



DR. EDUARDO LICEAGA

GUÍA PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS HEPATITIS VIRALES

JULIO, 2015

CONTENIDO

	HOJA
PRESENTACIÓN.	2
PROCEDIMIENTO.	7
A. NORMAS DE ACTUACIÓN.	7
AI. DETENCIÓN Y CONFIRMACIÓN DE LOS CASOS SOSPECHOSOS.	7
AII. TRATAMIENTOS DE LOS CASOS CONFIRMADOS.	11
AIII. PROFILAXIS DE LA HEPATITIS AGUDA A Y B.	11
AIV. PROFILAXIS DE HEPATITIS VIRAL C.	11
AV. SEGUIMIENTOS DE LOS PACIENTES.	12
AVI. TRATAMIENTO DE HEPATITIS CRÓNICA.	12
HEPATITIS C.	26
BIBLIOGRAFÍA.	46

PRESENTACIÓN

La hepatitis viral aguda es una infección generalizada que afecta sobre todo al hígado. La mayoría de los casos de hepatitis aguda son causados por uno de estos cinco virus: virus de la hepatitis A (VHA), virus de hepatitis B (VHB), virus de hepatitis C (VHC), Virus de hepatitis D (VHD) y virus de hepatitis E (VHE).

Se han descrito 3 virus adicionales llamados virus hepatitis GB (hepatitis G relacionada al virus C), virus TT (VTT) y virus SEN, sin embargo no se han establecido como patógenos en hepatitis humana. Todos los virus de hepatitis en humanos son de RNA, excepto el de hepatitis B que es un virus DNA; sin importar en las diferencias en sus genomas, la estructura molecular y clasificación viral, en todos ellos el blanco es primariamente el hígado y causa un proceso necroinflamatorio característico denominado hepatitis. Mientras todos ellos pueden causar hepatitis aguda únicamente VHB, VHD y VHC causan hepatitis crónica. Los virus de hepatitis no solo difieren en su estructura molecular respectiva sino también en sus formas de transmisión y presentación clínica. Sin embargo, existen aspectos comunes entre los virus de hepatitis.

Hepatitis A.- Es la causa más común de hepatitis viral en el mundo, aunque la infección por hepatitis A no causa hepatitis crónica o cirrosis, resulta en una morbilidad sustancial y un costo asociado con cobertura médica y pérdida de trabajo. Recientemente ha habido una disminución de la hepatitis A en países en vías de desarrollo que es atribuible a mejorías en sanidad ambiental e inmunización pasiva con inmunoglobulinas. Avances virológicos e inmunológicos actuales han llevado a desarrollar un estado inmunogénico y seguro a través de vacunas inactivadas. Si el análisis de costo y efectividad es favorable la introducción de una inmunización activa para hepatitis A puede llevar en una disminución de la morbi mortalidad de esta enfermedad.

Hepatitis B.- Sigue siendo un grave problema de salud pública a escala mundial. Aproximadamente 400 millones de personas son portadoras del virus y, según datos de la Organización Mundial de la Salud, la hepatitis B es la novena causa de muerte en el mundo. En países subdesarrollados de África y Asia, donde la transmisión más frecuente es la vertical, el estado de portador crónico del virus alcanza al 10%-20% de la población. Aunque en nuestro medio la incidencia de infecciones agudas por el virus de la hepatitis B (VHB) ha descendido notablemente en la última década, debido a los programas de vacunación y a los cambios en los hábitos de riesgo de determinados grupos de población, es previsible que el aumento de la inmigración procedente de zonas de alta prevalencia haga que el problema de las infecciones crónicas persista aún durante décadas.

El VHB causa del 5% al 10% de los casos de hepatitis crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular en los países occidentales; asimismo, es una indicación relativamente frecuente de trasplante hepático. Se estima que hasta un 25% de las personas con infección crónica por el VHB morirán prematuramente o necesitarán un trasplante hepático a causa del desarrollo de cirrosis o carcinoma hepatocelular. Por todo ello, sigue siendo imperiosa la necesidad de establecer tratamientos eficaces, y constituye un gran reto para la comunidad científica.

Ciclo replicativo del VHB y patogenia de la lesión hepática

El VHB pertenece a la familia de los hepadnavirus y su mecanismo de replicación es similar al de los retrovirus, caracterizándose por la síntesis de ADN viral a partir de ARN mediante una transcriptasa inversa. Cuando el VHB penetra en los hepatocitos, el genoma se dirige al núcleo de los mismos, donde se convierte en ADN circular cerrado de forma covalente (ADNccc); este último es transcrito a ARN que se dirige al citoplasma, donde la polimerasa viral, mediante transcripción inversa, lo convierte a un nuevo ADN circular. La polimerasa viral es el lugar de acción de los nuevos análogos de nucleósidos que se utilizan en el tratamiento de la hepatitis crónica B; sin

embargo, estos fármacos tienen un escaso efecto sobre el ADNccc, lo que explica la dificultad para erradicar de forma completa la infección viral.

El VHB, salvo en situaciones de inmunosupresión, no es citopático. La lesión hepática en pacientes con infección crónica por VHB se produce como consecuencia del ataque inmunológico del huésped, mediado por la respuesta celular (linfocitos T citotóxicos CD8+), a pequeños epítopes de proteínas del VHB, especialmente el HBsAg, situadas en la superficie de los hepatocitos. Si la respuesta inmunitaria es adecuada, todas las células infectadas son destruidas, la replicación viral se inhibe y la enfermedad entra en remisión. Por el contrario, si la respuesta inmunitaria no es adecuada, la infección activa persiste y continúa la progresión de la enfermedad hepática.

La infección crónica por el VHB es, por tanto, un complejo proceso dinámico sujeto a la interacción entre el propio virus, los hepatocitos y el sistema inmunológico, que tiene como resultado la existencia de distintas fases, con datos virológicos y clínicos diferenciales (Tabla 1).

Tabla 1. Fases de la infección crónica por el virus de la hepatitis B.

	HBsAg	HBeAg	ADN-VHB	Transaminasas	Histología
Inmunotolerancia	Positivo	Positivo	Positivo	Normales	Normal/cambios mínimos
Hepatitis crónica HBeAg positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Elevadas	Hepatitis crónica
Hepatitis crónica HBeAg negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Elevadas	Hepatitis crónica
Portador inactivo del VHB	Positivo	Negativo	Negativo	Normales	Normal/hepatitis "residual"

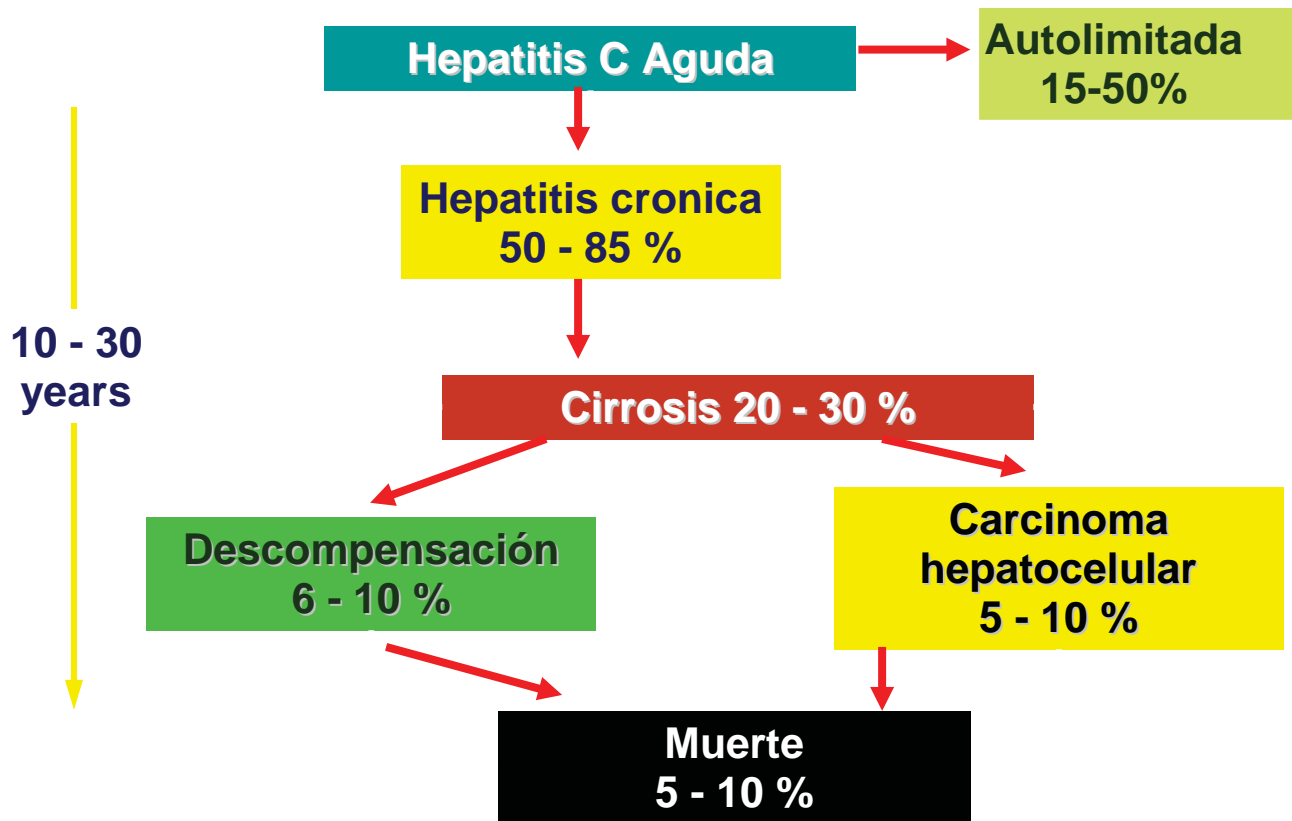
Hepatitis C: la prevalencia en el mundo entero de infección por virus de hepatitis C es aproximadamente a 1-2%, sin embargo existe variabilidad geográfica. La tasa de prevalencia en los EEUU, Sureste de Europa y Japón es de 0.5-1.8%. Las tasas con más del 10% se presentan en Africa y llegan a ser más del 20% en Egipto. La transmisión del virus de Hepatitis C ocurre primariamente por vía percutánea, la más alta relación de hepatitis C se encuentra en pacientes adictos a drogas inyectadas, con una prevalencia de hasta un 90%. En pacientes con hemodiálisis crónica su prevalencia es de un 10-45%. En los trabajadores de la salud expuestos a sangre y a líquidos corporales tienen un riesgo de infección hasta 3 veces más, con respecto a las personas donadoras de sangre, y la forma de transmisión más común es a través de lesión punzante con material contaminado.

Una respuesta inmunitaria precoz, vigorosa y multifactorial frente a los distintos epítomos del virus de la hepatitis C (VHC) puede conseguir la erradicación de la infección. En la actualidad, la hepatitis C es la infección crónica de transmisión parenteral más difundida en EE.UU. y afecta

aproximadamente al 1,8% de la población de ese país. En EE.UU. y en la mayoría de los países occidentales, la prevalencia más elevada de la infección se observa en los sujetos de edades comprendidas entre 40 y 59 años. Además, se estima que en la próxima década se cuadruplicará el número de personas diagnosticadas de hepatitis C, ya que muchas están asintomáticas. La transmisión parenteral a través de sangre y hemoderivados prácticamente se ha eliminado, pero persisten otras vías de transmisión como la utilización de drogas por vía intravenosa, las prácticas medicas en condiciones inadecuadas, etc.

Entre el 60% y 85% de las infecciones agudas debidas al VHC se vuelven crónicas. La cronificación de la infección por VHC es más frecuente en los varones de edad avanzada. Los factores virológicos no parecen desempeñar un papel importante en cuanto a un mayor riesgo de cronicidad ni respecto a la progresión de la enfermedad. Esta última está relacionada con la ingesta de alcohol, la infección simultánea por otros virus, como el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), y la edad de adquisición de la infección (a mayor edad, mayor riesgo de cronicidad).

Historia Natural de Hepatitis C



Hoofnagle JH Hepatology. 1997;26 (suppl 1): 15S-20S
Di Bisceglie, Hepatology, 2000

En EE.UU., la mortalidad asociada a la hepatitis C se debe a descompensaciones de la enfermedad hepática más que al desarrollo de hepatocarcinoma, aunque esta complicación continúa incrementándose en los pacientes con hepatitis C crónica. Algunos estudios sugieren que el tratamiento con interferón y ribavirina podría reducir el riesgo de desarrollar hepatocarcinoma, pero es necesario realizar más estudios, especialmente prospectivos y con una evolución más prolongada, para confirmar esta relación.

Distintas manifestaciones extrahepáticas se han relacionado con el VHC, como la crioglobulinemia, la porfiria etc. La asociación más novedosa ha sido con la depresión y las manifestaciones del sistema nervioso central, aunque los resultados de los estudios todavía no son concluyentes.

Hepatitis D: la transmisión del VHD es similar al del virus de hepatitis B con infección adquirida por exposición percutánea. Aunque la infección por VHD está distribuida en todo el mundo, el 5% de los portadores de hepatitis B también se infectan con virus de hepatitis D, generalmente existen dos patrones epidemiológicos diferentes: en países con prevalencia de infección crónica por hepatitis B asintomática, la prevalencia de hepatitis por VHD es menos de un 10%; y en pacientes con enfermedad crónica relacionada al VHB es del 25%. La infección por VHD se presenta como coinfección en el paciente con infección aguda por VHB y en portador crónico aparece como sobreinfección, que tiene peor pronóstico. Esta enfermedad puede ser erradicada con el uso de vacuna para hepatitis B.

Hepatitis E: el VHE es un virus RNA sin envoltura responsable de grandes epidemias de hepatitis aguda y muchos casos de hepatitis esporádica en la India, en el centro y suroeste de Asia y oeste medio y partes de Africa y México. El virus es excretado y transmitido por la ruta oral-fecal. La transmisión de persona a persona es poco común. La enfermedad clínica es similar a otras formas de hepatitis viral aguda excepto en la mujer embarazada en que la enfermedad es especialmente grave. Se desconoce su curso a infección crónica. El tratamiento específico o vacunas no existen y la forma más efectiva de prevención es el uso de agua potable y sanidad adecuada.

Existen otros virus no hepatotróficos que tienen distribución generalizada y que afectan entre otros órganos al hígado, semejando un cuadro de hepatitis viral con mucho menor daño necroinflamatorio, pero es importante identificarlos como diagnóstico diferencial; entre los virus responsables de hepatitis el más frecuente es por herpesvirus, pudiendo ser responsable los 8 herpesvirus humanos. El huésped inmunocomprometido es particularmente susceptible a manifestaciones hepáticas por herpesvirus. El citomegalovirus es el patógeno viral oportunista más frecuente. La presentación clínica inicial de la infección por herpesvirus hepática puede ser subclínica o inespecífica. Cuando hay un alto índice de sospecha se debe realizar biopsia hepática para identificar replicación viral (herpesvirus alfa o beta), o sobrecrecimiento de células infectadas (herpesvirus gamma) y que puede llevar a intervenciones terapéuticas que salven la vida.

