casos cuyo *clearance* de creatinina sea menor de 50 ml/min.<sup>1-2</sup>

### Hemodiálisis

Los pacientes sometidos a hemodiálisis constituyen

una de las llamadas poblaciones especiales. Requieren tratamiento en esta etapa por la posibilidad de progresión de la hepatopatía y el aumento de la actividad del HCV luego del trasplante renal.<sup>3,5</sup>

**Criterios de tratamiento.** Son posibles de tratar los pacientes jóvenes, con una enfermedad renal de buen pronóstico y con una expectativa de vida lo suficientemente prolongada, en especial los candidatos a trasplante renal.<sup>6</sup> Siguiendo la normativa para pacientes no hemodializados, deben tener HCV RNA positivo y elevación crónica de aminotransferasas. La indicación del tratamiento puede extenderse desde las formas leves de daño hepático a la cirrosis compensada. Está formalmente contraindicado en la cirrosis descompensada por los riesgos de insuficiencia hepática e infecciones severas.<sup>4,7</sup> La biopsia hepática como requerimiento imprescindible para el tratamiento es motivo de controversia. Debe ser considerado el alto riesgo de sangrado por las alteraciones de la función plaquetaria y en cuánto influye en la decisión terapéutica. En caso de realizarse una biopsia hepática es preferible la vía transyugular o laparoscópica. La determinación del genotipo y la carga viral no condicionan la decisión ni la duración de la monoterapia con interferón.

**Interferón.** El interferón alfa es el único tratamiento avalado por ensayos clínicos. El esquema estándar es 3 MUI, tres veces por semana, durante 48 semanas. Su administración a pacientes en hemodiálisis tiene algunas particularidades potencialmente favorables: farmacocinética y acumulación alterada, eficacia para revertir la inmunidad celular deprimida propia de estos enfermos y viremia del HCV menor por efecto de la diálisis. El único parámetro válido para evaluar la eficacia es la respuesta virológica sostenida.

Los ensayos clínicos son heterogéneos,<sup>8</sup> sólo dos de ellos son controlados,<sup>9,10</sup> incluyen un número reducido de pacientes, y utilizan criterios dispares de inclusión, tratamiento y evaluación de la respuesta.<sup>11</sup> Tres revisiones de los estudios publicados<sup>8,11,12</sup> muestran que el total de los pacientes incluidos no supera los 300 (5 a 37 pacientes por estudio) y la respuesta virológica sostenida oscila entre el 14 % y el 71 %.<sup>11</sup> La respuesta virológica sostenida media es de 33% (IC 95% 21-51)<sup>12</sup> a 37 % (IC 95% 28-48),<sup>8</sup> cifra superior a la de los pacientes no dializados. La tasa de suspensión del tratamiento es de 23 % a 29.6 %, <sup>8,11,12</sup> cifra también superior a la observada en los pacientes no dializados. Ha sido recomendada la suspensión del tratamiento si no hay respuesta virológica a las 12 semanas (valor predictivo negativo: 100 %).<sup>10</sup> No se conoce el impacto a largo plazo y la relación costo-beneficio de este tratamiento.<sup>13</sup>

**Otras opciones terapéuticas.** Debido al bajo porcentaje de respuesta virológica sostenida, se necesitan tratamientos más eficaces. No se aconseja la inducción con interferón por la alta tasa de eventos adversos.<sup>14</sup>

La farmacocinética de la ribavirina está alterada en la insuficiencia renal, la sensibilidad a la hemólisis es extrema y la diálisis no parece efectiva para removerla. Mientras no haya estudios que establezcan si se puede obtener una toxicidad y respuesta aceptables con dosis bajas y ajustables de ribavirina, se desaconseja el tratamiento combinado en pacientes hemodializados.<sup>15</sup>

Hay un estudio en fase I mostrando que puede alcanzarse una concentración efectiva y segura de interferón peguilado en pacientes hemodializados,<sup>16</sup> pero hasta la fecha sólo se cuenta con datos preliminares de eficacia y seguridad en ensayos no controlados.

### Trasplante renal

**Indicación del trasplante renal.** Si bien el hecho de que un paciente esté infectado por el HCV implica progresión de la hepatopatía, mayor riesgo de pérdida del injerto y menor sobrevida, en la mayoría de los casos la hepatopatía progresa lentamente y se mantiene clínicamente estable por muchos años, con una mortalidad tardía por esta causa de sólo el 5 %.<sup>17-22</sup> Además, el pronóstico del paciente es mejor si se trasplanta que si permanece en diálisis.<sup>23</sup> Por lo tanto, la infección por HCV no sólo no contraindica el trasplante sino que es una opción preferencial que debiera ser ofrecida a los pacientes informándoles los riesgos y beneficios.

El punto aún no aclarado es hasta qué grado de daño hepático trasplantar. No es razonable negar el trasplante a un paciente con hepatitis C sin cirrosis. Es controversial su indicación en un cirrótico compensado sin hipertensión portal. En estos pacientes, no está definido aún el beneficio de la realización de un trasplante con riñón cadavérico o de un doble trasplante cuando la función hepática está conservada. Los pacientes con cirrosis descompensada o hipertensión portal son candidatos a un doble trasplante renal y hepático, pero aún son escasos los datos sobre la sobrevida a largo plazo.<sup>24</sup> Hasta tanto no haya evidencias que permitan tomar decisiones basadas en ellas, parece una recomendación razonable realizar una biopsia hepática previa al trasplante como elemento para la decisión y el uso cauteloso de la inmunosupresión para evitar la progresión de la hepatopatía.<sup>25,26</sup>

**Paciente transplantado.** En los transplantados renales con hepatitis C el interferón está contraindicado porque induce rechazo del injerto en 15 % a 29% de los casos y la monoterapia con ribavirina no produce respuesta virológica.<sup>15</sup> Por lo tanto, al no existir actualmente una alternativa terapéutica para estos pacientes, sólo deben ser controlados periódicamente para detectar las complicaciones de la cirrosis, y el desarrollo de hepatocarcinoma.

