

EDITORIAL

INTERFERÓN EN EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS CRÓNICA VIRAL

La hepatitis crónica de origen viral constituye un importante problema de salud. A pesar de su curso clínico generalmente indolente puede progresar a enfermedades hepáticas graves como la cirrosis y el hepatocarcinoma. Aproximadamente, el 10 % de las hepatitis agudas por virus B se cronifican, entre el 20 y el 30 % evolucionan hacia la cirrosis y en ocasiones, al hepatocarcinoma, que es 223 veces más frecuente en quienes padecen del virus de la hepatitis B (VHB) que en la población general. Cuando la infección ocurre en el período perinatal, el 90 % de los recién nacidos desarrolla una hepatitis crónica. En el caso de las hepatitis agudas por virus C, hasta el 80 % puede evolucionar a la cronicidad, y de ellas no menos del 20 % llega a la cirrosis hepática; se sabe también el poder oncógeno de este virus, y que es uno de los principales agentes etiológicos del carcinoma hepatocelular. Los pacientes que no se tratan serán fuente de infección y favorecerán la diseminación.

Se sabe que el 5 % de la población mundial (3 000 000 de personas) está crónicamente infectada por el VHB, y la Organización Mundial de la Salud la considera la novena causa de muerte en todo el mundo. Los datos epidemiológicos antes señalados y la evolución de esta enfermedad, son lo suficientemente dramáticos para que no exista discusión en la necesidad de tratar la hepatitis crónica viral.

Desde el primer reporte en la década de los 70 del uso de interferón (IFN) en la hepatitis crónica B y, posteriormente, en 1986, cuando Hoofnagle realiza el primer ensayo clínico utilizando este antiviral en la hepatitis crónica NoA NoB, se conoce que el IFN es el único fármaco que ha demostrado cierta eficacia en la detención de la actividad replicativa vírica y consiguientemente, de la progresión clínica e histológica de la hepatitis crónica.

Los interferones son una familia de proteínas que el organismo produce como mecanismo defensivo de primera línea frente a la infección vírica. Sólo el IFN alfa, tanto el natural (linfoblastoide) como el recombinante, ha mostrado eficacia terapéutica frente a los virus B y C de la hepatitis. De sus propiedades antiviral, inmunomoduladora, antifibrogénica y antiproliferativa, las 3 primeras desempeñan una función importante en el tratamiento de la hepatitis crónica viral. En líneas generales, se considera que el efecto predominante del IFN en la hepatitis crónica B es inmunomodulador, mientras que en la hepatitis crónica C es fundamentalmente, antiviral.

El objetivo ideal del tratamiento de la infección crónica por el VHB es su erradicación, lo cual implica, no sólo la eliminación de los marcadores de replicación viral (HBeAg, DNA-VHB), sino también del antígeno de superficie (HBsAg); aunque el primer escalón que se pretende alcanzar en toda estrategia de tratamiento es frenar la replicación vírica.

El tratamiento de la hepatitis crónica B se recomienda sólo en enfermos con presencia sérica de HBeAg, DNA-VHB, elevación mantenida de las aminotransferasas y con criterio histológico de hepatitis crónica. La pauta de tratamiento es de 5 ó 6 000 000 de unidades (MU) 3 veces a la semana durante 4 a 6 meses. La proporción de pacientes respondedores (negativización del DNA-VHB, seroconversión de HBeAg a anti-Hbe y normalización de las transaminasas) con esta pauta es del 30 al 40 %, mientras que esto ocurre sólo en el 7 al 10 % de los grupos controles. La pérdida de la replicación viral se mantiene en la mayoría de los casos, aunque en aproximadamente el 10 % se observan reactivaciones en el curso del primer año de haber finalizado el tratamiento. La respuesta completa, con eliminación del HBsAg, y aparición posterior de anti HBs, se observa en el 6 al 10 % de los pacientes, lo que puede considerarse curación de la infección.

Se conoce que existen factores predictivos de respuesta en el tratamiento con IFN de la hepatitis crónica B. Los pacientes que presentan niveles elevados de transaminasas, signos de enfermedad hepática activa (inflamación y necrosis) en la biopsia y niveles séricos bajos de DNA-VHB responden más frecuentemente que el resto, quizás porque estos hechos reflejan mayor grado de respuesta inmune frente al VHB. Las mujeres parecen responder algo mejor que los varones y los individuos que adquieren la infección en la edad adulta responden mucho mejor que quienes la adquirieron en el nacimiento. En algunas series, los heterosexuales presentan un índice de respuesta más elevado que los varones homosexuales.

