

11215
3



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
CURSO DE ESPECIALIZACION EN
GASTROENTEROLOGIA MEDICA
HOSPITAL ESPAÑOL DE MEXICO**

EXPERIENCIA DEL HOSPITAL ESPAÑOL DE MEXICO EN
EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C CRONICA CON
LA COMBINACION DEL PEGINTERFERON ALFA 2a
MAS LA RIBAVIRINA

TESIS DE POSGRADO

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGIA MEDICA**

P R E S E N T A

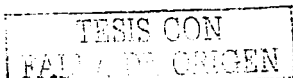
DR. CARLOS ALBERTO CANALES PEREZ

**ASESOR: DR. JORGE PEREZ MANAUTA
SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA
HOSPITAL ESPAÑOL DE MEXICO**



HOSPITAL ESPAÑOL

MEXICO, D. F.



2003



Universidad Nacional
Autónoma de México

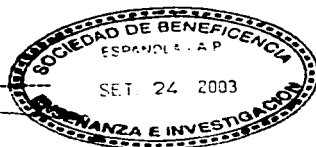


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

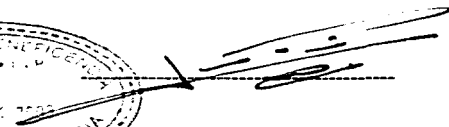
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

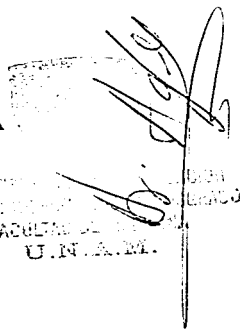
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



DR. ALFREDO SIERRA UNZUETA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO



DR. JORGE PEREZ MANAUTA
JEFE DEL CURSO DE GASTROENTEROLOGÍA
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO



SOCIEDAD DE BENEFICENCIA
DIVISIÓN DE GASTROENTEROLOGÍA
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.



DR. JORGE PEREZ MANAUTA
JEFE DEL CURSO DE GASTROENTEROLOGÍA
ASESOR DE TESIS

TESIS CON
FOLIO DE ORIGEN

B

AGRADECIMIENTOS

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

Nombre: Carlos Alberto
Arzules Pérez
Fecha: 22-09-03
Firma: Carlos Alberto Arzules Pérez

Mi más sincero agradecimiento:

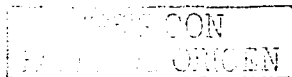
Al Dr. Francisco Esquivel Rodríguez, al maestro, al humanista, al médico sencillo pero grande, al amigo. Gracias Dr. Esquivel por su apoyo, su confianza, pero sobre todas las cosas por haber creído en mí.

Al Dr. José Naves González, por su ejemplo como médico y como persona, por regalarnos con sus comentarios parte de su experiencia.

Al Dr. Jorge Pérez Manauta, por su apoyo y su confianza a lo largo de mi formación académica en el Servicio de Gastroenterología. Muchas gracias por el tiempo dedicado a la corrección de mi redacción. Estaré de usted agradecido por siempre.

A todos los médicos del servicio de Gastroenterología, por sus enseñanzas, apoyo y experiencias compartidas a lo largo de estos años de mi especialización. En especial a dos de ellos por su amistad y su don de gente los Dres Pedro Brito Lugo y José Luis Sanjurjo García.

A todos y cada uno de los pacientes que tuve la oportunidad de atender, en especial a dos de ellos Q.E.P.D Josefa Canadell y José Salat.



DEDICATORIA

A mi padre (Q.E.P.D), por haber sido siempre mi orgullo y mi inspiración. Persona sencilla pero con una nobleza natural, gracias a la cual vivirá por siempre en el recuerdo de muchos de los que tuvieron el privilegio de conocerle. Gracias por tu amor y apoyo incondicional en los momentos más difíciles de mi vida.

A mi madre, formadora en gran parte de mi carácter, gracias por el ejemplo de vida que nos has dado. Gracias por haberme enseñado tantos valores, pero sobre todo tengo que agradecerte el que seas mi mejor amiga.

A mi esposa, por su comprensión y apoyo para continuar y lograr mis metas. Gracias a su sacrificio y apoyo incondicional he podido vivir estos últimos años lejos de ella y nuestros hijos. Pero sobre todo gracias por su amor.

A mis hijos Carlos Alberto y Gloria Angélica, mis más grandes motivos para seguir adelante.

A mis hermanos y toda mi familia, por su amor, en especial gracias a mis hermanas Yeudis y Gloria, por su apoyo. Pero sobre todo gracias a Dios por la vida.

TESIS CON
FALLA EN CASIEN

REPORTE PRELIMINAR EXPERIENCIA DEL HOSPITAL ESPAÑOL DE MEXICO CON EL TRATAMIENTO COMBINADO DE LA HEPATITIS C CRONICA CON PEGINTERFERON ALFA 2 a MAS RIBAVIRINA.

Autores. **Cañales Pérez CA, Sanjurjo JL***, Brito Lugo P***, Solana de Lope JS***, De Aríño Suárez M***, Pérez Manauta J**.**Servicio de Gastroenterología. Hospital Español de México.

*Médico Residente de Gastroenterología del Hospital Español de México. **Jefe del Servicio de Gastroenterología del Hospital Español de México, Médicos adscritos al servicio de Gastroenterología del Hospital Español de México.

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS.- Con el tratamiento actual se consigue un 50 % de RVS (Respuesta Viroológica Sostenida), por lo tanto tenemos un número importante de enfermos para los cuales habrá que diseñar nuevas estrategias para el tratamiento y conseguir con ello una mejor respuesta para dichos enfermos. El objetivo del estudio es conocer en nuestro Hospital la tasa de RVS con la terapia de combinación con Peginterferon alfa 2 a, más la Ribavirina.

MATERIAL Y METODO. Estudio prospectivo, observacional, en 8 pacientes con diagnóstico de HCC (Hepatitis C Crónica) que cumplieron con los criterios de inclusión en el servicio de Gastroenterología del Hospital Español de México en un periodo comprendido entre el 09-01 a 11-02. Se analizaron genotipo, carga viral previa a la terapia, a las 24, 48 y 72 semanas de tratamiento, biopsia hepática, edad, y antecedente de tratamiento previo con Interferón estándar.

RESULTADOS. De los 8 pacientes con edades comprendidas entre los 25 y 60 (45.12) años, 2 (25%) son menores de 40 años. 5 (62.5%) mujeres y 3 (37.5%) hombres, todos ellos asintomático al inicio del tratamiento, 4 (50%) con antecedente de transfusión sanguínea hace por lo menos 20 años, por diferentes motivos; todos ellos con biopsia hepática reciente, solo 1 (12.5%) con cirrosis establecida, 7 con genotipo 1, (87.5%), y 1 (12.5%) con genotipo 2. Todos con carga viral de menos de 850.000 UI/ml. Un total de 5 (62.5%) habían recibido tratamiento previo con Interferón estándar, solo 3 (37.5%) no. En 4 (50%) fue necesario modificar la dosis inicial, generalmente por trombocitopenia, en 2 (25%) severa y en 1 (12.5%) anemia que ameritó transfusión. 7 (87.5%) con RBT (Respuesta Bioquímica Temprana), y en solo 2 (25%) RBS (Respuesta Bioquímica Sostenida. 5 (62.5%) RVT (Respuesta Viroológica Temprana), y sólo 2 (25%) RVS. 2 (25%) NR (No respondedores), 4 (50%) con RC (Recidiva) y sólo 2 (50%) RVS.

CONCLUSIONES. Un gran porcentaje de los pacientes tenía antecedente de tratamiento previo con monoterapia (62.5%), 1 no respondió al esquema y 4 tuvieron recaída, no hubo diferencias entre edad y género, las cargas virales de los pacientes con RVS fueron de 667.000/<600/<600/<600 UI/ml y 482.000/<600/<600/<600 UI/ml.

Aunque con un número tan pequeño de enfermos no se pueden hacer conclusiones categóricas, la RVS en nuestro Hospital es baja, de sólo un 25 %, 25 % más son no respondedores y 50 % recidivaron.

DEFINICIONES: RVT disminución de 2 log o RNA del VHC negativo a las 24 semanas de tratamiento, NR se detecta RNA del VHC al final del tratamiento, RC presencia del RNA del VHC después de RVT, y RVS persistentemente no se detecta RNA del VHC después de 6 meses de tratamiento.

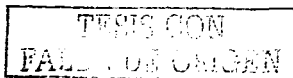
"Este trabajo ha sido patrocinado parcialmente por los laboratorios ROCHE"

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE

I.	INTRODUCCIÓN.....	1
II.	MARCO TEORICO.....	5
	A. CURSO SEROLÓGICO DE LA HEPATITIS C.....	5
	B. TASA DE CRONICIDAD DE LA HEPATITIS C.....	6
	C. EFECTOS SECUNDARIOS A LA TERAPIA DE HEPATITIS C CRÓNICA CON PEGINTERFERON MÁS RIBAVIRINA.....	7
	D. COMPLICACIONES A LARGO PLAZO DE LA HEPATITIS C CRÓNICA.....	8
	E. TERAPIA ÓPTIMA DE LA HEPATITIS C.....	9
	F. PEGINTERFERON.....	10
	G. EFECTO DE LA ADHERENCIA EN LA EFICACIA.....	12
	H. FRECUENCIA DE EFECTOS SECUNDARIOS.....	14
	I. DESCONTINUACIÓN Y MODIFICACIONES A LA DOSIS.....	14
	J. MANEJO DE EFECTOS SECUNDARIOS.....	15
	K. RESPUESTA VIROLÓGICA E HISTOLOGIA SOSTENIDA DEL HÍGADO.....	19
	L. DURABILIDAD DE LA RESPUESTA VIROLÓGICA SOSTENIDA..	19
	M. RESPUESTA VIROLÓGICA CON RECIDIVA.....	20
	N. RETRATAMIENTO.....	21

F



N. PUNTOS FINALES TERAPÉUTICOS NO VIROLÓGICOS.....	22
O. RESPUESTA HISTOLÓGICA.....	22
P. NECESIDADES DE INVESTIGACION FUTURA.....	24
III. OBJETIVOS.....	27
IV. MATERIAL Y METODOS.....	28
A. PACIENTES	
1. Criterios de inclusión.....	29
2. Criterios de exclusión.....	29
V. RESULTADOS.....	32
VI. DISCUSIÓN.....	36
VII. CONCLUSIONES.....	41
VIII. BIBLIOGRAFIA.....	42

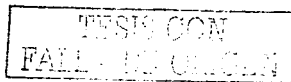
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCIÓN

El virus de la hepatitis C es un virus pequeño, RNA de la familia flaviviridae, de 30 a 80 nm. Está cubierto por una membrana lipídica con peplómeros de glicoproteínas, es el único miembro del género hepacivirus. Hay 6 genotipos y más de 50 subtipos. Estos genotipos difieren hasta en 31 a 34 % en sus secuencias de nucleótido, mientras que los subtipos difieren entre 20 y 23 % con base en la longitud total de las comparaciones de secuencia genómica. La falta de respuesta de los linfocitos T y la alta propensión del virus de mutar, parecen promover una alta tasa de infección crónica. La heterogenicidad genética extensa del virus de la hepatitis C (VHC) tiene implicaciones clínicas y diagnósticas importantes, explicando las dificultades en el desarrollo de vacunas y en la falta de respuesta a la terapia. El genotipo 1 cuenta con 70 a 75 % de todas las infecciones del VHC en los EEUU y está asociada con una tasa más baja de respuesta al tratamiento.

El VHC replica preferencialmente en los hepatocitos pero no es directamente citopático, conduciendo a infección persistente. Durante la infección crónica, el RNA del VHC alcanza niveles altos, generalmente a 10×5 a 10×7 , unidades internacionales (UI/ml), pero los niveles pueden fluctuar ampliamente. Sin embargo, dentro del mismo individuo los niveles del RNA son relativamente estables. (23. Identificado en 1989, el VHC tiene un genoma RNA con banda única que es aproximadamente de 9.6 Kilobases de longitud y tiene como clave a una poliproteína única y grande, de alrededor de tres mil aminoácidos. La poliproteína es levigada postraslacionalmente en múltiples péptidos estructurales y no estructurales: Los componentes estructurales consisten de un centro nucleocápside (C) y de 2 sobres de glicoproteínas (E1 y E2) y las proteínas NS. (1.

No hay sistemas de cultivos de células para la propagación del VHC, ni tampoco hay modelos animales, así que el ciclo replicativo del virus ha sido deducido de otros flavivirus. La tasa de producción viral en la hepatitis C, a menudo bastante alta de 10×10 y 10×12 viriones por día. También hay un giro rápido del virus en la sangre, la vida media es de 2 a 3 horas. (1. La hepatitis C es la infección crónica más común en los EEUU, afectando a casi 3 millones de americanos. (2) La prevalencia describe la proporción de la población que tiene la enfermedad en cuestión a un punto específico en el tiempo, mientras que la Incidencia describe la frecuencia de ocurrencia de nuevos casos durante un periodo definido de tiempo. (2) De 21,000 personas examinados para buscarles VHC (Virus de la Hepatitis C), 380 (1.8%) portaban los anticuerpos contra el virus de los cuales 280 (74%) tenía RNA viral detectable en su suero. Proyectando estos números a la población americana indica que 3.9 millones de americanos se han infectado con VHC de quien 2.7 millones tiene la infección crónica actualmente. En Europa, la prevalencia del anticuerpo VHC ha sido reportado que varían de 1 al 4%. Con respecto a la incidencia, la mayoría de los datos disponible son de estudio en sesión cruzada de grupo de alto riesgo seleccionado. (21. La prevalencia en México en los bancos de sangre es de 0.5 - 1.5 %.



Los datos del estudio la Salud Nacional y Estudio de Evaluación de Nutrición (NHANES) mostraron que había variación demográfica significativa en la prevalencia de VHC. Era más común en personas 30 a 49 años de edad; los blancos no hispanos tenían la prevalencia más baja (1.5%) y los negros no hispanos tenían la prevalencia más alta (3.2%) Había 20 % más probabilidad de que los hombres padecieran la hepatitis C que las mujeres. (2. En investigaciones de técnicos médicos de Urgencias, emprendidas en diferentes partes del país, la seroprevalencia de VHC fue encontrado entre el 1.3 y 3.2 %, comparable con aquella de la muestra NHANES. Por otra parte un estudio realizado en una clínica externa a Veteranos mostró que 18 % de aquellos monitoreados (n = 1,032) tenía anticuerpo al virus de la hepatitis C, mientras que en otro estudio de los mismos Veteranos realizado entre los que no tienen casa ni hogar la prevalencia (n = 829) era 40 %. (2) A pesar de estos esfuerzos, la incidencia de infección nueva de VHC es muy difícil estimar con precisión. Esto es porque muchos pacientes con la infección aguda son asintomáticos y así no se presentan para el diagnóstico. (2)

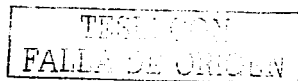
La incidencia anual de infección por VHC aguda en EEUU disminuyó de un promedio de aproximadamente 230,000 nuevos casos por año en la década de los 80 a 38,000 casos por año en la década de los 90. El número de personas con infección por VHC asociada a transfusión, disminuyó significativamente después de introducir en 1985, pautas para seleccionar a los donadores de sangre más seguros. (2. Puede esperarse que la reducción en los casos incidentales, conduzca en el futuro a una disminución en la prevalencia de infección. De hecho, un reporte basado en los donadores de sangre de los 5 centros de sangre americanos indica que la prevalencia de infección por VHC ya puede estar en una declinación. Con relación al virus de la hepatitis C su heterogeneidad genética se origina de una pobre fidelidad de replicación del RNA. Se agrupan en el mismo genotipo cuando su secuencia " nt " en el gen NS5B es homóloga en el 72 % o más y en el mismo subtipo si es homóloga en el 86 % o más. Existen 6 genotipos. El factor de riesgo más importante para la infección por el virus de la hepatitis C es la transmisión parenteral.