PROCEDIMIENTO

A. NORMAS DE ACTUACIÓN

A I. DETECCIÓN Y CONFIRMACIÓN DE LOS CASOS SOSPECHOSOS:

Los pacientes con sospecha de hepatitis viral serán referidos a la Clínica de Hepatitis en el Servicio de Infectología procedentes de consulta externa, hospitalizados en otros servicios del Hospital o de otros Centros Hospitalarios de referencia.

A I.1. Se realizará historia clínica completa a todos los pacientes que sean enviados con síntomas compatibles con hepatitis.

La historia clínica debe incluir:

- Factores de riesgo de exposición
- Tipos de exposición
- Datos epidemiológicos de interés
- Estado clínico en el momento de la consulta. Exploración física completa con énfasis en estado general, estado de despierto, presencia de ictericia conjuntival, mucosas y piel, rash, lesiones de rascado.
- En la exploración abdominal es necesario objetivar la existencia de hepatalgia, hepatomegalia y descartar la presencia de esplenomegalia.

A I.2. Se solicitarán estudios de laboratorio y serológicos de confirmación diagnóstica y exploración funcional hepática con los siguientes objetivos:

- Conocer el agente etiológico
- Conocer el grado de participación metabólica endógena (bilirrubinas, hidratos de carbono, lípidos, etc.)
- Conocer la capacidad de síntesis proteica que nos indique en forma indirecta la capacidad funcional hepática
- Detectar si existe o no necrosis celular y en el primer caso conocer su extensión

Los valores del laboratorio que son necesarios conocer ante cualquier posibilidad de hepatitis son:

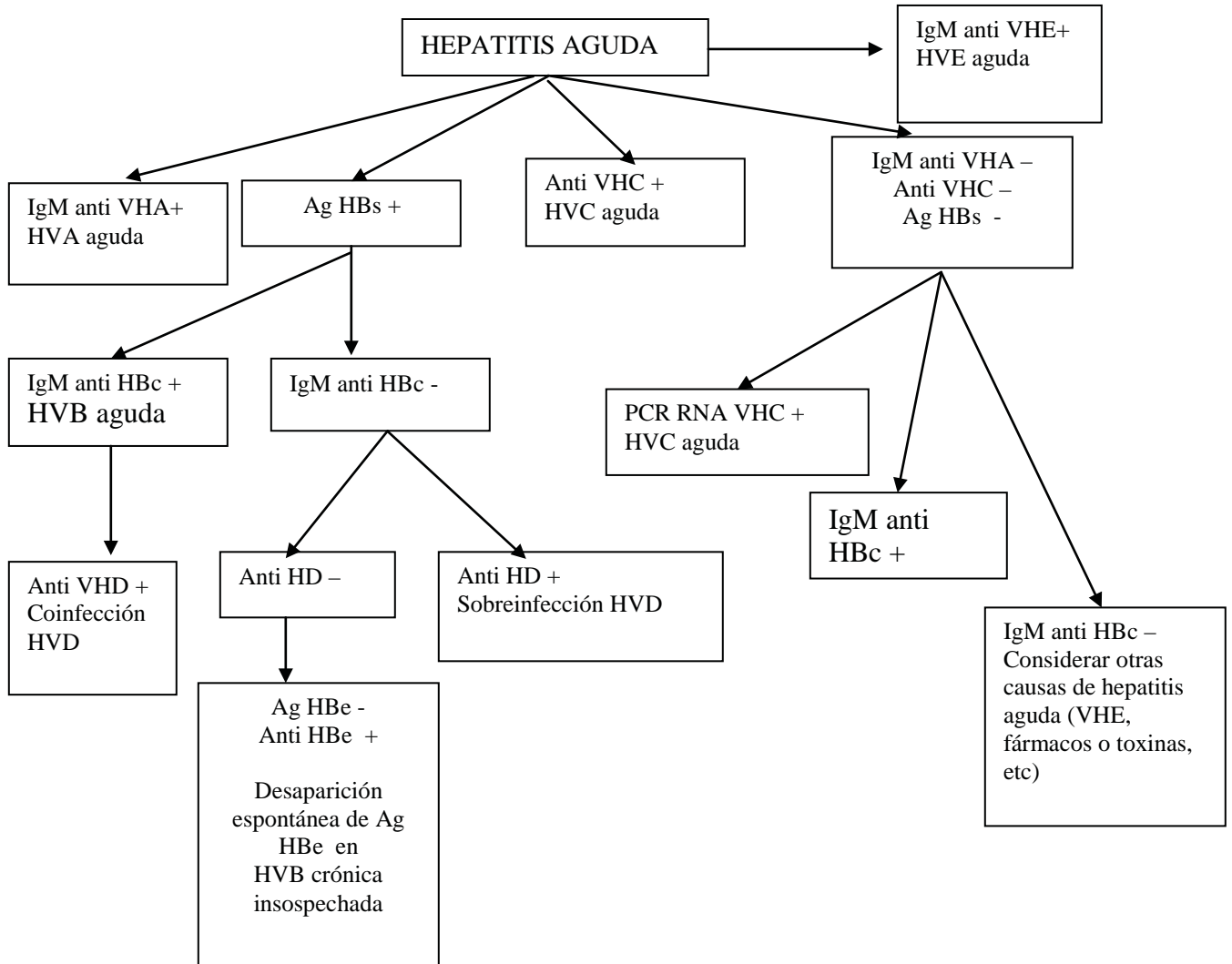
- Biometría hemática: en que se presenta neutropenia con linfopenia transitoria y que siguen de linfocitosis relativa a linfocitosis atípica.
- Transaminasas: su elevación indica daño celular sin existir una correlación absoluta entre cifras de transaminasas y lesión histológica, aunque si constituye un buen índice del daño celular. Presenta un aumento variable entre la fase prodrómica y precede a la ictericia, alcanzan el máximo cuando el paciente está icterico, manteniéndose elevadas durante 3 semanas en la hepatitis A y de uno a tres meses en los otros tipos de hepatitis. En la hepatitis por VHC la elevación de transaminasas es más discreta y difícilmente rebasa las 1000 U. Las cifras de transaminasas disminuyen durante la fase de recuperación.
- Bilirrubinas: cuando la bilirrubinas alcanzan o superan los 2.5 mg/dl, la ictericia es visible en la esclerótica. Cuando aparece ictericia franca las cifras de bilirrubina se elevan a 5 – 20 mg/dl, y pueden continuar ascendiendo a pesar de que disminuye las cifras de transaminasas. En la primera fase se eleva sobre todo la bilirrubina directa y posteriormente la indirecta. Tiene importancia pronóstica niveles elevados y sostenidos.
- Exámen General de Orina: la urobilinuria seguirá disminuyendo según disminuya la ictericia.

- Serología viral: es la determinación fundamental que nos confirma el diagnóstico de sospecha y el agente etiológico

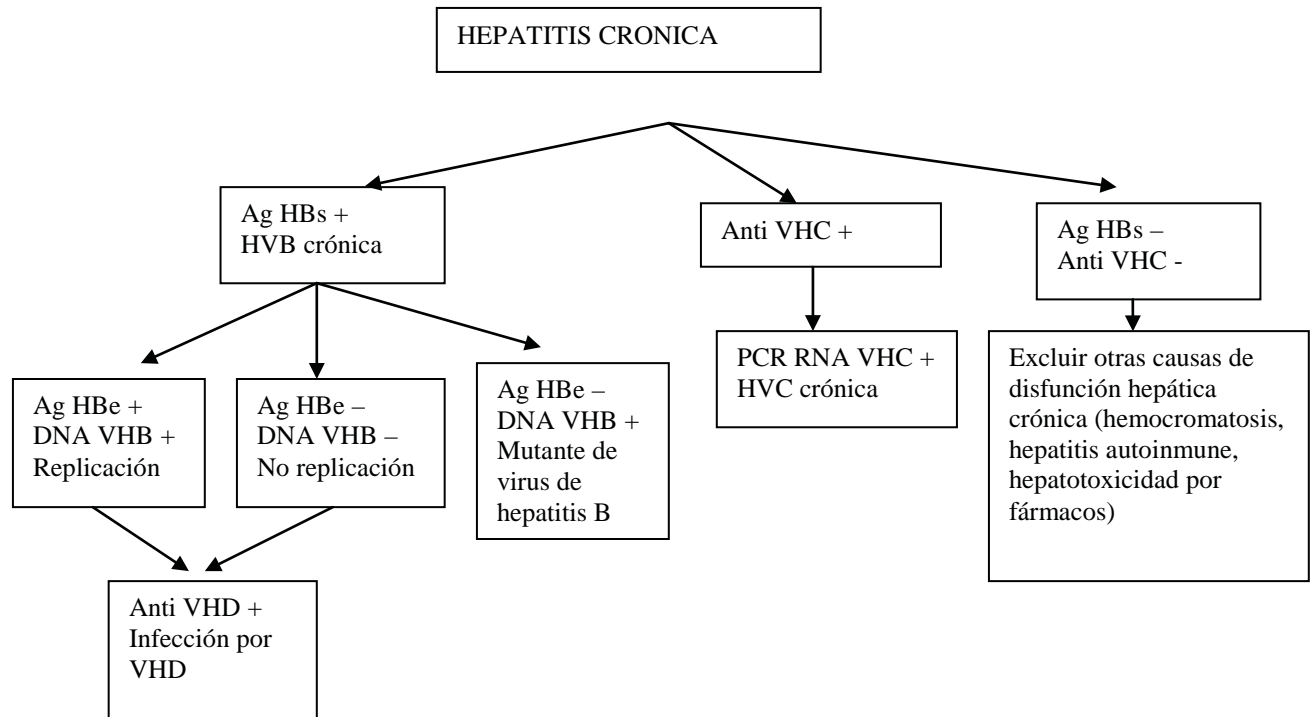
PATRONES SEROLÓGICOS COMUNES Y SU INTERPRETACIÓN

VIRUS	PATRON	INTERPRETACION
VHA	IgM anti VHA IgG anti VHA	Infección aguda Infección antigua
VHB	Ag HBs +, Ig M anti HBc+ Ag HBs +, anti HBs -, IgM anti HBc+ Ag HBs +, Ig G anti HBc+ Ag HBs +, Ig G anti HBc+, DNA VHB+, Ag HBe- Ag HBs +, Ig G anti HBc+, DNA VHB+, Ag HBe+ Ag HBs +, Ig G anti HBc+, DNA VHB -, Ag HBe- Ag HBs -, Ig G anti HBc+, Anti HBs +	Infección aguda Infección aguda Infección crónica Infección crónica con Ag e- Infección crónica replicativa Infección crónica no replicativa Infección resuelta
VHD	Anti VHD +, Ag HBs+ Anti VHD +, Ig M anti HBc + Anti VHD +, Ig M anti HBc -	Infección por VHD Coinfección Sobreinfección
VHC	Anti HVC +, y/o RNA HVC +	Infección por VHC
VHE	IgM anti HVE IgG anti HVE	Infección aguda Infección antigua

ABORDAJE DIAGNÓSTICO DEL PACIENTE CON HEPATITIS VIRAL AGUDA



ABORDAJE DIAGNÓSTICO DEL PACIENTE CON HEPATITIS VIRAL CRÓNICA



A II. TRATAMIENTO DE LOS CASOS CONFIRMADOS

La hepatitis vírica aguda no posee ningún tipo de tratamiento específico independiente del virus responsable. Las medidas a tomar van únicamente destinadas a actuar sobre algunos de los síntomas y evitar las situaciones que puedan presentar un detrimento para el hígado enfermo.

All.1. Medidas a seguir:

All.1.1. Es aconsejable el reposo en cama durante el periodo de estado aunque pueda permitirse cierta libertad, particularmente cuando la ictericia ha desaparecido y las transaminasas han descendido de modo significativo.

All.1.2. Dieta.- debe de ser variada sin restricción de grasas. Es necesario restringir bebidas alcohólicas.

All.1.3. Empleo de fármacos.- debe vigilarse cuidadosamente puesto que el hígado interviene en la degradación de los medicamentos administrados, pudiendo los medicamentos originados influir sobre la extensión o el proceso de reparación de la misma.

All.2. No debe administrarse anticonceptivos orales ni corticoides, ya que éstos últimos favorecen la presentación de recidivas en el momento de administrar su utilización.

All.3. Medidas higiénico preventivas a seguir por el paciente son:

All.3.1. Medidas higiénico personales

All.3.2. El aislamiento es una medida prácticamente inútil, ya que la máxima viremia y por lo tanto el periodo de mayor contagiosidad, tiene lugar en la fase prodrómica, generalmente anterior al diagnóstico.

La hepatitis C aguda es difícil de reconocer, ya que en muchos casos se presenta de forma asintomática. La evolución a la cronicidad es elevada, puesto que oscila entre el 50% y 75%. Los estudios del tratamiento con interferón son muy heterogéneos, tanto en lo que concierne al momento de inicio del tratamiento como a la duración del mismo, las dosis de interferón utilizadas o la necesidad o no de utilizar ribavirina. En la mayoría de los estudios se observa un elevado porcentaje de respuesta (entre el 83% y 100%) con la monoterapia con interferón. Sin embargo, el mejor momento y la mejor pauta terapéutica están todavía por determinar.

AIII. PROFILAXIS DE LA HEPATITIS VIRAL AGUDA A Y B

AIII.1. Postexposición.- Si el paciente no tiene vacunación previa específica administrar gammaglobulina hiperinmune 0.03 ml/kg peso intramuscular dentro de la dos primeras semanas de exposición y aplicar esquema de vacunación acortado para hepatitis B (0, 1, 4 meses), iniciarlo en las primeras 48 horas.

AIII.2. Pre exposición.- Esquema de vacunación completo para hepatitis B (0, 1 y 6 meses).

AIV. PROFILAXIS DE HEPATITIS VIRAL C.

AIV.1. Recomendaciones de prevención: el reservorio de la infección por VHC lo constituyen los individuos infectados. Es importante realizar un cribado de las poblaciones de riesgo para identificar los casos de hepatitis C. La mayoría de las nuevas infecciones por VHC están relacionadas con el uso de agujas o jeringuillas, especialmente entre adictos a drogas intravenosas.

La transmisión sexual es poco frecuente. En las relaciones monógamas estables se estima entre el 0%-0,6% anual; debido al bajo riesgo de transmisión no se aconsejan medidas especiales de protección. En las relaciones homosexuales o heterosexuales con múltiples parejas se recomienda el uso de preservativos.

Otras vías de transmisión del VHC son compartir objetos de higiene personal como cepillos de dientes o maquinillas de afeitarse, que pueden estar contaminados con sangre, por lo que se aconseja evitar estas prácticas.

El riesgo de adquirir una infección por VHC a partir de un pinchazo accidental se estima de alrededor del 2%. No se aconseja el uso de gammaglobulina o tratamiento antiviral tras un pinchazo accidental. Se recomienda la determinación de los anticuerpos dirigidos contra el VHC en el sujeto expuesto en el momento del pinchazo. Si éstos son positivos, significa que ya estaba infectado por el VHC, y si son negativos, se aconseja la determinación del ARN del VHC entre la segunda y la octava semana tras el pinchazo. Si el ARN del VHC es positivo, significa que el sujeto se ha infectado de novo y debe ser remitido a un especialista para su valoración.

