

Hepatitis C y B (VHC, VHB)

Dra. Margarita Dehesa Violante*

* Jefa del Departamento de Gastroenterología. Hospital de Especialidades. CMSXXI. IMSS. México, D.F.

La hepatitis crónica "C" continúa ocupando el interés de los especialistas, ya que hasta el momento no tenemos el tratamiento ideal y actualmente llegan a nosotros pacientes en etapas más avanzadas de la enfermedad, lo que dificulta aún más su manejo. En el trabajo presentado por Edlin BR y cols.¹ se revaloró el número de sujetos que están infectados por el virus C (VC), el año pasado la cifra, de acuerdo con una encuesta realizada por el NHANES, fue de 3.9 millones, pero se excluyeron poblaciones de alto riesgo, por lo que la evaluación no tomó en cuenta aproximadamente 800,000 a 1.200,000 personas infectadas, de modo que se estima que en realidad existan cinco millones de sujetos infectados en los EUA. En el estudio de cohorte presentado por Amin J y cols.² se analizó de qué se mueren los pacientes crónicamente infectados por virus B y C. Se estudiaron 39,109 infectados por el VHB, 75,834 con VHC y 2,604 coinfectados con VHB/VHC, notificados al Departamento de Salud del Estado, entre 1990-2002, estos datos fueron probabilísticamente relacionados con el índice de mortalidad, el que se dividió a su vez en relacionadas con la hepatopatía o con la drogadicción, se ajustaron por edad, género y fecha. El número de muertes identificadas fueron 2,333 (3.2%) para B, 4,508 (5.3%) para C y 186 (7.1%) para la coinfección. La causa más común fue neoplasias para VHB (38%) y causas externas para VHC y coinfección, 28 y 27%, respectivamente.

Todos los grupos mostraron aumento relativo de morir por enfermedad hepática. En Australia 80% de los casos de VHC se adquieren vía drogadicción y un buen número de ellos mueren por causa relacionada con la misma. En la actualidad tenemos al menos cinco opciones terapéuticas para los pacientes con infección crónica por el VHB, aunque es una infección con una prevalencia muy variada, pero mayor en las poblaciones orientales. En el trabajo presentado por Sherman A y cols.,³ analizaron a una población de 5,000 asiático-americanos para determinar la prevalencia de hepatitis crónica del VHB y organizar un modelo de tratamiento. Hasta abril del 2005 se habían analizado 1,348 sujetos, de los cuales 21% fueron positivos para el HBsAg, 53.2% fueron hombres. La infección se correlacionó con la edad y el género, además se analizaron 372 sueros de una comu-

nidad en Manhattan y Queens, el índice de infección en este grupo fue de 16.3%, para los chinos 18.6, y 12.2% para los coreanos, fue más frecuente en hombres. La incidencia del VB en esta población es mucho más alta de lo que se había reportado previamente 10-15 vs. 21%. El estudio se continuará hasta analizar los 5,000 sujetos, lo que ayudará a guiar el manejo de estos grupos. Uno de los problemas en el manejo de los pacientes con HCVC es la aparición de anemia en relación con la administración de ribavirina (riba), que obliga a disminuir la dosis o incluso la suspensión del mismo, lo que sacrifica la respuesta. En el trabajo de Shiffman ML y cols.⁴ se informó del uso de eritropoyetina (EPO) en pacientes con genotipo 1 para poder mantener las dosis de ribavirina. Se incluyeron 150 pacientes con genotipo 1, se dividieron en tres grupos con diferentes dosis de ribavirina: Gpo 1 PEGIFNalfa 2b 15 g/kg y riba 13.3 mg/kg/día. Gpo 2 misma dosis + 40,000 U/semana de EPO y Gpo 3 misma dosis de IFN y la dosis de ribavirina fue 15.2/mg/kg/día + EPO. La respuesta viral sostenida (RVS) fue 27, 24 y 45%, respectivamente, por lo que se concluye que la RVS se puede mejorar con dosis más altas de riba, pero que requiere la administración de EPO para no disminuir la dosis de riba. Con el fin de disminuir el tiempo de tratamiento en pacientes con genotipo 1 y 4 que negativizan su carga viral a la semana 4, en el trabajo de Ferenci P y cols.,⁵ se decidió dar tratamiento únicamente 24 semanas, en quienes tuvieran la carga viral negativa a las 24 semanas con peginterferón α 2a 180 g por semana y 1,000 a 1,200 mg de riba; hasta el momento de la presentación en el congreso europeo se habían enrolado 224 pacientes y 358 habían recibido el tratamiento por 12 semanas, 106 que negativizaron a las cuatro semanas se asignaron a recibir 24 semanas de tratamiento (Tx), 94 ya concluyeron y 75% alcanzaron RVS, después de 24 semanas de seguimiento. Es posible que aquellos que negativizan la carga a las cuatro semanas pudieran recibir solamente 24 semanas de Tx. Se ha pensado que pacientes que no han respondido a IFN + riba, pudieran hacerlo al darles dosis más altas de PEGIFN + riba dosificada por kg de peso. En este estudio "RENEW", Gross J y cols.⁶ mostraron el resultado final, el cual se efectuó en 100 centros académicos y de la comu-