### Referencias

1. Glue P. The clinical pharmacology of ribavirin. *Semin Liver Dis* 1999;19(Suppl1):17-24.

2. Baker D. Pegylated interferon plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. *Rev Gastroenterol Disord* 2003;3:93-109.
3. Fabrizi F, Locatelli F. Combination of interferon alpha and ribavirin in the treatment of hepatitis C: implications for the clinical nephrologist. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2079-2081.
4. Diego J, Roth D, Glicklich D, et al. When and how should dialysis patients with anti-hepatitis C antibodies be treated? *Semin Dial* 1997;10:251-252.
5. Wright T, Pereira B. Hepatitis C virus: A threat without a cure to the patient with ESRD. *Semin Dial* 1997;10:241-224.
6. Huraib S, Iqbal A, Tanimu D, Abdullah A. Sustained virological and histological response with pretransplant interferon therapy in renal transplant patients with chronic viral hepatitis C. *Am J Nephrol* 2001;21:435-440.
7. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C 2002. *Hepatology* 2002;36:S3-S20.
8. Fabrizi F, Dulai G, Dixit S, et al. Meta-analysis: Interferon for the treatment of chronic hepatitis C in dialysis patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:1071-1081.
9. Campistol J, Esforzado N, Martínez J, et al. Efficacy and tolerance of interferon-alpha (2b) in the treatment of chronic hepatitis C virus infection in haemodialysis patients. Pre- and post-renal transplantation assessment. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2704-2709.
10. Fernández J, Rendo P, del Pino N, Viola L, Nephrologists' Group for the Study of HCV Infection. A double-blind controlled trial of recombinant interferon-a2b in haemodialysis patients with chronic hepatitis C virus infection and abnormal aminotransferase levels. *J Viral Hepat* 1997;4:113-119.
11. Valtuille R, Fernández J. El virus de la hepatitis C en hemodiálisis: evidencias y controversias. En: Hermida O, Cusumano AM, eds. *Temas de insuficiencia renal, diálisis y trasplante*. Ediciones Journal, Buenos Aires, 2004;307-338.
12. Russo M, Goldsweig C, Jacobson I, Brown R. Interferon monotherapy for dialysis patients with chronic hepatitis C: an analysis of the literature on efficacy and safety. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1610-1615.
13. Chander G, Sulkowski M, Jenckes M, et al. Treatment of chronic hepatitis C: A systematic review. *Hepatology* 2002;36:S135-S144.
14. Uchihara M, Izumi N, Sakai Y, et al. Interferon therapy for chronic hepatitis C in hemodialysis patients: Increased serum levels of interferon. *Nephron* 1998;80:51-56.
15. Pol S, Zylberberg H, Fontaine H, Bréchet C. Treatment of chronic hepatitis C in special groups. *J Hepatol* 1999;31(Suppl1):205-209.
16. Lamb M, Marks I, Wýnohradnyk L, et al. 40 KDA peginterferon alfa-2a (Pegasys) can be administered safely in patients with end-stage renal disease. *Hepatology* 2001;34:190A.
17. Mathurin P, Mouquet C, Poynard T, et al. Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplantation outcome. *Hepatology* 1999;29:257-263.
18. Aroldi A, Lampertico P, Elli A, et al. Long-term evolution of anti-HCV positive renal transplant recipients. *Transplant Proc* 1998;30:2076-2078.
19. Gentil M, Rocha J, Rodríguez-Algarra G, et al. Impaired kidney transplant survival in patients with antibodies to hepatitis C virus. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2455-2460.
20. Lee W, Shu K, Cheng C, et al. Long-term impact of hepatitis B, C virus infection on renal transplantation. *Am J Nephrol* 2001;21:300-306.
21. Kokado Y, Takahara S, Ichimaru N, et al. Clinical outcome of HCV infection after renal transplantation. *Transplant Proc* 2000;32:1940-1943.
22. Hanafusa T, Ichikawa Y, Kishikawa H, et al. Retrospective study on the impact of hepatitis C virus infection on kidney transplant patients over 20 years. *Transplantation* 1998;66:471-476.
23. Wolfe R, Ashby V, Milford E, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999;341:1725-1730.
24. Lang M, Neumann U, Kahl A, et al. Long-term outcome of 27 patients after combined liver-kidney transplantation. *Transplant Proc* 2001;33:1440-1441.
25. Morales JM, Campistol JM. Transplantation in the patient with hepatitis C. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1343-1353.
26. Zacks SL, Fried MW. Hepatitis B and C and renal failure. *Infect Dis Clin North Am* 2001;5:877-899.