Entre 1992 y 1996, tiempo durante el cual 1.1 millones de donadores de sangre por vez primera, fueron sometidos a pruebas, la prevalencia de infección por VHC en este período disminuyó de 0.6 a 0.4 % (P < 0.1). Entre los mismos donadores de sangre, la prevalencia de la infección por el VHC en el período de estudio ha permanecido inalterada de 0.2 %. La reducción anticipada en la prevalencia ha sido corroborada por un informe de los Centros para Control y Prevención de la Enfermedad el cual proyectó que, siguiendo un pico a mediados de los 90's ligeramente arriba del 2.0 %, la prevalencia de la infección de VHC gradualmente disminuirá a 1.0% para el año 2030. Aunque la incidencia de la infección por VHC puede estar disminuyendo, la prevalencia de enfermedad del hígado causada por ese virus está en aumento. Esto es porque hay un retraso significativo, a menudo 20 años o más de tiempo, entre el ataque de infección y la manifestación clínica de enfermedad hepática. (2) Es probable que el certificado de defunción pueda subestimar la incidencia verdadera de muerte relacionada a las hepatitis virales. (2).

En 1982, 814 muertes se atribuyeron en EEUU a la hepatitis viral, la cual aumentó 6 veces en 1999 (4853 muertos), hubo un incremento correspondiente en la tasa de defunción ajustada a la edad de 0.4 a 1.8 muertes por 100,000 personas por año. Con base en los datos de 1999, en el primer año la hepatitis crónica fue reportada por separado, la mayoría (77%; n = 3,759) de estas muertes fue causada por la infección del VHC. De los datos de 1999 los fallecimientos por hepatitis viral a principio de la década de los 80 sugieren que el incremento en muertes desde finales de los 80 puede ser completamente debido a las hepatitis C. (2) Los pacientes en etapas avanzadas de enfermedad hepática pueden presentarse con hipertensión portal y descompensación hepática, manifestada por ascitis, encefalopatía hepática, o sangrado gastrointestinal. (2) Hay una necesidad crítica actual por la información actualizada y exacta sobre la prevalencia, incidencia, costos de cuidado de salud, mortalidad, y morbilidad de las enfermedades relacionadas con la hepatitis C en los Estados Unidos. Al formular política de cuidado para priorizar intervenciones de salud, de investigación y para asignar los recursos consecuentemente, la información exacta sobre el peso o carga actual y futura de la enfermedad es esencial. La infección por VHC crónica es común, afectando a casi 2% de la población general y un porcentaje mucho más alto de personas bajo circunstancias especiales, tales como aquellas sin hogar y los presos. (2)

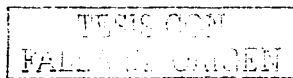
Finalmente, estudios sobre la hepatitis C en pacientes con otras comorbilidades se necesitan. Una proporción significativa de pacientes infectados por el VHC tienen un número de condiciones comorbidas, incluyendo abuso de poli-sustancia (por ejemplo, alcohol) y alteraciones mentales (el Ej., depresión y trastornos de ansiedad). (2) Es incierto el alcance al cual la morbilidad presente en las personas infectadas con VHC es puramente atribuible a la infección por el virus. Determinar el alcance o extensión de la contribución de comorbilidad extraña es importante, porque en las personas con condiciones comorbidas, la terapia antiviral sola es improbable que sea exitosa para mejorar la salud del individuo. Estrategias comprensivas y que sean efectivas en su costo para incorporar tratamiento para la Hepatitis C en el manejo de pacientes con el uso sustancia queda por ser definido. (2)

La terapia ha mejorado firmemente en la última década y la Respuesta virológica Sostenida (RVS), ahora puede ser conseguida en el 50 % de individuos tratados con la combinación de interferón pegilado más ribavirina. (4) Datos recientes han sugerido que la adherencia mejorada a los regímenes de combinación favorecerá el éxito de las tasas de RVS. (4) El peginterferon alfa 2a y el 2b en combinación con ribavirina produjeron las RVS más altas. Los resultados de 2 pruebas grandes muestran que la RVS puede ser conseguida en 54 a 56 % de los sujetos. Entre los enfermos que consiguen una Respuesta Viroológica Temprana (RVT), a la semana 12 la RVS es mejor cuando hay una adherencia completa. Los pacientes que se adhieren menos a la terapia, recibiendo menos del 80 % del tratamiento, tienen una tasa sustancialmente disminuida de RVS de 48 %. Dentro de este grupo, aquellas personas que descontinuaron la terapia prematuramente por cualquier razón tenían una tasa de RVS de 12 % comparada con 65 % de aquellos que continuaron con la terapia a pesar de la reducción de la dosis. (4).



Unas de las barreras a la adherencia en la terapia de combinación es la incidencia de acontecimientos secundarios asociados con el tratamiento. En el estudio del peginterferon alfa 2a y ribavirina, la mayoría de los efectos adversos en sujetos tratados con estos agentes eran de frecuencia similar o más bajos que para aquellos tratados con interferón estándar y ribavirina. (4). Las reacciones y la inflamación en el sitio de la inyección son las más comunes, aunque se notó que estas eran generalmente moderadas y raramente limitantes por la dosis. (4) El retiro prematuro de la terapia debido a anomalías de laboratorio o acontecimientos adversos generalmente es bajo en los brazos de combinación tratados con peginterferon alfa 2 a, 10 % o 14 % con peginterferon alfa 2 b y era comparable en ambos estudios a sus brazos de control tratados con interferón alfa 2 b estándar y ribavirina 11 y 13 % respectivamente. (4) Los efectos secundarios hematológicos adversos son las anomalías más comunes de laboratorio que conducen a las modificaciones de las dosis o a la discontinuación. (4) La incidencia de neutropenia en pacientes tratados con peginterferones es más alta que aquellos tratados con los interferones estándar y es una indicación frecuente para la reducción de la dosis. (4) Los interferones producen una disminución de 10 a 50 % en la cuenta de plaquetas. Las razones para las tasas altas de depresión en individuos infectados por el VHC se desconocen pero pueden estar relacionada, con la fatiga excesiva o preocupaciones sobre su pronóstico a largo plazo. Aproximadamente 20 a 30 % de los pacientes tratados con peginterferon y ribavirina reportaron depresión durante el tratamiento, siendo esto una causa frecuente de calidad de vida disminuida y una indicación de reducción de la dosis y discontinuación. (4)

El suicidio ha sido reportado en pacientes tratados con interferón, así que síntomas de depresión severa son indicaciones para suspender el tratamiento y referir al paciente al psiquiatra inmediatamente. (4) El tratamiento con interferón para VHC esta asociado con el desarrollo de hipo o hipertiroidismo. Aproximadamente 1 a 6 % de sujetos tratados con interferón desarrolla anomalías tiroideas. (4) En un estudio de 130 sujetos con hepatitis C crónica también se reportó que las mujeres es más probable que tengan autoanticuerpos anti - tiroideos en comparación con los hombres, (22 y 2 % respectivamente). (4). Hoy en día, las pruebas diagnósticas para demostrar la infección por el virus de la hepatitis C se dividen en: Serológicas, como la de ELISA que identifica antígenos del virus y/o anticuerpos producidos por el huésped en respuesta a la infección viral, tiene alta sensibilidad y especificidad. De RIBA de 3ª generación emplea péptidos sintéticos para c100-3 y c22-3 y proteínas para c33c y NS5, para la detección de anticuerpos. Moleculares, para detectar partículas virales. Métodos cualitativos (viremia), las pruebas cualitativas por PCR amplifican fragmentos del genoma del VHC, entre las más comunes se encuentran las que amplifican las proteínas de la nucleocápside. Las pruebas de PCR pueden detectar hasta 200 equivalentes geonómicos/ml. Métodos cuantitativos (carga viral), COBAS AMPLICOR MONITOR V2, es un ensayo semiautomatizado, sus resultados se expresan en UI/ml, tiene un rango dinámico de cuantificación entre 600 a UI/ml a 850.000 UI/ml. El tamizaje serológico para detectar la infección por el virus de la hepatitis C se lleva a cabo con la prueba de ELISA. La prueba de inmunoblot recombinante (RIBA) ha sido utilizada para confirmar los resultados positivos de la prueba de ELISA. Las pruebas moleculares pueden detectar el RNA viral de forma cualitativa (viremia) o cuantitativa (carga viral) así como el genotipo del virus de la hepatitis C. A través de la técnica de PCR se alcanza la máxima sensibilidad.



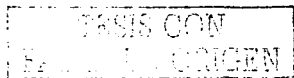
MARCO TEORICO

CURSO SEROLÓGICO DE LA HEPATITIS C CRÓNICA

La hepatitis C crónica está marcada por la persistencia de RNA del VHC por lo menos 6 meses después del ataque agudo. La tasa de cronicidad de hepatitis C promedia 75% a 85%, pero varía con la edad, sexo, raza, y el estado inmune; El RNA del VHC aparece rápidamente en el suero dentro de 1 a 2 semanas y aumenta velozmente. Los pacientes que desarrollan la infección crónica tienen menos probabilidad de tener síntomas e ictericia que aquéllos con hepatitis C aguda, que se resuelve. Sin embargo, no hay ningún descubrimiento temprano en hepatitis C aguda que pronostique confiablemente la resolución o cronicidad. Los niveles de RNA del VHC son bastante variables y generalmente no útiles ya sea en el diagnóstico o para pronosticar la cronicidad durante infección aguda.

El Anticuerpo contra el VHC (anti - VHC) surge al momento de los síntomas o brevemente después de este. Típicamente, el anti - VHC sube a los niveles más altos y es más probable que persista durante la infección crónica que con infección aguda en resolución, pero esta diferencia sólo surge posteriormente. Durante la evolución de infección aguda a infección crónica, el RNA del VHC y los niveles de alanino amino transferasas (ALT) pueden fluctuar notablemente y algunos pacientes tienen períodos durante los cuales el RNA del VHC es indetectable y los niveles de ALT son normales. Una vez que la infección crónica se establece, los niveles séricos del VHC tienden a estabilizarse. La resolución espontánea después de 6 o 12 meses de infección es rara. En los estudios entre los usuarios de drogas intravenosas (IV), los casos de aclaramiento del RNA del VHC después de 12 meses de infección fueron descritos, pero la resolución tardía de la infección no se ha descrito en la mayoría de los estudios.

Entre los pacientes con hepatitis C crónica establecida, la pérdida espontánea del RNA del VHC es bastante rara. En un estudio en prospectiva de 350 pacientes con el Hepatitis C crónica seguido por un promedio de 3.5 años en Japón, sólo 6 pacientes se volvieron VHC negativo durante el seguimiento o sin terapia. Los 6 pacientes habían desarrollado carcinoma hepatocelular y enfermedad hepática en etapa terminal. Similarmente, la pérdida del RNA del VHC era rara en los donadores de sangre voluntarios y se encontró que en los RNA del VHC positivo, la mayoría, tenía enfermedad leve a moderada. Así, una vez que la hepatitis C crónica se documenta, la prueba para RNA del VHC repetida, probablemente no sea necesaria a menos que la terapia esté considerada. La mayoría de los pacientes con hepatitis C crónica tienen pocos sino que algunos síntomas, siendo el más común la fatiga, la cual es típicamente intermitente. El dolor del cuadrante superior derecho, náusea, y el apetito pobre ocurre en algunos pacientes. Los niveles séricos de ALT están continuamente o intermitentemente elevados, pero la altura de las elevaciones se correlaciona pobremente con la actividad de la enfermedad y por lo menos una tercera parte de las personas infectadas tiene ALT persistentemente normales.



En los pacientes con niveles de ALT en suero persistentemente normal, la enfermedad subyacente es habitual pero no siempre es leve, y no progresiva. La histología del hígado en la infección por VHC crónica muestra la infiltración celular mononuclear crónica en el parénquima y áreas portales, necrosis focal de hepatocitos, y grados variables de fibrosis. Casi todos los pacientes con infección crónica por VHC tienen algún grado de enfermedad necroinflamatoria en la biopsia del hígado, pero la severidad de enfermedad (actividad o grado) y la cantidad de daño estructural (fibrosis o etapas) varían considerablemente. El grado de actividad de la enfermedad necroinflamatoria (y altura de las actividades de aminotransferasa de suero) puede ser el mejor pronosticador para predecir empeoramiento futuro de fibrosis y el desarrollo de cirrosis. Estos factores hacen a la biopsia del hígado la norma de oro para graduar y establecer la etapa de la hepatitis C crónica. (12)

TASA DE CRONICIDAD DE LA HEPATITIS C

Quizás la característica más importante de la hepatitis C aguda es la propensión para evolucionar a la infección crónica. La razón del porqué la infección persiste en algunos pacientes y se resuelve espontáneamente en algunos otros no es conocida. En un estudio pequeño, la evolución rápida de la diversidad de quasiespecies estaba asociada con la cronicidad, pero en la inoculación del chimpancé usando RNA de VHC tomado como un inóculo, la cronicidad se desarrolló a pesar de poca o ninguna evolución de las quasiespecies durante la fase aguda de infección. (12)

La reactividad inmune a los antígenos del VHC puede ser importante para determinar el resultado de la infección. Mientras que anti-VHC se desarrolla en pacientes con resolución aguda así como en hepatitis crónicas, la respuesta de las células T a los antígenos de VHC es más frecuente y vigorosa en pacientes o animales de experimentación con hepatitis C aguda que se resuelve, que en aquellos que desarrollan infección. Una respuesta de las células CD4 y CD8 con amplia base a los antígenos de VHC ha sido reproduciblemente encontrada en la infección que se está resolviendo, comparada con una respuesta ausente de CD4 y CD8 que es típica de hepatitis C crónica. La complejidad de la reactividad de célula T, la restricción de HLA de respuesta, y la diversidad y heterogeneidad del VHC hacia los estudios de reactividad inmune a VHC en la enfermedad aguda es difícil. Aún si la respuesta inmunológica cuenta para la recuperación de la Hepatitis C aguda, las razones del por qué algunos pacientes tienen una respuesta vigorosa y otros no, todavía no se explican. (12)

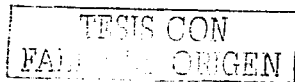
Pacientes que normalmente desarrollan la infección crónica habitualmente no tienen ninguna otra evidencia de deficiencia inmunológica. Recíprocamente, algunos pacientes con una marcada inmunodeficiencia, pueden recuperarse de la hepatitis aguda. La tasa de cronicidad actual del VHC aguda no se establece bien. No ha habido estudio en prospectiva a gran escala de pacientes no seleccionados de hepatitis aguda de tamaño conveniente y duración para documentar la frecuencia real de cronicidad. (12)

Los análisis retrospectivos de casos de hepatitis post-transfusión sugieren que 75% de pacientes con la infección aguda desarrollan enfermedad crónica. Los estudios de sección cruzada poblacional hacen pensar en una proporción similar de cronicidad. Así, en los estudios basados en la población americana conocido como NHANES III, un total de 1.8 % de la población es reactivo para anti-HCV. De estos sujetos anticuerpo-positivos, 74 % (1.5% de la población) también es reactivo para RNA del VHC (2.2 % de la población). En un estudio con base en población italiano, realizado en 2 ciudades del norte, 2.6 % de la población tenía el anti-VHC, y el 86 % positivo el RNA del VHC. Muchos otros estudios serológicos han sugerido similarmente que 75 % a 85 % de pacientes con hepatitis C desarrolla infección crónica. (12)

Los estudios de sección cruzada sin embargo, pueden no reflejar exactamente la tasa de cronicidad actual de la Hepatitis C. Algunos pacientes que se recuperan de la infección aguda nunca producen una reactividad anti-VHC o finalmente pierden el anticuerpo detectable; este hecho llevaría a un subestimado de la tasa de cronicidad con base en investigaciones serológicas para anti-VHC y RNA de VHC. Además, algunos pacientes con la infección crónica pueden tener niveles intermitente o persistentemente bajos de RNA de VHC y prueba negativa de una sola muestra de suero; esto llevaría a un sobrestimado de la tasa de cronicidad. Lo más importante es que las investigaciones serológicas de sección cruzada estiman la cronicidad global, y la mayoría de la evidencia sugiere que la cronicidad varía en diferentes cohortes de pacientes. Los factores que se correlacionan con una tasa más baja de cronicidad incluyen la edad joven, género femenino, raza no-negra, severidad de la enfermedad aguda (presencia de síntomas o ictericia) y quizás el estado inmune. (12)

EFFECTOS SECUNDARIOS A LA TERAPIA DE LA HEPATITIS C CRONICA CON PEGINTERFERON MÁS RIBAVIRINA.