Otras posibles fuentes de infección son los piercings y tatuajes, especialmente si se utiliza material no desechable.

El riesgo de transmisión perinatal a partir de madres positivas para los anticuerpos contra el VHC es del 2%, y si el ARN del VHC es positivo, aumenta hasta el 4%-7%. Las concentraciones más elevadas de ARN se asocian a un mayor riesgo de transmisión de la infección al neonato. En las madres coinfectadas por VHC y VIH, el riesgo de transmisión se eleva hasta el 20%. No existen estudios prospectivos que demuestren que la cesárea puede reducir el riesgo de transmisión. La lactancia materna no incrementa ni facilita la transmisión de la infección al recién nacido. En los neonatos de madres infectadas por el VHC se recomienda la determinación del ARN del VHC en dos ocasiones (entre el segundo y sexto mes) o la determinación de los anticuerpos contra VHC a partir del decimoquinto mes. Una prueba que haya resultado positiva anteriormente indica sólo la transmisión pasiva de anticuerpos de la madre. Los niños con anticuerpos contra VHC pueden realizar vida normal y asistir a guarderías y colegios, practicar deporte, etc. Las precauciones universales estándar deben aplicarse al igual que en todos los sujetos infectados por el VHC.

AV. SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES

AV.1. Es aconsejable la determinación de transaminasas en forma mensual en la mayoría de los casos hasta la normalización, y una vez alcanzada se deberá repetir un análisis a los 3 y 6 meses, para descartar la posibilidad de hepatitis crónica. Si el curso clínico del paciente no es favorable se pueden efectuar controles biológicos con el fin de detectar la aparición de complicaciones.

En el caso de hepatitis B se realizarán los siguientes marcadores a los 6 meses:

Ag HBs
Anti HBs
Ag HBe
Anti HBe
DNA VHB

AVI. TRATAMIENTO DE HEPATITIS CRÓNICA

AVI 1. Hepatitis B:

A.VI.1.1. El propósito del tratamiento de la Hepatitis B es prevenir el daño por la respuesta inmune en el hígado, por lo tanto prevenir cirrosis y sus complicaciones; únicamente los pacientes con replicación viral activa y hepatitis crónica pueden ser beneficiados. La biopsia hepática ayuda a identificar los niveles de fibrosis hepática e inflamación. El tratamiento podría convertir a los pacientes de una fase de hepatitis activa (Ag VHB + y DNA VHB +) a una liberación de la fase de infección (Anti VHB +, AgVHB - y DNA VHB -).

El Interferón alfa es el tratamiento estándar en pacientes con hepatitis B crónica con evidencia de enfermedad hepática descompensada. Los pacientes deben tener marcadores de replicación viral y hepatitis crónica (aminotransferasas elevadas persistentemente). La dosis de Interferón alfa es de 10 millones de U subcutánea tres veces a la semana o 5 millones de U diariamente durante 48 a 96 semanas.

Objetivos del tratamiento

Dado que la presencia de replicación viral activa es indispensable para que se produzca la enfermedad, el objetivo inmediato del tratamiento antivírico es la inhibición de la misma. El objetivo intermedio es suprimir la actividad histológica y, por tanto, evitar la progresión de la enfermedad. Los objetivos finales son reducir el riesgo de desarrollo de cirrosis y de hepatocarcinoma y, en consecuencia, aumentar la supervivencia. La inhibición de la replicación viral conlleva a su vez la reducción de la infectividad y, por tanto, de las posibilidades de transmisión de la infección a otras personas.

Criterios mínimos para indicar el tratamiento

Por diversas circunstancias, no en todos los pacientes con infección crónica por el VHB está indicado el tratamiento antivírico. A continuación, se exponen los criterios mínimos que deben exigirse para iniciar el tratamiento:

1. Presencia de HBsAg en suero durante al menos seis meses. Éste es un criterio obvio, ya que define la existencia de una infección crónica por el VHB.
2. Existencia de replicación viral activa, que vendrá determinada por la presencia de ADN-VHB en suero. Existen distintos métodos para determinar el ADN-VHB sérico. Si se utilizan métodos poco sensibles, como la hibridación molecular, se pueden obtener resultados falsamente negativos y, por el contrario, técnicas muy sensibles, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), pueden ofrecer resultados positivos en portadores del VHB en que la replicación del virus no tiene ninguna repercusión clínica. Probablemente, en el futuro se tienda a utilizar con mayor frecuencia la técnica de PCR para cuantificar el ADN-VHB, conociendo el límite por debajo del cual la existencia de replicación viral no tiene significado clínico; datos preliminares sugieren que ese límite puede estar en torno a 10^5 copias/ml. Teniendo en cuenta este criterio, los portadores inactivos del VHB, por no tener replicación viral, no son candidatos al tratamiento.
3. Cifras de ALT elevadas. Los pacientes con cifras normales de ALT y presencia de replicación viral, es decir aquellos que se encuentran en fase de inmunotolerancia, no son candidatos a recibir tratamiento antivírico porque en ellos la eficacia del mismo es extremadamente baja.
4. Presencia de actividad necroinflamatoria en el tejido hepático. La realización de una biopsia hepática antes de iniciar el tratamiento es recomendable para conocer el grado de actividad necroinflamatoria y el estadio de fibrosis, lo que permite establecer un pronóstico de la enfermedad y sopesar las ventajas e inconvenientes de iniciar un tratamiento antivírico. Aquellos pacientes con infección crónica por el VHB y con un hígado sin lesiones histológicas tampoco son candidatos a recibir tratamiento.

Por tanto, de las cuatro fases de la infección crónica por el VHB, únicamente las de hepatitis crónica HBeAg positivo o negativo con replicación viral son subsidiarias de tratamiento.

Tratamiento de la hepatitis crónica B HBeAg positivo

En las últimas tres décadas se han evaluado numerosos fármacos antivíricos e inmunomoduladores, pero muy pocos han demostrado su utilidad. Actualmente, los dos únicos tratamientos aprobados en la mayoría de los países son interferón alfa y lamivudina.

Definición de respuesta

En pacientes con hepatitis crónica HBeAg, la respuesta al tratamiento se define por la negativización del ADN-VHB y del HBeAg, seguida de la aparición de anti-HBe. Está claramente establecido que estos episodios virológicos se acompañan de una normalización de los valores de transaminasas y de la desaparición de la actividad necroinflamatoria en el hígado.

Dosis y duración del tratamiento

Las pautas de tratamiento recomendadas son 5 MU diarias de interferon o 10 MU tres veces por semana durante cuatro o seis meses. Aunque recientemente se ha sugerido que con la prolongación del tratamiento hasta ocho meses puede conseguirse una mayor eficacia, no existen aún datos suficientes para recomendar esta pauta terapéutica.

En los primeros meses del año 2001 se comercializó una nueva formulación de interferón alfa (interferón pegilado) que, por tener una vida media más prolongada, permite la administración de una única dosis semanal, consiguiendo además concentraciones terapéuticas estables durante toda la semana. El interferón pegilado ha demostrado una mayor eficacia que el interferón estándar en el tratamiento de la hepatitis C crónica, por lo que se ha aprobado recientemente con esta indicación. Es previsible que tenga un efecto similar en la hepatitis B crónica, pero en esta situación aún no existen datos sobre dosificación, ni sobre la duración y eficacia del tratamiento.

Eficacia: Con la pauta anteriormente reseñada se consigue respuesta en el 22% a 37% de los pacientes. En un metaanálisis de 15 ensayos clínicos controlados y aleatorizados, publicado en 1993, la tasa global de negativización del HBeAg fue del 33% en los pacientes tratados con interferón frente al 12% en los controles.

Selección de pacientes subsidiarios de tratamiento

Diversos análisis multivariantes, realizados de forma retrospectiva, han mostrado que la probabilidad de respuesta al tratamiento con interferón en pacientes con hepatitis B crónica HBeAg positivo se correlaciona con determinados datos clínicos, bioquímicos, histológicos y serológicos presentes antes del inicio del tratamiento. De todos ellos, los que tienen un mayor valor predictivo de respuesta son la existencia de concentraciones bajas de ADN-VHB y niveles altos de transaminasas. Por ello, los pacientes con infección crónica por el VHB que tienen cifras normales de transaminasas y concentraciones elevadas de ADN-VHB, es decir, los que se encuentran en fase de inmunotolerancia, no deben ser tratados con interferón, ya que las posibilidades de respuesta son prácticamente nulas. Es necesario tener en cuenta que los datos que predicen la respuesta al interferón son los mismos que predicen la posibilidad de seroconversión espontánea; por ello, es preciso realizar un seguimiento de los pacientes con hepatitis crónica B antes del inicio del tratamiento con interferón para descartar que se esté produciendo un fenómeno de seroconversión espontánea, en cuyo caso no tendría sentido realizar el tratamiento.

Datos recientes sugieren que el interferón puede ser más eficaz cuando la infección está causada por determinados genotipos del VHB (A y B) que cuando se debe a otros genotipos (C y D), de tal forma que el conocimiento del genotipo implicado podría ser útil a la hora de decidir el tratamiento.

Efectos secundarios y contraindicaciones

El interferón es un fármaco no exento de efectos secundarios, que pueden aparecer de forma precoz o tardía durante el tratamiento y que generalmente dependen de las dosis. Los efectos secundarios precoces son el característico síndrome pseudogripal con astenia, fiebre, escalofríos, mialgias, cefaleas y artralgias, que aparece a las pocas horas de administrar las primeras dosis y que suele atenuarse a partir de la primera o segunda semana de tratamiento. Para reducir al mínimo estos síntomas, los pacientes reciben tratamiento previo con paracetamol. En ocasiones, alguno de estos síntomas, fundamentalmente la astenia, persiste durante el tratamiento y puede obligar a reducir la dosis o incluso a suspender el tratamiento. El interferón produce depresión medular, por lo que puede ocasionar agranulocitosis y trombocitopenia, sobre todo en pacientes cirróticos con hiperesplenismo (en la Tabla 2 se muestran las normas para la modificación de dosis en casos de toxicidad medular).

Tabla 2. Recomendaciones en casos de toxicidad medular.

Intensidad	Agranulocitosis	Trombocitopenia	Recomendación
Moderada	<750/mm ³	<50.000/mm ³	Reducción del 50%
Grave	<500/mm ³	<30.000/mm ³	Suspensión

Los efectos secundarios de naturaleza psiquiátrica, relativamente frecuentes, consisten fundamentalmente en ansiedad, irritabilidad, depresión y rara vez ideas suicidas. El interferón, como inmunoestimulante, puede ocasionar la aparición de novo o la exacerbación de fenómenos autoinmunes, como hipertiroidismo, hipotiroidismo, liquen plano, diabetes, anemia hemolítica y púrpura trombocitopénica. La existencia de estos efectos secundarios hace que el interferón esté contraindicado en pacientes con enfermedades neuropsiquiátricas graves, con enfermedades autoinmunes o con cuadros de citopenias hematológicas.

Duración de la respuesta

Una vez se consigue la respuesta al tratamiento, ésta se mantiene en más del 80% de los casos, cifra similar a la observada tras la seroconversión espontánea. La mayoría de las recaídas se producen durante el primer año que sigue a la interrupción del tratamiento y se caracterizan por una elevación de la cifra de transaminasas y por la reaparición de los marcadores de replicación viral (ADN-VHB y HBeAg).

Negativización del HBsAg

La tasa de negativización del HBsAg en pacientes que han respondido al interferón oscila, según las diferentes series, entre el 7% y el 56% durante un período de seguimiento de aproximadamente cuatro años, siendo esta tasa superior a la que se observa en pacientes en que la seroconversión ha ocurrido de forma espontánea. La negativización del HBsAg se produce con más frecuencia en aquellos pacientes que experimentaron un brote de citólisis durante el tratamiento.

Controles durante el tratamiento

Durante el tratamiento, los pacientes deben controlarse con una frecuencia que vendrá dictada por su situación clínica. Al menos, debe realizarse un análisis del hemograma y pruebas de la función hepática mensualmente y una determinación de marcadores del VHB (HBsAg, ADN-VHB y HBeAg) al final del tratamiento. Tras su finalización, se continuarán realizando determinaciones periódicas de los marcadores víricos para determinar la existencia de respuesta y la ausencia de recaída tras la misma.

Durante el tratamiento con interferón es frecuente observar incrementos transitorios de las transaminasas, que suelen aparecer en el segundo o tercer mes y que se acompañan de un descenso en los marcadores de replicación viral. La presencia de este patrón indica que el interferón está produciendo el aclaramiento del VHB por el sistema inmunológico, por lo que se observa con más frecuencia en pacientes que responden al mismo. En ocasiones, el brote de citólisis puede ser acusado y asociarse con ictericia o con deterioro de la función hepática, en cuyo caso deberá valorarse la reducción de la dosis de interferón o su suspensión.

Descompensaciones de la enfermedad hepática y mortalidad

Un estudio realizado en Asia, que incluyó 101 pacientes con hepatitis crónica B HBeAg positivo, demostró una menor probabilidad de desarrollar carcinoma hepatocelular y una mayor supervivencia en los tratados con interferón que en quienes recibieron placebo. Aunque el número de pacientes del estudio puede no ser suficiente para establecer conclusiones firmes, sí que sugiere que el tratamiento con interferón puede cumplir el objetivo final de aumentar la supervivencia en pacientes con hepatitis B crónica HBeAg positivo.

Tratamiento con lamivudina

La lamivudina o 3TC (2',3'-didesoxi-3'-tiacitidina) es el enantiómero negativo del análogo del nucleósido desoxicitidina. Tiene una potente actividad inhibitoria de la retrotranscriptasa inversa del VHB y se ha aprobado recientemente para el tratamiento de la hepatitis crónica B.

Definición de respuesta

Al igual que en el tratamiento con interferón, el objetivo es conseguir la seroconversión del sistema "e", por lo que la respuesta vendrá dada por la negativización del HBeAg y el desarrollo de anti-HBe.

Dosis y duración del tratamiento

La dosis recomendada es 100 mg al día. En cuanto a la duración del tratamiento, no está claramente definida. Actualmente, se recomienda mantener el tratamiento hasta que se haya constatado la seroconversión del HBeAg (negativización del HBeAg y desarrollo de anti-HBe) en dos determinaciones consecutivas separadas por un intervalo mínimo de un mes. Sin embargo, como se detallará posteriormente, datos recientes sugieren la conveniencia de prolongar el tratamiento durante unos meses más para evitar recaídas precoces.

Eficacia

La seroconversión del HBeAg se produce en aproximadamente el 20% de los pacientes que reciben tratamiento durante un año, cifra superior a la observada en pacientes tratados con placebo (alrededor del 5%). En el único estudio en que se ha comparado la eficacia del tratamiento con interferón durante 16 semanas y lamivudina durante un año, se ha observado que la tasa de

seroconversión del HBeAg fue prácticamente la misma, en torno al 20%, en ambos grupos de tratamiento.

