

XXXIII CONGRESO NACIONAL DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA PARA EL ESTUDIO DEL HÍGADO

Tratamiento de las hepatitis agudas C y B

E. Otón Nieto

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife. España.

HEPATITIS C AGUDA

En el 70-80% de los casos de infección por el virus de la hepatitis C, la enfermedad es asintomática, por lo que pasa inadvertida. El cuadro clínico es el de cualquier hepatitis aguda, con malestar general, náuseas, vómitos, dolor en el hipocondrio derecho, ictericia y coluria. El período de incubación puede durar entre 3 y 20 semanas (media, 7 semanas)^{1,2}.

Durante la infección aguda, se puede detectar replicación viral desde la primera semana, que alcanza un pico a las 4 semanas de la exposición. Posteriormente, se elevan las transaminasas y aparecen los síntomas clínicos y la ictericia, cuando hay síntomas.

Los anticuerpos inmunoglobulina (Ig) M son los primeros que se detectan en suero tras la infección, pero en la mayoría de los pacientes aparecen a la vez que los anticuerpos IgG, que pueden retrasarse varias semanas tras la infección aguda. Por otro lado, la detección de IgM no es útil para el diagnóstico de infección aguda, porque pueden aparecer por igual en fase aguda y crónica³.

Se pueden describir hasta 3 patrones virológicos de evolución⁴ tras la infección aguda:

1. Patrón A (10-30%). Erradicación del virus con recuperación total de la lesión hepática. Se produce una normalización de las transaminasas y una desaparición del ácido ribonucleico (ARN) del virus, con la consiguiente curación de la enfermedad.
2. Patrón B (10-20%). No se produce erradicación del virus, pero sí se normalizan las cifras de transaminasas. Por tanto, se alcanza un estado de portador crónico con cifras de alanina-aminotransferasa (ALT) repetidamente normales.
3. Patrón C (40-60%). La mayoría de los pacientes desarrolla este tipo de patrón, que consiste en la cronificación

de la infección, con persistencia de actividad inflamatoria y ARN del virus en sangre más allá de 6 meses tras la infección.

Por tanto, la evolución a la cronicidad de la infección se produce habitualmente entre el 70 y el 85% de los casos (patrón B o C), cifras que disminuyen en algunos grupos poblacionales, como las mujeres y los niños infectados por vía no transfusional, en los que la evolución a la cronicidad alcanza sólo un 55% de los casos. Parece que algunos factores, como la raza blanca, la presencia de una carga viral baja y la existencia de ictericia en la fase aguda, se correlacionan con el aclaramiento espontáneo de la infección³.

El método de referencia para el diagnóstico de la hepatitis C aguda es el hallazgo de una seroconversión de anticuerpos contra el virus C en presencia de un ARN positivo, y con alteración de las transaminasas. Después de una exposición a la infección, se debe realizar ARN del virus a las 2-4 semanas del episodio, y se recomiendan los anticuerpos a partir de los 3 meses.

Tratamiento de la hepatitis C aguda

El tratamiento de la hepatitis C aguda implica una serie de problemas. El primero de ellos, y más importante, es la ausencia de síntomas en la mayoría de casos. Esto hace bastante infrecuente la detección de nuevos casos para que se puedan beneficiar de un tratamiento temprano. De esto se deriva que, en los ensayos publicados, se seleccionan casos mayoritariamente sintomáticos que podrían entrañar distintas tasas de curación y respuesta que el resto. Por otro lado, al haber desaparecido prácticamente los casos de contagio postransfusional, los casos más frecuentes se centran en poblaciones de adictos a drogas por vía parenteral, las conductas sexuales de alto riesgo, la transmisión nosocomial y la exposición profesional. La inclusión de pacientes en estudios controlados, sobre todo en la población de adictos a drogas intravenosas, es muy compleja y con altas tasas de abandono del tratamiento.

