

5

TRATAMIENTO DE LAS HEPATITIS CRÓNICAS VÍRICAS EN SITUACIONES ESPECIALES

MA Serra-Desfilis

ENFERMOS CON TRANSAMINASAS NORMALES

Los enfermos con valores de transaminasas constantemente dentro de la normalidad plantean una serie de cuestiones para indicar o no tratamiento ya que la ausencia de actividad citolítica sugiere una tolerancia de la infección viral sobre el huésped lo que determina en la mayoría de los casos una lesión histológica mínima y una progresión lenta de la misma. Ante estos dos hechos la efectividad del tratamiento se cuestiona a muchos niveles.

Hepatitis crónica B. En este tipo de enfermos, aparte de cumplirse las premisas generales señaladas anteriormente, se une otro factor como es el hecho que la ausencia de actividad citolítica es un factor determinante de mala respuesta al tratamiento antiviral. Por ello, ha quedado establecido que los enfermos con infección crónica por virus B con replicación viral – DNA-VHB positivo – y con normalidad de las transaminasas no deben ser tratados con interferón. La utilización de Lamivudina tampoco está indicada, ya que el posible desarrollo de mutaciones resistentes al virus no compensa el riesgo de controlar la replicación en un enfermo con lesión mínima y con nula o mínima progresión de la enfermedad. Esta última consideración hace válida la no indicación de tratamiento aún en presencia de una lesión avanzada hepática en la biopsia. Este planteamiento debe modificarse en situación de pretransplante hepático donde la inhibición de la replicación viral es esencial para evitar la reinfección del hígado transplantado.

Hepatitis crónica C. Los enfermos con infección crónica por virus de la hepatitis C (VHC) y con transaminasas repetidamente normales muestran en la inmensa mayoría de los casos un grado mínimo de lesión hepática y a pesar de que exista replicación viral, la progresión de la lesión es muy lenta. El tratamiento con interferón alfa en estos enfermos muestra una eficacia muy baja y aproximadamente la mitad de los enfermos tratados elevan las cifras de transaminasas elevadas durante o tras el tratamiento (tabla 1).

Tabla 1 Resultados de Tratamientos en estudios controlados de enfermos con hepatitis C y transaminasas normales.

Autor	Grupo	Nº	Dosis	R.Sostenida	Elevación GPT
Sangiovanni	Tratado	16	3 Mu x3x6	0	10
	Control	15	—	0	1
Rossini	Tratado	10	3 Mu x3x12	2	5
	Control	9	—	0	?
Tassapoulos	Tratado	37	5Mu x3x6	8	10
	Control	39	—	2	10

CRIOGLOBULINEMIA

La crioglobulinemia mixta tipo III es una manifestación extrahepática relativamente frecuente de las hepatitis crónicas virales, habiéndose calculado su hallazgo biológico en el 54.3% de las producidas por VHC y en el 15% de las producidas por virus de la hepatitis B (VHB). En el 10-25 % de los casos producidos por virus C, se asocia a sintomatología cutánea o renal en el 10-25 % de los casos.

El tratamiento con interferón muestra una eficacia similar en los enfermos con o sin crioglobulinemia. La sintomatología de la crioglobulinemia mejora casi constantemente cuando existe respuesta virológica. Los estudios actuales de tratamiento combinado con interferón alfa y ribavirina demuestran una eficacia superior del tratamiento combinado, por lo que se puede concluir que los enfermos con Hepatitis crónica C con crioglobulinemia sintomática o asintomática deben ser tratados con el tratamiento combinado.

ENFERMOS CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Vasculitis

Hepatitis crónica B. La vasculitis asociada al VHB es básicamente la poliarteritis nodosa y, si bien, su presencia no es frecuente en los enfermos infectados por virus B, entre el 30%-70% de los enfermos con poliarteritis nodosa están infectados por el VHB. Dado que la lesión vascular esta relacionada con el VHB en fase replicativa, se

considera indicado el tratamiento de la infección con interferón alfa a las dosis habituales para infección crónica por VHB solo o asociado a la lamivudina (ver capítulo 2), ya que se ha demostrado que al inhibir la replicación viral de estos enfermos mejora la lesión hepática y la lesión vascular.