Estudios realizados en Asia han demostrado que con la prolongación del tratamiento se consiguen mayores tasas de seroconversión, de tal forma que tras 2, 3 y 4 años de tratamiento la proporción de pacientes con respuesta se eleva a 30%, 40% y 50% respectivamente. Sin embargo, es necesario tener en cuenta que en estos estudios no existen pacientes que hayan recibido placebo durante más de un año y que sirvan de grupo control, por lo que la contribución de la seroconversión espontánea a estas cifras es difícil de cuantificar.

Factores de predicción de la respuesta

Las concentraciones de ALT pretratamiento son el factor de mayor utilidad para predecir la seroconversión durante el tratamiento con lamivudina. En pacientes asiáticos tratados durante un año, la tasa de seroconversión fue del 5% en los que tenían valores de ALT menores de dos veces los normales, del 26% en los que estaban entre dos y cinco veces los normales, y del 64% en aquéllos en que estaban por encima de cinco veces. Por tanto, igual que ocurre con el interferón, los pacientes con valores de ALT normales no se benefician del tratamiento con lamivudina.

Efectos secundarios y contraindicaciones

La lamivudina es un fármaco muy bien tolerado, sin que en los ensayos clínicos se hayan observado efectos secundarios atribuibles al mismo. Por tanto su uso, incluso durante períodos prolongados de tiempo, es realmente seguro y no existen contraindicaciones para este tratamiento.

Duración de la respuesta

Como se ha reseñado, el tratamiento con lamivudina debe mantenerse tras la negativización del ADN-VHB hasta que se observe la seroconversión del HBeAg, ya que si se interrumpe antes de que esto ocurra, la reaparición de la replicación viral es prácticamente la norma. Los datos que existen en el momento actual sobre el mantenimiento de la respuesta, una vez suspendido el tratamiento tras la seroconversión del HBeAg, son escasos y contradictorios.

En un estudio realizado en EE.UU. la seroconversión se mantuvo en el 80% de los pacientes tras la retirada del tratamiento, mientras que esto sólo ocurrió en el 60% de los pacientes de otro estudio llevado a cabo en Corea. En el único estudio en el que hasta ahora se han comparado interferón y lamivudina, la respuesta se mantuvo tras la retirada del medicamento en el 72% de los pacientes tratados con interferón y en el 45% de los tratados con lamivudina. Datos recientes sugieren que el riesgo de recaída depende del tiempo que se mantenga la lamivudina tras la seroconversión, de tal forma que el riesgo sería mínimo cuando el tratamiento se mantiene durante seis meses tras haber conseguido la seroconversión del HBeAg.

Negativización del HBsAg

En los estudios realizados en Asia no se ha observado una depuración del HBsAg en pacientes que han experimentado una seroconversión con lamivudina, incluso tras tratamientos prolongados. Sin embargo, es preciso constatar que este hecho tampoco se ha observado en pacientes asiáticos tratados con interferón, por lo que es probable que la adquisición perinatal de la infección, muy frecuente en Asia, dificulte la depuración del HBsAg. Por el contrario, un estudio que incluyó fundamentalmente pacientes caucásicos tratados con lamivudina demostró la desaparición del HBsAg, con o sin desarrollo de anti-HBs, en el 25% de los respondedores.

Aparición de resistencias

Durante el tratamiento con lamivudina pueden aparecer variantes del VHB que son resistentes a la actividad del fármaco y que acaban convirtiéndose en la cepa dominante. Este hecho constituye un problema que puede limitar a largo plazo la eficacia de este fármaco. Desde el punto de vista genotípico, se caracterizan por presentar mutaciones dentro o cerca de la secuencia YMDD (secuencia de aminoácidos tirosina-metionina-aspartato-aspartato) del gen que codifica la polimerasa del VHB. Debido a la presencia de esas mutaciones, la lamivudina no puede interaccionar con la polimerasa, por lo que pierde su actividad. Desde el punto de vista clínico, se caracterizan por la reaparición del ADN-VHB en suero y por la elevación en las cifras de ALT, pero casi siempre mantienen valores inferiores a los que tenían los pacientes antes de iniciar el tratamiento, debido a que estas variantes tienen una menor capacidad replicativa que la forma salvaje del VHB. Ocasionalmente, la aparición de la variante puede provocar el desarrollo de un brote de hepatonecrosis.

Las variantes comienzan a aparecer a partir de los seis meses de tratamiento y su prevalencia aumenta a medida que éste se prolonga, de tal forma que están presentes en aproximadamente el 20%, 40%, 55% y 65% de los pacientes tratados durante 1, 2, 3 y 4 años respectivamente. La aparición de resistencias es más frecuente en pacientes con altas cifras de replicación basales del VHB.

Una vez ha aparecido la variante, si se suspende el tratamiento con lamivudina, aquélla se sustituye progresivamente por la forma salvaje del virus. Por ello, basándose en el hecho de que las variantes suelen ser menos patógenas que las formas salvajes, la recomendación actual es continuar el tratamiento con lamivudina. Además, se ha observado que, tras la aparición de la variante, se puede producir la seroconversión del HBeAg, lo que ocurre en aproximadamente un tercio de los casos, por lo que el tratamiento prolongado con lamivudina puede ser beneficioso incluso en aquellos pacientes que no han experimentado una seroconversión y que han desarrollado resistencia al fármaco. Sin embargo, es necesario señalar que, en el momento actual, se desconocen las consecuencias que, desde un punto de vista clínico, puede tener a largo plazo la persistencia de variantes resistentes. En un futuro probablemente próximo, podrán utilizarse otros fármacos eficaces en el tratamiento de estas variantes, que actualmente se encuentran en investigación (alguno de ellos, como el adefovir, en fases avanzadas).

Controles durante el tratamiento

Deben realizarse controles de transaminasas y de marcadores de replicación viral cada tres meses, con el fin de constatar la existencia de respuesta y de detectar la aparición de variantes resistentes.

Tratamientos combinados

Dada la limitada eficacia del interferón en el tratamiento de la hepatitis crónica B y dado también que la monoterapia con lamivudina no parece capaz de erradicar el virus en una mayoría de pacientes, se ha sugerido que la combinación de más de un fármaco, de forma similar a lo que actualmente se realiza en la infección por VIH, podría ser eficaz. Los fármacos usados en asociación deberían tener actividad sinérgica frente a todas las formas de ADN-VHB en el hígado y en tejidos extrahepáticos, retrasar o prevenir el desarrollo de resistencias y no tener efectos tóxicos aditivos.

Tratamiento combinado con esteroides e interferón

Basándose en el hecho de que tras un tratamiento corto con esteroides se produce un rebote inmunológico que favorece la respuesta inmunitaria frente a los antígenos víricos y la lisis de los

hepatocitos infectados, se realizaron estudios controlados que comparaban la eficacia de un pretratamiento con esteroides seguido de interferón en el tratamiento de la hepatitis B crónica HBeAg positivo. De los resultados obtenidos se puede concluir que no está bien establecida su eficacia ni tampoco lo están los grupos de pacientes que más se beneficiarían de él. Además, algunos pacientes pueden presentar brotes marcados de citólisis con descompensación de la enfermedad hepática tras la retirada de los esteroides. Por todo ello, en el momento actual no es recomendable la utilización de esta pauta terapéutica.

Tratamiento combinado con lamivudina e interferón

Un estudio reciente comparó la eficacia de la monoterapia con lamivudina e interferón con la combinación de ambos, sin encontrar diferencias significativas. No obstante, se están realizando nuevos ensayos con diferentes pautas terapéuticas y utilizando interferón pegilado para explorar mejor las posibilidades de esta opción terapéutica.

Combinación de análogos de nucleósidos

El tratamiento combinado con dos o más análogos de nucleósidos tiene una serie de ventajas reconocidas sobre la monoterapia, y en un futuro probablemente constituirá el tratamiento más eficaz para controlar la infección crónica por el VHB. Una combinación de fármacos racionalmente elegida podría reducir al mínimo los riesgos de toxicidad y hacer disminuir la probabilidad de desarrollar resistencia vírica, ambos factores importantes en el caso de tratamientos prolongados. En estudios realizados in vitro se ha observado la existencia de un efecto aditivo o sinergista frente al VHB de las distintas combinaciones de famciclovir, lamivudina y adefovir.

Interferón o lamivudina como primera opción terapéutica

Como ha quedado patente, la eficacia de ambos fármacos es similar, por lo que la elección de uno u otro deberá basarse en otros datos. En la Tabla 3 se detallan las ventajas e inconvenientes de ambos tratamientos.

Tabla 3. Ventajas e inconvenientes de lamivudina e interferón en el tratamiento de la hepatitis crónica B HBeAg positivo.

	Ventajas	Inconvenientes
Lamivudina	<ul style="list-style-type: none"> • Fácil administración • Excelente tolerancia 	<ul style="list-style-type: none"> • Duración del tratamiento impredecible • Selección de resistencias • Dudas sobre la estabilidad de la seroconversión
Interferón	<ul style="list-style-type: none"> • Duración corta y definida • No genera resistencias • Seroconversión estable 	<ul style="list-style-type: none"> • Incomodidad de administración • Efectos secundarios frecuentes

Tratamiento de la hepatitis crónica B HBeAg negativo

En nuestro medio, un porcentaje importante de los pacientes con hepatitis crónica B tiene un patrón serológico atípico, con presencia de ADN-VHB y ausencia de HBeAg, lo cual se debe a la existencia de mutaciones en la región precore del VHB que impiden la síntesis de HBeAg y que se seleccionan en el momento de la seroconversión. Para establecer la existencia de respuesta al tratamiento antivírico en estos pacientes es preciso constatar la negativización del ADN-VHB y la normalización en la cifra de transaminasas.

Interferón

En general, los tratamientos con interferón durante cuatro o seis meses han demostrado una alta tasa de respuesta inicial (57%-90%), pero también una elevada frecuencia de recaída tras la suspensión del interferón (27%-81%), de tal manera que en la mayoría de las series la tasa de respuesta mantenida ha sido inferior al 25%. No obstante, es preciso tener en cuenta que las remisiones espontáneas de la enfermedad en este tipo de hepatitis crónica son excepcionales, a diferencia de lo que ocurre en las formas HBeAg positivo, por lo que una tasa de respuesta mantenida en torno al 20% no es despreciable. Las recaídas pueden aparecer incluso años después de interrumpirse el tratamiento, por lo que es necesario realizar un seguimiento prolongado. Existen algunos datos que sugieren que este tipo de pacientes podrían beneficiarse de un tratamiento prolongado con interferón durante un año. Al igual que en la hepatitis crónica HBeAg positivo, aún no hay experiencia con la nueva formulación de interferón pegilado en este tipo de hepatitis HBeAg negativo.

Lamivudina

La lamivudina es también muy eficaz en la inhibición de la replicación de estas formas de VHB con mutaciones en la región precore, causando un descenso acusado de las concentraciones de ADN-

VHB, una normalización de los valores de transaminasas y una mejoría histológica. Tras un año de tratamiento se consigue respuesta en aproximadamente dos tercios de los pacientes, pero ésta se mantiene tan sólo en un 11% de los casos tras la suspensión del medicamento.

Un estudio realizado en Grecia, que incluyó 25 pacientes tratados durante un tiempo medio superior a dos años, demostró que la máxima tasa de respuesta bioquímica y virológica se alcanzó al año de tratamiento (96% y 68% respectivamente), para descender progresivamente a partir de ese momento hasta el 40% en pacientes tratados durante más de 30 meses. Por tanto, en estos pacientes, la tasa de respuesta, a diferencia de lo que ocurre en aquéllos con hepatitis crónica HBeAg positivo, tiende a disminuir con el tiempo, debido a la acumulación de variantes resistentes al fármaco y a la ausencia de remisiones espontáneas. La prolongación del tratamiento, al igual que ocurre en los pacientes HBeAg positivo, se acompaña de un aumento del riesgo de aparición de variantes resistentes YMDD, con una prevalencia similar a la observada en aquéllos.

En definitiva, en el momento actual no existen buenas opciones terapéuticas para este tipo de pacientes, por lo que el tratamiento deberá probablemente limitarse a aquéllos con importante actividad necroinflamatoria y fibrosis en la biopsia o con frecuentes brotes de hepatonecrosis. En el resto de pacientes, en los que el pronóstico es bueno, es preferible reservar la lamivudina para futuros tratamientos en combinación con otro fármaco y evitar la aparición de resistencias a la misma.

Tratamiento de grupos especiales de pacientes

La mayoría de los ensayos clínicos con interferón y lamivudina han incluido pacientes inmunocompetentes con hepatitis crónica B HBeAg positivo, no complicada. La eficacia terapéutica de estos fármacos en otros grupos de pacientes es menos conocida.

Pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Dado que ambos virus comparten vías de transmisión, su coexistencia en el mismo paciente no es infrecuente. Al igual que ocurre en otras situaciones de inmunodepresión, la infección crónica por VHB cursa en estos pacientes generalmente con altas cifras de replicación, lo que dificulta su tratamiento.

No se han realizado ensayos clínicos controlados para conocer la eficacia del interferón en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). No obstante, en las series en que se ha incluido un número apreciable de casos, se ha observado que la tasa de respuesta en pacientes VIH positivo (entre el 4% y 8%) es significativamente inferior a la observada en aquéllos sin infección por VIH, por lo que el tratamiento con interferón no está indicado en este grupo de pacientes.

Los primeros datos clínicos de la eficacia de la lamivudina frente al VHB se obtuvieron en pacientes con infección por VIH. Tras el inicio del tratamiento con lamivudina, el ADN-VHB se hace indetectable en la mayoría de los pacientes, pero en pocos se consigue la seroconversión del HBeAg. Además, la probabilidad de aparición de variantes resistentes es muy elevada, alcanzando el 90% a los cuatro años de tratamiento. A pesar de estos inconvenientes y dada su eficacia frente a ambos virus, la lamivudina debería ser incluida en la pauta terapéutica de la infección por el VIH en aquellos pacientes coinfectados por el VHB; en esta situación, la dosis recomendada es de 150 mg dos veces al día. Otros análogos de nucleósidos eficaces frente a ambos virus, como el adefovir, pueden desempeñar un futuro papel en el tratamiento de pacientes coinfectados por VHB y VIH.

Pacientes con cirrosis hepática descompensada

La presencia de replicación viral activa en un paciente con una cirrosis hepática por VHB descompensada contraindica la realización de trasplante hepático debido a la alta tasa de recidiva tras el mismo, incluso aunque se utilice inmunoglobulina específica. Además, la inhibición de la replicación viral puede mejorar la función hepática, pasando a una situación de cirrosis hepática compensada y haciendo innecesaria la realización del trasplante hepático.

Los estudios realizados con interferón en pacientes con cirrosis hepática descompensada han mostrado una tasa de respuesta del 33% al 38%, similar a la observada en pacientes con hepatitis crónica, pero con una elevada incidencia de efectos secundarios (peritonitis bacteriana espontánea, neumonía bacteriana, deterioro de la función hepática y síndromes psiquiátricos) que obligó a suspender el tratamiento antes de lo previsto en un alto porcentaje de pacientes. Los pacientes en estadio C de Child son los que tienen menores probabilidades de responder y, por el contrario, los que desarrollan con más frecuencia efectos secundarios graves, por lo que en ellos el interferón estaría contraindicado.