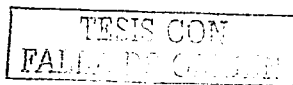
La terapia ha mejorado firmemente en la última década y la RVS ahora puede ser conseguida en el 50 % de individuos tratados con la combinación de interferón pegilado más ribavirina. Aunque estos agentes más nuevos, son significativamente más efectivos que el interferón estándar; el perfil de efectos secundarios del interferón no ha cambiado. Todos los agentes de interferón aprobados para el tratamiento de hepatitis C crónica producen efectos secundarios similares, aunque la frecuencia de ciertos acontecimientos adversos puede variar por el conocimiento del paciente. Datos recientes han sugerido que la adherencia mejorada a los regimenes de combinación favorablemente afectara las tasas de RVS. (15)



COMPLICACIONES A LARGO PLAZO DE LA HEPATITIS C CRÓNICA

Las complicaciones mayores a largo plazo de la hepatitis C crónica son la cirrosis, la enfermedad hepática en etapa terminal y el carcinoma hepatocelular, las cuales se desarrollan en solo una proporción de pacientes y solo después de muchos años o décadas de progresión de la infección. La progresión a cirrosis a menudo es clínicamente silenciosa, y algunos pacientes no se conocen con Hepatitis C hasta que ellos se presentan con las complicaciones de fase terminal de la enfermedad o carcinoma hepatocelular. Una vez la cirrosis está presente, el pronóstico es pobre. Otras complicaciones de la hepatitis C crónica pueden ser importantes y pueden afectar la calidad de vida. La infección por VHC crónica ha estado asociada con varias manifestaciones extrahepáticas severas que incluyen crioglobulinemia mixta esencial, linfoma no-Hodgkin de célula B, glomerulonefritis, artritis seronegativa, queratoconjuntivitis sicca esencial y liquen plano, sialoadenitis, y neuropatías y el alteraciones neurológicas incluyendo afeción cognoscitiva. La hepatitis C crónica también puede causar porfiria cutánea tardía. La crioglobulinemia es la manifestación extrahepática más común como complicación tardía.

La crioglobulinemia está caracterizada por varias combinaciones de síntomas incluyendo fatiga, eritema superficial, púrpura, artralgias, enfermedad renal, y neuropatía. Los análisis de sangre muestran la presencia de globulinas que precipitan en frío y que incluyen el factor reumatoide, complemento y anti-VHC. Las pruebas de rutina en pacientes con hepatitis C crónica (HCC) muestran que hasta la mitad de los pacientes tienen niveles bajos de crioglobulinemia en el suero y muchos de éstos tienen el factor reumatoide y otros marcadores inmunológicos de vasculitis. Sin embargo, la crioglobulinemia sintomática franca no es común, probablemente sea de menos de 1 % en pacientes con la infección crónica. Las manifestaciones clínicas parecen ser el resultado del depósito local de complejos inmunes. Las biopsias de piel muestran vasculitis leucocitoclástica. La historia natural de crioglobulinemia relacionada al VHC no se ha definido bien, pero puede llevar a enfermedad renal progresiva y complicación vascular severa. La enfermedad responde a la terapia de interferón alfa, pero la recaída es común cuando el interferón es suspendido. Una respuesta virológica sostenida puede llevar a la resolución de la crioglobulinemia y sus síntomas. La hepatitis C crónica también se ha relacionado al linfoma no-Hodgkin de célula-B en varias series y cohortes. La mayoría de pacientes con linfoma relacionado al VHC tiene una historia de crioglobulinemia, y el problema es si esto representa malignidad actual o es una consecuencia de la crioglobulinemia y el estímulo de células B. La glomerulonefritis puede presentarse con crioglobulinemia o independientemente. La biopsia renal mostrará glomerulonefritis membranoproliferativa. La enfermedad es habitualmente progresiva y puede llevar a la insuficiencia renal en fase terminal. Esta condición también puede responder, por lo menos en parte, a la terapia antiviral.



La Porfiria cutánea tardía ocurre en pacientes con enfermedades del hígado, particularmente aquellas asociadas con la acumulación férrica hepática aumentada. En poblaciones dónde la hepatitis C es una causa común de enfermedad hepática, el VHC se encuentra como una causa común de porfiria cutánea tardía. La enfermedad responde a la deauperación del hieso por la flebotomía que debe realizarse antes que la terapia antiviral inicie. La hepatitis C crónica a menudo es silenciosa, puede ser no progresiva y apacible. Alternativamente, puede ser lentamente progresiva, o asociada con las marcadas manifestaciones extrahepáticas, o progresar a cirrosis y carcinoma hepatocelular. (12)

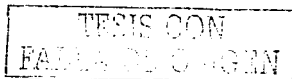
TERAPIA ÓPTIMA DE LA HEPATITIS C

Los efectos benéficos del interferón alfa en la hepatitis C fueron reportados por primera vez en 1986, y estudios subsiguientes condujeron a la aprobación para el uso en la hepatitis C por parte de la food and Drug Administration (FDA) en EEUU, en el año de 1990. En la primera conferencia de consenso de 1997, los panelistas recomendaron cursos de interferón alfa a una dosis de 3 MU tres veces por semana por 48 semanas como la terapia óptima para el tratamiento de estos enfermos. Aunque el mejor régimen en este momento estaba asociado con tasas de RVS muy bajas, con un rango de 12 a 16 %. La terapia de combinación de la Ribavirina + interferón alfa mejoró significativamente las tasas de respuesta, con un rango de 35 a 45 %. Más recientemente, el uso de los interferones pegilados ha mejorado además, las tasas de respuesta, así que más de la mitad de los pacientes tratados podrá tener una respuesta sostenida con ésta terapia de combinación. (13).

PEGINTERFERON

La pegilación es el proceso por el cual una molécula de polietilenglicol es anexada covalentemente a una proteína, dándole a ésta un peso molecular mas alto y causando así un incremento efectivo en la vida media en el suero. Dos formas de peginterferon han sido desarrolladas y están aprobadas para uso en los EEUU: Peginterferón alfa 2 b y el peginterferon alfa 2 a. En ambos casos, el interferón original ha sido pegilado resultando en un aumento de la vida media de unas cuantas horas a varios días. Las pruebas de fase temprana para ambos interferones mostraron los efectos de una inyección por semana, su eficacia para disminuir el virus de la hepatitis C, los niveles de RNA y la ausencia de acontecimientos severos, asociados con la vida media en el suero. El peginterferon alfa 2a, fue evaluado subsecuentemente con dosis fija de 45 a 180 microgramos por semana con peginterferon alfa 2 b, en una dosis de 0.5 a 1.5 microgramos por Kg por semana. (13)

Las pruebas con las dosis sobre la base del peso corporal con el peginterferon alfa 2 b más Ribavirina actualmente se realizan. Los doctores Fried y col, en US, Europa y Asia han comparado estudios internacionales grandes utilizando al peginterferon alfa 2 a en combinación con ribavirina. Los resultados aún no se han publicado, pero han sido presentados en detalle en reuniones científicas. Un total de 1121 pacientes con hepatitis C crónica fueron puestos al azar en unos de tres grupos para recibir:



Grupo 1: Interferón alfa 2 b estándar 3 MU/tres veces por semana con ribavirina.

Grupo 2: Peginterferon alfa 2 a 180 mcgr/semana con ribavirina.

Grupo 3: Peginterferon alfa 2 a 180 mcgr/semana con placebo.

La dosis de ribavirina era de 1000 a 1200 mg/día de acuerdo al peso corporal y todos los pacientes fueron tratados por 48 semanas. Las respuestas al final del tratamiento fueron 52 % con interferón estándar y ribavirina, comparadas con 59% con la monoterapia con peginterferon, y 69% con el peginterferon más la ribavirina. (13. Las tasas de RVS fueron de 45 % con el interferón estándar y ribavirina, 30 % con peginterferon solo y 56% con peginterferon más la ribavirina. Así, las tasas de recidiva en los grupos que recibieron ribavirina eran 15 y 19 % comparados con 51 % en los que recibieron peginterferon solamente. Estos resultados mostraron que la terapia de combinación con el peginterferon más la ribavirina era más efectiva que la monoterapia con peginterferon, que la terapia de combinación usando peginterferon y que la terapia de combinación usando el interferón estándar.

Los análisis post-hoc de los resultados de la terapia de combinación usando peginterferon alfa 2 a más ribavirina de nuevo mostraron la fuerte influencia del genotipo. Así, la tasa de respuesta virológica sostenida con la combinación de peginterferon más ribavirina fue de 46 % en el genotipo 1 y 76 % en pacientes con genotipo 2 y 3. Factores diferentes al genotipo que correlacionaron con RVS fueron el nivel inicial del RNA del VHC, grado de fibrosis, edad y el peso corporal. El peso relativo y la independencia de estas correlaciones todavía no han sido reportados en detalle. Un asunto importante en éste estudio fue que todos los pacientes eran tratados por 48 semanas, y, en consecuencia, la duración del tratamiento óptimo para diferentes categorías de pacientes sobre la base del genotipo u otros factores favorables no pudo ser evaluada. (13). Un estudio reciente de peginterferon alfa 2 a más ribavirina reportado por los doctores Hadzyannys y cols, de 91 centros en Europa, Norte y Sudamérica, Australia, Nueva Zelanda y Asia, ha evaluado varios de los puntos claves de la terapia de combinación. Mientras que los resultados de este estudio han sido reportados en reuniones científicas, ellos todavía tienen que publicarlos en forma completa. Usando un esquema al azar sofisticado que estratificó a pacientes basados en el genotipo y el valor viral inicial, los investigadores trataron a 1284 pacientes con uno de cuatro regímenes utilizando dosis fijas de peginterferon alfa 2 a 180 mcg/semana, pero variando la duración y dosis de la ribavirina:

Grupo 1, ribavirina 800 mg/día/24 semanas.

Grupo 2, ribavirina 1000 a 1200 mg/día/24 semanas.

Grupo 3, ribavirina 800 mg/día/48 semanas.

Grupo 4, ribavirina 1000 a 1 200 mg/día/48 semanas.

Debido al esquema al azar, los resultados fueron aplicables solo para el genotipo y nivel viral. (13)

En los pacientes infectados con el genotipo 1, las tasas más altas de respuesta fueron conseguidas en pacientes tratados por 48 semanas con la dosis más alta de Ribavirina (51 %).

La superioridad de la dosis alta de ribavirina y el curso más prolongado de la terapia, 48 semanas, ha mostrado tasa de RVS altas en pacientes con niveles altos de RNA del VHC, aunque la diferencia era menos sorprendente en los pacientes con el genotipo 1 y niveles bajos del RNA del VHC (61 % por 48 semanas vs. 51 % por 24 semanas utilizando dosis de ribavirina estándar). En pacientes con genotipo 2 y 3, la tasa de RVS fueron excelentes variando de 73 a 78 %, a pesar de la duración de la terapia 24 o 48 semanas o la posología de la ribavirina 800 vs. 1000 a 1200 mg/día. Estos descubrimientos indican que los pacientes con genotipo 2 ó 3 son tratados adecuadamente con un curso de 24 semanas con peginterferon y que la dosis de la Ribavirina puede ser reducida a 800 mg en este grupo. Por otra parte, los pacientes con el genotipo 1, necesitan recibir la dosis completa de ribavirina y 48 semanas de tratamiento para conseguir tasas de respuesta óptima. Estos descubrimientos apoyan el análisis post-hoc de la prueba de terapia de combinación con el peginterferon alfa 2 b que sugirió que los 800 mg como dosis eran insuficientes particularmente en pacientes con genotipo 1 y niveles elevados del virus. (13)

Las recomendaciones tradicionales para el tratamiento de HCC, fueron destacadas en la Conferencia para Consenso de los Institutos Nacionales de Salud en 1997 y actualizadas en el 2002. El tratamiento en ambas conferencias fue recomendado para pacientes con niveles elevados de ALT, RNA del VHC detectable en el suero y lesión moderada a severa en la biopsia hepática, esto es, en etapa 2 de fibrosis e inflamación moderada. El retratamiento no fue recomendado para pacientes con niveles persistentemente normales de ALT, biopsia hepática con enfermedad moderada, cirrosis descompensada o presencia de contraindicaciones para la terapia. La respuesta más estricta a la terapia antiviral de la HCC es definida sobre la base de los resultados virológicos. La falla en conseguir una respuesta virológica temprana (RVT) pronostica la falta de una RVS y generalmente se usa como una regla para detener el tratamiento. Sin embargo, la mejoría histológica puede suceder con terapia más prolongada y así la continuación del tratamiento puede ser benéfico en casos seleccionados, aunque esto permanece experimental. (11).

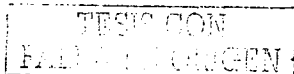
Varios estudios grandes están en curso para evaluar la seguridad y efectividad de monoterapia a largo plazo con peginterferón como estrategia de tratamiento en pacientes no respondedores, con la hipótesis de que la progresión a la fibrosis y/o la incidencia de hepatocarcinoma pueden ser reducidas. El tratamiento de la HCC con interferón ha evolucionado dramáticamente desde la licencia del interferón alfa 2 b (INTRON – a Shering) por la FDA en 1991. En 1998 la combinación de interferón y ribavirina (ROBETRON de Shering) obtuvo licencia de la FDA y llegó a ser la terapia estándar en pacientes con infección crónica que no tenían contraindicaciones al tratamiento. La ribavirina a dosis de 1 000 a 1 200 mg diarios dividida en 2 dosis combinadas con interferón alfa 2 b 3 millones de unidades (MU) 3 veces por semana resultó en una RVS de 38 % y 43 % respectivamente, en las pruebas principales, (americanas y europeas). Estos estudios también mostraron diferencias importantes con base en el genotipo, esto es, 29 % de pacientes con el genotipo 1 vs. 66 % en pacientes con genotipo 2 o 3 con relación a RVS.

Los pacientes con genotipo 1, tenían tasas incrementadas con RVS con 48 vs. 24 semanas de tratamiento, mientras que los pacientes con genotipo 2 o 3 no consiguieron beneficio adicional después de 24 semanas de la terapia de combinación. El tratamiento actual de la HCC en 2003 es el peginterferón en combinación con la ribavirina. Los dos interferones que tienen licencias incluyen el más corto, lineal, 12 kd peginterferón alfa 2 b (PEGINTROM, Shering) que tuvo su licencia en 2001 y el otro más largo, ramificado 40-kd peginterferón alfa 2 a (PEGASYS, Roche) que tuvo su licencia en 2002. (11).

Los estudios iniciales mostraron que la monoterapia con peginterferón era dos veces más efectiva en el tratamiento de la HCC que la monoterapia con interferón estándar: RVS de 39 % con peginterferón alfa 2 a 180 mcg/sem vs. 19 % con interferón alfa 2 a y 23 a 25 % con peginterferon alfa 2 b en dosis de 1.0 a 1.5 mcg por Kg por semana contra el interferón alfa 2 b. La combinación de peginterferon más ribavirina es el tratamiento actual para HCC y consigue una RVS de 54 a 61 %. La terapia de combinación usando peginterferon y Ribavirina ofrece el tratamiento más conveniente y efectivo con tasas de RVS de 54 a 56 %. Sin embargo, las tasas de respuesta varían considerablemente de acuerdo al genotipo, nivel de RNA, y los efectos adversos requieren una selección adecuada de los pacientes y manejo. La gran mayoría de datos de tratamiento ha sido reunida en pacientes con infección crónica por hepatitis C, con niveles elevados de ALT, enfermedad del hígado clínicamente compensada, ninguna contraindicación médica al tratamiento y ninguna otra enfermedad médica significativa, dejando así a varias poblaciones de pacientes en las cuales los datos limitados están disponibles. (11).