Correspondencia: Dra. E. Otón Nieto.
Servicio de Aparato Digestivo.
Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria.
Ctra. del Rosario, 145. 38010 Santa Cruz de Tenerife. España.
Correo electrónico: elenaoton@gmail.com

Estudios realizados con interferón convencional

Los primeros estudios publicados en la década de 1990 del siglo pasado se realizaron con población control, a la que no se administraba tratamiento, y se comparaba con los resultados de tratamiento con interferón alfa, beta, alfa 2a o alfa 2b administrados a dosis variables entre 3 y 6 MU, 3 veces por semana durante 4-24 semanas, según los estudios. Los resultados de respuesta viral sostenida se sitúan en torno al 50-60% de los casos, pero claramente mayores que los observados en la población control entre el 6 y el 38%. Los resultados de este conjunto de estudios se resumen en un metaanálisis publicado en 1996⁵, donde se establece que el interferón incrementa significativamente las tasas de respuesta. Posteriormente, se han publicado otros metaanálisis que apoyan claramente esta actitud para evitar la cronificación de la hepatitis C⁶⁻⁹. En la actualidad, y desde aproximadamente el año 2000, los estudios intentan comparar distintas estrategias de tratamiento y no plantean una población control sin tratamiento, por no considerarse ético.

El punto de inflexión en cuanto a la efectividad del tratamiento fue probablemente el estudio de Jaeckel et al¹⁰, en 2001, realizado en 44 pacientes, donde se utilizaban dosis de inducción de interferón alfa-2b diario a 5 MU durante 4 semanas, seguido de la misma dosis 3 veces por semana hasta llegar a los 6 meses, lo cual consiguió curar a casi todos los pacientes (97,7%).

Estudios realizados con interferón pegilado

Con la aparición de la forma pegilada del interferón, que permite una única inyección semanal, comienzan a surgir estudios¹¹⁻¹³ en los que se utiliza esta molécula durante 12 o 24 semanas, y en los cuales se alcanzan tasas de curación de entre el 70 y el 95% de los casos.

En un estudio alemán¹¹, con 89 pacientes (Hep-Net HCV II) con interferón pegilado en monoterapia 1,5 µg/kg/ semana durante 24 semanas, se obtuvo una respuesta sostenida del 71% con 13 pacientes que se perdieron al seguimiento. En los 65 pacientes que recibieron al menos el 80% de la dosis de interferón durante más del 80% del tiempo estipulado, la respuesta viral al final de tratamiento fue del 94% y la sostenida, del 89%. En otro estudio¹³, realizado en 129 pacientes, se observan unas tasas de curación de hasta el 92-95% en los grupos de pacientes que recibieron tratamiento temprano.

En cuanto a la adición de ribavirina, no parece necesario en este contexto de hepatitis aguda, ya que se obtienen resultados similares a la monoterapia¹², y los efectos secundarios se incrementarían de forma notable por la anemia hemolítica secundaria a este fármaco.

Momento de inicio del tratamiento

En cuanto al momento de inicio del tratamiento, se ha planteado la controversia de establecer una estrategia de tratamiento muy temprana a todos los pacientes, o bien una estrategia demorada para evitar tratar a los pacientes

que han aclarado espontáneamente el virus. Desafortunadamente, no hay predictores basales que aseguren qué pacientes van a desarrollar una infección crónica y cuáles no. A priori, los candidatos ideales al tratamiento serían los genotipos 1 y 4, ya que la respuesta es claramente superior en el contexto de la hepatitis aguda en comparación con la fase crónica. Parece que el sexo femenino, el genotipo 3 y algunos factores genéticos podrían estar relacionados con el aclaramiento espontáneo del virus. Por otro lado, se ha visto que la realización de determinaciones seriadas de carga viral podría señalar qué pacientes están desarrollando una curación espontánea del virus, por medio de una disminución rápida y continua de los valores de ARN¹⁴.

En un estudio publicado recientemente por Kamal et al¹³, se explora cuál sería el mejor momento de comenzar el tratamiento. Los pacientes se controlan tras el diagnóstico hasta la semana 8, y los que no negativizan el ARN en ese momento se aleatorizan para comenzar tratamiento con interferón pegilado alfa-2b a dosis 1,5 µg/kg/semana en la semana 8, en la semana 12 o en la semana 20, estableciendo así 3 ramas de tratamiento, con 43 pacientes en cada una. La respuesta fue muy alta, del 95 y el 92% en las 2 primeras, mientras que descendió al 76% en la tercera. Por tanto, se recomienda no demorar en más de 12 semanas el tratamiento tras el diagnóstico. En este estudio el tratamiento duró 12 semanas y se obtuvieron resultados similares a los previamente referidos por Jaeckel et al¹⁰ con interferón convencional durante 24 semanas, lo cual podría indicar que la pauta corta de 12 semanas podría resultar suficiente. Sin embargo, las 24 semanas del estudio de Wiegand et al¹¹ arrojaron unas tasas de recidiva del 11%, lo que muestra que el tratamiento podría haber tenido una duración insuficiente.