La excelente tolerabilidad de la lamivudina, su elevada eficacia y el hecho de que no ejerza efectos sobre el sistema inmunológico han constituido la base para la realización de ensayos clínicos en que se ha utilizado en pacientes con cirrosis hepática por VHB descompensada, antes y después del trasplante hepático. Varios estudios han demostrado que la lamivudina, administrada en dosis de 100 mg al día, es eficaz en la inhibición de la replicación viral en pacientes con cirrosis descompensada y, lo que es más importante, está exenta de efectos secundarios. La inhibición de la replicación viral en estos pacientes permite la realización de trasplante hepático, y la continuación del tratamiento con lamivudina tras el mismo puede prevenir la aparición de recidiva de la infección en una elevada proporción de pacientes. En el momento actual se está evaluando si la monoterapia con lamivudina es suficiente para prevenir la reinfección tras el trasplante o si, por el contrario, sigue siendo necesaria la combinación de lamivudina y gammaglobulina hiperinmune.

Por tanto, la utilización de lamivudina ha hecho que la cirrosis por VHB haya dejado de ser una contraindicación para el trasplante hepático. Sin embargo, esto ha planteado nuevos interrogantes, como los referidos al momento ideal de iniciar el tratamiento para reducir el riesgo de desarrollo de variantes resistentes durante el tiempo de permanencia en lista de espera y la actitud que se debe adoptar con los pacientes que, bajo tratamiento, mejoran de forma sustancial su enfermedad hepática.

La Lamivudina, Vanciclovir y Adefovir son análogos nucleósidos que inhiben la replicación viral del virus de hepatitis B, siendo éstos tratamientos secundarios al fracaso del Interferón alfa o cuando hay contraindicación a la aplicación del Interferón.

La reactivación de la hepatitis B (VHB) es un problema grave en los pacientes con HBsAg positivo que reciben tratamiento quimioterápico intensivo. Durante el tratamiento con quimioterapia se produce un incremento de la replicación vírica que, tras la recuperación inmunológica que se logra al finalizar la misma, se sigue de una respuesta inmunitaria frente a los hepatocitos infectados. Esta respuesta ocasiona una lesión hepática que puede progresar a insuficiencia hepática y muerte.

Se recomienda la administración de análogos de los nucleósidos para combatir esta complicación. Se desconoce si es preferible la administración previa al inicio del tratamiento quimioterápico o una vez se detectan los primeros signos de replicación vírica. Las desventajas de la primera opción son una mayor duración del tratamiento, la posibilidad de administrar tratamientos innecesarios y el riesgo de favorecer la aparición de mutantes resistentes. Por otro lado, esperar hasta la reactivación vírica obliga a una monitorización frecuente, que puede resultar cara e incómoda.

Un estudio realizado en Hong Kong ha comparado el tratamiento preventivo con lamivudina administrado con anterioridad al inicio de quimioterapia con la monitorización frecuente de la viremia (cada dos semanas), seguida de la administración de lamivudina si se demostraba la reactivación, después de iniciar la quimioterapia. El estudio incluyó 30 pacientes con linfoma y HBsAg positivo que se distribuyeron al azar a cada uno de los grupos de tratamiento. La dosis de lamivudina fue de 100 mg/día.

La reactivación vírica (ADN-VHB >0,5 pg/ml por un ensayo de hibridación) en el grupo que no recibió lamivudina antes de la quimioterapia fue del 53% (n= 8). Todos estos pacientes recibieron lamivudina al constatarse la reactivación. En siete pacientes se desarrolló una hepatitis (elevación de transaminasas de tres veces el valor normal) atribuible al virus de la hepatitis B. La mayoría de los casos fueron anictéricos, pero un caso desarrolló ictericia y otro caso, insuficiencia hepática. En cambio, ningún paciente del grupo que recibió tratamiento preventivo con lamivudina previo a la quimioterapia mostró signos de reactivación vírica ni presentó una hepatitis atribuible al VHB.

Los resultados de este estudio respaldan la administración de lamivudina en pacientes HBsAg positivos que vayan a recibir tratamiento quimioterápico intensivo. Esta opción se acompaña de una mejor evolución clínica que el hecho de esperar la reactivación vírica. Aunque los autores subrayan que los resultados pueden ser diferentes en otras formas de neoplasia, el conocimiento de la evolución habitual de la viremia en los pacientes con hepatitis B que reciben quimioterapia hace recomendable indicar el tratamiento preventivo en todos los casos

Pacientes trasplantados

Los pacientes a los que se ha realizado un trasplante hepático pueden reinfectarse, cuando el motivo del trasplante fue una enfermedad hepática por el VHB, o pueden adquirir la infección de novo a través de diferentes mecanismos. En cualquier caso, la consecuencia es la disfunción del injerto, que en ocasiones sigue un curso rápidamente progresivo.

En esta situación el interferón es poco eficaz, suele tolerarse mal y, al menos teóricamente, puede desencadenar la aparición de rechazo del órgano. Un estudio reciente demostró que el tratamiento con lamivudina durante un año en este tipo de pacientes se toleró satisfactoriamente, negativizó el ADN-VHB en el 60% de los casos y mejoró el índice de actividad histológica; de nuevo, el mayor inconveniente fue la aparición de variantes YMDD en casi el 30% de los casos. Por tanto, la lamivudina constituye el tratamiento de elección en pacientes con hepatitis B postrasplante y es probable que en un futuro próximo se disponga de nuevos fármacos activos frente a las variantes resistentes a la lamivudina.

Tratamiento actual de la infección de la Hepatitis Crónica B.

En la actualidad existen diferentes medicamentos que actualmente son efectivos y reducen marcadamente la carga viral o la mantienen indetectable. Existen actualmente siete agentes terapéuticos aprobados por la FDA para el tratamiento de la hepatitis Crónica B, incluyendo dos formas de interferón (Interferon Alfa e Interferón Pegilado) y cinco nucleósidos o análogos nucleósidos (lamivudina, telbivudina, abacavir, entecavir, y tenofovir). Entre los análogos aprobados , entecavir como tenofovir tienen una potente actividad antiviral y bajo grado de resistencia. El tratamiento con estos agentes reduce los niveles de DNA VHB a nivel indetectable en muchos de los pacientes tratados. (Sin importar el haber recibido antivirales anteriores (ejemplo, lamivudine)

A.V.1.2. Se determinarán estudios de BH, PFH y serología a los 3, 6 y 12 meses para valorar respuesta virológica e inmunológica

AV.2 Hepatitis C

Objetivos Específicos:

- Detectar y confirmar de los casos sospechosos de hepatitis viral aguda o crónica.
- Establecer procedimientos de referencia y contrarreferencia de servicios especializados de tercer nivel en el Hospital General de México para una atención integral del paciente.
- Establecer tratamientos adecuados en cada una de las hepatitis virales aguda o crónica.
- Establecer medidas profilácticas postexposición con riesgo de hepatitis viral en el trabajador de la salud

DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO

UNIDAD QUE INTERVIENE	DESCRIPCIÓN
Clínica del Hígado	<ul style="list-style-type: none"> • Maneja en forma integral al paciente con complicaciones sistémicas por daño hepático y seguimiento en conjunto.
Laboratorio de Inmunología de laboratorios centrales	<ul style="list-style-type: none"> • Determina las Pruebas confirmatorias y la Carga Viral del virus de hepatitis C y genotipificación del virus.
Laboratorio de Imagenología	<ul style="list-style-type: none"> • Realiza Fibroescan para establecer grado de fibrosis.
Departamento de Epidemiología	<ul style="list-style-type: none"> • Realiza los estudios de contactos y reporte epidemiológico.
Servicio de Banco de Sangre	<ul style="list-style-type: none"> • Envía a los pacientes al Servicio de Infectología para estudios, diagnóstico y en su caso tratamiento.
Laboratorio de Inmunología de laboratorios centrales	<ul style="list-style-type: none"> • Determina las Pruebas confirmatorias y de Carga Viral del virus de hepatitis C y genotipificación del virus.
Laboratorio de Imagenología	<ul style="list-style-type: none"> • Realiza Fibroescan para establecer grado de fibrosis.
Departamento de Epidemiología	<ul style="list-style-type: none"> • Realiza estudios de contactos y reporte epidemiológico.
Servicio de Banco de Sangre	<ul style="list-style-type: none"> • Envía los pacientes al Servicio de Infectología para estudios, diagnóstico y en su caso tratamiento.

HEPATITIS C

Introducción

La infección por el virus de la hepatitis C es una de las principales causas de enfermedad hepática en el mundo, se estima que el 2.3% de la población mundial está infectada por el virus de la hepatitis C, en México es la segunda causa de cirrosis hepática. El comportamiento a largo plazo de la infección del hígado por el virus de la hepatitis C (VHC) es variable, desde grados leves hasta estados severos de fibrosis y cirrosis con o sin carcinoma hepatocelular. Hoy en día es la causa principal de solicitud de trasplante hepático. Cuando la enfermedad es diagnosticada tempranamente puede lograrse la curación y erradicación del virus, pero el grado de lesión hepática ya producido no es reversible, únicamente disminuye la progresión de daño hepático y con disminución de la incidencia de hepatocarcinoma. De ahí su importancia del diagnóstico temprano y su tratamiento efectivo.

En un futuro próximo estará disponible en el mercado medicamentos antivirales efectivos que pueden lograr la curación hasta en el 98% de los pacientes portadores de la infección por VHC.

Epidemiología

Estimaciones actuales reportan que más de 185 millones de personas en el mundo han sido infectadas por virus de hepatitis C (VHC) de los cuales 350 000 han muerto a causa de esta enfermedad; la mayoría de las personas infectadas con VHC ignoran su estado de portador y cuando llegan a los servicios de salud se encuentran en estadios avanzados de la enfermedad; el tratamiento antiviral actual sigue estando no disponibles en la mayoría de países de bajos y medianos ingresos, como México, las tasas de respuesta a los tratamientos para VHC en los pacientes que han recibido tratamiento son similares en países de altos recursos así como en países de bajos y medianos recursos; un tercio de las personas infectadas VHC se prevé que desarrollaran cirrosis hepática o carcinoma hepatocelular (HCC).

La prevalencia de VHC es variable en todo el mundo, pero son mayores en Asia central y oriental, y norte de África, medio Oriente, en México se estima una prevalencia de aproximadamente 1-1.5%

Vías de transmisión

Las principales vías de transmisión es por transfusión de sangre y hemoderivados, uso de agujas no seguras, uso de drogas intravenosas, juntas estas formas son responsables del 70% de las infecciones por VHC. Actualmente la identificación de VHC por medio de EIA ha erradicado casi en su totalidad la transmisión de VHC en transfusión sanguínea, otros comportamientos invasivos como tatuajes o acupuntura con materiales peligrosos también están implicados en la transmisión de VHC. La transmisión por riesgo perinatal y heterosexual por VHC es baja, mientras que la transmisión homosexual masculina se ha convertido en una ruta importante, el VHC y VIH tiene vías de transmisión en común por lo que en población con VIH +, se debe de buscar intencionadamente coinfección por VHC.

La transmisión trasplacentaria es menor al 1% así como por lactancia,; existen otros factores de riesgo como la exposición a material punzocortante contaminada con sangre infectada, como agujas, navajas, o material no esterilizado que es reutilizado en prácticas de profesionales como estéticas, consultorios dentales etc.

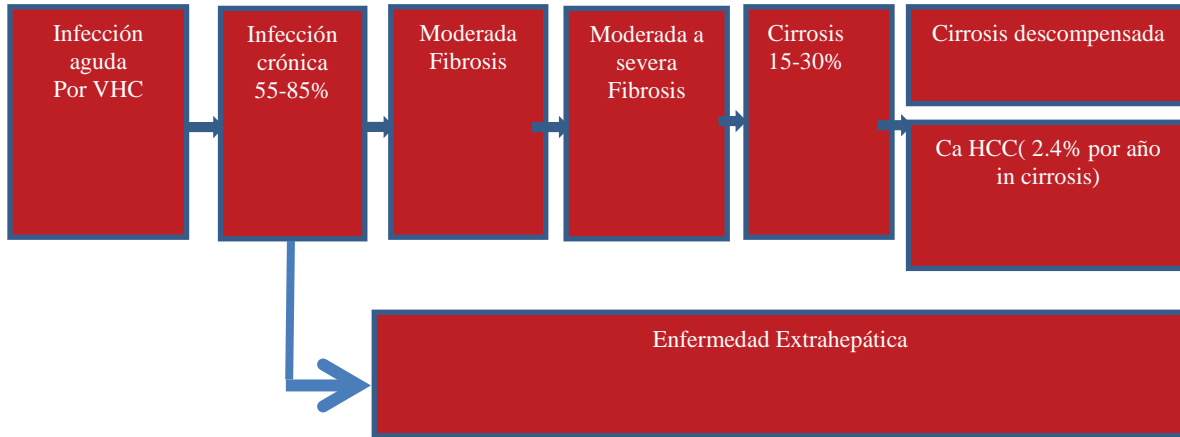
Virus de hepatitis C

El VHC es un virus envuelto pequeño de tipo RNA de hebra positiva, que tiene una longitud de 9.6 kb, su secuencia genética se caracterizó por primera vez en 1989, pertenece al género Hepacivirus dentro de la familia de los Flaviviridae que, se caracteriza por alta heterogeneidad en su secuencia, existen 7 genotipos mayores y un gran número de subtipos los cuales difieren entre sí en un 20-30%, el genotipo 1 es el más frecuente en todo el mundo, y en México el 60% de las infecciones por VHC son genotipo 1, una mayor proporción de 1b en Europa y 1a en EE.UU; el genotipo 3 predomina en Europa con mayor proporción en usuarios de drogas IV; el genotipo 4 predomina en la región del Mediterráneo; y los genotipos 5 y 6 son genotipos raros en Europa. La identificación de los genotipos no solo es de interés epidemiológico sino que es importante para determinar la duración de la terapia antiviral incluyendo el riesgo de seleccionar variantes resistentes, así como la selección de terapias más apropiadas, ya que con los nuevos antivirales muchos de ellos son activos contra todos los genotipos.

Historia Natural

La hepatitis C en su forma aguda se presenta en 10-50% de los casos, la progresión a la forma crónica ocurre en 70-80% de los casos y está influenciada por el genotipo viral e IL28B, que también se asocia a hepatitis crónica y grados variables de progresión de fibrosis hepática; la hepatitis C crónica evoluciona a cirrosis a lo largo de varias décadas, del 10-20% de los pacientes desarrollan cirrosis en 20-30 años de infección, una vez ya en la etapa de cirrosis el riesgo de desarrollar hepatocarcinoma (HCC) es aproximadamente 1-5% por año; estos pacientes con diagnóstico de HCC tienen un 33% de probabilidad de muerte durante el primer año posterior al diagnóstico. En hepatitis viral crónica por virus C la progresión a cirrosis es variable y esta en relación a otros factores que intervienen en acelerar la fibrosis, como son mayor edad al momento de la infección, sexo masculino, consumo crónico de alcohol, tabaquismo, obesidad, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2, inmunosupresión (como la que ocurre después de trasplante de órgano sólido, o con infección por VIH no tratada). A pesar que la evolución de la enfermedad a fibrosis sucede en los primeros 20 años, en edad avanzada puede acelerarse la progresión a fibrosis; una consideración adicional es que muchos de estos cofactores también reducen las tasas de respuesta al interferón.