nidad en EUA. Sólo se incluyeron pacientes que nunca habían respondido a tratamiento previo con IFN+riba, y con enfermedad compensada y se dividieron para recibir 0.5, 1.5, o 3 g/kg, de pegIFN α 2b semanalmente + 12-15 mg/kg de peso de riba; el Tx., se suspendió si a las 24 semanas no había respuesta. La respuesta utilizando 3 g/kg de pegIFN α 2b fue más efectiva que 1.5 g/kg, particularmente en los afroamericanos y en los que tienen fibrosis avanzada, con buena tolerancia con 10-12% de respuesta. En vista de que un buen número de pacientes con genotipo 1 no responden al tratamiento o recaen, se están buscando nuevas alternativas de Tx. En vista de que un buen número de pacientes no responden a pegIFN α 2b se planeó este estudio (REPEAT) por Marcellin P y cols.,⁷ que incluyeron pacientes no respondedores a este IFN, se incluyeron 950 pacientes, que se dividieron en cuatro grupos IFNPEG α 2a 360 g/sem/12 sem y después 180 g/sem 60 o 36 sem (brazos A y B), 180 g/sem por 72 o 48 semanas (brazos C y D), todos recibieron 1,000-1,200 mg de riba/día. Un buen porcentaje de no respondedores a pegIFN α 2b tuvieron respuesta viral temprana después de 12 semanas, sobre todo en los que recibieron dosis de inducción (62%). Estamos en espera de los resultados finales. Otro de los problemas que condicionan la suspensión del tratamiento o bien no iniciarlo es la plaquetopenia, sobre todo en los pacientes con cirrosis e hiperesplenismo. En el trabajo de Mc Hutchinson y cols.,⁸ se informó sobre la seguridad y eficacia de eltrombopag (SB-497115), la que es una pequeña molécula agonista del receptor de la trombopoyetina, el que aumenta los niveles de plaquetas lo suficiente como para permitir el Tx., de la HVC; sujetos con plaquetas de 20-70,000/ μ L se aleatorizaron para recibir este medicamento a dosis de 30, 50, 75 mg al día o placebo, la respuesta se definió como aumento de las plaquetas a >100,000/ μ L. Las tres dosis de medicamento aumentaron los niveles de plaquetas de un 67 a 90% y no hubo efectos adversos significativos. En la actualidad se están investigando otras alternativas de Tx., como inhibidores de proteasas. En el trabajo de Zeuzem S y cols.,⁹ se analizaron diferentes dosis de este inhibidor de proteasas SCH 503034. En este estudio doble ciego en pacientes adultos no respondedores a pegIFN α , se randomizaron 3:1 a recibir diferentes dosis del medicamento o placebo durante 14 días, y la farmacocinética se evaluó los días 1 y 14 y se midió carga viral por tiempo real. Sesenta y un pacientes han completado el estudio: 45 activos y 16 placebo. SCH 503034 tiene una actividad antiviral que es dosis dependiente en pacientes con HC genotipo 1 no respondedores. Otra de las alternati-

vas que se están evaluando es el VX04-950-101, que también es un inhibidor de proteasas NS3•4A que bloquea la replicación del VHC. Reesink HW y cols.¹⁰ presentaron el resultado final que incluyó sujetos sanos. VX-950 fue bien tolerado por 5-14 días en todos los grupos, el mayor efecto para disminuir la carga viral fue de 750 mg c/8 horas; sin embargo, ya se han informado cepas resistentes a este inhibidor, de acuerdo con lo informado por Kieffer T y cols.¹¹