Cuando se va a analizar el tratamiento de la hepatitis crónica B es necesario tener en cuenta grupos especiales de enfermos. Los pacientes que están infectados por el virus mutante de la región pre-core del genoma responden al IFN con normalización de los niveles de transaminasas y negativación del ADN-VHB con una frecuencia algo superior (50-70 %) que los pacientes con hepatitis crónica por virus «salvaje», pero el índice de recaída es mucho más elevado (80-90 %), por ello se ha sugerido utilizar pautas más prolongadas, por ejemplo, 12 meses. Los pacientes inmunosuprimidos, tal como ocurre en los enfermos con insuficiencia renal crónica sometidos a hemodiálisis, con trasplantes de riñón, corazón e hígado que frecuentemente tienen una infección crónica por el VHB constituyen también grupos especiales. Los enfermos renales crónicos con infección por el VHB pueden ser tratados mientras se encuentren en programas de hemodiálisis, antes de realizar el trasplante renal, el uso del IFN después conlleva, en una parte importante de ellos, al deterioro de la función renal y pérdida del injerto. Los pacientes que simultáneamente están infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana no responden de la misma manera que los no infectados con dicho virus.

El tratamiento de la hepatitis crónica C pretende erradicar la infección viral, que comportaría la desaparición de la actividad necroinflamatoria y prevendría la progresión de las lesiones. Aunque sus objetivos teóricos están bien definidos, el tratamiento de la hepatitis crónica C presenta en estos momentos numerosos problemas, en gran parte, porque no existe ningún fármaco altamente eficaz y cuyo empleo no esté exento de inconvenientes. Aunque se han ensayado diversos fármacos con actividad antiviral, solo el IFN alfa ha mostrado alguna utilidad y es el único tratamiento autorizado actualmente en los países que se han pronunciado al respecto.

La acción del IFN en la hepatitis crónica C está condicionada por factores que dependen del huésped, del virus y del propio IFN. Entre los factores relacionados con el huésped, el más importante es el grado de actividad inflamatoria y sobre todo la cantidad de fibrosis, mientras más fibrosis menos respuesta; está demostrado que la cirrosis es el factor predictivo más importante de mala respuesta al IFN. El tiempo de duración de la infección es otro factor predictivo importante, las mejores respuestas se obtienen en enfermos con menos de 24 meses de haber adquirido la enfermedad. La sobrecarga hepática de hierro y la colestasis

son los otros factores relacionados con el huésped que influyen en la respuesta. Los pacientes infectados con el genotipo viral 1b responden mal al IFN al compararlos con los genotipos 2 y 3, así ocurre con los altos niveles de viremia. Con respecto a los factores relacionados con el fármaco, ya se señaló que el IFN alfa es el único que ha demostrado una acción beneficiosa. Se ha investigado mucho con respecto a la dosis y el tiempo de duración del tratamiento y se ha podido duplicar la tasa de respuesta sostenida, del 14 al 29 %, también el período de duración del tratamiento, de 6 a 12 meses, con una dosis mantenida de 3 000 000 de unidades 3 veces por semana. De ahí que se ha llegado a la conclusión que un esquema de 3 MU 3 veces por semana durante 12 meses parece ser la opción más apropiada. En pacientes que no han respondido a las 12 sem de tratamiento, el escalar dosis puede significar que algunos lleguen a responder con dosis superiores.

Teniendo en cuenta la existencia de estos factores que condicionan la respuesta al IFN (factores predictivos), pero que no deben ser considerados en modo alguno criterios absolutos de respuesta; la decisión de tratar o no a un paciente concreto es a menudo difícil y no debe tomarse sin valorar cuidadosamente las probabilidades de que el paciente responda al tratamiento en relación con estos factores predictivos de respuesta, los efectos secundarios de la droga y las repercusiones que a corto, mediano y largo plazo puede tener la enfermedad si se deja a su evolución espontánea.

En la actualidad se ensayan combinaciones terapéuticas para lograr mejorar las tasas de respuesta. En la hepatitis crónica C se ha utilizado la asociación de IFN con ribavirina, sobre todo en enfermos que no respondieron al tratamiento con IFN solo, así como otras asociaciones de fármacos, por ejemplo, el ácido ursodesoxicólico, colchicina, etc.; pero siempre el IFN debe estar presente en la combinación que se utilice, salvo en situaciones especiales en que éste no deba ser administrado. También se ha evaluado la respuesta biológica combinando la timosina alfa 1 con IFN. Sin embargo, se necesitan más estudios para confirmar los resultados de estas asociaciones terapéuticas. En la hepatitis crónica B se ensayan antivirales como son el famciclovir y lamiduvina, entre otros; pero aún es demasiado precoz expresar recomendaciones en la utilización de estas drogas.

Dr. Enrique Arús Soler