

Tfno: 626 90 22 04

E-Mail: ANDAHC@YAHOO.ES

WWW.ANDAHC.COM

El día 29 de Noviembre del 2007 en el Colegio de Enfermería de Madrid tuvo lugar la VIII Conferencia nuestra asociación donde se expuso los últimos avances sobre tratamientos que vieron la luz en el último congreso Mundial de Hepatólogos impartido en EEUU. Nuestra conferencia fue impartida por el presidente de la Fundación de Estudios de Hepatitis Virales.

Contenido de la Conferencia:

AVANCES EN EL CONOCIMIENTO DE LAS HEPATITIS B Y C

HEPATITIS B

El virus B de la hepatitis (VBH) está compuesto de ADN y es altamente infeccioso. En una persona infectada crónicamente por el virus B se producen cien mil millones de partículas víricas diarias. El VBH es aproximadamente cien mil veces más infeccioso que el del SIDA y esto explica que existan 370 millones de personas infectadas por VBH en el mundo.

La infección crónica por virus B presenta dos fases: En los primeros años de la enfermedad, el VBH está muy activo y se detecta el antígeno "e" de la hepatitis junto con una alta carga viral (fase de alta replicación) y la enfermedad hepática es generalmente agresiva. Posteriormente, de forma espontánea o por el tratamiento, desaparece el antígeno "e", se detecta el anticuerpo anti-HBe con disminución de la carga viral (fase de baja replicación) y la enfermedad hepática es generalmente menos agresiva.

Los pacientes infectados crónicamente con VBH en cualquiera de las dos fases de replicación, no tienen síntomas y pueden presentarse varias situaciones:

- 1) Portador sano de virus B.
- 2) Hepatitis crónica B
- 3) Cirrosis hepática.

El portador de virus B tiene los análisis de hígado normales pero, a pesar de esto, un 20% de ellos pueden tener una enfermedad de hígado agresiva y por lo tanto deben someterse a revisiones periódicas indefinidamente porque, eventualmente, puede ser imprescindible tratarlos. La hepatitis crónica B y la cirrosis suelen ser asintomáticas, aunque a veces se puede notar cansancio, retención de líquido abdominal, hemorragias, etc. y necesitan tratamiento.

TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS B

Tfno: 626 90 22 04

E-Mail: ANDAAHC@YAHOO.ES

WWW.ANDAAHC.COM

En los últimos años se han desarrollado nuevos fármacos eficaces en el tratamiento de la hepatitis B. Así, el interferón alfa pegilado (Peg-IFN α) se caracteriza por tener una liberación lenta y el efecto de una inyección subcutánea permanece 7 días, mejorando la eficacia en relación con el interferón alfa convencional.

El Peg-IFN α administrado durante 6-12 meses a pacientes con hepatitis crónica B (con alto nivel de replicación) elimina el antígeno "e" (en un 32% de los casos) con desaparición del ADN-VBH en sangre (25%) y mejora la enfermedad hepática (38%).

Por otra parte, en la hepatitis crónica por virus B con bajo nivel de replicación (anti-HBe), el Peg-IFN α administrado durante 12 meses consigue el aclaramiento del ADN-VBH (63%) y mejoría de la enfermedad hepática (48%) demostrada mediante biopsia.

Sin embargo, existen contraindicaciones para su administración (bajo número de plaquetas, enfermedades autoinmunes...). Además, el Peg-IFN α puede producir efectos secundarios (cansancio, fiebre, dolores articulares, adelgazamiento, alteraciones psicológicas) que a veces, provocan la interrupción de su administración.