Fig 1: Historia natural de infección por VHC



El principal objetivo en el tratamiento de Hepatitis C crónica.

El principal objetivo es la cura de la infección que está asociado con la resolución de la enfermedad hepática en los pacientes sin cirrosis y en los pacientes con cirrosis aún después de que se erradique la infección continúan teniendo complicaciones graves aunque en menor grado. La infección se cura en 99% de los pacientes que logran respuesta viral sostenida (RVS) como RNA-VHC indetectable a la semana 24 después de la finalización del tratamiento

Hasta el 2011 el tratamiento combinado con INF-alfa pegilado -Ribavirina (INF-PRG/RBV) para hepatitis crónica fue el tratamiento aprobado para este padecimiento, con este régimen, los pacientes con genotipo 1 tuvieron tasas de RVS de 40% en América Latina, y 50% en Europa Occidental; las tasas más altas de RVS se observaron en genotipos 2,3,5 y 6, y tasas intermedias en genotipos 4. En el 2011 Telaprevir (TVR) y Boceprevir (BOC) se autorizaron para el uso en Hepatitis crónica C genotipo, estos son medicamentos de acción directa (DAAD) de primera generación, estos fármacos pertenecen a la familia de inhibidores de proteasas (IP) y pueden ser usados con o sin INF-PRG/RBV.

Los regímenes de triple terapia y terapias libres de interferón han demostrado ser eficaces en pacientes vírgenes a tratamientos, pacientes experimentados incluyendo también pacientes con nula respuesta a tratamientos previos con terapia dual con INF-PRG/RBV. Las nuevas estrategias terapéuticas están orientadas a mayor eficacia y actividad pangénóticas, duración de tratamiento más acortado, mejor tolerabilidad y administración

Recomendaciones de selección para escrutinio para VHC

Se recomienda pruebas de serología en poblaciones donde la seroprevalencia es alta para VHC, o en aquellas personas que tienen antecedentes de exposición de riesgo para VHC.

Tabla 1.- Poblaciones con riesgo de infección por VHC

- Personas que han recibido intervenciones quirúrgicas, medicas o dentales donde los entornos de atención sobre las practicas de salud, son deficientes
- Personas que han recibido trasfusión de sangre antes de la época de las pruebas serológicas de VHC en donadores de sangre en bancos de sangre
- Personas que usan drogas intravenosas
- Personas que tiene tatuajes, perforaciones del cuerpo donde los entornos de atención de salud son deficientes.
- Niños de madres infectadas por VHC
- Personas con infección por VIH
- Personas que están o han estado en cárceles.

La detección de la infección por el VHC se realiza con detección de anticuerpos a través del método de ELISA, si son positivos, la prueba confirmatoria es a través de una prueba de RIBA y en caso de confirmación de la infección por virus de hepatitis C se procede a realizar la cuantificación de la replicación del virus a través de pruebas de amplificación de ácidos nucleicos del RNA del virus

Diagnóstico de hepatitis C aguda y crónica

El diagnóstico de la hepatitis C aguda y crónica se basa en la detección de RNA-VHC mediante un método molecular PCR, (con limite de detección <15 unidades internacionales IU/ml).

Los anticuerpos son detectables por inmunoensayo enzimático (EIA) en la mayoría de los pacientes con infección por VHC, pero los resultados de EIA pueden ser negativos a principios de la infección por hepatitis C aguda, principalmente en pacientes inmunodeprimidos

Diagnóstico de hepatitis C aguda

Se puede sospechar hepatitis C aguda con signos y síntomas clínicos compatibles, y en por laboratorio elevación de enzimas hepáticas como alanino aminotrasferasa (ALT) > 10 veces de su valor normal, y si existe una fuente probable de transmisión, en algunos casos no hay marcador serológico en esta fase, el diagnóstico de hepatitis C aguda puede hacerse con certeza si los anti-VHC pueden ser documentados en ese momento. Alrededor del 50% de los pacientes con hepatitis C aguda tendrá anticuerpos positivos en el momento del diagnóstico. En todos los casos de hepatitis C aguda el RNA-VHC debe ser detectado

Diagnóstico de hepatitis C crónica

El diagnóstico de hepatitis C crónica se basa en la detección de anticuerpos para VHC y detección de RNA-VHC, y presencia de signos de hepatitis crónica como aminotransferasas elevadas o por histopatología, dado que en casos de infección reciente por VHC la eliminación espontánea del virus ocurre en 20-30 %, y este periodo está comprendido que ocurre en los primeros 4-6 meses post-infección por VHC, el diagnóstico de hepatitis C crónica puede hacerse después de este periodo.

Tabla 2.- Diagnóstico de hepatitis C aguda y crónica

- Anti- VHC es el examen de primera línea diagnóstica para infección por VHC (1A)
- En casos de sospecha de hepatitis C aguda o en pacientes inmunocomprometidos la detección de RNA-VHC debe ser parte de la evaluación inicial (1A)
- Si los anti-VHC son detectados el RNA-VHC debe ser determinado por un método molecular sensible (1A)
- Anti-VHC positivos, RNA-VHC negativo, debe repetirse el estudio 3 meses después para confirmar una infección recuperada.

Objetivos y Criterios de la Terapia de VHC

El objetivo del tratamiento es la disminución de las complicaciones hepáticas relacionadas a VHC y enfermedades extra-hepáticas, incluyendo necro-inflamación hepática, fibrosis, cirrosis, HCC y muerte.

El resultado final de la terapia antiviral, es la respuesta viral sostenida (SVR) definida como RNA-VHC indetectable 24 semanas después de haber terminado el tratamiento con un método sensible (límite inferior de detección <15 UL/ml), los estudios de seguimiento a largo plazo han demostrado que la SVR corresponde a curación definitiva de la infección en más del 99% de los casos. La evaluación a las 12 semanas con cuantificación de RNA-VHC a las 12 semanas una vez finalizado el tratamiento ha sido aceptado también lugares como EE.UU y Europa dado una concordancia con SVR a las 24 semanas 24 en el 99%.

Evaluación pre-tratamiento.

El estado clínico y de gravedad hepática debe ser evaluado antes del inicio de tratamiento.

Es necesario conocer el estado virológico basal, los cuales serán de gran utilidad en el seguimiento del tratamiento y valorar respuesta al mismo, también evaluar otras comorbilidades y factores que pudieran afectar la historia natural o progresión de enfermedad hepática, todos los pacientes deben ser investigados para otros virus hepatotropos particularmente VHA, VHB, VHD y VHE, evaluar el consumo de alcohol, y otras posibles comorbilidades como co-infección con VIH, alcoholismo, enfermedades genéticas y metabólicas (hemocromatosis, diabetes mellitus y obesidad)

Evaluación de fibrosis hepática

Actualmente se tienen métodos disponibles no invasivos para evaluar grado de fibrosis hepática que miden rigidez del hígado (LSM) teniendo en cuenta que hay factores que pueden afectar su funcionamiento como es la obesidad.

Para la evaluación de la etapa de fibrosis no es necesaria la biopsia hepática, en pacientes con cirrosis con evidencia clínica; tienen riesgo de hepatocarcinoma y la existencia de fibrosis significativa puede ser sugestiva con ALT elevada en forma persistente.

En torno a países de recursos limitados se sugiere que el índice de relación aminotransferasas y plaquetas (APRI) o FIB4 sean los métodos utilizados para la evaluación de la fibrosis en lugar de un estudio invasivo u otras no invasivos que no estén accesible por costos como la Elastografía y Fibrotest (recomendación condicionada).

El **Fibrotest**, es una prueba en suero que mide marcadores directos de fibrosis como la haptoglobina, pero es un estudio no accesible en muchos lugares.

El **FIB4**, solo ha sido evaluado para medir fibrosis significativa, (METAVIR \geq F2) mientras que APRI fue evaluada tanto para fibrosis y cirrosis,

La **Biopsia hepática**: sigue siendo el método de referencia, el riesgo de complicaciones es baja (1/4000 y 1/10000).

Los Paneles de biomarcadores bien establecidos de la fibrosis también pueden ser utilizados. El LSM y los biomarcadores bien la identificación de cirrosis pero son menos precisos en determinar grados de fibrosis.

La combinación de LSM, biomarcadores y análisis de sangre mejoran la precisión y reducen la necesidad de Biopsia hepática, en casos de que los resultados de biomarcadores sean contradictorios se debe evaluar la biopsia hepática por métodos mínimamente invasivos. Además que los resultados histopatológicos pueden ser necesarios en casos de etiologías mixtas (co infección con VHB, síndrome metabólico y autoinmunidad)

Fig 2: METAVIR: escala de medida de Biopsia hepática

METAVIR estado	F0	F1	F2	F3	F4
Definición	No fibrosis	Fibrosis portal sin septos	Fibrosis portal con septos	Numerosos septos sin cirrosis	Cirrosis

Fig 3: Formulas APRI y FIB4

$$APRI = \left[\frac{AST \text{ (IU/L)}}{AST_ULN \text{ (IU/L)}} \times 100 \right] / \text{platelet count (10}^9\text{/L)}$$

$$FIB4 = \text{age (yr)} \times AST \text{ (IU/L)} / \text{platelet count (10}^9\text{/L)} \times [ALT \text{ (IU/L)}]^{1/2}$$

Tabla 3: Estudios no invasivos para evaluar Fibrosis Hepática

ESTUDIO	COMPONENTES	REQUISITO	COSTO
APRI	AST, plaquetas	Biometría hemática y PFH séricas	+
FIB4	Edad, AST, ALT, plaquetas	Biometría hemática y PFH séricas	+
FIBROTEST	GGT Haptoglobina Bilirrubinas Apoproteína A1 α2-Macroglobulina	Estudios especiales	++
FIBROSCAN	Elastografía transitoria	Equipo especial	+++

Estudios de Imagen

En la actualidad las técnicas de ultrasonido para evaluar el grado de fibrosis y cirrosis a través de la rigidez del hígado por Elastografía transitoria es ampliamente evaluado y actualmente se realiza con Fibroscan (Echosens, Paris) pero por su alto costo del equipo, calibración del equipo y la necesidad de operadores capacitados limitan su uso.

Cuantificación de RNA-VHC.

Debe realizarse en todo paciente con VHC crónica, antes de valorar el inicio de tratamiento antiviral; esta Medición de RNA-VHC es un método sensible (límite inferior de < 15 UI/ml) y nos indica grado de replicación viral.

A medida que la terapia actual para pacientes con genotipo 1, incluye IP de primera generación los subtipos también son importantes, la subtipificación 1a y 1b es muy importante, proporciona información importante el relación a tasas de respuesta y barrera genética de resistencia a inhibidores de proteasas cuando se utilizan como componentes de la triple terapia en genotipos 1.

Ensayos clínicos demuestran que los subtipos 1^a pueden ser menos susceptibles a terapia que los subtipos 1b, con algunas combinaciones de fármacos DAA.

La determinación genética de IL28B puede proporcionar información útil en la toma de decisiones clínicas en pacientes con genotipo 1 y 4.

Un IL28B favorable (CC) identifica a los pacientes que tiene mas probabilidades de lograr una respuesta viral rápida (RVR) y que tiene una mayor posibilidad de cura con la terapia dual, en casos seleccionados puede ayuda al clínico a tomar decisión.

Contraindicaciones de terapia con INF-a y Ribavirina

El tratamiento de hepatitis C crónica que contiene INF-a y Ribavirina esta contraindicado en el siguiente grupo de pacientes; depresión no controlada, psicosis o epilepsia, mujeres embarazadas o mujeres con parejas que no acepten utilizar método anticonceptivo, enfermedades concomitantes graves, enfermedad hepática descompensada

Contraindicaciones de terapia con Boceprevir y Telaprevir.

Las mismas contraindicaciones ya mencionadas para INF-a y Ribavirina, en los pacientes con cirrosis compensada el tratamiento debe realizarse con mucho cuidado ya que la incidencia de efectos secundarios (hematológicos e infecciones graves) se incrementan significativamente con la triple terapia especialmente sin hay albumina < 3.5g/dl y plaquetas < de 100000 al inicio de la terapia

Tabla 4.- Evaluación en pacientes con VHC que son candidatos a tratamiento antiviral
<ul style="list-style-type: none"> • Establecer la relación VHC y el estado de enfermedad hepática (1A) • La contribución de enfermedades co-morbidas a la progresión de la enfermedad hepática debe ser evaluada e implementar medidas correctivas (1A) • La gravedad de la enfermedad hepática se debe avaluar antes de la terapia, la identificación de pacientes con cirrosis es de vital importancia ya que su pronostico y la probabilidad de respuesta a la terapia de alteran (1A) • El estado de cirrosis se puede evaluar inicialmente por métodos no invasivos, la biopsia hepática se reserva para casos que susciten dudas o que haya otros etiologías potenciales.(1B) • Debe realizarse la detección de RNA-VHC por método sensible (limite inferior de detección <15 UL/ml) (1A) • El genotipo de VHC debe ser evaluado antes del inicio de tratamiento y determinar la elección de la terapia, la dosis de Ribavirina y duración del tratamiento (1A) • La subtipificación 1a/1b debe ser importante a considerar triple terapia (2B) • La determinación de genotificación de IL28B no es un prerrequisito para el tratamiento de VHC (2B).

Indicaciones de tratamiento: quienes deben ser tratados

Todos los pacientes sin tratamiento previo con enfermedad hepática crónica compensada relacionada a VHC, que no tengan contraindicaciones de tratamiento. El tratamiento debe ser programado e iniciado en pacientes con grados de fibrosis avanzados en lugar de diferirlo (METAVIR F3 y F4), y en aquellos con manifestaciones extrahepáticas clínicamente significativas (crioglobulinemia, nefropatía por complejos inmunes relacionada a CHC). Para pacientes con ninguna o mínima fibrosis el tiempo de inicio es discutible, el tratamiento puede ser aplazado en espera de nuevas terapias disponible. La decisión de aplazar la terapia debe considerar las preferencias y prioridades del paciente, así como riesgo de progresión, presencia de comorbilidades y edad del paciente. Los pacientes que deciden aplazar la terapia deben de tener un seguimiento de forma regular y poder evaluar progresión.

Los pacientes infectados con genotipo 1 que no lograron erradicar el virus con terapias previas con INF-a Ribavirina (interferón no Pegilado) deben ser considerados para tratamiento con triple terapia basada en IP. En el contexto de triple terapias resultados con RVS de 29 a 88% teniendo en cuenta el tipo de falta de respuesta anterior y en el escenario de enfermedad hepática.

Los pacientes con genotipos no 1, que tienen falla a tratamiento con INFa deben ser considerados para tratamiento con PegINFa/RBV.

Tabla 5.- Recomendaciones: Candidatos para Inicio de Tratamiento
<ul style="list-style-type: none"> • Todos los pacientes naive sin tratamiento previo con enfermedad compensada por VHC debe ser considerados para tratamiento (1A) • El tratamiento no debe ser diferido en pacientes con estados avanzados d fibrosis (METAVIR F3 y F4) (1A) • En pacientes con enfermedad menos grave la indicación y el momento oportuno de la terapia puede ser individualizada (1B)

Tratamiento de primera línea de Hepatitis Crónica C: resultados de actuales terapias y predictores de respuesta.