## Tratamiento en el transplantado

Mirta Ciocca, Adrián Gadano, Fernanda Zingale

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2005; 35; Supl N° 1:

El impacto de la infección por HCV en pacientes sometidos a trasplante renal es contradictorio. En la actualidad entre 4 y 25 % de los pacientes sometidos a trasplante renal presentan infección por HCV. Inicial-

mente se observó que no había diferencias en la supervivencia a 5 años post-trasplante entre pacientes HCV positivos y negativos. Sin embargo, recientemente se ha demostrado que la infección por HCV es un factor inde-

pendiente de mal pronóstico en trasplantados renales.<sup>1</sup> El tratamiento de la hepatitis C con interferón (IFN) en trasplantados renales está desaconsejado por la baja eficacia del mismo y el claro aumento en la incidencia de rechazo y disfunción renal,<sup>2</sup> y sólo puede estar justificado en casos seleccionados de formas colestásicas fibrosantes. El tratamiento con ribavirina (RBV) como monoterapia es ineficaz. El tratamiento de pacientes en el pre-transplante está recomendado ya que puede tener un impacto favorable en la evolución post-transplante.

La infección por HCV no parece ocasionar aumento en la mortalidad de pacientes sometidos a transplante cardíaco. Formas colestásicas fibrosantes han sido descritas en esta población de pacientes. El tratamiento con IFN y RBV no se recomienda en el post-transplante por la posibilidad de inducir rechazo.<sup>3</sup> Tampoco se recomienda en el pre-transplante ya que los pacientes con cardiopatías avanzadas presentan muy mala tolerancia al mismo.

La cirrosis por HCV es la principal indicación de transplante hepático en la actualidad en el mundo y también en nuestro país. La viremia persiste en todos los pacientes y la reinfección del injerto es la regla conduciendo a hepatitis, demostrada histológicamente, en 50 a 80 % de los casos. Asimismo, la progresión de la hepatitis ha demostrado estar acelerada en estos pacientes, con 10 a 30 % de los mismos con fibrosis avanzada o cirrosis a sólo 5 años post-transplante.<sup>4</sup> Una vez que se ha desarrollado la cirrosis del injerto, la ocurrencia de complicaciones es más rápida que en pacientes no trasplantados, con una probabilidad de desarrollar descompensación clínica cercana al 50 % a 1 año y una supervivencia post-descompensación de sólo 41 % a 12 meses.<sup>5</sup> Como resultado de este curso clínico, la supervivencia tanto del injerto como la del paciente se encuentra significativamente reducida con respecto a la de pacientes trasplantados por otras patologías.<sup>6</sup>

Es importante poder predecir cuáles son los pacientes candidatos a desarrollar una recurrencia más severa de la hepatitis C con el objeto de dirigir esfuerzos terapéuticos hacia aquellos individuos con mayor riesgo, evitando la utilización de tratamientos costosos y con numerosos efectos adversos en el resto de los pacientes. Como factores de riesgo en el pre-transplante se han descrito: una elevada carga viral en el receptor, una mayor edad del donante y la presencia de esteatosis significativa en el injerto. En el post-transplante, las variables más relevantes son el tipo de inmunosupresión, fundamentalmente el requerimiento de bolos de esteroides y esquemas de drogas inmunosupresoras más potentes, los episodios de rechazo y la infección por CMV.<sup>7</sup> Lamentablemente la mayoría de estos datos han surgido del análisis de estudios retrospectivos, donde la definición de recurrencia severa ha sido muy heterogénea, variando entre criterios clínicos, bioquímicos e histológicos.

Tres estrategias terapéuticas han sido exploradas hasta la actualidad para prevenir y tratar la infección por HCV del injerto.

Una primera opción sería prevenir la recurrencia tratando la infección por HCV antes del transplante, en los pacientes en lista de espera. Datos actualizados apuntan a que la infección podría ser controlada en aproximadamente un tercio de los pacientes que reciben tratamiento en esta instancia, pero sin embargo, la aplicabilidad del tratamiento es baja en este grupo de pacientes y sólo un 50% serían candidatos a recibir tratamiento. Por otra parte, los efectos adversos son comunes y la tolerancia baja en pacientes con cirrosis descompensada.<sup>8,9</sup> En caso de ser sometidos a esta estrategia, muchos pacientes que no necesariamente son los que presentarán una evolución desfavorable en el post-transplante, podrían ser tratados innecesariamente y presentar complicaciones secundarias a un tratamiento cuyo beneficio es muy dudoso.

Una segunda estrategia consistiría en tratar al HCV durante las primeras semanas post-transplante cuando, según estudios de cinética viral post-transplante,<sup>10</sup> la carga viral estaría en su punto más bajo. Esto prevendría el daño hepático en pacientes que logran una respuesta virológica. Sin embargo, al igual que en la instancia previa, la tolerancia no es satisfactoria y una proporción significativa de pacientes que no desarrollan una enfermedad severa serían sometidos a un tratamiento largo, costoso e innecesario.<sup>11</sup>

Por último, la estrategia más comúnmente utilizada y que se presenta como más razonable, consiste en iniciar el tratamiento antiviral una vez que se evidencia daño inducido por el HCV, establecido mediante biopsia hepática. El tratamiento indicado hasta la actualidad ha sido el interferón asociado a ribavirina. La modalidad y el tiempo de tratamiento se establecen utilizando criterios obtenidos en pacientes inmunocompetentes. Dada la baja eficacia y tolerancia de este tratamiento en estos pacientes (aproximadamente 25 % de respuesta viral sostenida), el mismo debe reservarse a aquellos individuos en los cuales la progresión de la enfermedad esté claramente documentada histológicamente, principalmente a aquellos en quienes se demuestre el desarrollo de fibrosis.<sup>12,13</sup> La administración concomitante de drogas inmunosupresoras ocasiona un deterioro en la función renal (inhibidores de la calcineurina) y esto resulta en un aumento en la exposición a los antivirales. Así mismo, la toxicidad medular es mayor ya que se suma a la ocasionada por diversos inmunosupresores. La experiencia con interferón peguilado asociado a ribavirina es escasa esperándose que mejore la respuesta virológica sostenida. Es importante tener en cuenta que los resultados de regímenes antivirales utilizados en individuos inmunocompetentes pueden no ser extrapolables a este grupo de pacientes.