EFFECTO DE LA ADHERENCIA SOBRE LA EFICACIA

El peginterferon alfa 2a y el 2b en combinación con ribavirina produjeron las RVS más altas. Los resultados de 2 pruebas grandes muestran que la RVS puede ser conseguida en 54 a 56 % de los sujetos. Entre los enfermos que consiguen una respuesta virológica temprana (RVT) a la semana 12, la RVS es mejor cuando hay una adherencia completa. Los pacientes que se adhieren menos a la terapia, recibiendo menos del 80 % de ella tienen una tasa sustancialmente disminuida de RVS de 48 %. Dentro de este grupo, aquellas personas que descontinuaron la terapia prematuramente por cualquier razón tenían una tasa de RVS de 12 % comparadas con 65 % de aquéllas que continuaron con la terapia a pesar de la reducción de la dosis. (15) La adherencia a la terapia aumenta las tasas de respuesta virológica sostenida para pacientes que recibieron interferón Alfa 2 b más Ribavirina de 44 % a 52 %, para pacientes que recibieron peginterferon Alfa 2 b más Ribavirina de 54 % a 63 %, y para pacientes que recibieron peginterferon Alfa 2 b más Ribavirina con base con el peso corporal de 61 % a 72%. (19) La retrospectiva indica que la adherencia con interferón Alfa 2 b o peginterferón Alfa 2 b más ribavirina para pacientes con hepatitis C crónica es importante y acrecenta las tasas de respuesta sostenida. Esta observación es solo aparentemente para los pacientes infectados con genotipo 1 del VHC, los más difíciles para tratar. Sin embargo, el hecho que los resultados obtenidos con 2 diferentes abordajes o sea el análisis de subgrupo de datos produjo resultados similares, fortaleciendo la primicia de que los pacientes adherentes tienen más probabilidades de conseguir una respuesta virológica sostenida.



Los pacientes adherentes que recibieron interferón alfa 2 b y ribavirina era más probable que fueran varones y pesaran más, mientras que no se sabe en aquéllos con diferencia en género y peso corporal entre los grupos adherentes y no adherente y requieren de evaluación prospectiva adicional. Los pacientes infectados con los genotipos 2 ó 3 tienen excelentes tasas de respuesta virológica. En infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y otras enfermedades, la adherencia a la terapia esta relacionada con el número de medicamentos tomando por día, frecuencia de la dosis, tamaño de la pildora, y las combinaciones de drogas usadas. Además, un nivel de conocimiento bajo del paciente, las creencias concernientes a la terapia, si son erróneas o de otra forma, si carecen de apoyo, y otras inconvenientes. Todos estos factores están asociados a una falta de adherencia a la terapia en pacientes infectados con VIH. En la infección con VIH, las razones más comunes para la falta de adherencia a la dosis, simplemente son: olvido, estar muy ocupado, efectos secundarios, sentirse enfermos, todo lo cual sería aplicable a los pacientes con hepatitis C crónica siendo sometidos a la terapia. Las variables demográficas tales como el género, la edad, la raza, estado socioeconómico, historia de abuso de sustancia anterior, generalmente no pronostican una adherencia pobre a la terapia en enfermos con VIH.

Los descubrimientos de este estudio indican que la adherencia a regímenes de medicación mejora las tasas de respuesta sostenida en pacientes con la infección crónica de hepatitis C. Una investigación adicional debe realizarse en prospectiva para determinar factores asociados con adherencia o la falta de ella y estratégicos para mejorar la misma, en un intento para mejorar las tasas de RVS. Teóricamente, la educación de los pacientes sobre efectos secundarios, los cambios en estilo de vida necesarias durante la terapia, tratamiento de depresión, apoyo a grupos, consultas de seguimiento por teléfono y frecuentes a la clínica, material impreso, en las cajas de pastillas, recordatorios y aparatos de auto monitoreo así como simplificación de régimen de tratamiento, todo tiene el potencial para mejorar la adherencia. Ciertamente, la introducción del peginterferon con el que se reduce el número y frecuencia de inyecciones, también ha simplificado el régimen de tratamiento, el cual puede facilitar la adherencia a la terapia. Resultados publicados sugieren que la adherencia mejorará la probabilidad de conseguir una RVT en los 3 o 6 primeros meses de tratamiento. (19)

FRECUENCIA DE EFECTOS SECUNDARIOS

Manifestaciones extrahepáticas de la infección por VHC

Los pacientes con HCC pueden presentarse con manifestaciones extrahepáticas o síndromes considerados que son de origen inmunológico, tales como síntomas reumatoides, queratoconjuntivitis seca, liquen plano, glomerulonefritis, linfoma y crioglobulinemia mixta esencial. Las crioglobulinas han sido detectadas en el suero hasta en la mitad de los pacientes con HCC, pero las características clínicas de crioglobulinemia mixta no son comunes. La HCC está relacionada también con porfiria cutánea tardía. Los trastornos psicológicos incluyen depresión hasta en 20 a 30 % de los casos. (23)

Una de las barreras a la adherencia a la terapia de combinación es la incidencia de efectos secundarios asociados con el tratamiento, que pueden conducir a reducciones de las dosis o en algunas ocasiones a suspender la terapia en forma prematura. En general, los efectos adversos eran pronosticables basados en experiencias anteriores con la combinación de interferón y ribavirina, y no se esperaban nuevos efectos. En el estudio del peginterferón alfa 2a y ribavirina, la mayoría de los efectos adversos, en sujetos tratados con estos agentes, eran de frecuencia similar o más bajos que para aquellos tratados con interferón estándar y ribavirina. Los síntomas como influenza y depresión ocurrieron significativamente menos a menudo en el brazo de combinación con peginterferón alfa 2a comparado con el interferón estándar y la ribavirina. Tasas similares de efectos adversos fueron mostradas en una segunda prueba de registro de peginterferon alfa 2a más ribavirina, reportados en forma preliminar por el Dr. Adecillany. En estudios de peginterferón Alfa 2 b y ribavirina, tipos similares de efectos adversos fueron reportados en comparación con la terapia de combinación estándar con interferón. La mayoría de los efectos adversos fueron reportados con frecuencia similares en ambos grupos de tratamiento. Las reacciones y la inflamación en el sitio de la inyección son las más común, aunque se notó que éstas eran generalmente moderadas y raramente limitantes. (15)

DESCONTINUACIÓN Y MODIFICACIÓN A LA DOSIS

El retiro prematuro de la terapia debido a anomalías de laboratorio o efectos adversos era generalmente bajo en los brazos de combinación tratados con peginterferón alfa 2 a, 10 % a 14 % con peginterferón alfa 2 b y eran comparables en ambos estudios a sus brazos de control tratados con interferón alfa 2 b estándar y ribavirina 11 y 13 % respectivamente. (15)

MANEJO DE EFECTOS SECUNDARIOS

Es evidente que el tratamiento para la hepatitis C crónica tiene un impacto significativo en la calidad de vida de los enfermos. Los datos precedentes a los efectos adversos con los nuevos interferones pegilados reflejan experiencias de un grupo altamente seleccionado e idealizado de pacientes enlistados en pruebas clínicas.

SÍNTOMAS CONSTITUCIONALES

Los efectos secundarios tales como fatiga, cefalea, fiebre, mialgia y artralgia, son los más comunes en los pacientes tratados con los peginterferones. Habitualmente los pacientes experimentarán unos de estos efectos secundarios como influenza con las primeras dosis de interferón. Afortunadamente, estos síntomas se resuelven o llegan a ser menos severos después del primer mes de tratamiento. El ibuprofen tomado el día de la inyección mejora las molestias.

EFFECTOS HEMATOLÓGICOS

ANEMIA.

Los efectos adversos hematológicos, son las anomalías más comunes de laboratorio que conducen a las modificaciones de las dosis o la discontinuación de la misma. Los interferones estándar y pegilados están asociados a una supresión rápida de la hematopoyesis. Después de la administración de dosis alta de interferón alfa 2 b seguida por interferón diario o peginterferón semanalmente en 46 pacientes con hepatitis C crónica, había una caída significativa en la hemoglobina (Hb) seguida por aumento de eritropoyetina. El peginterferón alfa 2 b tenía un efecto más grande en los niveles de Hb comparado con el interferón estándar alfa 2 b. La cuenta de reticulocitos se recuperó más rápidamente en el grupo tratado con peginterferón comparado con el grupo tratado con el interferón estándar diario. La anemia hemolítica ocurre en cierto grado en todos los pacientes tratados con ribavirina aunque el grado es variable.

La cuenta de plaquetas baja antes del tratamiento y el fenotipo de haptoglobina están asociadas con una disminución más grande de la Hb. La anemia hemolítica asociada con ribavirina es causada por defensas antioxidantes deterioradas y el daño oxidativo a las células rojas, promoviendo la hemólisis extravascular, vía el sistema reticuloendotelial. La ribavirina es tomada por los eritrocitos y activada por el trifosfato de ribavirina. Los eritrocitos son incapaces de hidrolizar al trifosfato de ribavirina y este permanece atrapado en los eritrocitos y las concentraciones permanecen 60 veces más altas comparadas con las concentraciones en plasma.

La eritropoyetina es utilizada para mejorar los niveles de Hb en pacientes que desarrollan anemia sintomática y hemolítica con ribavirina. Aunque la calidad de vida parece mejorar significativamente con la terapia con alfa epoetina y ribavirina que indujo anemia, el impacto de este agente en la RVS tiene que ser determinado. La alfa epoetina se deja para los pacientes que desarrollan anemia sintomática marcada y que requieren de reducciones significativas de la dosis de ribavirina para mantener un nivel de aceptación de la Hb arriba de 10 gr/dl. o en quienes la discontinuación de ribavirina es inminente por la anemia severa.

NEUTROPENIA.

La incidencia de neutropenia en pacientes tratados con peginterferones es más alta que en aquellos tratados con los interferones estándar y es una indicación frecuente para la reducción de la dosis. La disminución rápida en las cuentas de neutrófilos suele ser observada en las primeras 2 semanas del inicio de la terapia y habitualmente se estabiliza en las siguientes 4 a 6 semanas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

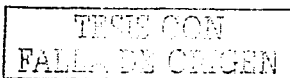
La cuenta de neutrófilos regresa rápidamente a la línea de base, una vez que se discontinúa la terapia. Un estudio reciente de 25 pacientes con hepatitis C crónica que recibieron una dosis única elevada de interferón estándar seguida de inyecciones regulares de interferón estándar o pegilado desarrollaron los efectos hematológicos de estas drogas. Los leucocitos era la línea celular más afectada y los peginterferones tenían un efecto similar en los neutrófilos y linfocitos con una caída media de 21 % y 31 % respectivamente, después de una dosis única de interferón. Durante la administración diaria de interferón o administración semanal de peginterferón, la declinación en la cuenta de neutrófilos era más evidente que la caída en la cuenta de linfocitos. El peginterferón tenía un efecto más grande en la cuenta de neutrófilos comparado con el interferón estándar, consistente con las observaciones en pruebas clínicas.

TROMBOCITOPENIA

Los interferones causan una disminución de 10 a 50 % en la cuenta de plaquetas lo que parece ser atribuido a un bloqueo después de la transcripción de la producción de trombopoyetina o el secuestro capilar de plaquetas. Una reducción en la cuenta de plaquetas es observada 24 horas después de la administración de interferón que va en paralelo con el aumento modesto de los niveles de trombopoyetina. La reducción en la cuenta de plaquetas periféricas es sostenida durante la terapia con interferón pegilado. Se han referido casos raros de trombocitopenia mediada por mecanismos inmunes con disminuciones profundas en la cuenta de plaquetas, estos casos mejoran con el cese de interferón y terapia con esteroides, cuando es necesaria. Clínicamente, la trombocitopenia no es problema frecuente a menos que, el paciente tenga cirrosis.

SINTOMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS

Están asociados comúnmente a la infección crónica, incluyendo cambios en el conocimiento, y la personalidad. Las razones para las tasas altas de depresión en individuos infectados por el VHC se desconocen pero pueden estar relacionada con la fatiga excesiva o preocupaciones sobre su pronóstico a largo plazo. Muchos estudios han utilizado la escala de Beck o la de Hamilton para monitorear la depresión en pacientes con hepatitis C, estos instrumentos pueden ser utilizados en la practica clínica. Los mecanismos propuestos en la depresión inducida por interferón, incluyen cambios adrenérgicos, serotoninérgicos; en los opiáceos y sistema neuroendocrino permanecen en el entorno especulativo y han sido revisados previamente. Un número de estudios señalan al camino de la serotonina como responsable de los efectos neuropsiquiátricos de la terapia con interferón. El interferón aumenta en el suero la kinurenina un metabolito de triptofano, y reduce significativamente al triptofano en plasma y las concentraciones de serotonina en suero, que aumentan los niveles de depresión. Los niveles disminuidos del ácido 5 hidroxí-indolacético se han encontrados disminuidos en el liquido cefalorraquídeo (LCR) en pacientes tratados con interferón.



Aproximadamente 20 a 30 % de los pacientes tratados con peginterferon + ribavirina reportarán depresión durante el tratamiento, siendo esto una causa frecuente de mala calidad de vida y una indicación de reducción de la dosis y discontinuación del tratamiento. La depresión subyacente y la ansiedad están asociadas con una tolerancia disminuida. En un estudio pequeño en pacientes que desarrollaron depresión durante la terapia con interferón fueron tratados con paroxetina 20 mg diarios. 11 de los 14 pacientes, (79 %), fueron capaces de completar la terapia con el interferón. Los registros de depresión declinaron significativamente. Los antidepresivos tricíclicos tienen efectos anticolinérgicos y deben ser evitados por el efecto sedante. El suicidio ha sido reportado en pacientes tratados con interferón así que síntomas de depresión severa son indicaciones para suspender el tratamiento y referir al paciente al psiquiatra inmediatamente.

ALTERACIONES TIROIDEAS

El tratamiento con interferón para VHC está asociado con el desarrollo de hipo o hipertiroidismo. Aproximadamente 1 a 6 % de sujetos tratados con interferón desarrolla anomalías tiroideas. Varios estudios mostraron una prevalencia alta de autoanticuerpos tiroideos en pacientes con hepatitis crónica antes de iniciar el tratamiento, lo cual complica la interpretación de los efectos directos del interferón en el desarrollo de autoanticuerpos. Los autoanticuerpos tiroideos son comunes en mujeres con hepatitis C crónica. Los anticuerpos a la tiroglobulina y los anticuerpos microsomales tiroideos son encontrados en 31 % de las mujeres con hepatitis crónica. En esta serie, 17 % de mujeres padecían de hipotiroidismo y después de 1 año de seguimiento 13.8 % habían desarrollado tiroiditis de Hashimoto con características de hipotiroidismo.