El potencial papel de terapia dual (PegINF/RBV) en infección por genotipo 1

La terapia dual con PegINF/RBV puede ser apropiado para pacientes un grupo de pacientes naive al tratamiento, que tengan características basales predictores de alta probabilidad de RVS, RVR a PegINF/RBV. Se debe tener en cuenta ahorro en costo, menos efectos adverso, y algunos pacientes tendrán condiciones comorbidas que requerirán medicamentos ya conocidos con menos interacciones medicamentosas. En nuestro caso en particular, en México que pertenece a países de bajos y medianos recurso, nuestro sistemas de salud no contamos con acceso libre al tratamiento de hepatitis C crónica, porque no se cuenta con un presupuesto destinado al tratamiento hepatitis C crónica y aun la terapia dual con PegINF/RBV no esta disponible de forma libre en todo el país, solo ciertos centros de atención cuenta se con ella.

En los ensayos clínicos pivótales de PegINF/RBV, la RVS se consiguió en el 46 y 42% de los pacientes infectados con VHC genotipo 1 en tratamiento con PegINF 2a y PegINF 2b mas Ribavirina. El estudio IDEAL confirmo estos datos que comparo dos regímenes de tratamiento 41% de los pacientes logro una RVS con PegINF 2a (180 mg/semana) mas Ribavirina en función al peso (1.0 a 1.2 g/día) por 48 semanas, frente al 40% de RVS en el grupo PegINF2b (1.5 mg/k/semana) mas Ribavirina en función al peso (0.8 a 1.4 g/día) durante el mismo periodo (RVS sin diferencia significativa)

Además de aquellos pacientes que puedan tener una contraindicación para la terapia con IP el tratamiento dual con PegINF/RBV puede lograr altas tasas de RVS en pacientes seleccionados como pacientes con infección por VHC altamente sensible a INFalfa, un enfoque en reducción de costos, efectos adversos adicionales a la terapia con IP. Un análisis post hoc mostró que un subgrupo de VHC genotipo IL28B favorable la terapia dual obtuvo tasas de RVS similares a la terapia triple con BOC, esto también Aplico para pacientes que alcanzaron una RVR durante la fase de inducción de PegINF/RBV.

TVR también se puede utilizar con un periodo inicial de 4 semanas con la terapia dual posiblemente para los que tiene un genotipo favorable IL28B.

Bajo esta situación el logro de RVR podría justificar la continuación de tratamiento dual con PegINF/RBV sin la adición de IP como TVR.

En esta categoría de pacientes con alta sensibilidad al INFalfa la principal ventaja de la terapia triple es la posibilidad de acortar la duración total del tratamiento a 24 semanas con régimen con TVR y 28 semanas con BOC.

Con la terapia dual de PegINF/RBV el tratamiento solo debe ser abreviado si el nivel basal de RNA-VHC es < de 400 000IU/ml y se consigue RVV.

El tratamiento de 1ª línea en el Servicio de Infectología se iniciará con PegIFN / RBV, con el seguimiento ya señalado de acuerdo a los tiempos esquematizados en el algoritmo fig 5, previo firma de consentimiento informado (anexo) y de acuerdo a las guías de tratamiento del seguro popular.

Actualmente existe un tratamiento libre de interferón pegilado que es a base de inhibidores de proteasas e inhibidores de polimerasa, pero no está disponible en México.

Tabla 6: Recomendaciones: tratamientos de primera línea en pacientes Naive Genotipo 1 en el Hospital General de México

- La combinación de PegIFN / RBV es la terapia estándar aprobada para la hepatitis C crónica genotipo 1 (A1).
- Ambas moléculas de IFN- α Pegilado 2a (180 mg/semana) y de IFN-pegilado 2b (1,5 mg/kg/ semana), pueden ser usado en la terapia doble o triple (1B).
- La duración de la terapia es de 48 semanas
- El tratamiento puede ser interrumpido si no hay una respuesta virológica a las 12 semanas
- La Ribavirina debe darse en dosis basada al peso 15 mg/kg en terapia dual (2B)

Tabla 7: Recomendaciones: tratamientos de primera línea en pacientes Naive Genotipo 2,3,4,5 y 6

- La combinación de Peg/IFN- α y Ribavirina es la norma aprobada de la atención para la hepatitis C crónica genotipo 2, 3, 4, 5, y 6 (1A)
- La duración del tratamiento completo es de 24 semanas
- La ribavirina se debe dar en una dosis basada en el peso de 15 mg/kg para los genotipos 4, 5, y 6 y en una dosis plana de 800 mg / día para los genotipos 2 y 3 (2A)
- Los pacientes con genotipos 2 y 3 y factores basales que sugieran bajos respondedores deben recibir Ribavirina basada en peso a 15/mg/k/día. (2C)

Monitoreo de la eficacia del tratamiento.

El seguimiento de la eficacia del tratamiento se basa en mediciones repetidas de RNA-VHC, se debe utilizar un ensayo sensible (limite inferior de detección <15 UL/ml) de preferencia con el mismo laboratorio, para medir en RNA-VHC en diferentes puntos de tiempos con el fin de asegurar consistencia en los resultados.

Con la finalidad de supervisar la eficacia del tratamiento y orientar las decisiones sobre a duración del tratamiento, las mediciones del ARN-VHC deben realizarse en puntos específicos de tiempo, las mediciones de realizaran siempre y cuando los resultados influirá sobre el tratamiento programado, es decir si el resultado será determinar si el tratamiento debe ser concluido, que el tratamiento debe ser abreviado(terapia de respuesta guiada) o que el tratamiento ha sido exitoso (final del tratamiento y evaluación de RVS después del tratamiento).

En doble terapia los niveles de RNA-VHC se deben medir en basal, semana 4, 12 y 24 al final del tratamiento y 12 y 24 semanas después de finalizar el tratamiento con el fin de evaluar RVS.

Fig: 4. Algoritmo de pruebas de laboratorio para la identificación de **infección por VHC Aguda y Crónica**

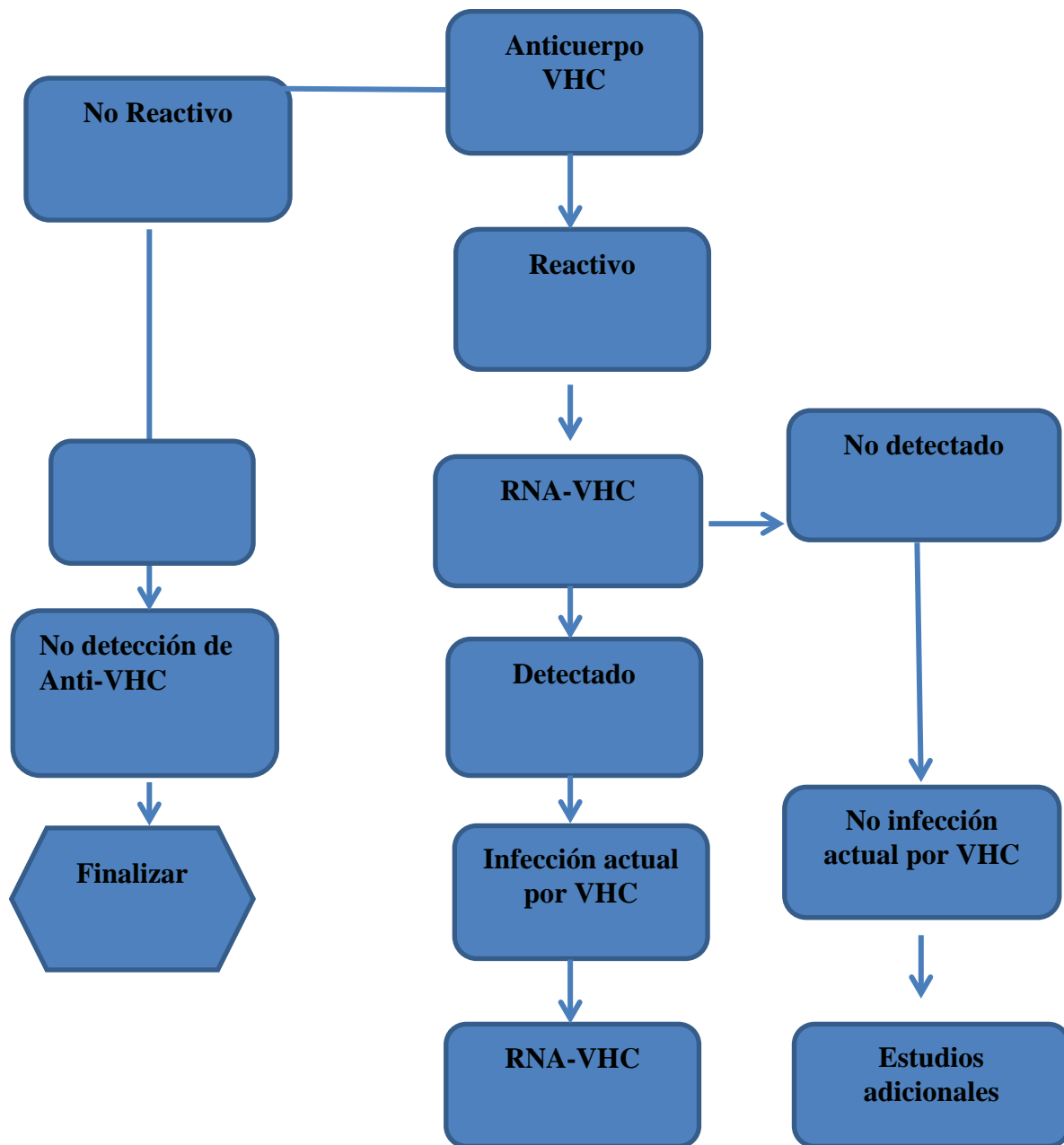


Fig 5: Tratamiento hepatitis C crónica genotipo 1 con PegINF/RBV (Clínica Hepatitis HGM)

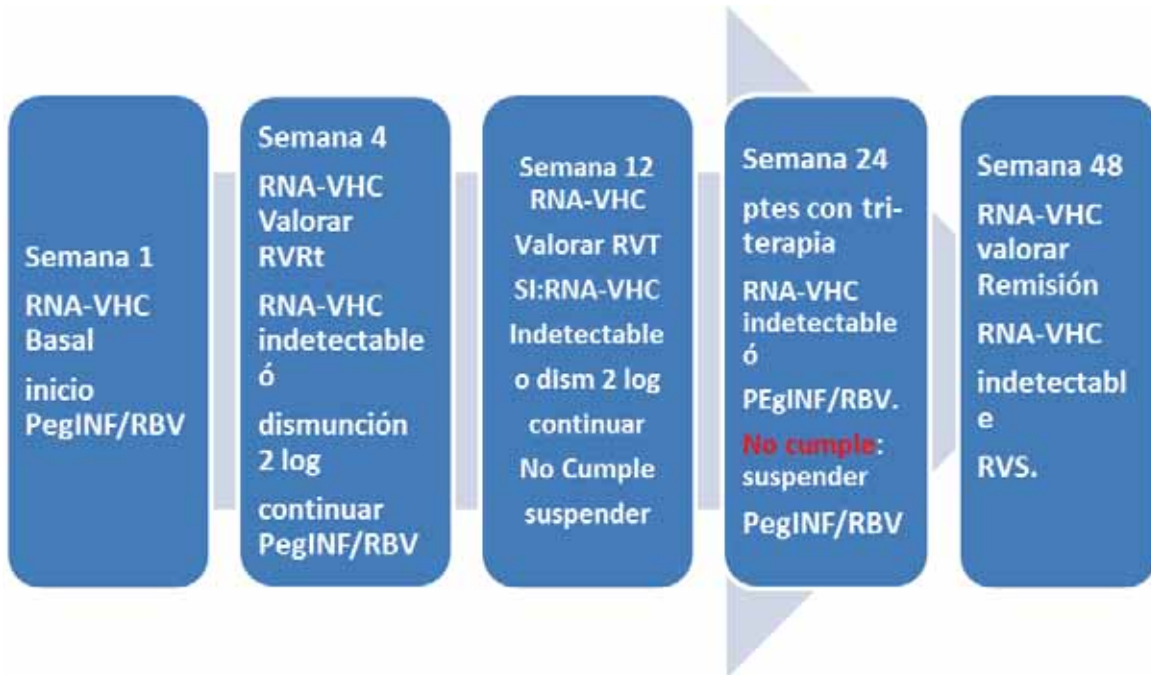
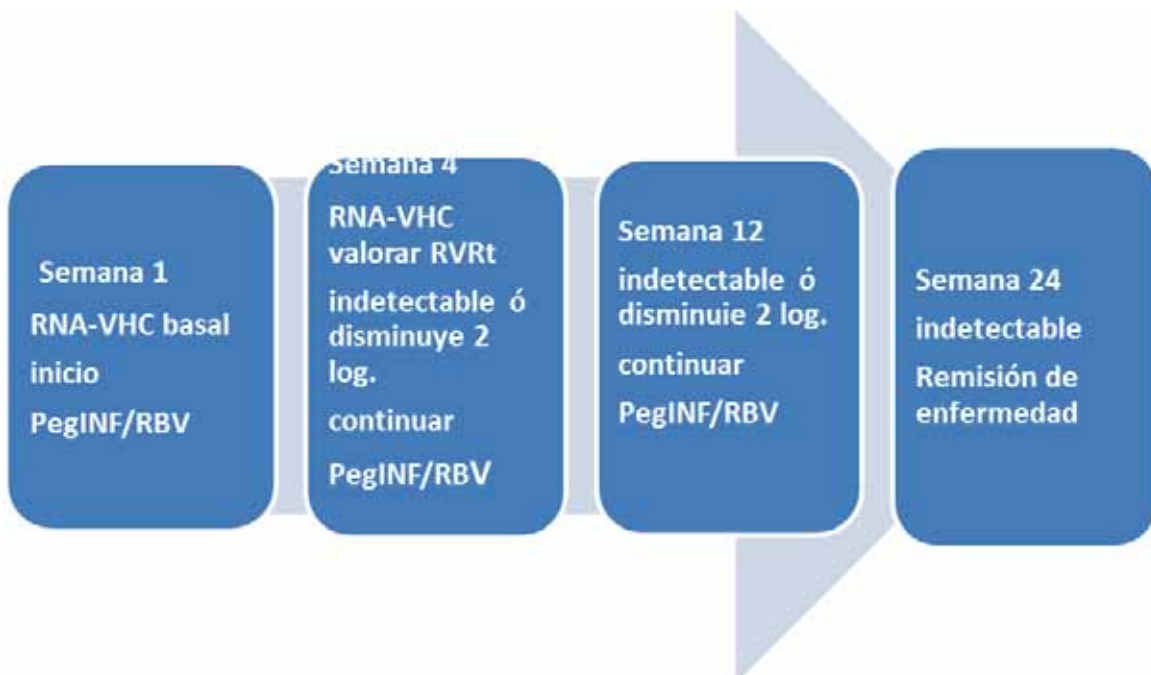