Estudios randomizados y controlados actualmente en desarrollo en pacientes trasplantados deberán establecer el paciente a tratar, el momento más adecuado para el inicio del tratamiento, las dosis adecuadas y la duración del tratamiento antiviral ideal para la recurrencia HCV post-transplante hepático.

## Referencias

1. Mathurin P, Mouquet C, Poynard T, et al. Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplantation outcome. *Hepatology* 1999; 29:257-263.
2. Rostaing L, Izopet J, Baron E, et al. Preliminary results of treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alpha in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10(Suppl 6):93-96.
3. Chan S, Schwartz J and Rosen H. Treatment of hepatitis C in solid organ transplantation. *Drugs* 2004;64:489-498.
4. Berenguer M, Prieto M, Córdoba J, et al. Early development of chronic active hepatitis in recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation. *J Hepatol* 1998;28:756-763.
5. Berenguer M, Prieto M, Rayon JM, et al. Natural history of clinically compensated hepatitis C virus-related graft cirrhosis after liver transplantation. *Hepatology* 2000;32:852-858.
6. Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, et al. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* 2002;122:889-896.
7. Berenguer M. Host and donor risk factors before and after liver transplantation that impact HCV recurrence. *Liver Transpl* 2003;9:S44-S47.
8. Crippin JS, McCashland T, Terrault N, et al. A pilot study of tolerability and efficacy of antiviral therapy in hepatitis C virus-infected patients awaiting liver transplantation. *Liver Transpl* 2002;8: 350-355.
9. Everson GT. Treatment of patients with hepatitis C virus on the waiting list. *Liver Transpl* 2003;9:S90-S94.
10. García-Retortillo M, Forns X, Feliu A, et al. Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplantation. *Hepatology* 2002;35:680-687.
11. Sheiner P, Boros P, Klion FM, et al. The efficacy of prophylactic interferon alfa-2b in preventing recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology* 1998;28:831-838.
12. Samuel D, Bizollon T, Feray C, et al. Interferon-alpha 2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C after liver transplantation: a randomized study. *Gastroenterology* 2003;124:642-650.
13. Bizollon T, Ahmed SN, Radenne S, et al. Long term histological improvement and clearance of intrahepatic hepatitis C virus RNA following sustained response to interferon-ribavirin combination therapy in liver transplanted patients with hepatitis C virus recurrence. *Gut* 2003;52:283-287.

# Manejo de los efectos adversos del tratamiento

Mirta Ciocca, Jorge Daruich, Nora Fernández

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2005; 35; Supl N° 1:

## Introducción

El espectro de los efectos adversos de la terapéutica combinada interferón (IFN) estándar y ribavirina (RBV) en la hepatitis C es bien conocido. Los principales son: síndrome pseudogripal, alteraciones hematológicas y neuropsiquiátricas. En los estudios clínicos aprobatorios, la aparición de efectos adversos significativos fue motivo de suspensión temprana del tratamiento en un 20% de los pacientes.<sup>1-4</sup>

Los nuevos IFNs peguilados (PEG) asociados a RBV, han mostrado una mayor eficacia terapéutica, con un perfil de efectos adversos similar en frecuencia y magnitud al observado con IFN estándar.<sup>1,5-10</sup> En los estudios fase III con estos fármacos, en pacientes con hepatitis crónica C, la aparición de efectos adversos significativos motivó la suspensión del tratamiento en 10 al 14% de los casos, y la causa de interrupción más frecuente fue la depresión severa.<sup>11-23</sup> La adherencia al tratamiento tiene un fuerte impacto en su eficacia. El diagnóstico precoz y el manejo adecuado de los efectos adversos, constituyen un aspecto fundamental de la terapia en los pacientes con hepatitis C.

## Manejo de los efectos adversos

La educación del paciente sobre las posibles consecuencias no deseadas de la terapia PEG IFN-RBV, la necesidad de controles clínicos y bioquímicos periódicos y la importancia del cumplimiento del tratamiento para lograr una RS, es fundamental para el manejo adecuado de los efectos adversos y asegurar la adherencia al tratamiento. También es útil informar sobre estos aspectos a la familia del paciente y a los profesionales de la salud que participen en su atención. Sin duda, el logro de estos objetivos dependerá en gran parte de que el tratamiento de estos pacientes esté en manos de profesionales hepatólogos con experiencia en el manejo de la enfermedad, de la terapéutica y de sus efectos adversos.