Selección de pacientes a tratar

La necesidad de tratamiento temprano en la hepatitis C aguda hace difícil el tratamiento de determinado perfil de pacientes, como los adictos a drogas parenterales. El propio tratamiento con interferón puede producir síntomas neuropsiquiátricos que lleven a una recidiva en el consumo activo de estupefacientes. Hay un trabajo suizo¹⁵ realizado sobre este perfil de pacientes con hepatitis C aguda, que demostró efectivamente una baja adherencia al tratamiento, más acusada en mujeres y en individuos que continuaron con el hábito tóxico. De 22 pacientes en los que estaba indicado el tratamiento, 6 se negaron a recibarlo y 2 se perdieron al seguimiento. De los 14 que efectivamente comenzaron el interferón, en 6 hubo que suspenderlo antes de tiempo a causa de efectos secundarios. En definitiva, sólo 8 recibieron adecuadamente el tratamiento, y de ellos 7 obtuvieron la respuesta viral sostenida. Otro estudio más reciente describe una adherencia mejor en este grupo de pacientes, con una pauta de 12 semanas en lugar de 24¹⁶. En la actualidad hay un ensayo clínico en marcha (Australian Trial in Acute Hepatitis C), en el que se quiere determinar con mayor fiabilidad la eficacia del tratamiento de la hepatitis C aguda en pacientes que,

predominantemente, son adictos a drogas parenterales. Aunque todavía no disponemos de los resultados finales, se afirma que la utilización de equipos multidisciplinarios en este grupo de pacientes podría mejorar, de forma importante, la adherencia al tratamiento y, por tanto, su respuesta, con una disminución de las posibilidades de recurrencia de la adicción¹⁷.

Profilaxis postexposición

Tras la exposición al virus C mediante punción accidental, no se plantea por el momento ningún tipo de profilaxis, dado que las posibilidades de transmisión sólo alcanzan un 0,3%. Además, las altas probabilidades de respuesta, en torno al 90%, de la hepatitis C aguda una vez diagnosticada, hacen innecesario el tratamiento preventivo postexposición.

Recomendaciones finales

En definitiva, podríamos establecer una serie de recomendaciones referidas en el documento de consenso elaborado en 2006⁴, según el grado de evidencia del que disponemos:

- El diagnóstico de la hepatitis C aguda debe realizarse mediante determinación cualitativa del ARN del virus en suero (IIB).
- Las hepatitis C agudas deben tratarse si no han resuelto espontáneamente la infección en 8-12 semanas tras el diagnóstico (IA).
- No se ha confirmado que la adición de ribavirina al tratamiento con interferón mejore los resultados del interferón en monoterapia (IIIC).
- El momento de inicio del tratamiento debe situarse entre las semanas 8 y 12 tras el diagnóstico, si no hay resolución espontánea (IB).
- No hay datos definitivos en cuanto a la duración idónea del tratamiento, pero algún dato indica que 12 semanas podrían ser suficientes (IIIC).

HEPATITIS B AGUDA

La mayoría de las hepatitis B agudas, a diferencia de la C, evoluciona hacia la curación espontánea, y sólo un 5% se hacen crónicas. Por tanto, la necesidad de tratamiento etiológico en este contexto se hace menos necesario que en la C. Hasta un 1% de las hepatitis B agudas puede evolucionar a una forma grave de la enfermedad, y en algunos casos desarrollan un fallo hepático fulminante, con la necesidad de un trasplante hepático urgente y una importante mortalidad implícita.

La clínica de la hepatitis B aguda es totalmente dependiente de la reacción inmunitaria del huésped, ya que el virus no tiene una acción citopática directa.