Un estudio de 130 sujetos con hepatitis C crónica también reportó que en las mujeres es más probable tengan autoanticuerpos tiroideos en comparación con los hombres, en 22 y 2 % respectivamente. Los 107 pacientes con hepatitis C crónica tuvieron seguimiento prospectivamente y los autoanticuerpos tiroideos fueron evaluados antes y durante la terapia con interferón. Antes de la terapia 6.7 % tenía autoanticuerpos tiroideos y a 4.8 % se les diagnosticó hipotiroidismo. Durante la terapia 8.3 % de las mujeres desarrollaron hipotiroidismo. Las anomalías se revirtieron cuando se suspendió el interferón. La presencia de autoanticuerpos antes del tratamiento, parece estar asociado con el desarrollo de enfermedad tiroidea. En una serie 60 % de los pacientes con anticuerpos microsomales desarrollaron enfermedad de la tiroides durante la terapia con interferón comparados con 3.3 % de los sujetos sin anticuerpos microsomales. El riesgo de hipotiroidismo está incrementado en mujeres que tienen anticuerpos anti - peroxidasa antes de iniciar la terapia con interferón; 38.5 % de las mujeres con anticuerpos anti - peroxidasa desarrollaron hipotiroidismo mientras estaban con el interferón comparadas con 7.8 % en toda la cohorte. Los efectos del interferón en la tiroides pueden no siempre ser reversibles y un subgrupo de pacientes con anticuerpos a la tiroglobulina o a la tiroperoxidasa al final del tratamiento, puede desarrollar tiroiditis crónica.

EFECTOS PULMONARES SECUNDARIOS

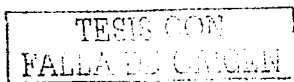
Durante la terapia para hepatitis C crónica, la enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad alveolar y sarcoidosis se han reportado con el interferón alfa. En una serie de 5 pacientes la neumonía obliterante, bronquiolitis y la neumonitis intersticial fueron reportadas en pacientes tratados con los peginterferones después de hacerles biopsia de pulmón, algunos de estos pacientes se presentaron con tos persistente. En 3 pacientes, los síntomas se resolvieron después de discontinuar la terapia, sin embargo 2 quedaron con disnea persistente durante los meses siguientes. La disnea y la tos persistente deben ser investigadas y la terapia puede necesitar ser discontinuada. Existente reportes de sarcoidosis dependiente de esteroides. La presencia de sarcoidosis pulmonar o sistémica es una contraindicación para el tratamiento con interferón.

EFECTOS NEUROLÓGICOS

Las quejas de síntomas sugerentes de neuropatía periférica deben ser evaluadas en pacientes con hepatitis C crónica antes de iniciar la terapia con interferón, debido a la asociación entre crioglobulinemia, hepatitis C y neuropatía. Los individuos con síntomas leves de neuropatía antes del tratamiento pueden mejorar con el interferón. La asociación con crioglobulinemia es reportada habitualmente en series de casos con la especulación de que el mecanismo por el cual se presenta es la inducción de anticuerpos o el interferón estimula la lesión a las neuronas por medio de mecanismos inmunes. La neuropatía responde habitualmente a la discontinuación del tratamiento, aunque los esteroides y la ciclofosfamida han sido usados en estos casos bajo circunstancias extremas.

RETINOPATÍA

Los interferones están asociados con el desarrollo de retinopatía. La hemorragia subconjuntival, la hemorragia retinal y exudados algodonosos se han reportado en pacientes diabéticos y no diabéticos con hepatitis C crónica en tratamiento con interferón. En 63 pacientes con hepatitis C que tuvieron exámenes oftalmológicos normales antes de la terapia, 40 % desarrollaron hemorragia retinal y 44 % exudados algodonosos durante la terapia. Las tasas de retinopatía eran más altas en pacientes diabéticos e hiperensos 92 % y 80 % respectivamente, comparados con 49 % en pacientes sin estos trastornos, no había efectos significativos en la visión. La tasa de retinopatía con interferón alfa 2b y ribavirina es similar y se reporta que es aproximadamente de 42 %. Los pacientes con hepatitis C que tienen factores de riesgo para retinopatía tales como diabetes e hipertensión, deben ser sometidos a exámenes oftalmoscópicos antes de iniciar la terapia. Los pacientes con factores de riesgo o una retinopatía no proliferativa deben ser sometidos a exámenes oculares mientras están en la terapia si algunos cambios visuales se notan. El interferón debe ser suspendido si la retinopatía empeora durante la terapia. Los individuos con retinopatía proliferativa deben ser tratados bajo supervisión de un oftalmólogo. (15)



RESPUESTA VIROLÓGICA SOSTENIDA E HISTOLOGÍA DEL HÍGADO.

Los resultados de las biopsias de hígado en el seguimiento de pacientes con RVS han sido reportados en 3 estudios. Investigadores en Francia reportaron los resultados de biopsias de hígado tomadas de 48 pacientes de 1 a 6 años después del tratamiento, los cuales mostraron una disminución en el índice de actividad media de 8.2 a 3.6. Investigadores de los Institutos Nacionales de Salud describieron hallazgos de biopsias de hígado de 5 pacientes tomados 10 a 11 años después del tratamiento con peginterferon alfa, encontrando que la actividad histológica media en su registro índice, disminuyó de 10.0 a 1.8 y que la fibrosis se resolvió en todos los pacientes. Finalmente, en un reporte reciente de Japón, biopsias de hígado fueron tomadas de 183 pacientes con RVS de 3 a 10 años después de haber iniciado la terapia con interferón. La lectura de las biopsias usando el sistema de registro METAVIR mostró una disminución en los registros de inflamación en 1.73 U y una disminución en el registro de fibrosis de 0.88 U. (11).

LA DURABILIDAD DE LA RESPUESTA VIROLÓGICA SOSTENIDA.

La durabilidad de la RVS se evalúa siguiendo a los pacientes después de 6 meses de haber tomado el tratamiento, sin detectarles presencia del RNA del VHC. Identificando aquellos con recidiva virológica tardía, definida como la aparición del RNA del VHC que se detecte a más de 6 meses después del fin del tratamiento en un paciente con respuesta virológica sostenida al final del tratamiento. La recidiva virológica tardía fue evaluada en dos estudios con pacientes que tuvieron seguimiento por 2 a 4 años después de que ocurrió la RVS. El RNA del VHC fue evaluado utilizando la reacción en cadena de polimerasa (PCR). En un estudio, 151 pacientes fueron tratados con interferón alfa 2b y ribavirina por 48 semanas, y en otro estudio, 134 pacientes fueron tratados con peginterferon alfa 2a por 48 semanas. La recidiva virológica tardía ocurrió en menos del 1 % de los pacientes en ambos estudios, la detectabilidad posterior del virus ha sido interpretada como recidiva debido a la poca probabilidad de nueva exposición y/o infección, pero la secuencia viral en éstos pacientes no ha sido realizada para confirmar esa recidiva más que la reinfección.

Tomadas juntas éstas observaciones sugirieron fuertemente que la ausencia de RNA del VHC detectable en suero medido 6 meses después del fin del tratamiento se correlaciona bien con mejoría en los síntomas y el estado físico, resolución de la lesión del hígado, reducción de la fibrosis hepática, y una baja probabilidad de recidiva de infección por el VHC, con lo cual es probable mejor la sobrevida del enfermo. De manera importante, en dos estudios recientes del Japón, el tratamiento con el interferón también estaba asociado con una reducción en el desarrollo de hepatocarcinoma, un efecto que era más pronunciado en pacientes con RVS. Estos y otros estudios de seguimiento a largo plazo están en progreso y serán extremadamente importantes para definir el efecto de la RVS en la sobrevida en los años por venir. (11).

RESPUESTA VIROLÓGICA CON RECIDIVA

La recidiva después de la terapia se define como la presencia de RNA del VHC detectable en el suero por una prueba sensible PCR al final del tratamiento ó como la respuesta virológica seguida por detectabilidad subsecuente del RNA del VHC en la semana 24 después del final del tratamiento. En muchos pacientes, el VHC está presente en el suero en niveles muy bajos para ser detectados, o potencialmente secuestrado en otros compartimentos. La disponibilidad de pruebas más sensibles, tales como la amplificación mediada por transcripción, pueden ser útiles en dichos pacientes. Estudios futuros se necesitan para determinar la prolongación del curso del tratamiento en pacientes con RNA del VHC detectable usando una prueba más sensible está asociado con una probabilidad más grande de RVS. (11).

Desde principios de la década de los 90, al menos el 80 % de los pacientes con hepatitis C crónica, tratados con la monoterapia de interferón alfa (3 MU / 3 veces por semana por 24 semanas), no han respondido a esta terapia. Una cohorte grande de no respondedores a la monoterapia con interferón, esto es, sujetos que no alcanzaron una RVS, todavía existen dentro de los pacientes con hepatitis C crónica. La historia natural de la enfermedad parece ser peor en estos sujetos que en los respondedores al interferón. En efecto hay una tasa más alta de desarrollo de enfermedad hepática en etapa terminal, así como carcinoma hepatocelular en los no respondedores. (14) Por tanto un régimen efectivo de tratamiento es necesario.

En 1998, 4 pruebas controladas al azar en un estudio multicéntrico internacional grande, mostraron que el interferón alfa más la Ribavirina, como terapia de combinación era significativamente más efectiva que el interferón solo, tanto en pacientes no tratados como en pacientes con recidiva. Sin embargo la efectividad de la terapia de combinación para los no respondedores a la monoterapia con interferón es menos clara.

En 1999 la Asociación Europea para el Estudio del Hígado, en una declaración por consenso no recomendó al interferón + ribavirina como cualquier otro tratamiento para los sujetos con hepatitis C, que previamente no habían respondido a la monoterapia con interferón. 2 metaanálisis recientes compararon la terapia de combinación con la monoterapia en los no respondedores, se llegó a la conclusión de que el interferón y la ribavirina son más efectivos que el interferón solo, aunque el beneficio total era pequeño, con solo un 7 % de diferencia para RVS y con una tasa de retiro debida a intolerancia al tratamiento de 9 % para la combinación. Este beneficio es de relevancia clínica cuestionable, haciendo no factible volver a tratar indiscriminadamente a todos los no respondedores con dicha probabilidad baja de respuesta. Todavía no están respondidas preguntas importantes, tales como si es el nuevo tratamiento para los no respondedores es costo-efectivo, cuales son las diferencias en la efectividad con interferón entre los pacientes cirróticos y no cirróticos, entre diferentes genotipos y entre diferentes regimenes de segundo curso.

Debido al uso de datos ambos metaanálisis fallaron en identificar la mayoría de los subgrupos de respuesta. Los fines de este metaanálisis de datos de pacientes individuales fueron:

1. Volver a evaluar críticamente la eficacia y tolerabilidad del interferón y el nuevo tratamiento con ribavirina para obtener una RVS en los no respondedores.
2. Identificar la mejor forma de tratamiento para ser utilizada.
3. Identificar posibles pronosticadores para una respuesta bioquímica y virológica, sostenida, al retratamiento. (14)

RETRATAMIENTO

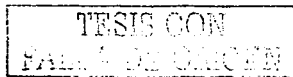
Los pacientes sin una RVS pueden beneficiarse de un nuevo tratamiento con interferón pegilado. Las decisiones concernientes al retratamiento debe basarse en:

1. Tipo previo de respuesta.
2. Terapia previa y la diferencia en potencia de la nueva terapia.
3. La severidad de la enfermedad hepática subyacente.
4. Genotipo viral.
5. Tolerancia de terapia previa y adherencia.

Las personas con recidiva, consiguen una mejoría inicial para la enfermedad, pero no se mantiene con el tiempo, esto es, no hay RVS al final del tratamiento. Los no respondedores nunca consiguen una RVT y menos una RVS. Algunos no respondedores consiguen una reducción sustancial de los niveles del RNA del VHC durante la terapia y pueden ser calificados como respondedores parciales. Aun en ausencia de RVT, el tratamiento puede estar asociado con mejoría histológica. En un estudio, sólo los no respondedores que tuvieron una declinación del RNA del VHC o un nivel absoluto de menos de 100000 copias por ml durante el tratamiento original con interferón solamente, consiguieron una RVS cuando fueron vueltos a tratar con interferón y ribavirina. Los resultados preliminares sugieren que, solo el 15 a 20 % de los no respondedores tratados con la combinación de interferón estándar y ribavirina consiguen una RVS en el retratamiento con peginterferon más ribavirina. (23)

PUNTOS FINALES TERAPÉUTICOS NO VIROLÓGICOS

La disminución de los niveles de ALT a rangos normales al final del tratamiento por al menos 6 meses después del tratamiento es lo que se puede denominarse respuesta bioquímica sostenida (RBS), hay pocos estudios sobre el beneficio a largo plazo de una RBS en la ausencia de una RVS. Aunque varios estudios han sostenido que la RBS a largo plazo está asociado con una disminución del hepatocarcinoma. Las poblaciones de pacientes en estos estudios no estaban bien igualadas para la línea de base de fibrosis. (11).



RESPUESTA HISTOLÓGICA

La presencia de mejoría histológica ha sido evaluada como un punto final secundario en pruebas grandes. En estos estudios, las biopsias de hígado fueron tomadas dentro de un año antes de iniciar la terapia y nuevamente 24 semanas después de que se detuvo la misma. La respuesta histológica fue definida convencionalmente como una disminución de 2 puntos en el registro inflamatorio o en el registro total ó una disminución de un punto en el registro de fibrosis comparando la biopsia final con la biopsia antes del tratamiento. La confiabilidad de estos criterios para una respuesta histológica ha sido probada y definiciones más rigurosas pueden ser necesarias para evaluar las mejorías histológicas en ausencia de una RVS. El valor clínico de una respuesta bioquímica ó histológica como un punto final primario o secundario es de gran importancia en la actualidad. La terapia con peginterferón a largo plazo en los no respondedores virológicos está siendo estudiada en varias pruebas. Estudios actuales y futuros utilizando agentes antiinflamatorios, antifibróticos utilizarán también éstos puntos finales. En el futuro estos puntos finales serán extremadamente importantes en estudios utilizando inhibidores específicos de la replicación viral actualmente en desarrollo para determinar los beneficios clínicos de la supresión virológica como un punto final de la terapia. (11).

La mayoría de las complicaciones relacionadas a la infección crónica ocurren en pacientes que tienen cirrosis establecida. Los tratamientos que podrían detener o disminuir la progresión de fibrosis teóricamente serían beneficios. (18). Se ha reportado que el régimen de combinación de interferón y ribavirina disminuye la progresión de fibrosis del hígado y aún conduce a regresión en una proporción de pacientes. El impacto de fibrosis estaba relacionado a la respuesta, a la terapia y duración del tratamiento con interferón. Recientemente se ha demostrado que la forma pegilada del interferón tiene una eficacia significativamente mas alta en conseguir respuesta sostenida en comparación con el interferón estándar. (18) Las biopsias de hígado fueron procesadas utilizando técnica estándar y evaluadas para la etapa de fibrosis y el grado de actividad de acuerdo con el sistema de registro METAVIR. La fibrosis fue clasificada por etapas en una escala de 0 a 4: F 0= sin fibrosis. F1 = fibrosis portal sin septos. F2 = pocos septos. F3 = numerosos septos sin cirrosis. F4 = cirrosis. (18).

La reproducibilidad de los resultados entre los patólogos usando este método ha sido establecida. La progresión de fibrosis de hígado normal o fibrosis portal (F0 / F1) afuera del tracto portal con formación de septos o tabiques (F2 / F3 / F4) llamados "fibrosis significativa" representa un umbral crítico en progreso de la enfermedad causada por VHC, el ultimo paso eso la constitución de cirrosis (F4). La graduación de la actividad previamente descrita, fue registrada como sigue: A0 = sin actividad histológica. A1 = actividad ligera. A2 = actividad moderada. A3 = actividad severa. (18). La tasa de progresión antes del tratamiento era la proporción entre la etapa de fibrosis en unidades METAVIR y la biopsia antes del tratamiento y también la duración estimada de la infección en años. (18)

NECESIDADES DE INVESTIGACIÓN FUTURA

Han ocurrido avances significativos en el tratamiento de la Hepatitis C en los últimos 5 años. un número grande de preguntas permanece sin respuesta. La investigación para aclarar los mecanismos de respuesta viral y depuración durante el tratamiento con interferón y ribavirina es críticamente importante para desarrollar estrategias profundas concernientes al uso de estos agentes; solos o en combinación con agentes en desarrollo. Las terapias efectivas para la no-respuesta al interferón o la intolerancia (interferón continuo a largo plazo o ribavirina o ambos, más específicamente agentes antivirales, agentes antifibróticos, agentes antiinflamatorios, inmunomoduladores) necesitan de desarrollo adicional. Los riesgos y beneficios de la medicina complementaria y la alternativa, la cual se usa comúnmente en pacientes con enfermedad del hígado necesitan ser mejor definidos. Finalmente el manejo y estrategias de tratamiento deben ser desarrollados para poblaciones especiales de pacientes que no han sido evaluados en pruebas definitivas de peginterferón y ribavirina, especialmente porque éstos pacientes pueden representar la mayoría de personas con Hepatitis C Crónica en los EEUU. (11).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

OBJETIVOS

OBJETIVOS GENERALES

Evaluar la respuesta de pacientes con hepatitis C crónica al tratamiento con peginterferon alfa 2 a más ribavirina.