En la tabla adjunta se detallan los efectos adversos más frecuentes producidos por PEG IFNs y RBV, así como el porcentaje de reducción de dosis y suspensión temprana del tratamiento observada en los estudios aprobatorios.<sup>24-25</sup> (Tabla 1)

La depresión, que se desarrolla en 22 al 30 % de los pacientes tratados con PEG IFN, generalmente es leve a moderada.<sup>24-25</sup> Sin embargo, en su expresión más severa,

es la causa principal de discontinuación del tratamiento. El mecanismo de la depresión asociada a IFN no ha sido dilucidado.<sup>31-32</sup> Debe interrogarse al paciente acerca de antecedentes de depresión antes de iniciar el tratamiento, así como debe evaluarse antes y durante el tratamiento el desarrollo o empeoramiento de síntomas depresivos. El PEG IFN debe suspenderse ante la aparición de ideación suicida. En estos casos, así como ante otros con depresión severa, debe solicitarse la evaluación por un especialista en salud mental. Los antidepresivos, especialmente los inhibidores de la recaptación de serotonina, son útiles en el manejo de la depresión asociada a PEG IFN. No está demostrado que el uso profiláctico de estas drogas sea costo-efectivo.<sup>33-42</sup>

Las alteraciones hematológicas como anemia, neutropenia y trombocitopenia son efectos adversos frecuentes y reversibles del PEG IFN, y aunque motivan la reducción de la dosis en 25% de los casos, raramente obligan a la suspensión prematura del tratamiento (1-3%). La RBV produce anemia hemolítica reversible en 50% de los pacientes tratados, que asociada al efecto mielosupresor del IFN, puede ocasionar una disminución de la Hb de 3 g/dl.<sup>43</sup> Se sugiere aplicar en la práctica clínica los criterios de seguridad empleados en los estudios fase III para reducción de dosis y discontinuación de tratamiento por efectos adversos hematológicos. Por ejemplo:

\* Ante descenso de Hb a niveles <10 g/dl en pacientes

con riesgo cardiológico normal, o descenso > 2g/dl en pacientes con riesgo cardiológico elevado, se recomienda reducción del 50% de la dosis de RBV.

\* Ante descenso de Hb a niveles <8.5 g/dl en pacientes con riesgo cardiológico normal, o <12 g/dl en pacientes con riesgo cardiológico elevado, se recomienda suspender RBV.

\* Ante trombocitopenia <50.000 cel/mm<sup>3</sup> se recomienda reducción del 50% de la dosis de PEG IFN, y suspenderlo si los valores descienden a <25.000 cel/mm<sup>3</sup>.

\* Ante neutropenia <750 cel/mm<sup>3</sup>, se recomienda reducción del 50% de la dosis de PEG, y suspenderlo cuando los valores son <500 cel/mm<sup>3</sup>.<sup>24-25</sup>

Aunque la neutropenia asociada a PEG IFN es frecuente, su impacto clínico es relativo ya que las infecciones bacterianas son infrecuentes; habiéndose reportado en un 3% de los pacientes tratados en los ensayos aprobatorios.

La necesidad de mantener dosis óptimas de PEG IFN-RBV para obtener una RS, ha motivado la utilización de factores de estimulación hematopoyética para el manejo de estas alteraciones hematológicas. En estudios controlados, los pacientes que recibieron eritropoyetina recombinante humana por descenso de la Hb, lograron mantener dosis significativamente mayores de RBV que los pacientes que no la recibieron, por lo que su utilización parece

**Tabla 1.** Efectos adversos más frecuentes con PEG IFN y RBV

Eventos adversos	PEG IFN alfa 2b 12 KD, 1 ucg/ Kg/sem (n=297) (%)	PEG IFN alfa 2b 12 KD, 1.5 ucg/Kg/sem + RBV (n=511) (%)	PEG IFN alfa 2a 40 KD, 180 ucg/ sem (n=559) (%)	PEG IFN alfa 2a 40 KD, 180 ucg sem + RBV (n=451) (%)
Inflamación en sitio de inyección	47	75	22	23
Fatiga - Astenia	52	66	56	65
Cefalea	56	62	54	43
Fiebre	22	46	37	41
Adelgazamiento	11	29	4	10
Hipotiroidismo	5	5	3	4
Náuseas	26	43	24	25
Anorexia	20	32	17	24
Dolor abdominal	15	13	15	8
Mialgias	54	56	37	40
Artralgias	23	34	28	22
Insomnio	23	40	19	33
Irritabilidad	28	47	19	30
Depresión	29	31	18	20
Alopecia	22	36	23	28
Sequedad de piel	11	24	4	10
Conjuntivitis	4	4	No informado	No informado
Anemia	0	12	2	11
Leucopenia	<1	6	3	14
Neutropenia	6	26	21	27
Plaquetopenia	7	5	5	5
Reducción de dosis	32	42	19	36
Suspensión	10	14	7	10

ser una alternativa útil para el manejo de la anemia asociada a RBV.<sup>26-29</sup> El uso de factores estimulantes de colonias en pacientes con neutropenia severa por PEG IFN, si bien es una práctica más habitual, ya sea en forma transitoria o reglada durante el tratamiento, no ha sido validado aun en ensayos clínicos controlados para evaluar beneficios e impacto sobre el desarrollo de complicaciones severas y sobre la RS de estas drogas.<sup>30</sup>

Los síntomas pseudogripales producidos por PEG IFN son frecuentes y de mayor intensidad en las primeras semanas de tratamiento. El paracetamol, en dosis no mayores a 4g/día, es útil para el control de estos adversos.