Más recientemente se han incorporado nuevos fármacos en el tratamiento de la hepatitis B denominados análogos de nucleósidos. Estos fármacos actúan inhibiendo la DNA polimerasa del virus B (enzima que multiplica el virus). El primero en comercializarse y que actualmente se sigue utilizando es la Lamivudina. Este fármaco se administra por vía oral (100 mg/día) y consigue en la hepatitis crónica B con alto nivel de replicación, la desaparición del antígeno "e" (18%), la negativización de ADN-VBH (44%) y mejoría de la enfermedad hepática (56%). La tolerancia a la Lamivudina es excelente y no produce efectos secundarios. En pacientes con hepatitis crónica B y bajo nivel de replicación (anti-HBe) la Lamivudina consigue negativizar el VBH-DNA en el 50% de los casos con mejoría de la enfermedad del hígado en el 60%. La duración del tratamiento con Lamivudina puede ser de 5 años o más. Sin embargo, un problema importante con la Lamivudina es la aparición de mutantes del virus B resistentes al fármaco, lo que produce la reactivación y empeoramiento de la enfermedad. Así, la Lamivudina induce la aparición de mutantes resistentes de virus B en un 25% de pacientes al primer año; 38% al segundo año; 50% al tercer año; 67% al cuarto año y 65% al quinto año. Por lo tanto, la Lamivudina se está dejando de utilizar. Otro fármaco empleado en el tratamiento de la hepatitis B es el Adefovir, que es un análogo de nucleósido con una eficacia y tolerancia similar a la Lamivudina pero que induce un menor desarrollo de mutantes resistentes (29% a los 5 años). Sin embargo desde hace 6 meses se ha comercializado en España otro fármaco para el tratamiento de la hepatitis B: el Entecavir. Este fármaco es similar al Adefovir y a la Lamivudina pero presenta la gran ventaja de

Tfno: 626 90 22 04

E-Mail: ANDAHC@YAHOO.ES

WWW.ANDAHC.COM

apenas provocar la aparición de mutantes resistentes (1% a los 4 años de tratamiento). Por tanto, en la hepatitis crónica B el tratamiento de elección actualmente si se utilizan análogos de nucleósidos es el Entecavir. También se están haciendo estudios con otro medicamento: el Tenofovir. En los ensayos clínicos se ha demostrado que el Tenofovir es más eficaz que el Adefovir y no aparecen resistencias. Se estima que el Tenofovir esté aprobado para el tratamiento de la hepatitis B aproximadamente en 1 año.

HEPATITIS C

El virus C de la hepatitis (VCH) tiene un genoma ARN de 3.200 bases y produce infección crónica. En una persona infectada crónicamente por el virus C se producen 1 billón de partículas de virus al día. El VCH es aproximadamente 1.000 veces más infeccioso que el virus del SIDA. Existen 170 millones de personas infectadas por VCH en el mundo y alrededor de un millón en España, aunque se cree que hay muchos pacientes sin diagnosticar puesto que en el 90% de los casos no hay síntomas. La infección crónica por VCH puede producir en los pacientes diferentes situaciones clínicas. Así, un 10% de los pacientes con VCH son portadores asintomáticos, es decir, tienen los análisis de hígado normales (valores normales de transaminasas). Sin embargo, un 20% de estos portadores asintomáticos a pesar de tener una analítica normal presentan inflamación y destrucción del hígado y por lo tanto hay que tratarlos. Los otros portadores asintomáticos deben ser sometidos a revisiones periódicas puesto que la infección se puede reactivar y provocar una enfermedad de hígado agresiva.

El resto de los pacientes tienen una hepatitis crónica (análisis de hígado alterados) con diversos estadios y deben ser sometidos a tratamiento puesto que un 20% de ellos pueden desarrollar cirrosis hepática en un período de 20 años y entre un 1-5% cáncer de hígado.

Existen distintos tipos de virus C: 6 genotipos y 36 subtipos y según sea el genotipo que infecta la duración del tratamiento varía.

El tratamiento actual de la hepatitis C consiste en la administración de interferón alfa pegilado (Peg-IFN α) y ribavirina. El Peg-IFN α se administra por vía subcutánea, una vez por semana y la ribavirina por vía oral, ajustándose la dosis según el peso del paciente. El tratamiento de Peg-IFN α y ribavirina dura de 6 meses (genotipos 2-3) a 12 meses (genotipos 1,4,5 y 6). La terapia produce efectos secundarios importantes, sobre todo en las dos primeras semanas (síntomas parecidos a los de la gripe, fiebre alta, cansancio, malestar general). Posteriormente, los efectos secundarios se atenúan, aunque puede aparecer pérdida de apetito, adelgazamiento, alteraciones psicológicas, etc. Aproximadamente, el 50% de las hepatitis crónicas C mejora sustancialmente con el tratamiento, disminuyendo la inflamación y destrucción en el hígado. Sin embargo, en estudios recientes