Hepatitis crónica C. Un porcentaje importante de vasculitis asociada al VHC se asocia a la detección de crioglobulinas. Cuando la vasculitis tiene las características de una panarteritis nodosa, el cuadro es mucho más grave que cuando se asocia la presencia de crioglobulinas y el planteamiento terapéutico de estos casos consiste en tratamiento inicial con corticosteroides a dosis de prednisona de 1 mg/kg/día durante un mes y tratamiento posterior a dosis de 10-15 mg/día de prednisona asociado a interferón a dosis de 3 MU/tres veces a la semana con plasmaferesis inicial y mantenimiento del interferón y la prednisona durante 8 meses. Actualmente no existen datos para la aplicación del tratamiento combinado (interferón y ribavirina) en estos enfermos pero podría ser una alternativa terapéutica.

Glomerulonefritis

Glomerulonefritis asociada a la infección crónica por VHB. Puede ser de tipo membranosa o membrano-proliferativa y se expresa clínicamente por un síndrome nefrótico, demostrándose en la biopsia la presencia en el glomérulo de depósitos con antígenos virales. El tratamiento consiste en la administración de interferón alfa a las dosis habituales a las empleadas para la infección crónica por VHB (ver capítulo 2). El tratamiento condiciona en la mayoría de los casos una respuesta positiva sobre las manifestaciones y las lesiones renales. No existen datos de la eficacia del tratamiento con otros antivirales.

Glomerulonefritis asociada a la infección crónica por VHC. Es también generalmente de tipo membranoso o membrano-proliferativo y con frecuencia se une a la presencia de crioglobulinas. El tratamiento es el mismo que en los enfermos con crioglobulinemia asociada al VHC, ya que la patología renal constituye una manifestación más de la crioglobulinemia. En los casos que se detecte lesión renal sin crioglobulinemia el tratamiento indicado es el de la infección viral con el tiempo y las dosis empleados en los enfermos sin lesión renal (ver capítulo 3). El tratamiento con interferón alfa asociado a ribavirina a las dosis habituales es otra alternativa terapéutica que ha mostrado su eficacia en esta situación.

Otras enfermedades autoinmunes

La existencia de una enfermedad autoinmune grave como lupus, psoriasis grave, púrpura trombocitopénica idiopática, constituye una contraindicación al tratamiento de la infección crónica viral con interferón, ya que casi invariablemente se desencadena el agravamiento de la patología autoinmune. Si el agente infectante es el VHB se puede utilizar lamivudina.

ENFERMOS INFECTADOS POR VIRUS DE LA HEPATITIS CON OTRAS MANIFESTACIONES EXTRAHEPÁTICAS

Síndrome de Sjogren. Es una patología que se ha relacionado sólo con el VHC ya que la frecuencia de lesiones de las glándulas salivares en los enfermos con infección por VHC es mucho más elevada que en la población general. Se asocia con la detección en suero de crioglobulinemia por lo que el planteamiento terapéutico se basa en la existencia de éstas. La influencia del tratamiento antiviral sobre la patología salivar no está documentada.

Alteraciones tiroideas. Las alteraciones tiroideas se asocian con la infección por VHC con una frecuencia que oscila entre el 5-10% de casos. La existencia de patología tiroidea o de anticuerpos antitiroideos constituye una contraindicación para el tratamiento con interferón, ya que el tratamiento se relaciona de forma casi invariable con el agravamiento o desarrollo de patología tiroidea tipo tiroiditis.

Liquen plano. La asociación del liquen plano y VHC es un hecho constatable sobre todo en enfermos de la zona mediterránea sin haber encontrado hasta la fecha una relación directa entre el VHC y la lesión cutánea mucosa. No existen datos claros sobre el tratamiento de los enfermos con hepatitis crónica C y liquen plano, pero el consenso actual sugiere que sean tratados de la lesión hepática con interferón solo o asociado a ribavirina a las dosis y tiempo habituales (ver capítulo 3) y controlar la evolución de las lesiones. Generalmente si son sólo cutáneas y poco extensas, se mantienen estables. Si se observa un agravamiento importante del liquen plano, lo que ocurre generalmente en caso de lesiones extensas de la mucosa oral, se suspende el tratamiento y se tratan las lesiones muco-cutáneas, a ser posible, con tratamiento local exclusivamente.