Debido al potencial teratogénico de la RBV, debe instruirse al paciente y a su pareja sobre la necesidad de utilizar doble método anticonceptivo hasta los 6 meses de finalizado el tratamiento. En mujeres fértiles es recomendable realizar pruebas de embarazo inmediatamente antes de iniciar la terapia, y ante períodos de amenorrea mayores a 5 días.

En pacientes con coinfección HIV-HCV los efectos adversos del tratamiento son más frecuentes y de mayor intensidad que en los no coinfectados, así como es más frecuente la necesidad de reducción de dosis e interrupción del tratamiento de la hepatitis C. En pacientes que reciben HAART, la acidosis láctica puede ser una complicación del tratamiento combinado. La complejidad de estos pacientes requiere del manejo conjunto con el infectólogo, para minimizar los riesgos de efectos adversos y prevenir interacciones medicamentosas indeseables.

## Referencias

- National Institute of Health, Consensus Development Conference Statement. Management of Hepatitis C:2002, June 10-12, 2002.
- Dusheiko G. Side effects of alpha interferon in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1997;26(Suppl1):S112-S131.
- Maddrey WC. Safety of combination interferon alpha 2b/ribavirin therapy in chronic hepatitis C-relapsed and treatment-naïve patients. *Semin Liver Dis* 1999;19(Suppl1):67-75.
- Mc Hutchinson JG, Poynard T. Combination therapy with interferon plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C. *Semin Liver Dis* 1999;19(Suppl1):57-65.
- Glue P, Fang JW, Rouzier-Panis R, et al. Pegylated interferon-alpha2b: pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and preliminary efficacy data. Hepatitis C Intervention Therapy Group. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68:556-567.
- Zeuzem S, Heathcote JE, Martin N, et al. Peginterferon alpha-2a (40 kDa) monotherapy: a novel agent for chronic hepatitis C therapy. *Expert Opin Investig Drugs* 2001;10:2201-2213.
- Reddy KR, Wright TL, Pockros PJ, et al. Efficacy and safety of pegylated (40-kd) interferon alpha-2a compared with interferon alpha-2a in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;33:433-438.
- Pedder SCJ. Pegylation of peginterferon alfa: Structural and pharmacokinetic properties. *Semin Liver Dis* 2003;23(Suppl1):19-22.
- Zeuzem S, Welsch C, Herrmann E. Pharmacokinetics of Peginterferons. *Seminars in Liver Diseases*, 2003;23(Suppl1):23-28.
- Wejstal R, Alaeus A, Fischler B, et al. Chronic Hepatitis C: Updated Swedish Consensus. *Scand J Infect Dis* 2003;35:445 - 451.
- Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, et al. Peginterferon alpha-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000;343:1666-1672.
- Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WG, et al. Peginterferon alpha-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000;343:1673-1680.
- Lindsay KL, Treppe C, Heintges T, 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.
- Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, 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;358:958-965.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
- Hadziyannis SJ, Morgan T, Balan V, et al. Peginterferon a2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. A randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-355.
- Zeuzem S, Hultcrantz R, Mourliere M, 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; 40:993-999.
- Torriani F, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004; 351:438-450.
- Chung RT, Andersen J, Volberding P, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N Engl J Med* 2004; 351:451-459.
- Alberti A, Boccato S, Vario A, et al. Therapy of acute hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S195-S200.
- Licata A, Di Bona D, Schepis F, et al. When and how to treat acute hepatitis C?. *J Hepatol* 2003;39:1056-1062.
- Gordon S. New insights into acute hepatitis C. *Gastroenterology* 2003;125:253-56.
- Kamal S, Ismail A, Graham C, et al. Pegylated interferon alfa therapy in acute hepatitis C: relation to hepatitis C virus-specific T cell response kinetics. *Hepatology* 2004;39:1721-1731.
- USPI, Product Information. Peginterferon alfa-2a. Food and Drug Administration, 2002.
- USPI, Product Information. Peginterferon alfa-2b. Food and Drug Administration, 2002.
- Sulkowski MS, Wasserman R, Brooks L. Changes in haemoglobin during interferon alpha-2b plus ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 2004;11:243-250.
- Dieterich DT, Wasserman R, Brauu N, et al. Once-weekly epoetin alfa improves anemia and facilitates maintenance of ribavirin dosing in hepatitis C virus-infected patients receiving ribavirin plus interferon alfa. *Am J Gastroenterol* 2003;11:2491-2499.