Tfno: 626 90 22 04

E-Mail: ANDAHC@YAHOO.ES

WWW.ANDAHC.COM

se ha demostrado que sólo en el 5% de las hepatitis C tratadas con éxito, se elimina completamente el VCH del hígado y por lo tanto, se recomienda un seguimiento indefinido incluso de los pacientes que tuvieron respuesta favorable puesto que existe algún riesgo de reactivación de la enfermedad a lo largo del tiempo. El tratamiento con Peg-IFN α y ribavirina puede producir anemia (disminución de glóbulos rojos), leucopenia (disminución de leucocitos), y plaquetopenia (disminución de plaquetas), lo que conduce con frecuencia a la interrupción del tratamiento, o que no se pueda administrar a una proporción de pacientes con hepatitis C por tener estos parámetros disminuidos antes de comenzar la terapia.

En los últimos años para poder tratar a pacientes que tienen o desarrollan anemia se ha añadido al Peg-IFN α y ribavirina, la eritropoyetina que aumenta el número de glóbulos rojos y posibilita la administración de la terapia. Por otra parte, si disminuyen los leucocitos, para no interrumpir la terapia se puede administrar factor estimulante de leucocitos que incrementa eficazmente su cantidad.

Con respecto a la cifra de plaquetas, se están haciendo ensayos clínicos con un fármaco nuevo (Eltrombopag) que administrado por vía oral consigue aumentar significativamente el número de plaquetas (de 20.000 a más de 100.000). Esto supone un importante avance puesto que los pacientes con hepatitis C con plaquetas bajas se podrán tratar con antivirales administrando simultáneamente Eltrombopag y además se evitará la disminución de las mismas durante la terapia. Probablemente, en aproximadamente 2 años, este fármaco estará disponible.

Recientemente, se ha demostrado que el Danazol (disponible en España) puede aumentar la cifra de plaquetas en la hepatitis C (de 73.000 a 123.000) y por lo tanto, puede ayudar a controlar la disminución de plaquetas durante el tratamiento. Sin embargo, el Danazol puede producir lesión del hígado en el 5% de las hepatitis C y se debe administrar si fuera imprescindible bajo estrictos controles analíticos.

Existe otro tipo de interferón (Albinterferón) que se está ensayando en pacientes con hepatitis C. El Albinterferón consiste en la fusión de albúmina e interferón alfa y tiene la ventaja de que su vida media es más prolongada y por lo tanto se administra 1 o 2 veces al mes (en lugar de las 4 veces del Peg-IFN alfa). Los resultados obtenidos hasta ahora con el Albinterferón son similares a los del Peg-IFN alfa aunque la tolerancia es mejor.

Actualmente, se están desarrollando nuevos fármacos antivíricos para el tratamiento de la hepatitis C. Estos medicamentos van dirigidos a inhibir partes del virus C de la hepatitis esenciales para su supervivencia y reproducción (denominadas proteasa y polimerasa). El problema que presentan es que pueden aparecer mutantes del virus resistentes a estos fármacos

Tfno: 626 90 22 04

E-Mail: ANDAHC@YAHOO.ES

WWW.ANDAHC.COM

hasta en un 20% de los pacientes y esto hace que pierdan eficacia. Incluso se ha detectado la aparición de mutantes resistentes con tan sólo con 4 días de tratamiento. Esto ocurre porque básicamente en los pacientes con hepatitis C existen mutantes resistentes en pequeñas cantidades debido tanto al alto nivel de multiplicación del virus como a errores de la polimerasa (enzima responsable de su reproducción). Por estas razones, los nuevos inhibidores de virus C se administrarán en un futuro en combinación con Peg-IFN alfa y ribavirina y no se deben usar como único fármaco.