OBJETIVO ESPECIFICO

Determinar cuantos de nuestros pacientes tienen RVS. RBT, evaluado la relación de genotipo y carga viral inicial, así como la seguridad y tolerabilidad con este tratamiento combinado, para comparar nuestros resultados con los reportados hasta ahora a nivel mundial.

JUSTIFICACIÓN:

La idea del presente trabajo fue comparar los resultados obtenidos en el tratamiento de la hepatitis C crónica en nuestro servicio en los últimos dos años en los que un número de pacientes, de diferentes nacionalidades, de edades comprendidas entre 20 y 65 años (45.12) con hepatitis C crónica, con diferentes genotipos y cargas virales recibieron la combinación de peginterferon alfa 2 a más ribavirina y cuyos resultados compararemos con lo reportado a nivel mundial.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

Cáncer de mama.

FUENTE DE INFORMACIÓN.

El paciente.

MÉTODO Y TÉCNICA DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.

Valoración de parámetros de laboratorio. (P²CR, PFH, PFT, BH, QS, EGO).

MATERIAL Y MÉTODO

PACIENTES

Estudio prospectivo, observacional, en 8 pacientes con diagnóstico de HCC que cumplieron con los criterios de inclusión en el servicio de Gastroenterología del Hospital Español de México en un periodo comprendido entre 09 - 01 a 11 - 02. Se analizaron genotipo, carga viral, edad, antecedente de tratamiento previo con Interferón. 8 pacientes con edades comprendidas entre los 25 y 60 años (45.12), 2 (25%) son menores de 40 años. Grafica 1. 5 (62.5%) mujeres y 3 (37.5%) hombres, todos ellos asintomáticos al inicio del tratamiento Grafica 2. 4 (50%) con antecedente de transfusión hace por lo menos 20 años, por diferentes motivos, todos ellos con biopsia hepática reciente, solo 1 (12.5%) con cirrosis establecida. Con genotipo 1, 7 (87.5%), y 1 (12.5%) al genotipo 2. Todos ellos con carga viral de menos de 850.000 UI/ml. Un total de 5 (62.5%) habían recibido tratamiento previo con Interferón estándar, solo 3 (37.5%) eran vírgenes a tratamiento. Recibieron 180 microgramos de Peginterferon alfa 2 a una vez por semana más 800 mg de Ribavirina diario durante 48 semanas.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

1. Pacientes masculinos y femeninos ≥ 18 años de edad.
2. Evidencia serológica de infección crónica de hepatitis C mediante una prueba de anticuerpos anti-VHC.
3. RNA de VHC detectable en suero.
4. ALT elevada.
5. Resultados de biopsia de hígado consistentes con el diagnóstico de infección crónica de hepatitis C con o sin cirrosis (compensada).
6. Hepatopatía compensada (clasificación clínica Child-Pugh Grado A).
7. Prueba negativa de embarazo en orina o sangre (para mujeres potencialmente fértiles) documentada durante el periodo de 24 horas previo a la primera dosis del fármaco en estudio.
8. Todos los pacientes masculinos y femeninos que reciban ribavirina deberán estar usando dos métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante los 6 meses posteriores al fin del tratamiento.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

1. Mujeres embarazadas o en período de lactancia.
2. Terapia con algún tratamiento sistémico antineoplásico o inmunomodulatorio (incluyendo dosis suprafisiológicas de esteroides y radiación) ≤ 6 meses previos a la primera dosis del fármaco en estudio.
3. Algún fármaco en investigación ≤ 6 semanas antes de la primera dosis del fármaco en estudio.
4. Coinfección activa de hepatitis A, hepatitis B y/o virus de inmunodeficiencia humana (VIH).
5. Antecedente u otra evidencia de una condición médica asociada con hepatopatía crónica distinta a VHC (por ejemplo, hemocromatosis, hepatitis autoinmune, hepatopatía metabólica, hepatopatía alcohólica, exposiciones a toxinas).
6. Signos o síntomas de carcinoma hepatocelular.
7. Antecedente u otra evidencia de hemorragia de várices esofágicas u otras condiciones consistentes con hepatopatía descompensada.
8. Cuenta de neutrófilos $< 1,500$ células/mm³ o cuenta de plaquetas $< 90,000$ células/mm³.
9. Nivel de creatinina sérica > 1.5 veces el límite superior del normal.
10. Antecedente de enfermedad psiquiátrica severa, especialmente depresión.
11. Antecedente de convulsiones o uso actual de anticonvulsivos.
12. Antecedente de enfermedades inmunológicas (por ejemplo, púrpura trombocitopénica idiopática, lupus eritematoso, anemia hemolítica autoinmune, artritis reumatoide, etc.).
13. Antecedente u otra evidencia de enfermedad pulmonar crónica asociada con limitación funcional.
14. Antecedente de cardiopatía severa (por ejemplo, afección funcional Clase III o IV de la NYHA, infarto del miocardio en los últimos de 6 meses, taquiarritmias ventriculares que requieran tratamiento continuo, angina inestable u otras enfermedades cardiovasculares importantes).
15. Antecedente de trasplante de órganos mayores con existencia actual de injerto funcional.

16. Antecedente u otra evidencia de enfermedad severa, malignidad o cualquier otra condición que, en opinión del investigador, haga que el paciente no sea apropiado para el estudio.
17. Antecedente de enfermedad tiroidea deficientemente controlada con los medicamentos prescritos, concentraciones elevadas de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) con elevación de anticuerpos contra peroxidasa tiroidea y cualquier manifestación clínica de enfermedad tiroidea.
18. Evidencia de retinopatía severa (por ejemplo, retinitis por CMV, degeneración de la mácula).
19. Evidencia de abuso de drogas (incluyendo consumo excesivo de alcohol) dentro de un período de un año a la entrada al estudio.
20. Incapacidad o negativa para proporcionar consentimiento informado o cumplir con los requerimientos del estudio.
21. Hombres con pareja embarazada.
22. Hemoglobina <12 g/Dl. En mujeres o <13 g/Dl. En hombres.
23. Cualquier condición que incremente el riesgo de anemia (talasemia, esferocitosis, historia de sangrado GI, etc.).
24. Enfermedad coronaria o cerebrovascular.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

Un total de 5 mujeres (62.5%) y 3 hombres (37.5%) grafica 1, de edades comprendida entre los 25 y 60 años (45.12) . 2 (25%) son menores de 40 años, ver grafica 2, fueron seguidos durante 2 años para documentar tanto la evolución clínica como bioquímica durante el tratamiento con peginterferon alfa 2a + ribavirina en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C. Los pacientes cumplieron los criterios de inclusión, y tuvieron durante el tratamiento vigilancia estrecha para identificar y valorar posibles causas que ameritara modificar la dosis y la duración del tratamiento. La respuesta virológica sostenida (RVS) en nuestro Hospital con la combinación del peginterferon alfa 2a más la ribavirina por 48 semanas es baja, se consiguió en 2 pacientes (25%). 2 enfermos (25%) no respondieron a la terapia (NR) y 4 enfermos (50%) recidivaron en el control de los 6 meses después de haber terminado el tratamiento, ver grafica 22.

Estamos ante un gran número de enfermos que aún después del tratamiento con el peginterferon + la ribavirina siguen con cargas importantes del RNA del VHC ya sea porque no responden o porque recidivan, ver grafica 22. Ningún acontecimiento severo fue experimentado, estos resultados garantizan poder hacer estudios más grandes y controlados en pacientes difíciles de tratar como los nuestro, para evaluar terapias más agresivas como la combinación del peginterferon y la ribavirina más otros medicamentos. El manejo de los no respondedores resulta en un reto en los pacientes con infección por virus C. Al presente, no hay opción terapéutica definida por consenso para estos pacientes, porque un nuevo tratamiento con peginterferon combinado o no, aun está por definirse. Estos pacientes por tanto permanecen en riesgo de desarrollar cirrosis, falla hepática o incluso cáncer del hígado.

La amantadina puede ser un agente prometededor en el tratamiento de estos pacientes, aunque datos conflictivos se reportan sobre su eficacia. Actualmente no hay datos sobre la seguridad y efectos terapéuticos de un régimen de inducción con interferón y ribavirina con o sin amantadina. (17). En nuestro grupo de enfermos todos presentaron disminución de por lo menos 2 grs. En los niveles de Hb en las primeras semanas. Destaca que de los 8 enfermos sólo 1 terminó con cifras de Hb por debajo de lo normal y solo 3 con cifras por debajo de la línea de base, solo 1 de estos tres tenía anemia, que incluso ameritó la transfusión de 2 PG, en parte por los altos costos de la eritropoyetina, ver grafica 3 y 4. Aproximadamente 20 a 30 % de los pacientes tratados con peginterferon y ribavirina reportarán depresión durante el tratamiento. Ningunos de nuestros enfermos ameritó la consulta a Psiquiatría. El tratamiento con interferón para VHC está asociado con el desarrollo de hipo ó hipertiroidismo, en aproximadamente 20 a 30 % de sujetos tratados con interferón desarrolla anomalías tiroideas. (4). En nuestro grupo la función tiroidea no se modificó en ningún paciente.

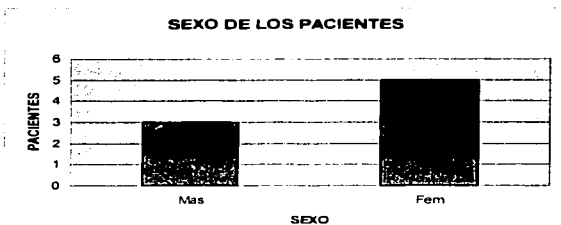
Todos (100%) terminaron con cifras de leucocitos por debajo de la basal y 3 (37.5%) con neutropenia importante, el porcentaje de neutrófilos totales más bajo fue de 380. A los 6 meses de seguimiento 3 (100%) continuaban con neutropenia moderada. La incidencia de neutropenia en pacientes tratados con peginterferones es más alta que aquellos tratados con los interferones estándar y es una indicación frecuente para la reducción de la dosis. En nuestro grupo todos presentaron neutropenia, pero en ninguno fue motivo para suspensión de la terapia, ver grafica 7 y 8. La pregunta si es costo-efectivo el retratamiento para los no respondedores, que son el 25 % en nuestro estudio, ver grafica 3. La respuesta es, no por la poca posibilidad de tener tasas altas de RVS y hay que tener en cuenta los costos del tratamiento. La terapia con peginterferón a largo plazo en los no respondedores virológicos está siendo estudiada en varias pruebas. 5 de 8 (62.5%) de nuestros enfermos no tuvieron RVS al tratamiento previo con interferón alfa 3 MU/ 3 veces por semana, lo que los hace un grupo difícil para el tratamiento. De ellos 3 (37.5%) con carga viral por arriba de 750.000 copias al inicio del tratamiento, ver grafica 7.

Todos ellos con biopsia hepática reciente, solo 1 (12.5%), con cirrosis establecida, mismo que obtuvo la RVS, interesante sería poder tener una biopsia de control a futuro de éste enfermo para valorar la mejoría histológica que es reportada en grupos similares de enfermos en la literatura. 2 (25%) habían donado sangre por lo menos 1 vez, uno de ellos fue donador profesional en 21 ocasiones, interesante saber fechas y lugares con relación a los pacientes que infectó. 4 (50%) habían sido transfundido previamente, lo que corrobora que esta es la forma más común de estar en contacto con el virus. 5 (62.5%) con respuesta virológica temprana (RVT), es decir RNA del VHC negativo (< 600 UI/ml) a las 24 sem de tratamiento, grafica 14, actualmente esta PCR debe realizarse a la semana 12 del tratamiento, ya que en base al resultado se puede valorar la posibilidad de suspender el tratamiento en caso de ser negativa, por la baja probabilidad de conseguir una respuesta virológica adecuada, aunque hay que tener presente que la RVS no es la única meta en el tratamiento de estos enfermos. De estos en el seguimiento 6 meses después de terminado el tratamiento 2 (40%) están con respuesta virológica sostenida (RVS) ver grafica 15 y 16.

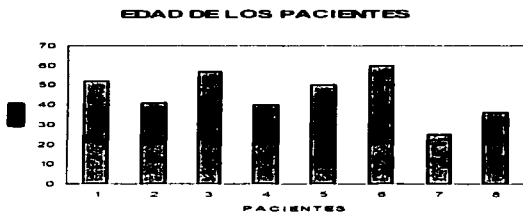
6 (75%) terminaron con cifras de plaquetas menores a las basales y 2 (25%) con cifras menores de 90 mil. La cifra más baja de plaquetas reportadas durante el seguimiento fue de 6 mil, ver grafica 5 y 6. En ninguno de ellos (100%) hubo alteración de las PFT, de la función renal o en el EGO. 4 (50%) terminaron con la mitad de la dosis inicial del peginterferon, llama la atención que uno de ellos consiguió RVS. Solo 1(12.5%) terminó con 600 mg de ribavirina, uno más (12.5%) se le aumentó a 1200 mg la dosis, esto en base al reporte Europeo en su momento, ver grafica 9. A 2 (25%) se les suspendió temporalmente el tratamiento, a una por trombocitopenia de 6 mil, ver grafica 6, por durante 4 semanas, tiempo después del cual se había recuperado las plaquetas a niveles aceptable, pero terminó el tratamiento con la modificación correspondientes ya que no fue posible restablecer la dosis inicial. Y al otro por elevación progresiva e importante de las transaminasas durante las primeras semanas del tratamiento, esto por 8 semanas, cifras que mejoraron en forma importante y posteriormente se pudo reiniciar el medicamento en forma progresiva, hasta llegar a tomar la dosis máxima del mismo, ver grafica 17 y 18. Las molestias gripales, artralgias y fatiga leve fueron las molestias comunes. En otros 3 la sequedad de la piel, caída de cabello se presentó.