28. Afdhal NH, Dieterich DT, Pockros PJ, et al. Epoetin alfa treatment of anemic HCV-infected patients allows for maintenance of ribavirin dose, increases hemoglobin levels, and improves quality of life vs placebo: a randomized, double-blind, multicenter study [Abst]. *Gastroenterology* 2003;124(Suppl1):S103.
29. Brau N. Epoetin alfa treatment for acute anaemia during interferon plus ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C (Revisión). *J Viral Hepat* 2004;11:191-197
30. Moreno L, Quereda C, Moreno A, et al. Pegylated interferon alfa 2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 2004;18:67-73.
31. Fried MW. Side Effects of Therapy and Management. NIH Consensus Conference on Hepatitis C. Libro de Resúmenes, 2002:92-96.
32. Quesada JR, Talpaz M, Ríos A, et al. Clinical toxicity of interferons in cancer patients: a review. *J Clin Oncol* 1986;4:243-243.
33. Carithers RL, Sugano D, Bayliss M. Health assessment for chronic HCV. *Dig Dis Sci* 1996;41(suppl):S75-S80.
34. Zdilar D, Franco-Bronson K, Burchler N, et al. Hepatitis C, interferon alpha, and depression. *Hepatology* 2000;31:1207-1211.
35. Fontana R J, Moyer C A, Sonnod S, et al. Co- morbidities and quality of life in patients with interferon refractory chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2001;96:170-178.
36. Fattovich G, Giustino G, Favarato S, Ruol A and Investigators of the Italian Association for the Study of the Liver. A survey of adverse events in 11241 patients with chronic viral hepatitis treated with alpha interferon. *J Hepatol* 1996;24:38-47.
37. Capuron L, Ravavd A. Prediction of the depressive effects of interferon alpha therapy by the patient's initial affective state. *N Engl J Med* 1999;340:1370-1376.
38. Johnson ME, et. al. Hepatitis C virus and depression in drug users. *Am J Gastroenterol* 1998;93:785-789.
39. Kraus MR, Schafer A, Faller H, Csef H, Scheurlen M. Paroxetine for the treatment of interferon-alpha-induced depression in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1091-1099.
40. Musselman DL, Lawson DH, Gumnick JF et al. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa. *N Engl J Med* 2001;344:961-966.
41. Rupert M, Schaefer A, Scheurlen M. Paroxetine for the prevention of depression induced by interferon alfa. *N Engl J Med* 2001, 345:375-376.
42. Bernstein D, Kleinman L, Barker CM, et al. Relationship of health-related quality of life to treatment adherence and sustained response in chronic hepatitis C patients. *Hepatology* 2002;35:704-708.
43. De Franceschi L, Fattovich G, Turrini F, et al. Hemolytic anemia induced by ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection: role of membrane oxidative damage. *Hepatology* 2000;31:997-1004.

## Terapéutica futura

Jorge Findor, Hugo Tanno

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2005; 35; Supl N° 1:

El alto costo de la terapéutica combinada, la falta de efectividad en la mitad de los pacientes tratados y los significativos efectos colaterales, obligan a la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas. El diseño del tratamiento ideal debiera contemplar que sea altamente efectivo, administrable por vía oral, con pocos efectos adversos y a un costo más reducido.<sup>1</sup>

En la revisión de los diferentes ensayos que se están haciendo con distintas drogas, el hallazgo de ese esquema ideal es por el momento difícil de implementar. La falta de un modelo animal complica su búsqueda. El chimpancé es el único disponible<sup>2</sup> pero sus altos costos limitan su estudio a escasos centros. Ensayos recientes usando el modelo de rata transgénica abren alguna posibilidad de uso en el futuro.

Las estrategias a considerar para el futuro podrían resumirse en tres grupos:

1. Estrategias que aumentan la respuesta de terapias actuales.
2. Nuevas estrategias basadas en la biología molecular (Molécula viral).
3. Estrategias destinadas a reducir la injuria hepática.

### 1. Estrategias que aumentan la respuesta de las terapias actuales

En ellas se destaca la incorporación de interferones alternativos.<sup>1</sup>

El interferón natural derivado del IFN leucocitario se halla en estudio en protocolos en fase II.

El albuferón es un interferón que se halla ligado a la al-

búmina con el objeto de prolongar la vida media del mismo. Sus estudios son muy preliminares y no han superado la fase I.

El interferón omega es un interferón alternativo tipo I. Sus resultados parecieran ser alentadores y se hallan en fase II.

En una etapa muy preliminar (fase I) se encuentran diferentes interferones de absorción oral. Dentro de esta vía de administración están aquellas drogas que inducen la producción de IFN. El que presenta estudios más adelantados es el ANA 245 pero su estadio es preclínico y recién se están encarando protocolos en fase I.

Otra posibilidad es la de mejorar la performance de la ribavirina utilizando análogos. Un isómero de la ribavirina, que se conoce como levovirina, presenta como principal cualidad la de disminuir la hemólisis. Se encuentra en estudios fase I y II. El viraquine es un precursor de la ribavirina<sup>3-4</sup> que aumenta su concentración en el hígado y disminuye su transporte en suero. Esta última propiedad reduce la cantidad del fármaco en los glóbulos rojos haciendo a estos sueros sensibles a la hemólisis. Se está iniciando un estudio multicéntrico en fase III para evaluar toxicidad y eficacia.

Los inhibidores de la 5' monofosfato dehidrogenasa IMPDH, enzima que limita la síntesis de guanina, disminuye la replicación viral. Dos drogas se hallan en estudio: el VX497<sup>6</sup> y el micofenolato mofetil,<sup>5</sup> ambas actualmente en estudios en fase II.

Desde hace años se han ensayado algunos antivirales de amplio espectro. El amantadine ha sido usado asociado a interferón y ribavirina, no habiéndose demostrado una mejor respuesta.<sup>7</sup> Con menos experiencia se está ensayando el rimantadine<sup>1</sup> que recién se encuentra en fase II.

Dentro de las drogas inmunoestimuladores la timosina<sup>11</sup> es la que cuenta con mayor experiencia y con un estudio multicéntrico en marcha -con 1800 pacientes incluidos- del que todavía no se conocen resultados definitivos. En publicaciones aisladas pareciera que, asociada a interferón, mejora la respuesta en pacientes no respondedores a ensayos anteriores. En su mecanismo de acción favorece la maduración de los linfocitos T y aumenta la actividad de los natural killer, induciendo la producción de IFN gamma, IL2 y IL3.