ALTERACIONES HEMO-COAGULATIVAS

Los enfermos de hemofilia son susceptibles de ser tratados con interferón a las dosis y tiempo habituales con un nivel de respuesta sostenida similar a la que se obtiene en los enfermos sin alteraciones hemo-coagulativas y sólo se extremarán los controles sobre la serie plaquetaria por

el problema del trastorno de la hemostasia que presentan. La utilización del tratamiento combinado en los enfermos infectados por VHC no está contraindicado, ya que la ribavirina no condiciona cambios en la hemostasia.

La talasemia no es contraindicación para el tratamiento con interferón y de hecho el nivel de respuesta sostenida en los infectados por VHC es muy elevado. La ribavirina, por su efecto hemolítico está contraindicada.

INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

Los enfermos con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis constituyen un grupo de riesgo de infección por los virus de hepatitis y dado que la opción terapéutica del trasplante renal puede estar condicionada por la infección vírica, su tratamiento está justificado.

Enfermos en hemodiálisis con hepatitis crónica B. Se ha demostrado que la gravedad de la lesión hepática es un factor determinante de la supervivencia de los enfermos sometidos a trasplante renal por lo que se considera necesario el tratamiento de la infección crónica por VHB con replicación viral pretrasplante. La indicación de tratamiento vendrá condicionada por la existencia de una lesión hepática avanzada con replicación viral y ausencia de contraindicaciones al tratamiento. El interferón alfa no está contraindicado en estos enfermos, pero dado que el fallo renal determina un alargamiento de la vida media se deberán evitar dosis superiores a 15 Megaunidades/semana y se deberá monitorizar estrictamente los efectos secundarios del tratamiento, ya que su incidencia es mucho más elevada que en los enfermos sin patología renal. La lamivudina no está contraindicada en principio, pero su efecto transitorio y la aparición de mutaciones la hacen poco manejable en estos enfermos. Se han descrito casos de fallo hepático tras trasplante al ser tratados con lamivudina, atribuidos a mutaciones resistentes al fármaco.

Enfermos en hemodiálisis con hepatitis crónica C. El tratamiento de estos enfermos busca dos objetivos terapéuticos: uno, controlar la lesión hepática, otro, inhibir la replicación viral previa al trasplante renal. De las alternativas terapéuticas utilizadas, la única con la que se posee experiencia en estudios controlados es con interferón alfa empleada a las dosis y tiempos similares a los enfermos sin afectación renal (ver capítulo 3). Algunos estudios demuestran un alargamiento de la vida media del interferón en los pacientes en hemodiálisis que justifica la aparición de mayores efectos secundarios, lo que exige un control cuidadoso del tratamiento en dichos enfermos y tal vez un mejor ajuste de la dosis y no aplicar dosis superiores a 9 megaunidades semanales. La eficacia es similar a la encontrada en los enfermos sin fallo renal, si bien el número de

modificaciones o supresiones del tratamiento es mucho más elevado que en los enfermos con función renal normal. La utilización de interferón y ribavirina en estos enfermos está contraindicada por el efecto hemolizante de la ribavirina. Si el tratamiento antiviral no es factible la única alternativa de estos enfermos cuando su lesión histológica es avanzada es el trasplante combinado hepático y renal. Los enfermos con lesión histológica poco importante, grado inferior a 3 de actividad necrótico inflamatoria, y estadio de fibrosis inferior a 3, no presentan una indicación clara de tratamiento y deberán ser controlados histológicamente cada 2 años

Tabla 2 Resultados de Tratamiento con interferón en enfermos en hemodiálisis y Hepatitis crónica por virus C.

Autor	Nº casos con tratamiento completo /Nº total tratados	Tiempo tratamiento completo	R. Sostenida
Koenig	23/37	4 meses	10/23(43%)
Pol	15/?	6 meses	3/15(20%)
Raptopoulou-Gigi	13/19	12 meses	12/13(92%)
Casanovas	10/?	12 meses	2/10(20%)
Izopet	20/23	6-12 meses	12/20(60%)
Campistol	9/19	6 meses	7/9(78%)
Huraib	17/17	12 meses	12/19(71%)

ENFERMOS SOMETIDOS A TRANSPLANTES RENALES Y OTROS TRASPLANTES NO HEPÁTICOS

Hepatitis crónica B. La infección por VHB acorta la supervivencia de los enfermos trasplantados de riñón. El interferón está contraindicado en los enfermos trasplantados por determinar un incremento en los episodios de rechazo. La lamivudina es una alternativa, aunque no existe consenso en cuanto a su utilización.