En la actualidad, para el virus de la hepatitis B, hay agentes farmacológicos muy potentes que han demostrado su utilidad en la hepatitis crónica. Sin embargo, hasta este momento no se ha descrito bien la utilidad de estos agen-

tes antivirales en el contexto de la hepatitis B aguda. Lo que se debería conseguir en este contexto es disminuir en una fase temprana el ácido desoxirribonucleico viral, para intentar desencadenar una respuesta inflamatoria menos intensa y, con ello, disminuir la gravedad de la lesión hepática. Por otra parte, el hecho de disminuir la carga viral durante la instauración de la reacción inmunitaria protectora contra el virus podría desencadenar tasas menores de desarrollo de anticuerpos de superficie, con el riesgo teórico de reactivaciones futuras de la hepatitis. La buena tolerancia clínica de la lamivudina, y la práctica ausencia de efectos secundarios, hace más atractivo su posible uso en este contexto.

Por tanto, el tratamiento de la hepatitis B aguda leve no precisa tratamiento antiviral pero, por el contrario, hay muchas dudas en cuanto a las formas graves.

Tratamiento de la hepatitis B aguda

Hasta enero de 2007 no había estudios aleatorizados y controlados que definieran la utilidad de la lamivudina en la hepatitis B aguda. En un estudio de Tillmann et al¹⁸, los autores observaron que 14 de 17 pacientes tratados con lamivudina sobrevivieron y evitaron el trasplante hepático, frente a sólo 4 de 20 sin antiviral en una serie histórica retrospectiva ($p < 0,001$). En un estudio piloto de Schmilovitz-Weiss et al¹⁹, realizado en 15 pacientes, se observa un 86,6% de respuesta, tanto clínica como bioquímica y virológica.

Recientemente, disponemos de un estudio²⁰ muy amplio con 71 pacientes a los que se aleatoriza a recibir lamivudina o placebo en el contexto de una hepatitis B aguda con más de 5 mg/dl de bilirrubina. En la tabla I se muestran los resultados de ambos grupos. La carga viral fue significativamente menor en la semana 4. Las mejorías en bilirrubina, ALT y cociente internacional normalizado (INR) fueron iguales en ambos grupos. El desarrollo de hepatitis aguda grave se definió como, al menos, 2 de los siguientes 3 criterios: encefalopatía hepática, bilirrubina

TABLA I. Resultados del estudio aleatorizado de Kumar et al²⁰ para evaluar el tratamiento con lamivudina en la hepatitis B aguda

	Grupo 1 n = 31 (lamivudina)	Grupo 2 n = 40 (placebo)
Carga viral a 4 semanas (log copias/ml)	3,67	4,27
	$p = 0,037^*$	$p = NS$
Bilirrubina (semanas 1, 2, 3, 4, y meses 2, 3, 6, 12)		
ALT (semanas 1, 2, 3, 4, y meses 2, 3, 6, 12)		
Mejoría del INR		$p = NS$
Desarrollo de hepatitis aguda grave	71%	62,5%
Fallecimientos	0	0
Negativización de HBsAg a 18 meses	92,5%	97,5%
Desarrollo de HBsAc a 12 meses	67,7%	85%
		$p = 0,096$

ALT: alanina-aminotransferasa; HBsAc: anticuerpo de superficie del virus de la hepatitis B; HBsAg: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B; INR: cociente internacional normalizado; NS: no significativo.