En lo que se refiere a las nuevas alternativa para el tratamiento de la HCB, Gish y cols.¹² informaron el resultado del tratamiento con entecavir durante 96 semanas en pacientes con HBeAg + que recibieron 0.5 mg contra 100 mg de lamivudina diariamente. Los pacientes que perdieron el HBeAg y el DNAVHB suspendieron la terapia, 82% (71/74) de los tratados con entecavir tuvieron RVS, 15% de los pacientes que continuaron con el Tx perdieron el AgeHB durante el segundo año, no se detectaron la aparición de resistencias a entecavir después de tres años de Tx., se demuestra que este medicamento es altamente efectivo para suprimir el DNAVHB. Poordad y cols.¹³ presentaron los datos de seguimiento de pacientes tratados con entecavir con HbeAg, estos pacientes recibieron o entecavir vs. lamivudina por 96 semanas 96% de los pacientes tratados con entecavir alcanzaron o mantuvieron una supresión viral (< 300 copias/mL) vs. 64% de los que recibieron lamivudina. Telbivudina es otro análogo nucleósido, el cual se ha estudiado a gran escala, Bzowej y col.¹⁴ informan el resultado del estudio GLOBE que involucró a 921 pacientes con HBeAg + y 446 con Age negativo tratados con telbivudina vs. lamivudina por un año, en el grupo de antígeno + la pérdida del mismo ocurrió en 26% de los tratados con telbivudina vs. 23% con lamivudina, en 60% de los tratados con telbivudina el DNAVHB fue indetectable vs. 40% de los tratados con lamivudina. Se reportaron resistencias de 2 a 3% después de un año, aquéllos que tuvieron seroconversión y baja resistencia fueron los que tuvieron respuesta viral temprana a las 24 semanas.

CONCLUSIONES

De la revisión de estos trabajos podemos concluir:

1. Es posible que en los EUA existan más de cinco millones de sujetos infectados con VHC.
2. Los pacientes infectados con el VHB se mueren más frecuentemente por complicaciones hepáticas y los infectados por el VHC cuya vía de transmisión es el

- uso de drogas endovenosas mueren en relación con la drogadicción.
3. En una población asiático-americana que reside en Nueva York 21% tenía HBsAg y 53.2% eran varones.
 4. El uso de eritropoyetina en pacientes tratados con ribavirina permitió no modificar la dosis y tener una mejor respuesta.
 5. Aquellos pacientes que negativizaron la carga viral a las cuatro semanas aunque tengan genotipo 1 o 4 pueden tener una RVS con 24 semanas de tratamiento con PEGIFN + ribavirina.
 6. Aquellos pacientes que nunca respondieron con IFN + ribavirina se trataron nuevamente con pegIFN a dosis variables + ribavirina con una respuesta de 10-12%.
 7. Los pacientes que no respondieron a un interferón pegilado $\alpha 2b$ se retrataron con interferón pegilado $\alpha 2a$ a dosis de inducción, con lo que al parecer sí hubo RVT.
 8. Aquellos pacientes que presentaron plaquetopenia pueden recibir un medicamento que estimula la trombopoyetina con lo que aumentan las plaquetas y pueden recibir tratamiento.
 9. Una alternativa terapéutica en los no respondedores pudiera ser un inhibidor de proteasas SCH 503034, que requiere de más estudios.
 10. Otro inhibidor de proteasas es el VX950, que es un potente inhibidor aunque ya se han descrito cepas resistentes a este fármaco.
 11. Una buena alternativa para pacientes con hepatitis crónica por VB con AgeHB+ es entecavir a dosis de 0.5 mg comparado con 100 mg de lamivudina, 82% perdieron el HBeAg y negativizaron la carga viral.
 12. En los pacientes con HBeAg – también recibieron entecavir vs. lamivudina 96% de los pacientes tratados con entecavir alcanzaron o mantuvieron una supresión viral. Hasta el momento no se han descrito cepas resistentes a entecavir.
 13. Otro análogo dinucleósido es telbivudina que se ha estudiado en pacientes con HBeAg + o comparado