Ensayos más reducidos se han hecho con IL-10 utilizando su efecto como citoquina antiinflamatoria y con IL-12 cuya acción, por el contrario, sería pro-inflamatoria.

## 2. Nuevas estrategias basadas en biología molecular

Los inhibidores de proteasas constituyen una gran expectativa a futuro.<sup>8-10</sup> El BILN 2061 es un inhibidor de la NS3 proteinasa, su estudio está en una fase preclínica. El VP50406 es un inhibidor de la NS3 helicasa, cuya evaluación se halla en fase preclínica. Finalmente el JTK 003 es un inhibidor de la RNA polimerasa y su estudio se encuentra en una fase muy preliminar.

Resulta interesante como probable *target* el estudio de la entrada del HCV en la célula hepática, lo cual ocurre a través de la proteína E2 del virus con los receptores CD81 de la célula.

Otra posibilidad de desarrollo es bloquear el IRES.<sup>1</sup> El IRES corresponde a una secuencia de nucleótidos virales que determinan la entrada del RNA viral al ribosoma, iniciando así los procesos de translación del HCV.

Se encuentran en fase II el uso de ribosomas<sup>14</sup> (Hep-tazyme), siendo éstas moléculas catalíticas de RNA que destruyen secuencias específicas del HCV RNA.

Finalmente, también en fase II, se encuentran los oligonucleótidos antisense (ISIS 14803)<sup>14</sup> que son cortas cadenas de DNA o RNA que reaccionan contra un segmento del HCV RNA.

## 3. Estrategias que reducen la injuria hepática

Se agrupan entre ellas una serie de potenciales agentes terapéuticos.

El uso de anticuerpos monoclonales contra el HCV se encuentra en Fase I con el XTL-002.

Se ha demostrado que la interleukina 10 (IL10) reduce la fibrosis hepática y los niveles de ALT en estudios experimentales. Recientemente ha sido ensayada en estudios de Fase II con resultados alentadores.

El interferón gamma 1b<sup>12-13</sup> tiene una actividad antifibrótica y supuestamente inhibiría la síntesis del HCV RNA. Sus estudios se hallan en fase II. Se está ensayando el uso de anticuerpos Ig G contra HCV no existiendo estudios en fases avanzadas (fase I).

Finalmente, es interesante destacar el desarrollo futuro de vacunación terapéutica.<sup>16</sup> Los ensayos se están haciendo con una glicoproteína E1 que produce anti E1 y E2 en células T específicas.<sup>17</sup>

## Referencias

1. McHutchison JG, Patel K. Future therapy of hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S245-S252.
2. Bukh J. A critical role for the chimpanzee model in the study of hepatitis C. *Hepatology* 2004;39:1469-1475.
3. Lau JY, Lin CC. Assessment of liver delivery of ribavirin and viraquine, a liver targeting ribavirin prodrug, using whole body autoradiography. *Hepatology* 2001;34 (Suppl):427A.
4. Lin CC, Luu K, Lourenco D. Viraquine, a prodrug of ribavirin, demonstrated superior liver-targeting properties and much improved toxicity profile in cynomolgus monkey studies. *Hepatology* 2001;34 (Suppl):453A.

5. Afdhal N, Flamm S, Imperial JC, et al. Analyses of 40 KDA peginterferon alfa-2a in combination with ribavirin, mycophenolate mofetil, amantadine plus ribavirin in patients that relapsed or did not respond to Rebetron therapy: a report of two randomized, multicenter, efficacy and safety studies. *Hepatology* 2001;34(Suppl):243A.
6. McHutchison JG, Cheung R, Shiffman ML, et al. A 4 week trial of VX497 (an IMPDH inhibitor) combined with interferon in previously untreated patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;34(Suppl):329A.
7. Craxi A, Lo Iacono O. Amantadine for chronic hepatitis C: a magic bullet or yet another dead duck. *J Hepatol* 2001;35:527-530.
8. Steinkuhler C, Koch U, Narjes F, et al. Hepatitis C virus serine protease inhibitors: current progress and future challenges. *Curr Med Chem* 2001;8:919-932.
9. Myles DC. Recent advances on the discovery of small molecule therapies for HCV. *Curr Opin Drug Discov Devel* 2001;4:411-416.
10. Zhang X. Inhibitors of hepatitis C: a review of the recent patent literature. *Drugs* 2002;5: 54-158.
11. Pockros PJ. Development in treatment of chronic hepatitis C. *Expert Opin Invest Drugs* 2002;11:1-14.
12. Frese M, Schwarzle V, Barth K, et al. Interferon gamma inhibits replication of subgenomics and genomic hepatitis C virus RNAs. *Hepatology* 2002;35:694-703.
13. Ziesche R, Hofbauer E, Wittmann, et al. A preliminary study of long-term treatment with interferon gamma-1b and low-dose prednisolone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 1999;341:1264-1269.
14. Lee PA, Blatt LM, Blanchard KS, et al. Pharmacokinetics and tissue distribution of a ribozyme directed against hepatitis C virus RNA following subcutaneous or intravenous administration in mice. *Hepatology* 2000;32:640-646.
15. Witherell GW. ISIS-14803 (ISIS Pharmaceuticals). *Curr Opin Invest. Drugs* 2001;2:1523-1529.
16. Di Bisceglie AM, McHutchison J, Rice CM. New therapeutic strategies for hepatitis C. *Hepatology* 2002;35:224-231.
17. 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;38:1289-1296.