mayor de 10 mg/dl o INR $\geq 1,6$. El desarrollo de hepatitis aguda grave no fue mejor en el grupo de lamivudina. A pesar de los resultados negativos de este estudio, los mismos autores²¹ admiten que los pacientes con enfermedad más grave, que cumplen 2 de los 3 criterios previamente señalados y alta carga viral, podrían beneficiarse del tratamiento, ya que probablemente puedan requerir un trasplante hepático urgente y, en este contexto, es importante que la carga viral sea lo más baja posible para evitar recurrencias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alter HJ, Purcell RH, Shih JW, Melpolder JC, Houghton M, Choo QL, et al. Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med.* 1989;321:1494-500.
2. Barrera JM, Bruguera M, Ercilla MG, Gil C, Celis R, Gil MP, et al. Persistent hepatitis C viremia after acute self-limiting post-transfusion hepatitis C. *Hepatology.* 1995;21:639-44.
3. Orland JR, Wright TL, Cooper S. Acute Hepatitis C. *Hepatology.* 2001;33:321-7.
4. Solà R. Tratamiento de la hepatitis aguda C. *Gastroenterol Hepatol.* 2006;29(Supl 2):S163-7.
5. Camma C, Almasio P, Craxi A. Interferon as treatment for acute hepatitis C. A meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 1996;41:1248-55.
6. Quin JW. Interferon therapy for acute hepatitis C viral infection: a review by meta-analysis. *Aust N Z J Med.* 1997;27:611-7.
7. Thevenot T, Regimbeau C, Ratziu V, Leroy V, Opolon P, Poynard T. Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C in naïve patients: 1999 update. *J Viral Hepat.* 2001;8:48-62.
8. Alberti A, Boccato S, Vario A, Benvegnù L. Therapy of acute hepatitis C. *Hepatology.* 2002;36(Suppl):S195-200.
9. Licata A, Di Bona D, Schepis F, Shahied L, Craxi A, Camma C. When and how to treat acute hepatitis C? *J Hepatol.* 2003; 39:1056-62.
10. Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, Santantonio T, Mayer J, Zankel M, et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alpha-2b. *N Engl J Med.* 2001;345:1452-7.
11. Wiegand J, Buggisch P, Boecker W, Zeuzem S, Gelmann CM, Berg T, et al. Early monotherapy with pegylated interferon alfa-2b for acute hepatitis C infection: the HEP-NET acute-HCV-II study. *Hepatology.* 2006;43:250-6.
12. Kamal SM, İsmail A, Graham CS, He Q, Rasenack JW, Peters T, et al. Pegylated interferon alpha therapy in acute hepatitis C: relation to hepatitis C virus-specific T cell response kinetics. *Hepatology.* 2004;39:1721-31.
13. Kamal SM, Fouly AE, Kamel RR, Hockenjos B, Al Tawil A, Khalifa KE, et al. Peginterferon alfa-2b therapy in acute hepatitis C: impact of onset of therapy on sustained virologic response. *Gastroenterology.* 2006;130:632-8.
14. Hofer H, Watkins-Riedel T, Janata O, Penner E, Holzmann H, Steindl-Munda P, et al. Spontaneous viral clearance in patients with acute hepatitis C can be predicted by repeated measurements of serum viral load. *Hepatology.* 2003;37:60-4.
15. Broers B, Helbling B, Francois A, Schmid P, Chuard C, Hadengue A, et al. Barriers to interferon-alpha therapy are higher in intravenous drug users than in other patients with acute hepatitis C. *J Hepatol.* 2005;42:323-8.
16. De Rosa FG, Bargiacchi O, Audagnotto S, Garazzino S, Cariti G, Calleri G, et al. Twelve-week treatment of acute hepatitis C virus with pegylated interferon alpha 2b in injection drug users. *Clin Infect Dis.* 2007;45:583-8.
17. Nguyen OK, Dore GJ, Kaldor JM, Hellard ME; ATAHC Protocol Steering Committee. Recruitment and follow-up of injecting drug users in the setting of early hepatitis C treatment: insights from the ATAHC study. *Int J Drug Policy.* 2007;18:447-51.
18. Tillmann HL, Hadem J, Leifeld L, Zachou K, Canbay A, Eisenbach C, et al. Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis B, a multicenter experience. *J Viral Hepat.* 2006;13:256-63.
19. Schmilovitz-Weiss H, Ben-Hari Z, Sikuler E, Zuckerman E, Sbeit W, Ackerman Z, et al. Lamivudine treatment for acute severe hepatitis B: a pilot study. *Liver Int.* 2004;24:547-51.
20. Kumar M, Satapathi S, Monga R, Das K, Hissar S, Pande C, et al. A randomized controlled trial of lamivudine to treat acute hepatitis B. *Hepatology.* 2007;45:97-101.
21. Kumar M, Sarin SK, Sharma BC. Treating acute hepatitis B. *Hepatology.* 2007;46:607-8; author reply 608.