con lamivudina, aunque ya se han descrito cepas resistentes a este medicamento.

REFERENCIAS

1. Edlin BR. Five million americans infected with the hepatitis C virus: a corrected estimate. *Hepatology* 2005; 42: 213A (Abstract#44).
2. Amin J, et al. Causes of death in people with hepatitis B or C infection: a population based cohort study. *Hepatology* 2005; 42: 214A (Abstract 46).
3. Sherman A, et al. Mass screenings in New York city reveal extraordinarily high prevalence of hepatitis B in an urban asian population. *Hepatology* 2005; 42: 214A (Abstract 47).
4. Shiffman ML, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus (HCV) genotype 1 with peginterferon alfa -2B (PEGIFN) high weight based dose ribavirin (RVN) and epoetin alfa (EPO) enhances sustained virological response (SVR). *Hepatology* 2005; 42: 217A (Abstract 55).
5. Ferenci P, et al. 24 week treatment regimen with peginterferon alpha 2a (40KD) (Pegasys®) plus ribavirin (Copegus®) in HCV genotype 1 or 4 "Superresponders". *J Hepatol* 2006; 44(Suppl. 2): S6.
6. Gross J, et al. Double-dose peginterferon alfa-2B with weight based ribavirin improves response for interferon/ribavirin non-responders with hepatitis C final results of "Renew". *Hepatology* 2005; 42: 219A (Abstract #60).
7. Marcellin P, et al. Efficacy of standard-dose and fixed-dose induction peginterferon alpha 2a (40KD), (Pegasys®) plus ribavirin (Copegus®) among pegylated interferon alpha 2b (12KD) ribavirin non-responders: interim analysis of the repeat study. *J Hepatol* 2006; 44(Suppl. 2): S7.
8. McHutchinson JG, et al. Efficacy and safety of eltrombopag, an oral platelet growth factor, in subjects with HCV associated thrombocytopenia: preliminary results from a phase II multicenter, randomized placebo controlled, double-blind, dose-ranging study. *Gastroenterology* 2006; 130: A-762 (Abstract #338).
9. Zeuzem S, et al. Anti-viral activity of SCH 503034, a HCV protease inhibitor, administered as monotherapy in hepatitis C genotype-1 (HCV-1) patients refractory to pegylated interferon (PegIFN α). *Hepatology* 2005; 42: 233A (Abstract #94).
10. Reesink HW, et al. Final results of a phase 1B, multiple-dose study of VX-950, a hepatitis C virus protease inhibitor. *Hepatology* 2005; 42: 234A (Abstract #96).
11. Kieffer T, et al. Wild-type HCV NS3 protease re-emerges during follow-up after 14 days of dosing with VX-950 in patients with genotype 1 HCV. *J Hepatol* 2006; 44(Suppl. 2): S7.
12. Gish R, et al. Entecavir results in substantial virologic and biochemical improvement and HBeAg seroconversion through 96 weeks of treatment in HBeAg (+) chronic hepatitis B patients (Study ETV-022). *Hepatology* 2005; 42: 267A (Abstract #181).
13. Poordad F, et al. Continued virologic improvement through 96 weeks of entecavir treatment in HbeAg – chronic hepatitis B patients (Study ETV-027). *Gastroenterology* 2006; 130A-848 (#T 1851).
14. Bzowen N, et al. Phase III comparison of telbivudine vs. lamivudine in patients with chronic hepatitis B: efficacy, safety and predictors of response at 1 year. *Gastroenterology* 2006; 130: A-765 (Abstract #842).