GRAFICAS

Grafica 1

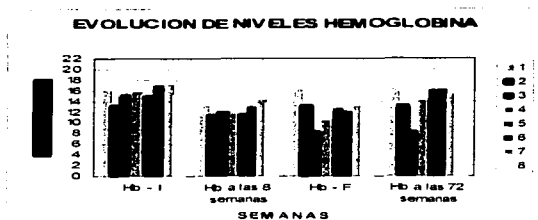


Grafica 2

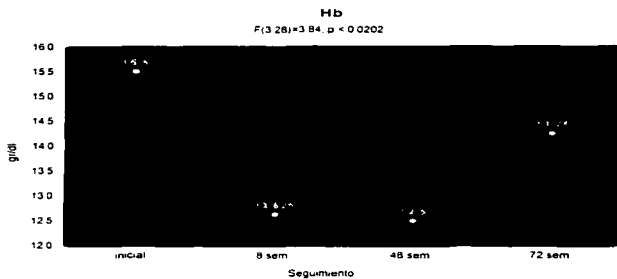


TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Grafica 3

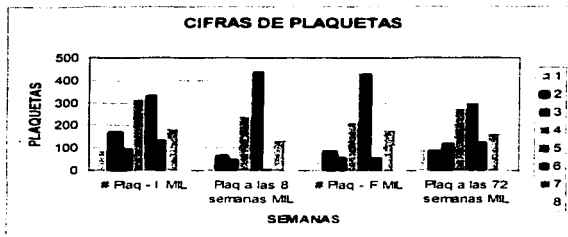


GRAFICA 4

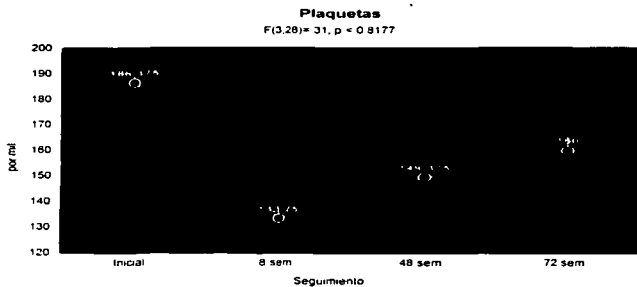


TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

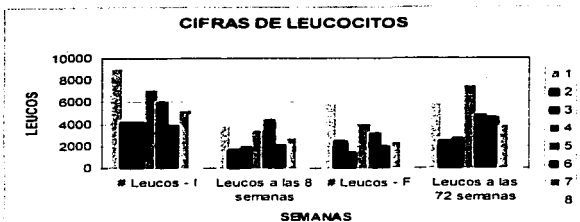
GRAFICA 5



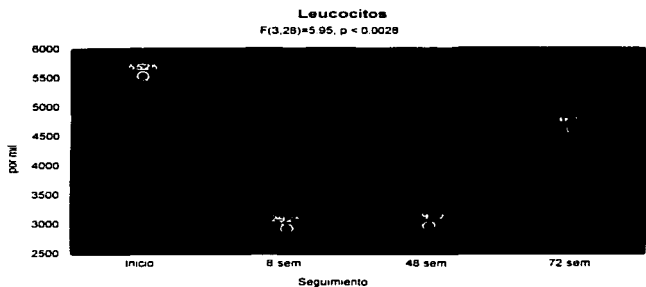
GRAFICA 6



GRAFICA 7

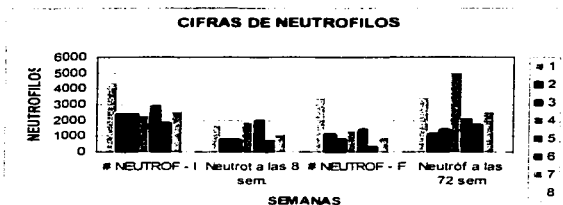


GRAFICA 8

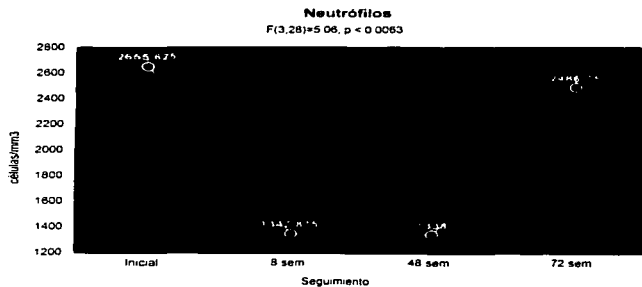


**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

GRAFICA 9

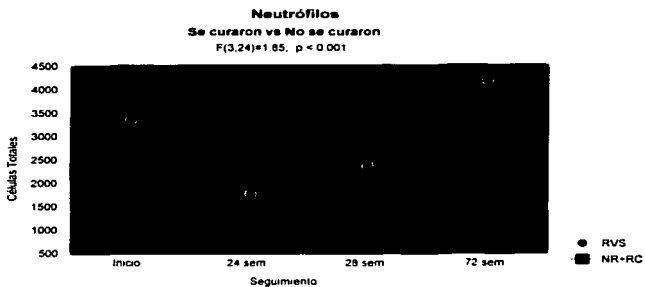


GRAFICA 10

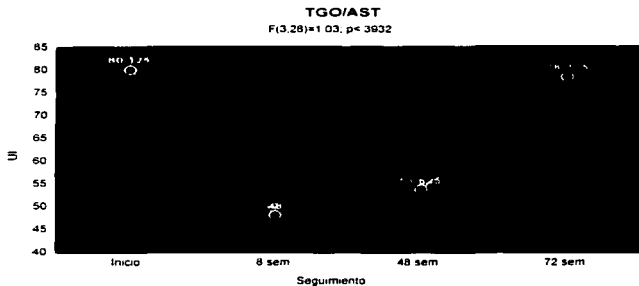


TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

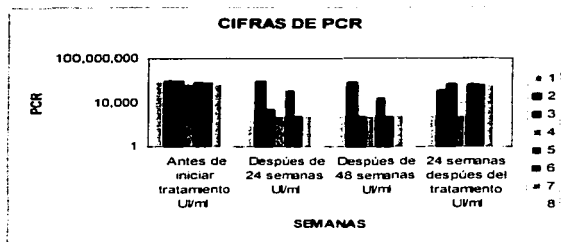
GRAFICA 11



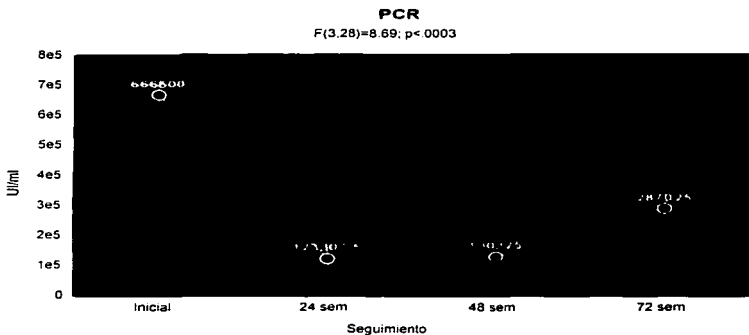
GRAFICA 12



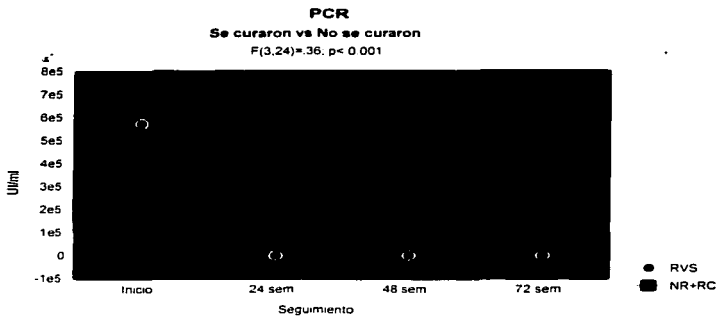
GRAFICA 13



GRAFICA 14

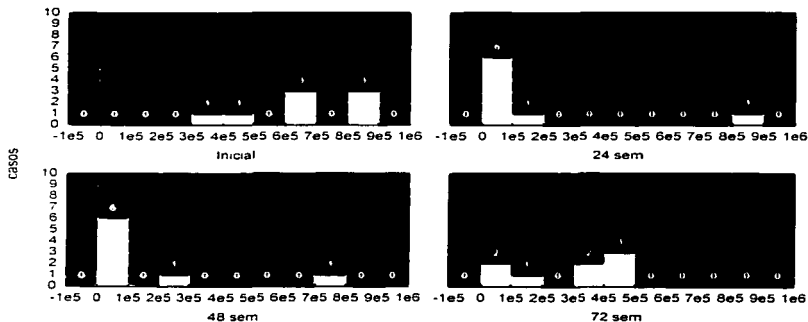


GRAFICA 15

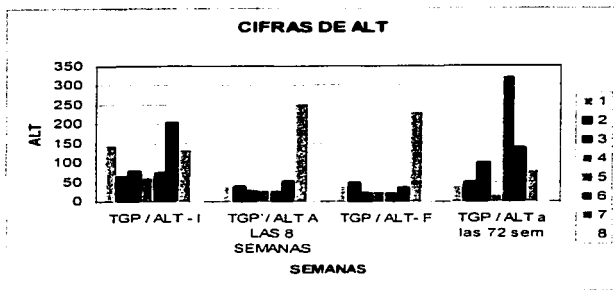


GRAFICA 16

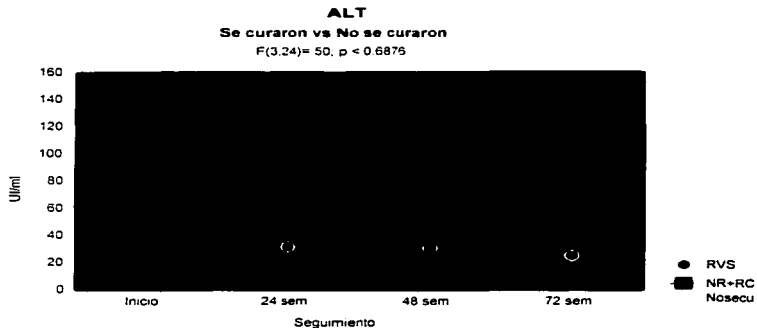
Distribución de la PCR en cada fase del seguimiento



GRAFICA 17

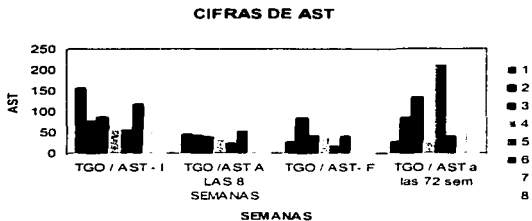


GRAFICA 18

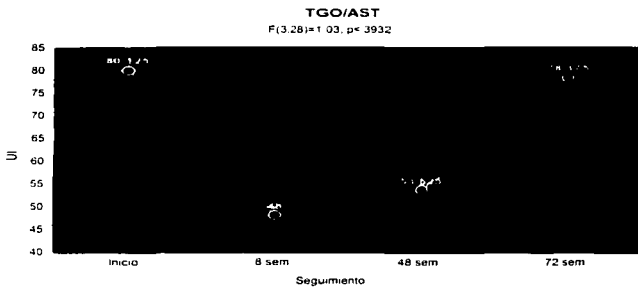


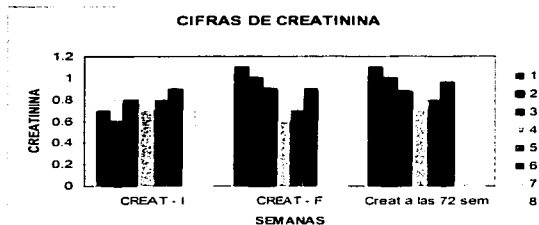
TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 19

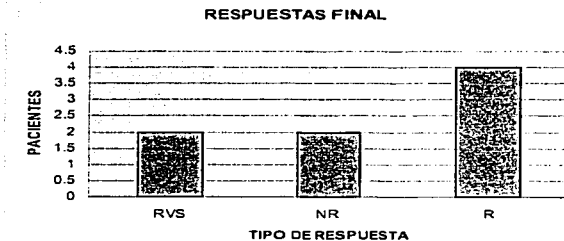


GRAFICA 20





GRAFICA 22



DISCUSIÓN

Debido a la alta prevalencia en todo el mundo de la hepatitis C crónica y su lenta progresión en la historia natural, numerosos estudios sugieren que la morbilidad y mortalidad a partir de la hepatitis C puede duplicarse en los próximos 10 a 20 años en la población futura. En la actualidad, la infección por el virus de la hepatitis C constituye una de las principales causas de hepatopatía crónica en el mundo y la primera indicación de trasplante hepático, en la mayor parte de los centros en los que se efectúa esta intervención. Las tasas mas altas de erradicación viral se consiguen con la combinación del peginterferon más la ribavirina, llegando a ser de hasta 54 a 61 %, cifras muy diferentes a las nuestras; ya que solo en el 25 % de nuestros enfermos se obtuvo RVS. Aunque la muestra es muy pequeña y no se pueden hacer conclusiones categóricas, nuestras cifras son muy bajas, comparadas con los reportes actuales.

Los resultados de diferentes trabajos sugieren que se necesitan tratar a 2 pacientes con hepatitis C crónica para evitar el desarrollo de 1 caso de cirrosis y a 4 pacientes para prevenir 1 caso de cirrosis descompensada o 1 muerte a partir de enfermedad hepática. (16). El objetivo primordial del tratamiento actual es modificar la historia natural de la enfermedad y con ello evitar casos futuros de cirrosis y hepatocarcinoma. En el pasado el interferón estándar era la única droga con algún efecto en el tratamiento para la hepatitis C crónica, pero aproximadamente el 50 % de los pacientes no respondían a este tratamiento. Una nueva terapéutica con interferón a dosis mas alta no era efectiva en estos pacientes y la eficacia de la combinación de interferón con ribavirina después de 6 meses de seguimiento también se encontró que era desalentadora, con una tasa de RVS de 5 a 15 %. Un 25 % de nuestros enfermos no respondieron al tratamiento, un porcentaje definitivamente alto. Para este grupo de enfermos en el que algunos ya habían recibido tratamiento previo con interferón, se necesita planear esquemas terapéuticos más efectivos, probablemente bajo vigilancia de protocolos, en los que habrán de combinarse más de tres medicamentos.

El llamado triple esquema, mismo que puede ser efectivo en un alto porcentaje de pacientes con genotipo 1, mostró que después de 6 meses de seguimiento, 48 % de los pacientes habían conseguido una respuesta virológica sostenida. Así parece que utilizando un periodo de inducción, es posible reducir la dosis de interferón sin poner en riesgo el resultado final. Si esto es verdad, las ventajas son obvias en términos de reducción de costos y efectos secundarios. No obstante estudios recientes mostraron que este régimen triple puede conseguir una respuesta virológica sostenida en 25% de los no respondedores al interferón.

Los datos indican que el triple esquema muestra ventajas claras comparadas con la terapia de combinación en el tratamiento de los no respondedores al interferón. En efecto, las tasas más altas para la respuesta inicial y la respuesta sostenida fueron observadas en pacientes tratados con triple esquema. La amantadina parece fortalecer el efecto antiviral, induciendo rápidamente dentro del primer mes, el aclaramiento del RNA del VHC en un porcentaje alto de los casos. (44 %). No se sabe en que manera la amantadina actúa sinérgicamente con el interferón y la ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica que no respondieron al interferón solamente. En estudios in vitro se ha demostrado que la amantadina es incapaz de inhibir la proteasa del VHC. Un estudio in vivo ha reportado que la amantadina puede actuar sobre el VHC a través de un mecanismo inmune, el apoyo adicional para esto es la demostración que la amantadina puede inducir interleucinas. Actualmente los pacientes que recidivaron están en espera de un protocolo para recibir la terapia triple.

Genotipos 2 y 3 de VHC, una carga viral baja, o nivel GGT bajo y un nivel de ALT alto en la línea de base han mostrado que son parámetros de pronóstico independientes para RVS. Esto debe ser notado debido que las tasas de respuesta total alta en los pacientes infectados con genotipo 2 y 3, ningún parámetro adicional en la línea de base era pronóstico para respuesta virológica sostenida en este subgrupo. El pronóstico positivo de RVS durante la terapia es desalentador sobre la base de los datos disponibles. Sin embargo a partir de datos recientes, el tratamiento puede ser discontinuado en los no respondedores virológicos a la semana 12, en base en una medición de 30 mil UI/ml independientemente del régimen terapéutico aplicado. En nuestro grupo, uno de los respondedores virológico era genotipo 2, carga viral de menos de 750.000 UI/ml, aun cuando la biopsia hepática previa reportó cirrosis establecida.