Hepatitis crónica C. La influencia de la infección por VHC en los enfermos trasplantados es un hecho incuestionable a nivel de la supervivencia del enfermo y del injerto. El tratamiento con interferón está clara-

mente contraindicado por el elevado número de rechazos del órgano trasplantado – entre 15% y 29% - y su escasa eficacia. La única alternativa terapéutica la constituye el trasplante hepático cuando esté indicado por el grado de insuficiencia hepática.

Tabla 3 Esquema de tratamientos en enfermos con Hepatitis crónica por virus C y patología renal (Pol 18).

Función Renal	Lesión Hepática	Indicación
Insuf. Renal.	Actividad necr/infla:0-2 Fibrosis:0-2	Control histológico cada 2/3 años
Insuf. Renal con Creatinina < 200 mg/dl, micromol/l	Actividad necr/infla:>2 Fibrosis >2	Interferón + Ribavirina Si no contraindicaciones para Ribavirin
Insuf. Ren. Con Creat. >200 mg/dl, micromol/l/hemodiálisis	Actividad necr/infla >2 Fibrosis>2	Interferón alfa 6-12 meses
Transplantes Renales	Actividad necr/infla>2 Fibrosis>2	Transplante Hepático

RESUMEN

- Pacientes con transaminasas normales con VHB o VHC. No tratamiento
- Crioglobulinemia sintomática y hepatitis crónica C. Interferón + ribavirina.
- Poliarteritis nodosa y hepatitis crónica B. Interferón o lamivudina
- Glomerulonefritis y hepatitis crónica B. Interferón No hay datos sobre la utilidad de lamivudina
- Glomerulonefritis y hepatitis crónica C. Interferón. El tratamiento combinado no está probado
- Pacientes en hemodiálisis con hepatitis crónica B. Interferón (evitar dosis > 15 MU/semana). La lamivudina no está recomendada.
- Pacientes en hemodiálisis con hepatitis crónica C. Interferón (dosis < 9 MU/semana). La ribavirina está contraindicada.

BIBLIOGRAFÍA

Abbas NA, Pitt MA, Green AT, et al. Successful treatment of hepatitis B virus (HBV) – associated membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) with alpha interferon. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1272-1275.

Campistol JM, Esforzado N, Martínez J, et al. Efficacy and tolerance of interferon-alpha(2b) in the treatment of chronic hepatitis C virus infection in haemodialysis patients. Pre- and post-renal transplantation assessment. *Nephrol Dial Transplant*. 1999 14:2704-2709

Casanovas T, Taltavull T, Baliellas C, et al. Interferon may be useful in hemodialysis patients with hepatitis C virus chronic infection who are candidates for kidney transplant. *Transplant Proc* 1995;27:2229-2230.

EASL. International Consensus Conference on Hepatitis C. Consensus Statement. *J Hepatol* 1999; 31 (suppl 1): 3-8.

Izopet J, Rostaing L, Moussion F, et al. High rate of hepatitis C virus clearance in hemodialysis patients after interferon-alpha therapy. *J Infect Dis*. 1997;176:1614-1617.

Lunel F, Cacoub P. Treatment of autoimmune and extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 1999; 31 (suppl 1):210-216

Misiani R, Bellavita R, Baio P, et al. Successful treatment of HCV-associated cryoglobulinaemic glomerulonephritis with a combination of interferon alpha and Ribavirin. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:1558-1560

Pol S, Zylberberg H, Fontaine H, et al. Treatment of chronic hepatitis C in special groups. *J Hepatol* 1999; 31 (suppl 1):205-209

Tassapoulos NC. Treatment of patients with chronic hepatitis and normal ALT levels. *J Hepatol* 1999;31 (suppl 1):193-196.

Wicki J, Oliveri J, Pizzolato G, et al. Successful treatment of polyarteritis nodosa related to Hepatitis B virus with a combination of lamivudine and interferon alpha. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38:183-185.