Entre los diversos fármacos inhibidores de la proteasa y polimerasa del virus C que se están administrando en ensayos clínicos a pacientes, el más estudiado hasta ahora es el VX-950 (inhibidor de la proteasa). Se están realizando diversos estudios administrando VX-950 junto con Peg-IFN alfa y ribavirina. Alrededor del 61% de las pacientes con hepatitis crónicas C tratados con esta combinación de fármacos responde a la terapia y esto supone mejorar el 50% de respuesta que se obtiene con Peg-IFN alfa y ribavirina,, aunque hay que esperar a que se terminen de realizar los ensayos clínicos.

Por otra parte, se está investigando el R1626 (inhibidor de la polimerasa) en el tratamiento de la hepatitis C, administrado simultáneamente con Peg-IFN alfa y ribavirina. Los resultados preliminares con R1626 son similares a los obtenidos con VX-950.

En general, la tolerancia a los inhibidores de virus C es aceptable aunque se producen con frecuencia aparición de lesiones cutáneas (56%), náuseas (53%), picores (42%) y diarrea (37%).

Otro fármaco que inhibe la replicación del virus C y ha despertado un gran interés es la Nitazaxomida. En un estudio realizado entre EE.UU. y Egipto con 120 pacientes con hepatitis C se ha comprobado que la terapia de Nitazaxomida con Peg-IFN alfa y ribavirina consigue negativizar el ARN del virus C en el 79% de los casos frente al 43% del Peg-IFN alfa y ribavirina, aunque estos resultados son preliminares.

En resumen, existen expectativas prometedoras para mejorar la eficacia del tratamiento de la hepatitis C aunque habrá que esperar alrededor de tres años para terminar los ensayos clínicos.

Si los tratamientos antivíricos mencionados fracasan, existen otras alternativas terapéuticas que se pueden utilizar para evitar el empeoramiento de la hepatitis C. Se sabe que los pacientes con hepatitis crónica C y exceso de peso presentan grasa en hígado por lo que la enfermedad hepática es más severa. Por ello, en esta situación es importante someter a los pacientes a una dieta de adelgazamiento. También el aumento de colesterol, triglicéridos y glucosa hace que se deposite

Tfno: 626 90 22 04

E-Mail: ANDAHC@YAHOO.ES

WWW.ANDAHC.COM

grasa en el hígado y esto se debe corregir. Por otra parte, se ha demostrado que la disminución del hierro y de la ferritina (si están elevados) mediante flebotomías (sangrías similares a las que se realizan en la donación de sangre) mejora la hepatitis C. Otros fármacos como el ácido ursodeoxicólico y la vitamina E (antioxidante) pueden ayudar a controlar la hepatitis C.

Finalmente, con respecto al cáncer de hígado en la hepatitis C, existe un nuevo fármaco con el que se han obtenido resultados esperanzadores. En un estudio internacional se incluyeron 299 pacientes con cáncer de hígado que recibieron Sorafenib por vía oral y 303 controles en las mismas condiciones que no recibieron tratamiento. Se comprobó que con el Sorafenib se mejoraba la supervivencia, disminuía la progresión de la enfermedad y existía más respuesta. Además, los efectos secundarios eran leves produciéndose diarrea, reacción cutánea, etc. Por lo tanto, el Sorafenib es un fármaco útil en el tratamiento del cáncer de hígado en la hepatitis C.

Infección oculta por virus C de la hepatitis

Existe una nueva forma de infección por VCH denominada "infección oculta C" porque el virus está infectando y multiplicándose en el hígado y en las células de la sangre pero los pacientes que la padecen no tienen ni anticuerpos frente al virus ni ARN del virus en sangre. Esta infección oculta por virus C es responsable del 50% de las enfermedades del hígado de causa desconocida. La infección oculta por VCH es similar a la hepatitis C clásica en cuanto a su forma de adquisición, evolución, etc. pero algo menos agresiva. Responde igual al tratamiento que la hepatitis C y en algunos casos hay que aplicar tratamiento antivírico puesto que un 4% de los pacientes puede desarrollar cirrosis hepática, habiéndose descrito también excepcionalmente cáncer de hígado.