Fig 6: Tratamiento hepatitis C crónica genotipo 2 con PegINF/RB



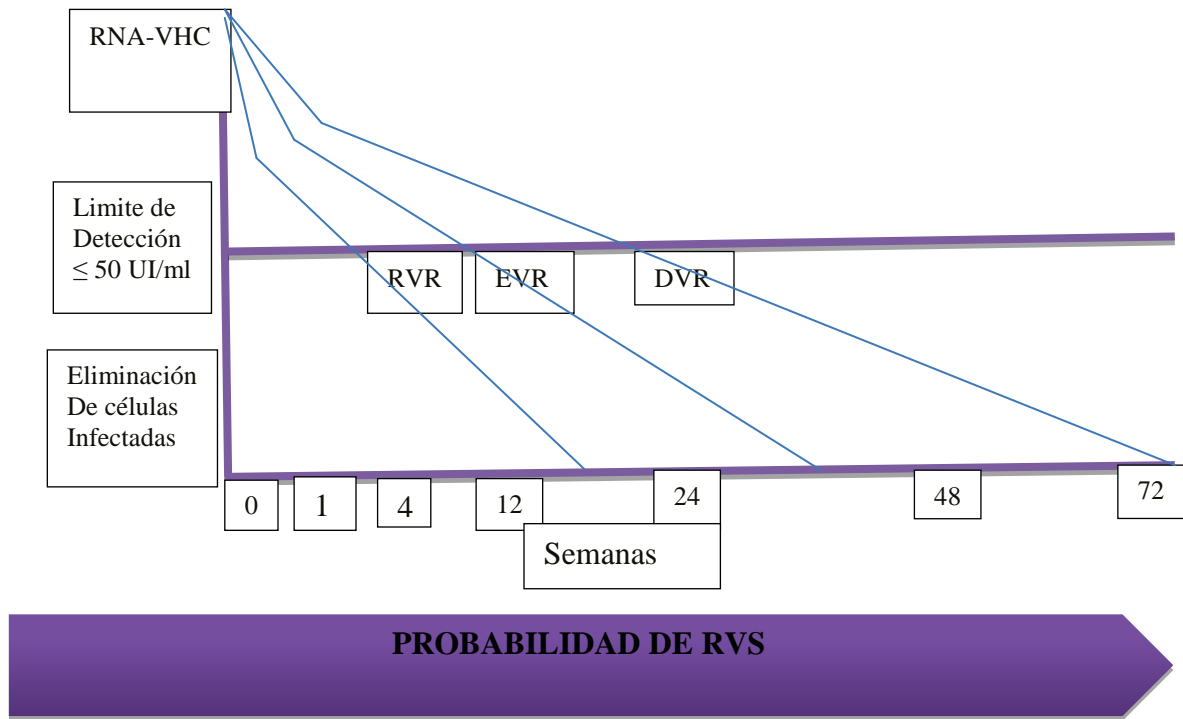
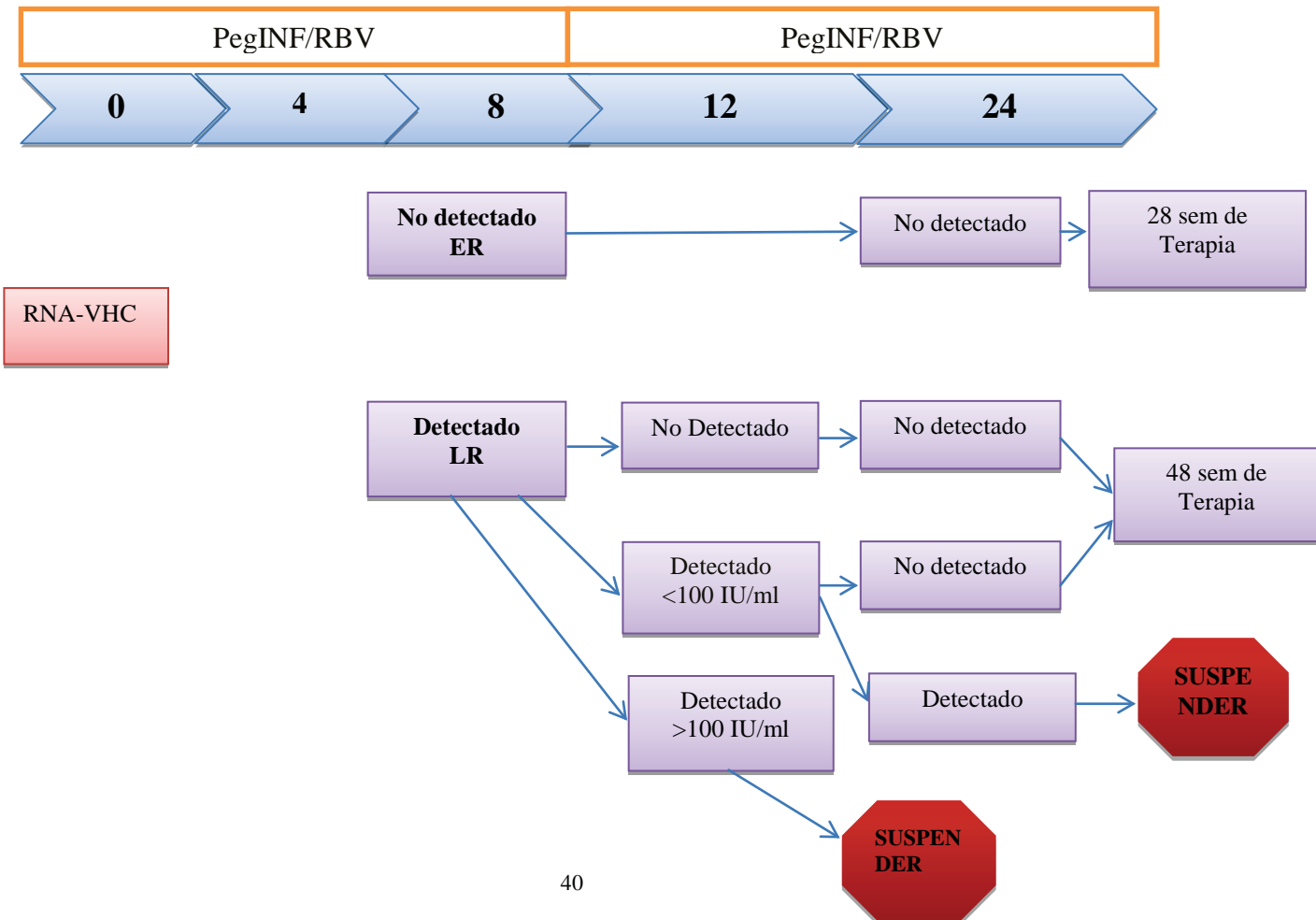


FIG 8. Probabilidad de RVS de acuerdo a la respuesta viral en la 1ra semana de terapia dual guiada con PegINF/RBV

Tabla 7: DOSIS DE INTERFERON PEGILADO Y RIBAVIRINA

Peginterferon alfa 2a (Pegasys)	180 µg 1 vez por semana
Ribavirina	<75 kilos 1000 mg/día >75 kilos 1500 mg/día
Peginterferon alfa 2b (Pegtron)	1.5 µg/kg 1 vez por semana
Ribavirina	< 65 kilos 800 mg/día 66-80 kilos 1000 mg/día 81-105 kilos 1200 mg/día >105 kilos 1400 mg/día





CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PACIENTES QUE RECIBIRÁN TRATAMIENTO FARMACOLOGICO PARA LA INFECCIÓN CRÓNICA POR VIRUS DE LA HEPATITIS C, SIN TRATAMIENTO ANTIVIRAL PREVIO

La hepatitis C es una enfermedad causada por el virus de hepatitis C (VHC) y es actualmente la principal causa de enfermedad hepática crónica en México y el mundo. Posterior a la infección por este virus el 55-85% de las personas progresan a una fase de infección crónica y ésta condición puede desencadenar en termino de 20-30 años en enfermedad hepática crónica, cirrosis hepática y cáncer hepático.

Existen 6 genotipos del VHC, y en México el 70-80% de los casos de infección por VHC son genotipo 1, y 20-30% son genotipo 2 y 3.

El tratamiento disponible para esta enfermedad es a base de **Interferón alfa pegilado (2 a ó 2b) mas Ribavirina**, la respuesta al tratamiento dependerá en gran parte del genotipo, estableciéndose para genotipo 1 una respuesta viral de 40-50% y para genotipo 2 y 3 70-80% respuesta viral, y que se le proporcionará en forma gratuita

Si usted tiene diagnóstico positivo de infección crónica por Virus de la Hepatitis C y cumple con los criterios establecidos dentro del programa de tratamiento gratuito de la Hepatitis C por el seguro popular será candidato a recibir dicho tratamiento.

Se considera diagnóstico positivo para Hepatitis C

- Una prueba de anticuerpos positiva para virus de hepatitis C (ELISA, EIA)
- Una prueba confirmatoria positiva para virus de hepatitis C (RIBA)
- RNA VHC Cuantitativa (carga viral) y genotipo del virus de hepatitis C

Otros estudios complementarios que también se realizaran son los siguientes (serán cubiertos por el paciente),

Estudios de funcionamiento hepático

Estudios de imagen para establecer grado de fibrosis

Estudios para descartar otras coinfecciones como VIH, VHB

Antes de decidir el inicio de tratamiento su médico tratante deberá explicarle en que consiste el tratamiento, efectos adversos y la respuesta que se espera después del tratamiento

Si usted acepta recibir el tratamiento, firmará una carta de consentimiento informado, acompañado de dos testigos o en su caso su tutor, con domicilios de cada uno de los firmantes e identificación oficial (IFE, Pasaporte o acta de nacimiento así como constancia de domicilio no mayor de 3 meses.

Si usted acepta recibir el tratamiento, este será gratuito, así como los estudios de control antes mencionados

Comprometiéndose a cumplir el tratamiento acordado con su médico y cumplir con sus citas preestablecidas, cualquier falta en algunos de estos puntos, anulara su participación en Programa de Tratamiento Gratuito para infección crónica de Virus de Hepatitis C.

Efectos adversos:

Todos los pacientes tratados con interferón y Ribavirina pueden presentar reacciones secundarias en un 10-14% es necesario suspender el tratamiento, los mas comunes es fatiga, cefalea, fiebre, escalofríos, 20-30% presentan alteraciones psiquiátricas (depresión, irritabilidad e insomnio)

Trombocitopenia (disminución en numero de plaquetas), leucopenia (disminución en número de células de defensa) ocurre en 18-20%, anemia se presenta 6-8 sem de tratamiento en 30%.

Se tomaran estudios basales y de control a la semana 4-6 para la detección de cualquiera de estas complicaciones y correcciones de las mismas.

Si usted decide participar:

A usted se le tomara una muestra de sangre antes de iniciar el tratamiento para determinar la cantidad de virus que tiene en la sangre (carga viral) y para saber el tipo de virus (genotipo) que usted tiene, esto es importante ya que de acuerdo a estos resultados será el tiempo que usted reciba el tratamiento.

A pacientes con genotipo 1 se iniciara la terapia combinada (peginterferon alfa + Ribavirina) a las dosis abajo mencionada y se realizara:

1.- un primer control de la CV al completar de 4 semanas de tratamiento, este resultado tiene como finalidad que los médicos sepamos cual será la probable respuesta al tratamiento..

2.- un segundo control de la CV al completar la semana 12 de tratamiento, este resultado determinara si usted continua o suspende el tratamiento, si la CV es indetectable o disminuyo > de 2 logaritmos usted continuara el tratamiento hasta la semana 48, en caso de que su CV no haya disminuido 2 logaritmos usted deberá suspender el tratamiento y su medico le explicara el siguiente paso a pacientes que no responden al primer esquema de tratamiento

GENOTIPO 1:

El tratamiento antiviral con Peginterferon + Ribavirina debe ser planeado a 48 semanas.

Dosis de Peginterferon alfa y Ribavirina en el tratamiento de hepatitis C genotipo 1

Peginterferon alfa 2a (Pegasys)	180 µg 1 vez por semana
Ribavirina	<75 kilos 1000 mg/día >75 kilos 1500 mg/día
Peginterferon alfa 2b (Pegtron)	1.5 µg/kg 1 vez por semana
Ribavirina	< 65 kilos 800 mg/día 66-80 kilos 1000 mg/día 81-105 kilos 1200 mg/día >105 kilos 1400 mg/día

RNA-VHC basal Peginterferon alfa + Ribavirina Semana 1	Sem 4: 1er control RNA-VHC indetectable ó disminución 2 log Continuar tratamiento	Sem 12: RNA- VHC. 2º control, continuar si CV indetectable ó < 2 log	Sem 48: CV indetectable REMISION
---	--	--	---

GENOTIPO 2: Tratamiento planeado a 24 semanas

Dosis es igual que para genotipo 1.

Si usted tiene un genotipo viral 2, el seguimiento será de la siguiente manera:

- 1.- un primer control de la CV al completar de 4 semanas de tratamiento, este resultado tiene como finalidad que los médicos sepamos cual será la probable respuesta al tratamiento.
- 2.- un segundo control de la CV al completar la semana 24 de tratamiento, que corresponde a la semana final de su tratamiento
- 3.- un tercer control de CV se realizara a la semana 48 o 24 semanas después de haberse aplicado la ultima dosis de medicación con la finalidad de valorar si continua sin virus en su sangre o presenta una recaída.

RNA-VHC basal Peginterferon alfa + Ribavirina Semana1	Sem 4: 1er control RNA-VHC indetectable ó disminución 2 log Continuar con terapia	Sem 24: RNA-VHC 3er control CV indetectable REMISION
--	--	---

Nombre y Firma del Paciente

Dirección

Nombre, firma y cedula profesional de Médico Tratante

Nombre y firma de Testigo

Dirección

Nombre y firma de Testigo

Dirección

Fecha



REGISTRO DE DOSIS ADMINISTRADAS DE TRATAMIENTO DE HEPATITIS C CRÓNICA
 GENOTIPO 1 Ó GENOTIPO 2-3 QUE RECIBEN TRATAMIENTO COMBINADO DE
 PEGINTERFERON ALFA/ 2a -2b + RIBAVIRINA.

FECHA	No. SEM	RNA-VHC	ALT	AST	BILIRRUBINAS	HB/HTO	PQTAS	LEUCOS	COMENTARIO

BIBLIOGRAFÍA.

- 1.- EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatitis C virus infection. *J of Hepatol* 2014;60:392-420.
- 2.- Guidelines for the Screening Care and Treatment of persons with Hepatitis C Infection. World Health Organization. April 2014.
- 3.- Recommendations for Testing, Managins, and Treating Hepatitis C. IDSA Marc 2014
- 4.- Guía de Practica Clínica, Diagnóstico y Tratamiento de Hepatitis C. México: Secretaria de Salud 2009.
- 5.- Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok ASF. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop [Review]. *Hepatol* 2007;45:1056–75 6.-
- 6.- Leung N, Peng C-Y, Han H-W, et al. Early hepatitis B virus DNA reduction in hepatitis B e antigen-positive patients with chronic hepatitis B: a randomized international study of entecavir versus adefovir. *Hepatol* 2009;49:72–9.