La tasa de RVS acrecentada con la terapia de peginterferon alfa puede ser interpretada de varias maneras. El tratamiento con peginterferon alfa 2 a en combinación con ribavirina está asociado con respuesta sostenida de las células CD4, comparado con la monoterapia estándar de interferón alfa 2 a, aunque nuestros resultados son malos en este sentido, en forma alarmante; ya que 4 enfermos (50%) recidivaron en el control, 6 meses después de haber terminado el tratamiento. Estamos ante un número de enfermos, 6 (75%) que aún después del tratamiento con el peginterferon siguen con cargas importantes del RNA del VHC. Por lo tanto, el futuro de estos enfermos es malo ya que por ahora, es lo único que se les puede ofrecer. Un próximo tratamiento en teoría, tendría pocas posibilidades de éxito en ellos, de acuerdo a lo reportado en la literatura.

Está reportado que los regímenes administrados por 24 o 48 semanas han permitido observar una mejoría de las necrosis, grado de inflamación y una reducción de la progresión de la fibrosis al menos durante el seguimiento histológico de 2 años. Este análisis también ha demostrado que la mejoría histológica estaba relacionada con la respuesta viral y con varios factores de línea de base.

También la mitad de los pacientes con cirrosis en la línea de base tratados con el régimen reforzado tenían una desaparición de la cirrosis al tiempo de la biopsia de seguimiento. Entre 70 pacientes no tratados cuando el interferón no estaba disponible con 2 biopsias evaluadas retrospectivamente, se observó una mejoría de la actividad en 17% y empeoramiento de la fibrosis en 64% de los pacientes. En estudios recientes la monoterapia con interferón por 24 semanas está asociada con una mejoría de actividad (37%) y un empeoramiento en etapa de fibrosis (24%) en los pacientes tratados. El último régimen aprobado de combinación de interferón pegilado con ribavirina en dosis alta, el beneficio histológico más alto alguna vez observado: una mejoría de actividad fue observada en 73 % de los pacientes y un empeoramiento de la etapa de fibrosis fue observada solo en 8 %.

Los diferentes regímenes fueron más efectivos en la respuesta viral con 63% de RVS con el peginterferón 1.5 mg/Kg/semana y combinación con ribavirina en dosis alta que 58% más del 5% conseguido con el primer régimen aprobado. Cuando una respuesta sostenida se conseguía, el impacto histológico era el mismo cualquiera que fuera el régimen: mejoría de actividad fue observada en 86 % de los pacientes y en solo 7 % de los pacientes la fibrosis empeoró. El porcentaje de pacientes con inversión de cirrosis después de tratamiento era sorprendentemente alto entre los pacientes que recibieron regímenes reforzados (52%).

La inversión de la cirrosis fue definida como un cambio en el registro de fibrosis en base a la muestra de biopsia. Si nosotros analizamos juntos a la etapa 3 y 4, también había una tasa de mejoría muy significativa en la fibrosis en 50% de los casos (datos inéditos). Los pacientes con inversión de cirrosis eran más jóvenes, y es posible que la cirrosis temprana sea más fácil de invertir que la cirrosis más establecida. En nuestro estudio no tendremos una biopsia después del tratamiento, por lo que no conoceremos si tuvieron ó no inversión de la cirrosis, ya que el único paciente cirrótico, tuvo RVS. En los no respondedores virológicos, hay menos regresión de fibrosis que en los respondedores.

La etapa de fibrosis en la primera biopsia para cada paciente representa un resumen excelente de éste balance entre la formación de matriz extracelular y la degradación. En un paciente con tasa de progresión de fibrosis rápida, puede ser clínicamente relevante prevenir la progresión de fibrosis y complicaciones de la cirrosis aún si el virus es todavía detectable. Los análisis en retrospectiva de estas prueba al azar sugerían 2 opciones para la terapia de mantenimiento, ya sea la monoterapia con peginterferón 1.0 mg/Kg/semana la cual es la más simple y mejor tolerada que la combinación de 0.5 mg/Kg/semana de peginterferón más ribavirina, la cual era el régimen más efectivo en los no respondedores con necrosis e inflamación. Recientemente, se ha observado que el riesgo de fibrosis está incrementado en pacientes con sobrepeso particularmente cuando el índice de masa corporal era mayor de 27.

La conclusión es que la combinación del interferón pegilado más ribavirina tiene el potencial para reducir la morbilidad y mortalidad de la hepatitis C crónica reduciendo la progresión de fibrosis y la incidencia de cirrosis, independientemente de conseguir una RVS al final del tratamiento. Los pacientes sin fibrosis extensa en la línea de base menores de 40 años, y con índice de masa corporal menor a 27 tenían una progresión mucho más baja de fibrosis a cirrosis, y la inversión parece posible en pacientes con hepatitis C crónica. (18).

La introducción del peginterferon reduciendo el número y frecuencia de inyecciones, también ha simplificado el régimen de tratamiento el cual puede facilitar la adherencia a la terapia. (19). Un decremento en las cifras de infección por VHC fue observado en la población general probablemente como resultado de agujas desechables y una disminución de uso de droga inyectada. La infección de VHC no debe ser subestimada por que hay todavía un riesgo permanente de transmisión entre los individuos de la población general. En la mayoría de los individuos. El RNA viral y los anticuerpos pueden persistir por periodos muy prolongados, tal vez durante toda la vida, como ha sido mostrado previamente en pacientes no tratados con infección VHC crónica.

Hasta la fecha no hay datos de la tasa de seroreversión de anticuerpos entre la población general a partir de un nivel bajo de área endémica. Todavía hay un riesgo permanente para la extensión VHC en la población de un nivel bajo de área endémica. Un amplio espectro de modificaciones de modelo viral y de modelos serológicos de anticuerpo puede ser observado durante el curso natural de la HC. (21).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIONES

1. Aunque con un número tan pequeño de enfermos no se pueden hacer conclusiones categóricas, la respuesta virológica sostenida (RVS) en nuestro Hospital con la combinación del peginterferon alfa 2 a más la ribavirina por 48 semanas es baja, se consiguió en 2 pacientes (25%).

2. El número de no respondedores (NR) es alto, 2 enfermos (25%).

3. El porcentaje de enfermos que recidivaron en el control 6 meses después de haber terminado con respuesta virológica al final del tratamiento, es alto, 4 enfermos (50%). Estamos ante un número de enfermos, 6 (75%) que aún después del tratamiento con el peginterferon siguen con cargas importantes del RNA del VHC, pero dado que es un grupo difícil de tratar, el futuro de los enfermos es malo, ya que a estos 6 enfermos por ahora, es lo único que se les puede ofrecer. Un próximo tratamiento en teoría tendría pocas posibilidades de éxito en ellos, de acuerdo a lo reportado en la literatura.

4. Ningún acontecimiento severo fue experimentado, estos resultados permiten estudios posteriores de investigación para ellos, para evaluar terapias más agresivas como la combinación del peginterferon y la ribavirina más otros medicamentos, TAL como ha evolucionado el tratamiento para los pacientes con VIH. El manejo de los no respondedores resulta en un reto.

5. La amantadina puede ser un agente prometedor en el tratamiento de estos pacientes, aunque datos conflictivos se reportan sobre su eficacia. Actualmente no hay datos sobre la seguridad y efectos terapéuticos de un régimen de inducción con interferón y ribavirina con o sin amantadina. (17). Hay protocolos en puerta para investigar el triple esquema.

6. Confirmamos los cambios hematológicos con relación a modificaciones de los niveles de hemoglobina, leucocitos, en especial de los neutrófilos y plaquetas. En nuestro grupo todos presentaron neutropenia, pero en ninguno fue motivo para suspensión.

7. Ningunos de nuestros enfermos ameritó la consulta a Psiquiatría. Aproximadamente 20 a 30 % de los pacientes tratados con peginterferon y ribavirina reportarán depresión durante el tratamiento.

8. En nuestro grupo la función tiroidea no se modificó en ningún paciente. El tratamiento con interferón está asociado con el desarrollo de hipo ó hipertiroidismo, aproximadamente en 20 a 30 %.(4).

9. La pregunta es si es costo-efectivo el retratamiento para los no respondedores, que son el 25 % en nuestro estudio. La respuesta es, no, por la poca posibilidad de tener tasas altas de RVS. La terapia con peginterferon a dosis bajas, a largo plazo en los no respondedores virológicos está siendo estudiada en varias pruebas.

10. Dadas las características de nuestro grupo con relación a que un porcentaje alto (62.5%) no mantuvo respuesta virológica sostenida (RVS) al tratamiento previo con interferón estándar y que 7 (87.5%) tienen genotipo 1, son un grupo de difícil tratamiento.

11. De ninguno tendremos biopsias de control. Todos ellos con biopsia hepática reciente, previa al inicio del tratamiento y solo 1 paciente (12.5%), con cirrosis establecida.

12. Dos de 5 enfermos (40%) de los que tuvieron respuesta virológica temprana (RVT), es decir RNA del VHC negativo (< 600 UI/ml) a las 24 sem de tratamiento, terminaron con RVS.

13. A Dos (25%) se les suspendió temporalmente el tratamiento, a una por trombocitopenia de 6 mil,(ver grafica 8) durante 4 semanas, tiempo después del cual había recuperado las plaquetas a niveles aceptables, pero terminó el tratamiento con la modificación correspondiente ya que no fue posible restablecer la dosis inicial. Al otro por elevación progresiva e importante de las transaminasas durante las primeras semanas del tratamiento, esto por 8 semanas, cifras que mejoraron en forma importante y posteriormente se pudo reiniciar el medicamento en forma progresiva, hasta llegar a tomar la dosis máxima del mismo, ver grafica 10 y 11.

14. Las molestias gripales, artralgias y fatiga leve fueron las molestias comunes.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFIA

Introduction to therapy of hepatitis C, November 2002, part 2 • Volume 36 • Number 5, Hepatology.

Course and outcome of hepatitis C, November 2002, part 2 • Volume 36 • Number 5, Hepatology.

The burden of hepatitis C in the United States, November 2002, part 2 • Volume 36 • Number 5, Hepatology.

Optimal therapy of hepatitis C, November 2002, part 2 • Volume 36 • Number 5, Hepatology.

Retreatment with interferon plus ribavirin of chronic hepatitis C non-responders to interferon monotherapy: a meta-analysis of individual patient data, 2002;51:864-869, Gut.

Side effects of therapy for chronic hepatitis C, May 2003 • Volume 124 • Number 6, Gastroenterology.

Cost effectiveness of peginterferon α -2b plus ribavirin versus interferon α -2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C, 2003;52:425-432 Gut.

Effects of alpha interferon induction plus ribavirin with or without amantadine in the treatment of interferon non-responsive chronic hepatitis C: a randomized trial. 2003; 52:701-705 Gut.

A randomized 4-arm multicenter study of interferon alfa-2b plus ribavirin in the treatment of patients with chronic hepatitis C relapsing after interferon monotherapy. October 2002 • Volume 36 • Number 4, Hepatology.

Ribavirin and interferon is effective for hepatitis C virus clearance in hepatitis B and C dually infected patients, March 2003 • Volume 37 • Number 3, Hepatology.

Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. May 2002 • Volume 122 • Number 5, Gastroenterology.

Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. October 2002 • Volume 123 • Number 4, Gastroenterology.

Interferon therapy prolonged life expectancy among chronic hepatitis C patients, August 2002 • Volume 123 • Number 2, Gastroenterology.

Infection rate and spontaneous seroreversion of anti-hepatitis C virus during the natural course of hepatitis C virus infection in the general population, 2002;50:693-696, Gut.

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 , 2003;52:283-287, Gut.

Fatigue is associated with high circulating leptin levels in chronic hepatitis C, 2002; 51:434-439, Gut.

Prediction of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C: Significance of baseline parameters and viral dynamics during therapy, March 2003 • Volume 37 • Number 3, Hepatology.

National Institutes of Health Consensus Development Conference: Statement: Management of hepatitis C: 2002—June 10-12, 2002, November 2002, part 2 • Volume 36 • Number 5, Hepatology.

National Institutes of Health Consensus Development Conference: Management of Hepatitis C: 2002, November 2002, part 2 • Volume 36 • Number 5, Hepatology.

Interferon Alfa-2b Alone or in Combination with Ribavirin for the Treatment of Relapse of Chronic Hepatitis C, 1998; 339:1493-1499, Nov 19, 1998. N Engl J Med.

Treatment of Acute Hepatitis C with Interferon Alfa-2b, 2001; 345:1452-1457, Nov 15, 2001. N Engl J Med.

Peginterferon Alfa-2a in Patients with Chronic Hepatitis C and Cirrhosis, 2000; 343:1673-1680, Dec 7, 2000. N Engl J Med.

Fibrosis and disease progression in hepatitis C, November 2002, part 2 • Volume 36 • Number 5, Hepatology.

Hepatitis c virus core and ns3, not e2, proteins activate inflammatory pathways via the pattern recognition receptor, toll-like receptor 2.

Hepatitis c virus specific immunity after extracorporeal whole body hyperthermia in patients with chronic hev infection.

Hepatitis c virus-specific effector cell-mediated responses in transient virologic responders.

Eficacia del interferon pegilado alfa 2 a en pruebas al azar de pacientes con hepatitis c cronica, sin y con cirrosis: correlacion de respuesta virológica con la histología del hígado en la línea de base y el genotipo.

Interferon pegilado alfa 2 a pegasis es superior al interferon alfa 2 a roferon para mejorar el resultado histológico después de tratamiento en pacientes con hepatitis c crónica 1584. DDW 2002.

Respuesta virológica superior en pacientes con hepatitis c crónica con el genotipo 4 tratados con peginterferon alfa 2 a comparados con los tratados con el interferon estándar.

Peginterferon en las nuevas terapias de combinación. Un reporte preliminar de un estudio al azar, multicéntrico. DDW 2002.

La eficacia acrecentada del peginterferon alfa 2 ha comparado con el interferon alfa 2 a para la hepatitis c crónica en personas de raza negra. DDW 2002.

Hepatitis c: management of treatment failures, AGA postgraduate course, may 17-18, 2003 Emmet b. keeffe, Md. MD. DDW 2003.

Hepatitis b y c: treatment strategies, AGA posgraduate course, may 17-19, 2003. Emmet b. KEEFFE, MD. DDW 2003.

Marcadores bioquímicos de fibrosis hepática en pacientes con hepatitis C: Un estudio prospectivo. The Lancet.

Peginterferon Alfa-2a plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection. N Engl J Med 2002; 347:975-982, Sep 26, 2002.

Racial differences in the relationship between hepatitis C infection and iron stores. April 2003 • Volume 37 • Number 4. Hepatology.

Hepatitis C virus infection in the general population: A community-based study in West Bengal, India. April 2003 • Volume 37 • Number 4. Hepatology.

Dynamics of alanine aminotransferase during hepatitis C virus treatment. August 2003 • Volume 38 • Number 2. Hepatology.

Biochemical surrogate markers of liver fibrosis and activity in a randomized trial of peginterferon alfa-2b and ribavirin. August 2003 • Volume 38 • Number 2. Hepatology.

Peginterferon Alfa-2a in Patients with Chronic Hepatitis C and Cirrhosis. N Engl J Med 2000; 343:1673-1680, Dec 7, 2000.

Influence of ethnicity in the outcome of hepatitis C virus infection and cellular immune response. March 2003 • Volume 37 • Number 3. Hepatology.

Cost effectiveness of peginterferon α -2b plus ribavirin versus interferon α -2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C Gut, Mar 2003; 52: 425 - 432.

Fatigue is associated with high circulating leptin levels in chronic hepatitis C. Gut, Sep 2002; 51: 434 - 439.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SE
ENCUENTRA EN LA BIBLIOTECA

Recommendations from the National Institutes of Health consensus development conference statement: Management of hepatitis C: 2002.

Course and outcome of hepatitis C. November 2002, part 2 • Volume 36 • Number 5. Hepatology.

Peginterferon alone or ribavirin enhances HCV – specific CD4⁺T-helper 1 responses in patients with chronic hepatitis C. Management strategies using pharmacogenomics in patients with severe HCV-1b infection: A decision analysis. July 2002 • Volume 36 • Number 1. Hepatology.

Escrutinio para carcinoma hepatocelular: ¿Por qué, Cuándo, Como ¿. Current Gastroenterology Reports 2003.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN