

Colección

## Temas Maestros

Serie

## Hepatitis

**Indice General**

Dirección .....3

**Artículos Originales**

- 1 - Tratamiento de la Hepatitis C Crónica en Pacientes en Riesgo de Padecer Enfermedades Psiquiátricas  
Martin Schaefer, *Berlín, Alemania*.....4
- 2 - Citocinas. Su Papel en la Infección por el Virus de la Hepatitis B  
Francisca Monsalve de Castillo, *Maracaibo, Venezuela*.....8

**Reseñas distinguidas**

- 3 - El Alcohol es un Importante Cofactor para Esteatosis y Fibrosis en Pacientes con Hepatitis C Crónica  
*Journal of Hepatology*.....10
- 4 - Pronóstico Favorable de Hepatitis C Crónica Luego de la Terapia con Interferón  
*Hepatology*.....11
- 5 - Peginterferón Alfa-2a más Ribavirina para el Tratamiento de la Infección Crónica por el Virus de la Hepatitis C en Pacientes Infeccionados por HIV  
*New England Journal of Medicine*.....13
- 6 - Factores Asociados con Insuficiencia Hepática Fulminante durante un Brote de Hepatitis B Aguda entre Usuarios de Drogas Inyectables  
*Hepatology*.....15
- 7 - Tratamiento de la Hepatitis C en Pacientes Infeccionados por HIV  
*JAMA*.....17
- 8 - Influencia del Consumo de Alcohol, la Raza y las Infecciones Virales sobre la Depuración Espontánea del Virus de Hepatitis C  
*Hepatology*.....19
- 9 - Carcinoma Hepatocelular: Papel de las Proteínas de los Virus de Hepatitis B y C  
*Journal of Viral Hepatitis*.....20

**Novedades distinguidas**

- 10 - Genotipos del Virus de la Hepatitis B  
*Hepatology*.....23
- 11 - Diferentes Mecanismos de Esteatosis en la Infección por Virus de Hepatitis C  
*Journal of Viral Hepatitis*.....24
- 12 - Peginterferón Alfa-2a (40 Kd) y Ribavirina en Pacientes con Hepatitis C  
*Gastroenterology* .....24
- 13 - Púrpura Trombocitopénica en un Paciente Tratado con Interferón Alfacon-1  
*Journal of Viral Hepatitis*.....26
- 14 - La Hepatitis C Incrementa la Mortalidad en Pacientes Infeccionados por HIV  
*Clinical Infectious Diseases*.....27
- 15 - Infección por Virus de la Hepatitis C y Lliquen Plano Oral  
*Journal of Viral Hepatitis*.....28
- 16 - La Función Inmunomoduladora de los Linfocitos Reguladores CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> en la Infección por el Virus de la Hepatitis C  
*Hepatology*.....29
- 17 - Tratamiento de la Anemia con Epoetina Alfa en la Terapia Combinada con Interferón y Ribavirina para la Hepatitis C Crónica  
*Journal of Viral Hepatitis*.....31
- Contacto Directo.....32
- Autoevaluaciones de Lectura .....33



**Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica**

Rafael Bernal Castro  
**Presidente**

**Directora PEMC-SIIC**  
Rosa María Hermitte

Daniel Moser  
Director  
SIIC MEXICO

### Columnistas Expertos, México

José Roberto Ahued Ahued,  
Antonio Alfeirán Ruiz, Cleto Alvarez  
Aguilar, Rafael Alvarez Cordero,  
Guadalupe del Carmen Alvarez  
Gordillo, Blanca Margarita Bazán-  
Perkins, Carlos Belmonte Montes,  
David Bialostozky, Thelma E. Canto  
de Cetina, Luis Eduardo Cárdenas  
Lailson, Ruth de Celis Carrillo, José  
Manuel Correa Roveló, Fernando De  
Medina Morales, Jorge Escobedo de  
la Peña, Nilda Gladys Espinola  
Zavaleta, Raquel Gerson, María del  
Refugio González Losa, José Carlos  
Jaime-Pérez, Jorge Jaspersen-  
Gastélum, Arturo Jiménez-Cruz,  
Marcela Lizano Soberón, Gilberto  
Lozano Dubernard, Rebeca Manning-  
Cela, Carlos Mario López-Graniel,  
Juan Manuel Mejía-Aranguré, Nahum  
Méndez Sánchez, Joel Monárrez  
Espino, Ricardo Mondragón-Sánchez,  
Mariano Noriega Elió, David Olvera  
Pérez, Blanca Estela Pelcastre  
Villafuerte, José Pérez Neria, Oscar C.  
Ramírez, Héctor Rangel Villalobos,  
Pedro A. Reyes López, Guillermo A.  
Rojas Reyna, Julio César Salas-  
Alanís, Héctor Javier Sánchez Pérez,  
Jesús Tapia Jurado, Vitelio Velasco  
Murillo, Héctor J. Villarreal Velarde

**SIIC, Consejo Superior**  
Avda. Belgrano 430 (C1092AAR), Buenos  
Aires, Argentina. Tel.: +54 11 4342 4901,  
admiedit@siicsalud.com  
www.siicsalud.com, www.saludpublica.com

**SIIC México**  
Insurgentes Sur 7441,  
Residencial Insurgentes Sur,  
Colonia Tlalcoligía.  
Delegación Tlalpan, C.P. 14430  
México, D.F. México; Tel. (52) 55 5513 1725  
siic.mexico@siicsalud.com

**Temas Maestros, Serie Hepatitis es una  
publicación trimestral.** Los textos que en  
esta publicación se editan expresan la  
opinión de sus firmantes o de los autores  
que han redactado los artículos originales.  
**Trabajos Distinguidos/Trabalhos  
Destacados y Temas Maestros** son marcas  
y procedimientos internacionalmente  
registrados por la **Sociedad  
Iberoamericana de Información Científica.**  
Prohibida la reproducción total o parcial por  
cualquier medio sin previa autorización por  
escrito de la Sociedad Iberoamericana de  
Información Científica (SIIC).

# Colección Temas Maestros Serie Hepatitis

<http://www.trabajosdistinguidos.com>

Dr. Jorge Daruich  
**Director Ejecutivo**

### Comite de Expertos

Julián Arabehehy, Oscar A. Bedini, Luis Boerr, Ernesto Coria, Enrique Covián, Albert Czaja, Néstor Chopita, Roque Antonio Emiliani, Francisco Esquivel Rodríguez, Jorge Findor, Bernardo Frider, Raffaella Giacchino, Carlos González del Solar, Alfredo Graziano, Vicente Gutiérrez Maxwell, Rubén Hojman, Arturo Jorge, Jaime Katz, Samuel Kohan, Oscar Laudanno, Pedro Morgante, Marcelo Martiarena, Fernando Magnanini, Luis F. Mundo Gallardo, Antonio Musi, Alejandro Oría, Héctor Orozco Zepeda, Moacyr Padua Vilela, Alfredo Palazzo, Rodolfo Pedrana, Víctor Pérez, Leonardo Pinchuk, Alejandro Pulpeiro, Beatriz Ríos, Guillermo Robles Díaz, Patricia San Miguel, Mauricio Schraier, Roberto Sergio Lima, Hugo Tanno, Miguel Tanimoto Weki, Rubén Terg, Emilio Varela, Jorge Ventorini, Bruno Zilberstein.

### Consejo Superior (PEMC-SIIC)

Elías N. Abdala  
Miguel Aievato  
Arturo Arrighi  
Laura Astarloa  
Eduardo Baldi  
Michel Batlouni  
Pablo Bazerque  
Carlos Bertolasi  
Alfredo Buzzi  
Angel Carranza  
Rafael Castro del Olmo  
Carlos Crespo  
Reinaldo Chacón  
Juan C. Chachques  
Blanca Diez  
Bernardo Dosoretz  
Ricardo Drut  
Juan Enrique Duhart  
Miguel Falasco  
Germán Falke

Pedro Figueroa Casas  
Juan Gagliardi  
Jorge García Badaracco  
J.G. de la Garza  
Estela Giménez  
David Grinspan  
Vicente Gutiérrez Maxwell  
Alfredo Hirshon Prado  
Rafael Hurtado  
Leon Jaimovich  
Silvia Jovtis  
Miguel A. Largaía  
Antonio Lorusso  
Néstor P. Marchant  
Olimdo Martino  
Carlos Mautalén  
Pablo Mazure  
José M. Méndez Ribas  
Armando Mendizábal  
Alberto Monchabión Espinoza

Oscar Morelli  
Amelia Musacchio de Zan  
Roberto Nicholson  
Santiago Pavlovsky  
Jorge A. Pilheu  
Eduardo Pro  
María Esther Río de Gómez del Río  
Gonzalo Rubio  
Ariel Sánchez  
Amado Saúl, Elsa Segura  
Fernando Silberman  
Artun Tchoulajman  
Norberto Terragno  
Roberto Tozzini  
Marcelo Trivi  
Máximo Valentiniuzzi  
Eduardo Vega  
Alberto M. Woscoff  
Roberto Yunes  
Ezio Zufardi

### Lista Maestra de Revistas (Hepatitis y materias afines)

Acta Gastroenterológica Latinoamericana  
Aids  
Aids Research and Human Retroviruses  
American Journal of Epidemiology  
American Journal of Infection Control  
American Journal of Medicine  
American Journal of Public Health  
Annals of Internal Medicine  
Annual Review of Immunology  
Annual Review of Medicine  
Antimicrobial Agents and Chemotherapy  
Antiviral Therapy  
Archives of Family Medicine  
Archives of Internal Medicine  
Archives of Medical Research  
Asian Journal of Surgery  
Brazilian Journal of Infectious Diseases  
British Journal of General Practice  
British Medical Journal  
Bulletin du Cancer  
Bulletin of the World Health Organization  
Canadian Medical Association Journal  
Cancer  
Cancer Causes and Control  
Chinese Medical Journal  
Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology  
Clinical Drug Investigations  
Clinical Infectious Diseases  
Clinical Therapeutics  
Critical Care Medicine  
Current Opinion in Immunology  
Diagnostic Microbiology and Infectious Disease  
Digestive and Liver Disease  
Emerging Infectious Diseases  
Epidemiology and Infection  
European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases  
European Journal of Radiology  
Gastroenterology  
Gastroenterology Clinics of North America  
Hepatology  
Hospital Medicine  
Hospital Practice  
Infection  
Infection and Immunity  
Infection Control and Hospital Epidemiology  
Infectious Disease Clinics of North America  
Infectious Diseases of Children  
International Journal of Antimicrobial Agents  
International Journal of Epidemiology  
International Journal of Hygiene and Environmental Health  
JAIDS-Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes  
JAMA  
Jornal Brasileiro de Medicina  
Journal of Antimicrobial Chemotherapy  
Journal of Clinical Gastroenterology  
Journal of Clinical Microbiology  
Journal of Clinical Pharmacology  
Journal of Formosan Medical Association  
Journal of Hospital Infection  
Journal of Infection  
Journal of Infectious Diseases  
Journal of Medical Ultrasound  
Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition  
Journal of Postgraduate Medicine  
Journal of the Royal Society of Medicine  
Journal of Ultrasound in Medicine  
Journal of Viral Hepatitis  
Kaohsiung Journal of Medical Sciences  
Mayo Clinic Proceedings  
Medicina (Buenos Aires)  
Microbial Drug Resistance  
New England Journal of Medicine  
New Zealand Medical Journal  
Pediatric Infectious Disease Journal  
Postgraduate Medicine  
Public Health  
QJM  
Radiographics  
Radiology  
Revista Argentina de Microbiología  
Revista de Oncología  
Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social  
Revista Panamericana de Salud Pública  
São Paulo Medical Journal  
Scandinavian Journal of Infectious Diseases  
Sexually Transmitted Diseases  
Sexually Transmitted Infections  
Southern Medical Journal  
The International Hepato Pancreato Biliary Association (HPB)  
The Lancet  
Tohoku Journal of Experimental Medicine

## Artículos originales

(<http://www.siicsalud.com/main/expinv.htm>)

*Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC propone escribir sin ataduras a renombrados médicos del mundo. Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos originales aseguran documentación de calidad, en temas de importancia estratégica.*

# 1 - Tratamiento de la Hepatitis C Crónica en Pacientes en Riesgo de Padecer Enfermedades Psiquiátricas



**Martin Schaefer**  
Columnista Experta  
Sociedad Iberoamericana de Información Científica

**Función que desempeña:** Senior Registrar - Associated Professor, Department of Psychiatry, Charité, University Medicine Berlin, Berlín, Alemania.

**Otro trabajo de su autoría:** Schaefer M, Schmidt F, Horn M, Schmid-Wendtner MH, Volkenandt M. Depression during treatment with interferon-alpha, Psychosomatics 45(2) 176, 2004.

Se estima que en el mundo 170 millones de personas están infectadas por el virus de la hepatitis C (VHC). La prevalencia en la población general en EE.UU. y Europa occidental se encuentra entre 1% y 2.4%.<sup>1,2</sup> La infección crónica por VHC (cHC) es la primera causa de enfermedad crónica del hígado, incluyendo cirrosis y cáncer, y es la indicación más común de trasplante hepático.

Hasta ahora, el abuso de drogas actual o pasado, así como los trastornos psiquiátricos son considerados factores de riesgo para desarrollar efectos secundarios psiquiátricos inducidos por el peginterferón alfa (IFN-alfa), como depresión, suicidio o recaídas en el consumo de drogas.<sup>3-6</sup> Los informes sobre intentos de suicidio durante el tratamiento con IFN-alfa y el riesgo de reinfección especialmente llevaron a la opinión de que en caso de trastornos psiquiátricos preexistentes, actual abuso de opiáceos y terapia de sustitución con metadona, el tratamiento con IFN-alfa está contraindicado.<sup>7,8</sup> Como consecuencia, casi el 50% de estos pacientes permanecen sin tratamiento, especialmente en caso de trastornos psiquiátricos concomitantes, a pesar de que cumplan con los criterios médicos para realizar el tratamiento para la hepatitis C crónica.<sup>9-12</sup> Por otro lado, una cantidad importante de pacientes psiquiátricos parecen ser tratados sin una identificación más profunda de su patología psiquiátrica y sin apoyo interdisciplinario específico.<sup>9,11</sup> Las pautas de los últimos años respaldaban la indicación restrictiva del tratamiento para pacientes que presentaban abuso de drogas, con comorbilidad psiquiátrica asociada o sin ella. Los *National Institutes of Health* (NHI), en 1997, y la Conferencia Europea de Consenso, en 1999, publicaron pautas en las que incluían la dependencia del alcohol o de las drogas, los trastornos psiquiátricos mayores y los antecedentes de depresión como contraindicaciones para el tratamiento con IFN-alfa.<sup>7,8</sup> En la práctica diaria, los pacientes drogadependientes (en tratamiento con metadona, uso activo de drogas, abuso ocasional de drogas intravenosas) son en muchos casos excluidos del tratamiento. El objetivo de este trabajo es rever resultados

recientes sobre posibilidades de tratamiento de pacientes con infección crónica por VHC con factores de riesgo psiquiátricos y ofrecer algunas sugerencias de cómo manejar los efectos secundarios psiquiátricos durante el tratamiento con IFN-alfa.

### Aspectos epidemiológicos

En los últimos años hubo un cambio en los factores de riesgo para infección por VHC. Mientras que la probabilidad de infecciones nuevas por productos sanguíneos disminuyó dramáticamente debido a mejores pruebas para detectar VHC, los adictos a drogas intravenosas se convirtieron en la fuente más frecuente de nuevas infecciones por VHC. Entre 31% y 98% de los adictos a drogas intravenosas (ADI) padecen infección crónica por VHC.<sup>13-17</sup> Mientras tanto, 60% de todos los nuevos casos de personas infectadas por VHC y 20% a 50% de los pacientes que desarrollan infección crónica son ADI. La morbilidad psiquiátrica y la internación son otros factores de riesgo para la infección por VHC. Recientemente se informó prevalencia de entre 6.8% y 8.5% de infección por VHC en pacientes con trastornos psiquiátricos.

### Razones para no tratar a los pacientes en riesgo psiquiátrico

A pesar de que recientemente se demostró que los pacientes psiquiátricos tienen riesgo aumentado de sufrir infección crónica por el virus de la hepatitis C,<sup>18</sup> la mayoría de los pacientes infectados por el VHC que sufren trastornos psiquiátricos permanecen excluidos del único tratamiento efectivo con IFN-alfa. Esto se basa en cierta evidencia que afirma que la inmunoterapia con IFN-alfa puede empeorar significativamente trastornos afectivos o esquizofrenizantes preexistentes.<sup>5</sup> El efecto secundario psiquiátrico más frecuente del IFN-alfa es la inducción de episodios de depresión mayor e ideas suicidas. En estos casos, el tratamiento debe ser interrumpido o, al menos, reducido. Sin embargo, la adhesión al tratamiento con IFN-alfa de los pacientes con infección crónica por VHC es muy importante para lograr una respuesta virológica sostenida. En este aspecto, la depresión mayor como efecto adverso psiquiátrico grave puede afectar significativamente las oportunidades de estos pacientes para recuperarse completamente de su hepatitis crónica.

Frecuentemente las razones citadas para excluir a los adictos a las drogas son el alto riesgo de reinfección, la baja adhesión al tratamiento y el alto riesgo de sufrir efectos adversos psiquiátricos o intentos de suicidio. Es más, se

crea que los pacientes adictos a las drogas y en tratamiento sustitutivo con metadona son más vulnerables al desarrollo de irritabilidad, depresión, problemas para dormir y a recurrir a las drogas o al alcohol durante el tratamiento con IFN-alfa.

### Problemas psiquiátricos durante la infección crónica por VHC

La infección crónica por VHC en sí reduce la calidad de vida y está asociada con fatiga crónica, depresión y alteraciones cognitivas.<sup>5,22</sup> Sin embargo, algunos síntomas psiquiátricos pueden desarrollarse durante el tratamiento antiviral de la hepatitis C crónica con interferón alfa. Mientras que los efectos adversos sistémicos como fatiga, fiebre, escalofríos, mialgias y náuseas están presentes en la mayoría de los pacientes y normalmente desaparecen luego de 2 a 3 semanas de tratamiento, los efectos secundarios más graves pueden aparecer con el tratamiento crónico. Entre los efectos adversos neuropsiquiátricos, puede aparecer una gran variedad de síntomas, desde formas leves como depresión, irritabilidad, falta de motivación y fallas en la concentración hasta trastornos más graves como depresión con ideación suicida, psicosis maníaca o paranoide y estados de confusión (figura 1). Los pacientes pueden presentar depresión en 30% a 50% de los casos, ideas suicidas en 4% a 6%, pérdida de interés o anhedonia en 60% a 80%, problemas para dormir en 60% a 80%, irritabilidad en 50% a 70% y dificultades en la concentración y la memoria en 60% a 80%.<sup>6,22,23</sup> Mientras que la irritabilidad y ansiedad en general se ven tempranamente en las primeras semanas de tratamiento, junto con los problemas del sueño, la mayoría de los pacientes desarrolla depresión durante el tercer mes de tratamiento. La pérdida de interés y los problemas cognitivos, así como síntomas leves de depresión están presentes frecuentemente a lo largo del tratamiento y por lo general persisten varias semanas o meses luego de finalizada la terapia con interferones pegilados.

**Figura 1.** Efectos secundarios psiquiátricos del IFN-alfa.

<p><b>anorexia</b> pérdida de peso</p> <p><b>ansiedad</b> agitación ataques de pánico</p> <p><b>problemas del sueño</b> insomnio somnia fatiga cansancio pérdida de energía</p> <p><b>irritabilidad</b> agresividad</p> <p><b>necesidad de recurrir a drogas o alcohol</b></p> <p><b>psicosis</b> trastornos formales del pensamiento paranoia alucinaciones</p>	<p><b>Depresión leve</b> llanto espontáneo inestabilidad / fluctuaciones del humor / disminución de la confianza en sí mismo / pérdida del interés pensamiento rumiante / ambivalencia</p> <p><b>depresión grave</b> retraimiento social indiferencia emocional rigidez afectiva desesperanza ideas suicidas intentos de suicidio</p> <p><b>delirio</b> alteraciones de la memoria dificultades en la concentración retardo psicomotor confusión/desorientación cambios de personalidad</p>
--	---

### Estudios sobre el tratamiento de la hepatitis en pacientes en riesgo psiquiátrico

En 1995, Van Thiel y colaboradores presentaron por primera vez datos sobre tratamientos exitosos con interferón alfa en pacientes con hepatitis C y drogadependencia en un estudio abierto prospectivo no controlado.<sup>24</sup> La mayoría de los pacientes presentaban morbilidad psiquiátrica asociada, incluyendo esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos, depresión o trastornos de la personalidad. Los pacientes fueron tratados con IFN-alfa monoterapia (5 MU s.c., diariamente o tres veces a la semana) en un marco interdisciplinario con la cooperación de hepatólogos y psiquiatras. De los 31 pacientes incluidos, 29 (94%) concluyeron los seis meses de tratamiento con interferón alfa. Solo dos pacientes dejaron el estudio por agravamiento de síndromes maniacos preexistentes que no fue atribuido al uso de interferón. En el 48% de los pacientes se obtuvo respuesta virológica, transformándose en VHC-ARN negativos, mientras que se obtuvieron mejoras en los niveles de ALT y en la histología hepática en 71% de los pacientes.

En un primer estudio prospectivo y controlado, Pariente y col. pudieron mostrar que pacientes con infección por VHC y trastornos afectivos o de ansiedad pudieron ser tratados con éxito con interferón alfa. Los pacientes psiquiátricos no desarrollaron con mayor frecuencia efectos adversos graves como depresión mayor o ideas suicidas. Es más, no fueron más propensos a discontinuar el tratamiento.<sup>25,26</sup>

Sylvestre presentó datos de 66 pacientes infectados por el VHC tratados con interferón alfa estándar (3 MU tres veces a la semana) y ribavirina (1 000-1 200 mg/día) durante la etapa de mantenimiento de la terapia de reemplazo con metadona.<sup>37</sup> La mayoría de los pacientes padecían comorbilidades psiquiátricas pero aquellos con depresión aguda o abuso de drogas o alcohol en el momento del estudio fueron excluidos. Al comienzo del tratamiento 56% de los pacientes se encontraban recibiendo medicación psiquiátrica, en comparación con 88% al finalizar el estudio. La mayoría de los pacientes (68%) recibieron antidepresivos. El 78% de los pacientes logró finalizar con éxito el tratamiento. El 54% tuvo respuesta al final del tratamiento mientras que una respuesta virológica sostenida se alcanzó en 29%. Un 36% de los pacientes con genotipo 1 tenía PCR negativa para VHC al finalizar el tratamiento, en comparación con 70% de los que presentaban genotipo 1 negativo. Recientemente, nuevamente Van Thiel y su grupo presentaron datos sobre la respuesta a la monoterapia con interferón alfa en 120 pacientes con antecedentes de adicción a drogas intravenosas en comparación con un grupo control con infección por el VHC.<sup>28</sup> Una vez más, la presencia de comorbilidad psiquiátrica no influyó en la respuesta al tratamiento. Los pacientes con antecedentes de abuso de drogas intravenosas hasta mostraron una pequeña pero significativa mejor respuesta al final del tratamiento. El grupo de pacientes con antecedentes de abuso de drogas intravenosas no difirió en el genotipo de distribución de la cirrosis, la carga viral o el sexo en comparación con el grupo control.

En un estudio propio, prospectivo y controlado investigamos diferentes grupos de riesgo psiquiátrico

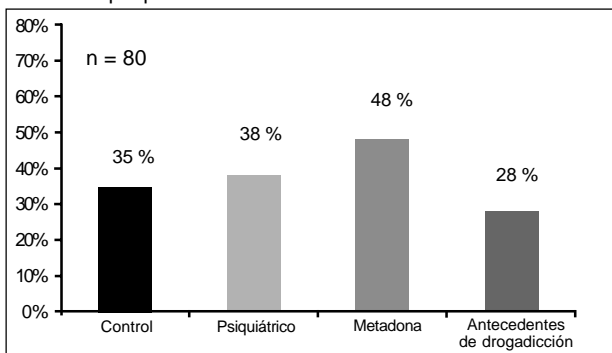
infectados por el virus de hepatitis C.<sup>6</sup> Veinte pacientes con antecedentes de drogadicción, 20 pacientes en tratamiento de sustitución con metadona y 16 pacientes con trastornos psiquiátricos crónicos graves fueron comparados con 23 pacientes con infección por VHC que conformaron el grupo control, en los que se descartó la presencia de adicciones o trastornos psiquiátricos cuidadosamente. Los pacientes psiquiátricos presentaban trastornos afectivos (n = 7), esquizofrenia (n = 6) o trastornos fronterizos de la personalidad combinados con depresión (n = 3). La mayoría de los pacientes recibió medicación a largo plazo (antipsicóticos o antidepresivos, respectivamente). En el grupo con antecedentes de adicción a las drogas el tiempo de abstinencia varió de 6 semanas a años. Todos los pacientes recibieron una combinación terapéutica de IFN-alfa-2a estándar (3 MU tres veces a la semana) y ribavirina (1 000-1 200 mg una vez al día). Se evaluó el cumplimiento terapéutico, la tasa de deserción, la respuesta sostenida y la aparición de efectos adversos. Las tasas de respuesta difirieron un poco, pero no significativamente, entre los grupos. Se encontró respuesta sostenida en 35% de los controles, 48% de los pacientes durante la sustitución con metadona, 28% de los pacientes con antecedentes de abuso de drogas y 38% de aquellos con trastornos psiquiátricos (figura 2). No se observaron diferencias significativas en lo que respecta a efectos adversos psiquiátricos graves. Sin embargo, los pacientes con antecedentes de abuso de drogas fueron más propensos a desarrollar depresión leve a moderada (figura 3). Es más, los pacientes con antecedentes de abuso de drogas presentaron mayor tasa de deserción en comparación con los controles (figura 4). La mayoría de las recaídas en el abuso de alcohol o drogas sucedieron en los dos primeros meses de tratamiento. El tiempo de abstinencia previo no tuvo influencia en el número de deserciones debidas a recaídas. Concluimos que los pacientes psiquiátricos no presentaron un riesgo aumentado de desarrollar efectos adversos psiquiátricos asociados al tratamiento con IFN-alfa, especialmente depresión. Esto se explica por el hecho de que una significativa mayoría de los pacientes con enfermedad mental solicitaron antidepresivos durante el tratamiento con

interferón-alfa (figura 5). Mientras los controles se negaron a recibir medicación psicofarmacológica adicional, los pacientes psiquiátricos ya estaban familiarizados con los efectos beneficiosos de los antidepresivos en caso de presentar cambios en el estado de ánimo debidos al IFN-alfa. Tomados en conjunto, depresión e ideación suicida durante el tratamiento con interferón-alfa se produjeron independientemente de la preexistencia de trastornos psiquiátricos o drogadependencia. Los antidepresivos fueron efectivos en la reducción de los problemas del sueño, la irritabilidad y la depresión. En general, durante el tratamiento con IFN-alfa el manejo de las complicaciones psiquiátricas como la depresión fue factible con apoyo psiquiátrico y psicofarmacológico.

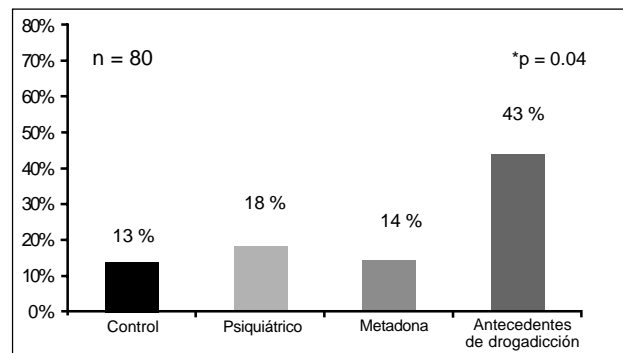
### Opciones terapéuticas

Dado que la interrupción del tratamiento se debe en 10% a 20% de los casos a los efectos adversos neuropsiquiátricos, existe creciente interés en mejorar la comprensión de los posibles mecanismos subyacentes (Haria y Benfield, 1995). Además, especialmente para el tratamiento a largo plazo, se necesitan nuevas opciones terapéuticas para disminuir la frecuencia y gravedad de los efectos adversos neuropsiquiátricos. Drogas del tipo de las benzodiazepinas, como la zopiclona o el zolpidem, deberían ser ofrecidas a los pacientes en caso de problemas del sueño o irritabilidad alrededor de la segunda o la tercera semanas de tratamiento. Hasta ahora, no contamos con estudios prospectivos controlados que demuestren la eficacia de los antidepresivos en el tratamiento agudo de los episodios depresivos asociados con IFN-alfa. Sin embargo, se publicaron numerosos estudios de observación clínica y series de casos que mostraron mejoría significativa en los episodios de depresión asociados a IFN-alfa.<sup>29-36</sup> Mientras casi todos los tipos de antidepresivos fueron encontrados efectivos, la mayor especificidad y la mejor tolerancia de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) llevaron a un mayor uso de este grupo de antidepresivos durante la depresión asociada al IFN-alfa. Además, los ISRS como el citalopram muestran sólo una mínima interacción con el sistema del citocromo P450 hepático, lo que no influye en

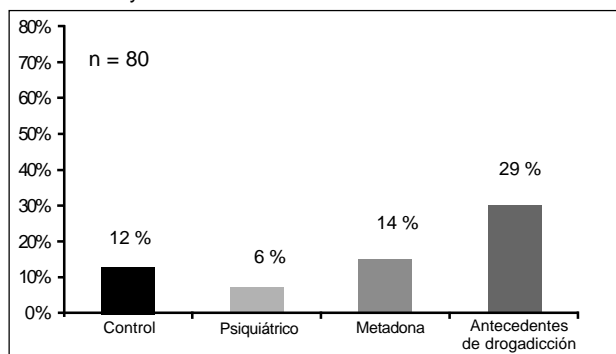
**Figura 2.** Tasa de respuesta sostenida al tratamiento combinado con IFN-alfa-2a estándar y ribavirina en pacientes con trastornos psiquiátricos (n = 16), en tratamiento sustitutivo con metadona (n = 20), en pacientes con antecedentes de abuso de drogas (n = 20), en comparación con el grupo control de pacientes sin trastornos psiquiátricos.



**Figura 3.** Un número significativamente mayor de pacientes con antecedentes de abuso de drogas interrumpió el tratamiento combinado con IFN-alfa-2a estándar y ribavirina antes de finalizado, en comparación con los pacientes con trastornos psiquiátricos (n = 16), pacientes en tratamiento de sustitución con metadona (n = 20) y el grupo control sin trastornos psiquiátricos.



**Figura 4.** Los distintos grupos no difirieron en lo que respecta a la aparición de depresión nueva durante el tratamiento con IFN-alfa-2a estándar y ribavirina.

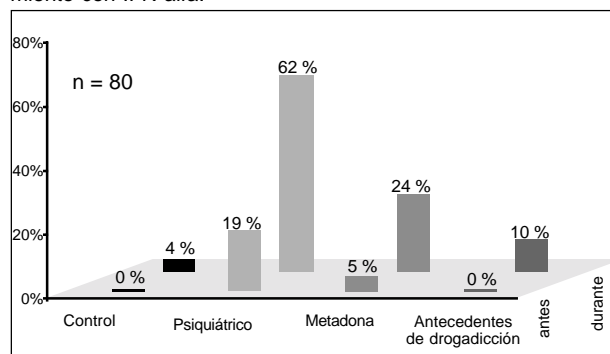


la medicación concomitante. Entre tanto, los informes de casos se apoyan fuertemente en datos empíricos provenientes del amplio uso clínico de los ISRS en pacientes con VHC y tratamiento antiviral. Sin embargo, como es sabido gracias al tratamiento de la “depresión endógena”, los antidepresivos necesitan un período de entre 8 y 14 días antes de aliviar los síntomas depresivos. Otras opciones terapéuticas, como la naltrexona o las anfetaminas en caso de dificultades en la concentración, fatiga crónica o depresión crónica fueron descritos en informes de casos. Datos clínicos propios no publicados basados en informes de casos únicos y datos de Capuron y col. indican que un aumento del triptófano puede ser útil en mejorar la salud mental durante el tratamiento con IFN-alfa.

### Progresos recientes en la prevención de los efectos adversos psiquiátricos del IFN-alfa

Recientemente informamos que los pacientes que presentan trastornos psiquiátricos y hepatitis C no difirieron en la adhesión y en la respuesta sostenida al tratamiento combinado con IFN-alfa y ribavirina si se les administraban antidepresivos en caso de cambios del estado de ánimo inducidos por IFN-alfa.<sup>6</sup> Es más, Musselmann y col. presentaron evidencias de que la terapéutica antidepresiva preventiva con paroxetina, un ISRS, en pacientes que recibieron IFN-alfa estándar debido a melanoma maligno redujo significativamente la incidencia de depresión mayor.<sup>39</sup> Hasta ahora no contamos con datos sobre la eficacia del tratamiento preventivo con antidepresivos en pacientes con trastornos psiquiátricos y hepatitis C crónica. Por lo tanto, investigamos en un estudio abierto prospectivo y controlado si el tratamiento preventivo con el ISRS citalopram es capaz de prevenir la aparición de depresión mayor en pacientes con trastornos psiquiátricos infectados con el VHC. Los primeros resultados muestran que el tratamiento preventivo con citalopram (20 mg/día) redujo significativamente la frecuencia de episodios de depresión mayor en pacientes con trastornos psiquiátricos, en comparación con el grupo control, sin tratamiento antidepresivo preventivo (datos presentados en AASLD 2003). Sin embargo, los datos deben ser repetidos en estudios más grandes para responder la pregunta de si se debe ofrecer tratamiento preventivo con antidepresivos a todos los pacientes que reciben terapia antiviral con IFN-alfa y ribavirina. Es más, deberían evaluarse cuidado-

**Figura 5.** Proporción de pacientes en los distintos grupos terapéuticos que recibieron antidepresivos antes y durante el tratamiento con IFN-alfa.



samente los datos sobre seguridad y la posible influencia sobre las tasas de respuesta sostenida.

### Conclusión

Los datos recientemente publicados no respaldan la idea de que los pacientes con factores de riesgo psiquiátricos como depresión, esquizofrenia, trastornos de ansiedad, trastornos de la personalidad o adicciones deban ser excluidos del tratamiento antiviral para la infección crónica por el VHC. Sin embargo, estos pacientes deben ser tratados solamente en un marco interdisciplinario. De cualquier modo, la alta incidencia de efectos adversos psiquiátricos durante la terapia con IFN-alfa en todos los pacientes, independientemente de la existencia de factores de riesgo psiquiátricos, respalda nuestra idea de ofrecer ayuda interdisciplinaria a todas las personas tratadas con IFN-alfa. Es más, es necesario un manejo consecuente de los efectos adversos tanto somáticos como psiquiátricos para mejorar la adhesión y tolerancia al tratamiento con IFN-alfa para optimizar la respuesta terapéutica.<sup>40</sup>

© **Atención al Lector:** Las referencias bibliográficas de los artículos originales, información complementaria y otros detalles o consultas pueden solicitarse a SIIC <atencionlector@siicsalud.com> o ingresando en <www.siicsalud.com>.

## 2 - Citocinas. Su Papel en la Infección por el Virus de la Hepatitis B



**Francisca Mercedes Monsalve de Castillo**  
Columnista Experta  
Sociedad Iberoamericana de Información Científica

**Función que desempeña:** Docente, Cátedra de Virología, Escuela de Bioanálisis, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

**Otro trabajo de su autoría:** Chacín-Bonilla L, Sánchez-Chavez Y, Monsalve F, Estévez J. Seroepidemiology of toxoplasmosis in amerindians from western Venezuela. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 65(2) 131-135, 2001.

Desde hace muchos años es tema de interés para muchos investigadores la relación existente entre la respuesta inmunitaria y la expresión clínico-patológica de la infección por el virus de la hepatitis B (VHB), la cual puede ser categorizada en: hepatitis aguda, hepatitis fulminante, hepatitis crónica y estado de portador, determinadas por respuesta efectiva del sistema inmunitario, respuesta efectiva pero inadecuada, respuesta deficiente y estados de tolerancia.<sup>1</sup>

En este contexto, el sistema inmunitario tiene diferentes estrategias celulares directas y a través de citocinas con actividad antiviral para eliminar los agentes infecciosos. Las células infectadas por virus, los cuales viven en el citoplasma, son eliminadas por células T citotóxicas CD8+; estos linfocitos reconocen péptidos derivados de patógenos unidos a moléculas clase I del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) y secretan perforina, granzyme y frecuentemente las citocinas IFN-gamma, entre otros (TNF-alfa, TNF-beta, enlace del Fas).<sup>2</sup> Los linfocitos T CD4+, por su parte, reconocen péptidos unidos a las moléculas clase II del MHC y comprenden dos tipos funcionales: las células Th1 y las Th2. El fenotipo Th1 participa en la activación de macrófagos infectados o que han fagocitado patógenos y secretan proteínas reguladoras como: IL-2, IFN-gamma, GM-CSF, TNF-alfa, TNF-beta, IL-3, enlace del CD48 y del Fas. El fenotipo Th2 está constituido por células que secretan citocinas (IL-4, IL-5, IL-3, GM-CSF, IL-10, TGF-beta, eotóxina y enlace del CD40) inductoras de la activación de linfocitos B.<sup>3,4</sup> La principal molécula efectora expresada por células Th2 es el enlace del CD40, el cual se une a su receptor (CD40) expresada por el linfocito B y estimula la proliferación de estas células. La respuesta mediada por linfocitos CD4+ Th1 es efectiva en la resistencia contra patógenos intracelulares, en cambio los linfocitos CD4+ Th2 favorecerán una respuesta humoral<sup>4,5</sup> cuyos efectos pueden ser benéficos hacia agentes extracelulares pero también suelen encontrarse asociados con el progreso de enfermedades por patógenos intracelulares.<sup>6</sup>

Existe un tipo de célula conocida como Th0, la cual tiene el potencial de transformarse en Th1 y Th2 y presenta algunas de las funciones efectoras características de estas células.<sup>3,7</sup> Jian y col.<sup>6</sup> refieren un patrón de células Th3, la cual secreta factor transformante del crecimiento beta, que

ejerce una acción inmunorreguladora negativa sobre la respuesta inmune.

La infección causada por el VHB se caracteriza por un infiltrado celular mononuclear y polimorfonuclear con evidencia de activación de macrófagos hepáticos.<sup>8</sup> Estas células inflamatorias producen citocinas tales como TNF-alfa, IFN-gamma, IFN-alfa, IL-1alfa e IL-6,<sup>8,9</sup> las cuales median el proceso inflamatorio y pueden contribuir a la clarificación viral, a la evasión de la respuesta inmunitaria o la progresión y persistencia del virus.<sup>13</sup>

Algunos estudios en pacientes con HB aguda demuestran un predominio del patrón de citocinas Th1 con aumento en la producción de IFN-gamma e IL-2.<sup>3,7,10</sup> Otras investigaciones revelan la presencia de IFN-gamma, IL-4 e IL-5, en sobrenadante de cultivo de células mononucleares de sangre periférica (CMSP), patrón similar al fenotipo celular Th0,<sup>3,7</sup> años más tarde luego de la resolución de la infección.

El predominio de las células con patrón Th0 sin diferenciación posterior puede representar un mecanismo que involucre disminución de las citocinas del patrón Th1, lo cual puede determinar daño en el huésped y cronicidad de la enfermedad por inhibición progresiva de la población de células T con efecto antiviral.<sup>6,7</sup> Por otro lado, se observó disminución en la síntesis de IFN-gamma, IL-2, TNF-alfa, IL-4 e IL-5 e incremento en los niveles IL-1 y del receptor soluble de IL-2 (RsIL-2) en pacientes con enfermedad hepática crónica por el VHB.<sup>10,11</sup> Asimismo, Xing y col.<sup>12</sup> demostraron un aumento en la expresión del fenotipo Th2 en estudios realizados en CMSP en pacientes con hepatitis crónica por el VHB.

Con el fin de dilucidar el comportamiento de ciertas citocinas (IL-2, IL-10, IFN-gamma y TNF-alfa) en pacientes con HB se seleccionaron 15 pacientes con edades comprendidas entre 20 y 60 años, a los cuales se les tomaron muestras sanguíneas para obtención de suero y medición de las proteínas reguladoras en los casos de infección aguda por el VHB que evolucionaron hacia el desarrollo de inmunidad. El diagnóstico de infección aguda se basó en el hallazgo de valores elevados de aminotransferasas asociado con la detección de: antígeno de superficie del VHB (AgSHB), antígeno "e" (AgeHB) y anticuerpos contra el core de la clase IgM (IgM-anti-cHB). Para el diagnóstico de remisión se tomó una segunda muestra luego de un período de 4 meses, y fueron indicadores del cese del cuadro clínico, la aparición del anti-sHB, la negativización del AgSHB y las aminotransferasas normales. Además se seleccionó un grupo control constituido por 15 personas entre 15 y 60 años de edad de uno u otro sexo sin antecedentes clínicos y de laboratorio de hepatitis.

Las muestras de suero para la detección de marcadores de infección por el VHB en fase aguda y convaleciente fueron analizadas por la técnica de inmunoanálisis enzimático de micropartículas (MEIA). Del sistema IMx (Abbott Lab. División de Diagnóstico).

Para la determinación de citocinas (IL-2, IL-10, IFN-gamma y TNF-alfa), se utilizó el método cuantitativo de

**Participaron en la investigación:** Tania Beatriz Romero Adrián (Médico Cirujano), Directora de Posgrado en Inmunología, Universidad del Zulia; Jesús Enrique Estévez Morales (Médico Cirujano), Universidad del Zulia.

**CITOCINAS EN PACIENTES CON HEPATITIS B  
CON EVOLUCION HACIA LA REMISION  
CITOCINAS (pg/ml)**

Grupos Estudiados	IFN- $\gamma$	TNF- $\alpha$	IL-10	IL-2
Control (N = 15)	17.2 $\pm$ 2.0*	9.5 $\pm$ 0.6	4.3 $\pm$ 0.6	6.0 $\pm$ 2.1*
Grupo en remisión (N = 15)				
Fase aguda	14.9 $\pm$ 1.0	8.7 $\pm$ 0.5	10.8 $\pm$ 0.6 <sup>a</sup>	25.7 $\pm$ 1.6 <sup>a</sup>
Fase convaleciente	2.1 $\pm$ 0.8 <sup>a</sup>	4.3 $\pm$ 0.7 <sup>a</sup>	11.9 $\pm$ 2.1 <sup>b</sup>	22.1 $\pm$ 2.1 <sup>a</sup>

-Las cifras representan en pg/mL, el promedio  $\pm$ E.E.

<sup>a, b</sup> Diferente significativamente de los otros grupos (p < 0.001)

doble anticuerpo de la técnica de inmunoanálisis enzimático (ELISA) (Biotrak®) de acuerdo con el laboratorio Amersham International.

De acuerdo con los resultados obtenidos se observó un comportamiento similar del IFN-gamma y del TNF-alfa (tabla 1) en la evolución de la infección por el virus B, manteniéndose dentro de sus valores normales al compararlos con los de la población control. Una respuesta inmunitaria exagerada por parte de esas citocinas frente a la carga de antígenos virales podría ser responsable de la muerte de un número elevado de hepatocitos produciendo una hepatitis fulminante.

En el presente estudio la IL-10 se considera clave en la respuesta Th2 al inducir la diferenciación de linfocitos B en plasmocitos y secretores de inmunoglobulinas (Ig). La IL-10 puede actuar no sólo como potenciador de la inmunidad humoral sino también como supresor general de la respuesta inmunitaria celular con disminución del IFN-gamma y del TNF-alfa.<sup>10</sup>

Trabajos recientes utilizando linfocitos de sangre periférica de niños con hepatitis aguda y crónica por VHB demuestran predominio del fenotipo Th1 durante la fase aguda y su disminución en la infección crónica se encuentra aunada a un incremento de las citocinas más controvertidas por sus efectos, como la IL-10. Estos resultados revelan que la respuesta Th1 es eficiente en el control de la HB aguda. En el caso de la infección crónica puede estar determinada por una alteración de la respuesta Th1 y Th2. El incremento de la IL-10 puede haber suprimido la actividad de la respuesta inmune a través de una respuesta antiinflamatoria por inhibición de células presentadoras de antígeno y/o linfocitos T CD4+ Th1.<sup>10</sup>

El incremento de la IL-2 durante la fase convaleciente nos permite inferir que a pesar de la resolución de la infección manifestada por aminotransferasas normales y la presencia de anti-sHB, los niveles de IL-2 no llegaron a los valores controles a los 120 días posinfección, debido supuestamente a la presencia de anticuerpos que enmascaran antígenos de superficie tisulares y forman complejos inmunitarios que inducen señales transmembrana capaces de suprimir la síntesis de los antígenos virales intracelulares,<sup>13</sup> lo cual impide la acción citotóxica de los linfocitos CD8+.

Los valores de IL-2 y de otras citocinas (IFN-gamma y TNF-alfa) posiblemente podrían ser superiores a los obtenidos durante la fase aguda, tal como lo revelan los estudios de Missale,<sup>11</sup> Echevarría<sup>14</sup> y Al-Wabel.<sup>3</sup> Sin embargo, se debe tomar en consideración que estas citocinas pueden ser reguladas por citocinas inhibitorias, por receptores solubles y por interacciones celulares que

se producen en toda respuesta inmunitaria ante la presencia de patógenos intracelulares como el VHB.

Al-Wabel y col.<sup>3</sup> consideran que muchas citocinas no son estables en suero debido a la acción de las proteasas e inhibidores, y si el suero no es almacenado y procesado adecuadamente, las citocinas se degradan y podrían producir valores aberrantes. Investigar citocinas en determinadas patologías puede aportar datos que permitan un mejor conocimiento de su participación como mediadores de la respuesta inmunitaria.

Para el estudio de estas proteínas reguladoras *in vivo* se debería tener en cuenta el momento en el cual el paciente se infectó, el tiempo transcurrido entre el inicio de la infección, el momento de la toma de la muestra y el momento del nivel pico de las aminotransferasas. Sólo el seguimiento de los casos permitirá establecer el comportamiento de estas citocinas durante la infección por el VHB.

Se considera que el comportamiento de las citocinas en la HB es diferente de acuerdo con el sistema de detección utilizado. Los estudios en CMSP de Penna y col.<sup>15</sup> demuestran que durante la fase aguda de la infección predomina el perfil de citocinas Th1 y en la fase convaleciente, el Th0. Mientras que Biron y col.<sup>5</sup> señalan que no existe un fenotipo celular determinado para las diferentes fases en la evolución de la HB.

Si bien no se sabe con exactitud por qué en la mayoría de las personas la infección viral desaparece pero en otras persiste en forma indefinida, se considera que ello se debe más a las peculiaridades de la respuesta inmunitaria de la persona afectada que a la cepa viral involucrada.

De acuerdo con lo expuesto, se considera que el papel que juegue cada una de las citocinas consideradas variará según el sistema de detección utilizado para su estudio, la fase en que se encuentra la infección y, en todo caso, serán las concentraciones séricas de los antígenos virales presentes, los tipos de antígenos y sobre todo la respuesta inmunitaria del paciente los factores determinantes en la variabilidad de los resultados.



## Reseñas distinguidas

*Esta sección se compone de revisiones médicas estrechamente relacionadas con el ejercicio de la profesión. Los resúmenes SIIC de Reseñas distinguidas tienen una extensión promedio de dos páginas.*

### 3 - El Alcohol es un Importante Cofactor para Esteatosis y Fibrosis en Pacientes del Norte de Italia con Hepatitis C Crónica

Fabris P, Floreani A, Carlotto A y colaboradores

Department of Infectious Diseases and Tropical Medicine, Department of Gastroenterology, S Bortolo Hospital; Vicenza, Italia

*[Alcohol Is an Important Co-Factor for Both Steatosis and Fibrosis in Northern Italian Patients with Chronic Hepatitis C]*

Journal of Hepatology 41:644-651, Oct 2004

---

*En el norte de Italia, el consumo de alcohol contribuyó a la inducción de esteatosis, inflamación hepática y fibrosis en pacientes con hepatitis C crónica.*

---

#### Introducción

Aproximadamente 170 millones de personas en todo el mundo presentan infección por el virus de la hepatitis C (VHC). En la mayoría de los casos, la infección por el VHC se asocia con hepatitis crónica, que puede progresar a cirrosis hepática (en el 30% de los pacientes, según datos epidemiológicos de seguimiento a largo plazo) y finalmente a carcinoma hepatocelular.

Diversos factores como la edad al momento de la infección, el sexo, el contenido hepático de hierro, la ingesta de alcohol, se relacionaron con progresión de la enfermedad en los individuos con hepatitis C crónica. La esteatosis, un hallazgo común en la infección crónica por el VHC, también parece ser un cofactor capaz de contribuir con la fibrosis hepática. La esteatosis hepática se caracteriza por la acumulación grasa intracelular y puede estar relacionada con factores virales o del huésped. Cada vez hay más pruebas acerca de que el VHC es una causa importante de esteatosis hepática y, con respecto a los factores del huésped, ciertas drogas, la diabetes tipo 2, la obesidad, la acumulación de hierro y la ingesta de alcohol pueden desencadenarla. En muchos pacientes con hepatitis crónica la esteatosis parece ser multifactorial, debido a la existencia de dos o más factores de riesgo concomitantes. Los objetivos de este estudio fueron evaluar la relación entre la esteatosis y los factores virales o del huésped en un gran grupo de pacientes italianos con hepatitis C crónica diagnosticada por biopsia y valorar la correlación entre esteatosis y fibrosis.

#### Pacientes y métodos

Participaron de este estudio los pacientes consecutivos sometidos a biopsia hepática para detectar hepatitis C crónica en dos diferentes hospitales del nordeste de Italia. Todas las personas eran nacidas en Italia, provenían del norte de ese país, tenían niveles séricos elevados de aminotransferasas por al menos 6 meses de duración y serología positiva para anti-VHC y ARN del VHC (ARN-VHC) y negativa para HBsAg y HIV. Ninguno de los pacientes presentaba hallazgos clínicos o de laboratorio de descompensación hepática. Al momento de realización de la biopsia hepática se recolectaron los datos clínicos y epidemiológicos, se calculó el índice de masa corporal (IMC) y se obtuvieron detalles sobre el consumo de alcohol (g/día). Se efectuó la biopsia hepática en los individuos que no declararon consumo de alcohol o cuyo consumo fue menor de 40 g/día; mientras que se dirigió por al menos 6 meses en aquellos que ingerían más de 40 g de alcohol al día.

El día de realización de la biopsia se obtuvieron muestras de sangre en ayunas de todos los pacientes para la determinación de glucosa, colesterol y triglicéridos, genotipos del VHC y niveles séricos del ARN-VHC. La evaluación histológica se efectuó por patólogos con experiencia, que desconocían los datos clínicos y virológicos de los enfermos. Los especímenes se valoraron de acuerdo con el grado (actividad necroinflamatoria) y el estadio (puntaje de fibrosis) mediante la clasificación de Ishak. La esteatosis se clasificó de acuerdo con el porcentaje de hepatocitos afectados: grado 0 (ausente), grado 1 (< 10%), grado 2 (10% a 30%), grado 3 (30% a 60%) y grado 4 (> 60%).

En cuanto a la metodología estadística, los datos se analizaron por medio de las pruebas de chi cuadrado, de la t de Student para datos no pareados y el análisis de regresión lineal cuando fue apropiado. Para cada parámetro se calcularon los *odds ratio*, (OR) con intervalos de confianza del 95% (IC) y se consideró significativo un valor de p menor o igual que 0.05. Para cada variable en estudio se realizó un análisis de regresión múltiple para determinar qué características se asociaron independientemente con esteatosis y fibrosis.

#### Resultados

Participaron del estudio 349 personas con una edad media de 39.6 ± 12.9 años, 269 de sexo masculino y 80 de sexo femenino. El 65% de los pacientes (n = 227) presentaron peso normal (IMC < 25); 31% (n = 108) tenían sobrepeso (IMC entre 25 y 30), y 4% (n = 14) eran obesos (IMC > 30). El 22.3% de las personas (n = 78) tenían antecedentes de ingesta de alcohol de más de 40 g/día por más de 5 años, mientras que el 18.9% (n = 66) consumía alcohol al momento de la biopsia. Se observó esteatosis hepática en 213 casos (61%).

Tanto la prevalencia como la gravedad de la esteatosis hepática fueron significativamente más altas (p = 0.0006 y p = 0.0002, respectivamente) en pacientes con genotipo

3a del VHC (77%, grado 3-4 en 36% de los casos) en comparación con los otros genotipos (56%, grado 3-4 en 19% de los casos). Doscientos cuarenta y tres (69%) pacientes tuvieron algún grado de fibrosis hepática (puntaje 1-2 en 140 casos, 58%; puntaje 3-4 en 79, 32%, y puntaje 5-6 en 24, 10%).

El análisis univariado mostró una asociación significativa entre esteatosis y obesidad, consumo de alcohol (actual y pasado), hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y edad. El análisis multivariado demostró que la esteatosis se asoció en forma estadísticamente significativa e independiente con el genotipo 3a (OR 3.5, IC 1.9-6.5), edad (35 a 44 años: OR 2.7, IC 1.4-4.9), edad > 44 años (OR 2.1, IC 1-4.6), ingesta de alcohol al momento de la biopsia (OR 2.6, IC 1.1-6.1). En general, no se encontró correlación significativa entre el grado de esteatosis y la inflamación histológica. Se observó incremento significativo de la inflamación hepática, paralelo al grado de esteatosis, para hepatitis periférica, apoptosis focal y puntaje total del índice de actividad de hepatitis (HAI) para los pacientes con genotipos distintos del 3a. En el análisis univariado, la presencia de fibrosis se asoció significativamente con la ingesta de alcohol actual o pasada, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, edad y grado de esteatosis. En el análisis multivariado, la presencia de fibrosis se asoció significativa e independientemente con el consumo de alcohol en el pasado (OR 3.7, IC 1.5-8.9) y la edad mayor de 44 años (OR 2.2, IC 1-4.6).

Se observó correlación débil entre el puntaje de fibrosis y el grado de esteatosis ( $r = 0.861$ ,  $p = 0.05$ ). Esta tendencia desapareció cuando se excluyó el subgrupo de 211 personas sin antecedentes de ingesta de alcohol actual o pasada, lo que demuestra que el alcohol es un factor de riesgo importante para esteatosis y fibrosis. Hallazgos similares se obtuvieron cuando se excluyeron todos los factores de riesgo potenciales para esteatosis hepática (alcohol, IMC > 25, glucemia > 120 mg/dl, triglicéridos > 170 mg/dl, colesterol > 200 mg/dl). Los pacientes con genotipos 1, 2 y 4 ( $n = 259$ ), en comparación con aquellos con genotipo 3a ( $n = 90$ ), fueron significativamente mayores (edad media 42.1 años *versus* 34.1 años,  $p = 0.04$ ) y más frecuentemente tuvieron antecedentes de consumo de alcohol (66 de 259, 25%, *versus* 12 de 90, 13%,  $p = 0.03$ ). En cambio, los individuos con genotipo 3a tuvieron con más frecuencia antecedentes de uso de drogas endovenosas comparados con aquellos con otros genotipos (70 de 90, 78%, *versus* 120 de 259, 46.3%,  $p < 0.0001$ ). Se encontró una correlación significativa ( $r = 1$ ,  $p = 0.012$ ) entre el grado de esteatosis y el puntaje medio de fibrosis en pacientes con genotipos 1, 2 y 4, pero no en aquellos con genotipo 3a. Además, los grados 3-4 de esteatosis se asociaron con un puntaje de fibrosis significativamente más alto en personas con genotipos distintos del 3a.

### Discusión y conclusión

Comentan los autores que la prevalencia total (61%) de esteatosis hepática fue similar a la encontrada en EE.UU. y Australia. En concordancia con los hallazgos de otros autores, el genotipo 3a fue la variable más importante asociada con esteatosis hepática, lo que confirma que la acumulación de grasa se debe principalmente al virus en este subgrupo de pacientes. Además, la esteatosis asociada con

el genotipo 3a fue más grave que la esteatosis relacionada con otros genotipos.

Existen al menos dos tipos de esteatosis en los pacientes con hepatitis C crónica: la esteatosis viral (asociada principalmente con el genotipo 3a) y la esteatosis metabólica que comprende la relacionada con la diabetes tipo 2, obesidad, hiperinsulinemia, drogas y alcohol. Si bien los autores hallaron una asociación significativa entre la ingesta de alcohol al momento de la biopsia y la esteatosis hepática, la relación entre el grado de esteatosis y la inflamación es controvertida. Se observó una asociación entre el grado de esteatosis y la inflamación hepática en personas con genotipos diferentes del 3a, lo cual puede explicarse por el hecho de que en este grupo de pacientes los factores del huésped cumplen un papel prevalente en inducir esteatosis e inflamación. En este ensayo la relación entre esteatosis y fibrosis estuvo estrechamente relacionada con los genotipos del VHC distintos del 3a, a pesar de la mayor gravedad de la esteatosis vinculada con este último genotipo.

En conclusión, el consumo de alcohol es el factor más importante que influye sobre la historia natural de la hepatitis C crónica en el norte de Italia. Contribuye a la inducción de esteatosis, inflamación hepática y fibrosis. En esta región, la reducción del consumo de alcohol puede ser extremadamente importante para disminuir la progresión de la hepatitis C crónica.

## 4 - Pronóstico Favorable de Hepatitis C Crónica Después de la Terapia con Interferón en un Estudio de Cohorte a Largo Plazo

Imazeki F, Yokosuka O, Fukai K y colaboradores

Department of Medicine and Clinical Oncology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japón

[Favorable Prognosis of Chronic Hepatitis C after Interferon Therapy by Long-Term Cohort Study]

Hepatology 38(2):493-502, Ago 2004

---

*La terapia con interferón se asocia con beneficios clínicos a largo plazo en pacientes con hepatitis crónica asociada con infección por virus C. El agente reduce la mortalidad hepática esencialmente en individuos que logran respuesta virológica sostenida.*

---

### Introducción

La infección por virus de hepatitis C (VHC) se asocia estrechamente con hepatitis crónica y es una de las principales causas de cirrosis y carcinoma hepatocelular

(HCC) en el mundo. En Japón, señalan los autores, se estima que unas 30 000 personas mueren cada año como consecuencia de neoplasias del hígado, en su mayoría, HCC. Alrededor del 80% de las cuales se relacionan con infección por VHC. Además, otros 10 000 sujetos fallecen como consecuencia de cirrosis o enfermedad crónica hepática, sin incluir las patologías asociadas con el alcohol. Estas cifras muestran indudablemente la importancia de la infección desde el punto de vista de salud pública.

El interferón (IFN) es un agente eficaz en el tratamiento de la infección viral y en algunos pacientes con hepatitis C crónica reduce los niveles de alanino-aminotransferasa (ALT). La monoterapia con IFN se acompaña de respuesta virológica sostenida en 20% a 40% de los sujetos con hepatitis C crónica; el índice de respuesta parece variar en función de diversos factores, entre ellos carga viral, genotipo del virus, estadio de fibrosis del hígado y dosis total de IFN. Asimismo, varios estudios recientes mostraron que el tratamiento con IFN disminuye el riesgo de aparición de HCC. Sin embargo, aún es controvertido el efecto de la terapia con IFN en pacientes con cirrosis por hepatitis C crónica. El objetivo del estudio actual es evaluar retrospectivamente la influencia del IFN sobre el pronóstico a largo plazo de enfermos con hepatitis crónica asociada con infección por VHC, en comparación con sujetos no tratados.

### Pacientes y métodos

La investigación abarcó 280 hombres y 179 mujeres de 50 años en promedio sometidos a biopsia de hígado entre 1986 y 1998. La ausencia de HCC se confirmó mediante ultrasonografía abdominal, tomografía computada o resonancia magnética. Se excluyeron del análisis individuos con hepatitis crónica por virus B, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, hemocromatosis, enfermedad de Wilson y enfermedad hepática alcohólica.

Las biopsias de hígado se clasificaron según criterios de Desmet y colaboradores: F0 (ausencia de fibrosis), F1 (fibrosis leve), F2 (fibrosis moderada), F3 (fibrosis grave) y F4 (cirrosis).

Todos los enfermos tenían anticuerpos contra VHC, por enzimoimmunoensayo de segunda generación. La carga viral se determinó cuantitativamente en el momento de la biopsia del hígado; se asumió que los genotipos 1a y 1b correspondieron al grupo 1, mientras que el 2a y el 2b pertenecieron al grupo 2. Cada 3 a 6 meses se realizó ultrasonografía abdominal para descartar HCC. Las lesiones sospechosas se estudiaron posteriormente con resonancia magnética nuclear, arteriografía hepática y biopsia.

Un grupo de 355 enfermos recibió IFN mientras que 104 no fueron tratados con este agente. La terapia con IFN se inició en el transcurso del año que siguió a la biopsia de hígado. El 84%, 12% y 4% recibió IFN-alfa, IFN-beta o ambos, respectivamente. La respuesta se definió en función de criterios virológicos: desaparición de la carga viral por reacción en cadena de polimerasa inversa luego de 6 meses de terminado el tratamiento.

Las causas de muerte se agruparon en hepáticas (HCC, carcinoma colangiocelular, insuficiencia hepática, várices esofágicas) o no hepáticas (entre ellas, otras neoplasias, enfermedad cardiovascular y accidente cerebrovascular).

Se aplicó el índice de mortalidad estandarizado (*standardized mortality ratio*, SMR) para comparar la mortalidad específica y global en la cohorte completa y en subgrupos de enfermos, respecto de la población general por sexo y edad, según fuentes publicadas en 1990, 1995 y 2000.

### Resultados

Las características demográficas, el nivel de ALT, la concentración de albúmina y la carga viral fueron estadísticamente distintos entre sujetos tratados con IFN y aquellos sin tratamiento. En cambio, el porcentaje de enfermos con diabetes, hipertensión, hígado graso, enfermedad cardiovascular, patologías autoinmunes y enfermedad psicótica fue casi el mismo en ambos grupos. Se estimó una duración de la enfermedad del hígado de 23.3 y 24.5 años en pacientes que recibieron o no IFN, respectivamente. El período de seguimiento fue de 8.2 años en promedio. Entre los pacientes tratados, el 33% tuvo respuesta virológica sostenida (RVS), el resto presentó respuesta viral no sostenida (RVNS).

Cuarenta y ocho individuos (10%) de los 459 enfermos fallecieron durante el seguimiento, 15 de los 104 no tratados (14%) y 33 de los 355 (9%) tratados con IFN (4 con RVS y 29 con RVNS). El índice de mortalidad anual calculado según el método personas/año fue de 1.8% en pacientes sin tratamiento y de 1.1% en aquellos que recibieron IFN (0.4% en sujetos con RVS y 1.3% en enfermos con RVNS). El 67% de los fallecimientos obedecieron a patologías hepáticas (58% en los individuos tratados *versus* 87% en los no tratados).

Durante el seguimiento se comprobó HCC en 63 enfermos; fue la causa más común de muerte en la cohorte. La edad promedio en el momento del fallecimiento fue de 64.1 años sin diferencias sustanciales entre sujetos no tratados, pacientes con RVS y enfermos con RVNS.

La edad, sexo, estado de fibrosis, tratamiento con IFN y eficacia del tratamiento se asociaron con el riesgo de muerte global. La terapia con IFN redujo la probabilidad de muerte de cualquier causa a 0.521 en comparación con pacientes sin tratamiento ( $p = 0.0622$ ) pero cuando se consideraron individuos con RVS y sujetos con RVNS, los primeros tuvieron un descenso en la posibilidad de fallecimiento a 0.219. En pacientes con cirrosis, luego del ajuste según sexo y edad, el riesgo descendió a 0.348.

El estado fibrótico, el tratamiento con IFN, la eficacia de la terapia, el nivel de AST y el consumo de alcohol se asociaron con riesgo de muerte relacionada con patología hepática. El tratamiento con IFN disminuyó a 0.208 la posibilidad de fallecimiento de este tipo, en comparación con sujetos sin tratamiento; el descenso se registró tanto en sujetos con RVS como en aquellos con RVNS (0.030 y 0.257, respectivamente). En enfermos cirróticos, luego del ajuste por sexo y edad, el descenso del riesgo fue a 0.181.

La presencia global de patologías simultáneas se acompañó de riesgo de muerte por causas no hepáticas aunque cada una de las enfermedades por separado—diabetes, hipertensión, hígado graso— no ejerció el mismo efecto. El tratamiento con IFN y la eficacia de la terapia no afectaron la muerte por trastornos no hepáticos. La cirrosis fue un factor independiente de riesgo de muerte no hepática y hepática.

La supervivencia en la cohorte en conjunto con enfermedad

hepática por virus C estuvo reducida en comparación con la expectativa de vida en la población general. El SMR para todas las causas fue de 1.6; el SMR para neoplasias del hígado y cirrosis/patología crónica hepática fue de 12.6 y 5.9, respectivamente, mientras que el SMR para tumores extrahepáticos se redujo a 0.4.

El SMR de la población en conjunto fue de 10.4 para muerte por enfermedad hepática y de 0.6 para muerte por patologías no hepáticas. El SMR para todas las causas de muerte y para los fallecimientos por problemas del hígado fue inferior en pacientes tratados con IFN, respecto de los que no recibieron tratamiento, esencialmente como consecuencia del SMR relativamente bajo en los sujetos con RVS.

El SMR para todas las causas de muerte y para fallecimiento por enfermedad hepática aumentó gradualmente a medida que la fibrosis progresó de F0/F1 a F4 mientras que el SMR para muerte no relacionada con trastornos del hígado fue inferior a 1 y se mantuvo sin cambios desde F0/F1 a F3, con excepción de F4. El SMR para muerte relacionada con patologías hepáticas fue sustancialmente más alto en pacientes con F2 a F4 en comparación con aquellos con F0/F1. Los individuos tratados con IFN tuvieron menor SMR para muerte de cualquier causa en cada estadio de F2 a F4 y para muerte por problemas del hígado en cada estadio de F0/F1 a F4, respecto de sujetos sin tratamiento.

El SMR para fallecimiento de cualquier etiología y por problemas del hígado fue más alto en pacientes de 50 a 59 años, en comparación con los otros grupos de edad. La terapia con IFN descendió el SMR para muerte por cualquier causa de 5.9 a 1.7 en individuos de 50 a 59 años, esencialmente como consecuencia de la reducción del SMR para patologías del hígado, de 45.5 a 9.6.

## Discusión

Este estudio retrospectivo muestra que el tratamiento con IFN se asocia con ventajas clínicas sustanciales en pacientes con enfermedad hepática crónica asociada con infección por VHC, según los resultados del modelo de regresión de Cox y los SMR ajustados según edad y sexo de la población general.

El tratamiento con IFN mejoró la supervivencia, especialmente en sujetos que respondieron a la terapia. Al igual que en enfermos con cirrosis, los resultados de la investigación actual indican que el IFN reduce el riesgo de muerte por causa global a 0.348.

En conclusión, afirman los especialistas, los hallazgos muestran mayor SMR para muerte de cualquier causa en pacientes con enfermedad hepática crónica asociada con infección crónica por VHC; sin embargo, el tratamiento con IFN desciende el SMR fundamentalmente al reducir el índice de fallecimientos asociados con enfermedades hepáticas. La disminución es más notoria aun en aquellos pacientes que logran RVS, fenómeno que sólo se constató en el 33% de los 355 enfermos que recibieron monoterapia con IFN. Los estudios más recientes con IFN pegilado y de IFN en combinación con ribavirina mostraron eliminación del virus en más del 50% de los pacientes tratados e índices de RVS mucho más elevados. Es de esperar que estas nuevas estrategias de terapia se acompañen de mejor supervivencia en pacientes con hepatitis crónica por VHC, señalan por último los expertos.

## 5 - Peginterferón Alfa-2a más Ribavirina para el Tratamiento de la Infección Crónica por el Virus de la Hepatitis C en Pacientes Infeccionados por HIV

Torriani F, Rodríguez-Torres M, Montaner J y colaboradores

Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of California, San Diego; Fundación de Investigación de Diego, Santurce, Puerto Rico; University of Bonn, Bonn, Alemania y otros centros internacionales

[Peginterferon Alfa-2a plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection in HIV-Infected Patients]

New England Journal of Medicine 351(5):438-450, Jul 2004

---

*El tratamiento empleado en la actualidad para la infección por el virus de la hepatitis C puede ser aplicado a pacientes coinfectados por HIV.*

---

### Introducción

En la actualidad el tratamiento estándar para la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) en personas sin otras infecciones es interferón pegilado (peginterferón) más ribavirina. Esta combinación produce una respuesta virológica sostenida en 54% a 63% de los pacientes. La eficacia de esta combinación en personas coinfectadas por el VHC y el HIV no está establecida. En el ensayo APRICOT (*AIDS Pegasys Ribavirin International Coinfection Trial*), internacional, aleatorizado y controlado con placebo, se estudió la eficacia y la seguridad de la terapia combinada con peginterferón alfa-2a más ribavirina en esta población de personas coinfectadas.

### Métodos

Para ser incluidas en el estudio, las personas debían tener más de 18 años, estar infectadas por VHC y HIV, poseer anticuerpos séricos anti-VHC, niveles detectables de ARN del VHC en plasma (más de 600 UI/ml), elevación de los niveles de alanina-aminotransferasa (ALT) documentados en dos o más ocasiones en los últimos doce meses, hallazgos en la biopsia hepática compatibles con infección crónica por VHC y hepatopatía compensada (sin compromiso de la función hepática o hipertensión portal clínicamente importante).

Se confirmó la presencia de HIV de tipo 1 (HIV-1) mediante la detección de anticuerpos anti-HIV-1 o de ARN de este virus en el plasma. Los pacientes con recuentos de células CD4+ iguales o mayores de 200 células/mm<sup>3</sup> fueron elegibles independientemente de su valor de ARN; mientras que aquellos con recuentos comprendidos entre 100 y 199 fueron elegibles si la carga viral de HIV-1 era menor de 5 000 copias/ml. Además, fue necesario que los participantes estuviesen recibiendo terapia antirretroviral de gran

actividad (TARGA) por al menos seis semanas antes del ingreso al estudio, sin cambios esperables durante las primeras ocho semanas del ensayo, o que no estuviesen recibiendo TARGA por al menos ocho semanas antes de la aleatorización y que fuesen capaces de retrasar su inicio por seis semanas. Para el resto del estudio se permitieron cambios o inicio de la TARGA según la decisión del investigador.

Los criterios de exclusión para la participación en este ensayo comprendieron: infección oportunista asociada al HIV activa o cáncer; recuento absoluto de neutrófilos menor de 1 500/mm<sup>3</sup> o de plaquetas menor de 70 000/mm<sup>3</sup>; hemoglobulinemia menor de 11 g/dl en mujeres o menor de 12 g/dl en hombres; creatininemia superior a 1.5 veces el valor normal más alto; infección actual por virus de la hepatitis A o B; signos de hepatopatía descompensada; enfermedad psiquiátrica grave, en especial depresión; trastornos médicos concomitantes clínicamente significativos; empleo previo de interferón o ribavirina, y para las mujeres, embarazo o falta de voluntad para utilizar métodos anticonceptivos.

Este ensayo se realizó en 95 centros de 19 países entre junio de 2000 y septiembre de 2003. Los pacientes fueron asignados al azar, a una razón 1:1:1, para recibir uno de los siguientes tres regímenes de tratamiento durante 48 semanas: interferón alfa-2a por vía subcutánea, en dosis de 3 millones de UI tres veces por semana más ribavirina por vía oral (400 mg dos veces al día); peginterferón alfa-2a en dosis subcutánea semanal de 180 µg más placebo por vía oral dos veces al día, o peginterferón alfa-2a más ribavirina. El período de tratamiento de 48 semanas fue seguido de un período de 24 semanas de observación. Los factores de estratificación elegidos fueron el genotipo del VHC (genotipo 1 vs. otros genotipos); recuento de células CD4+ (menor de 200/mm<sup>3</sup> contra valores iguales o mayores de dicha cifra); TARGA; hallazgos histológicos en la biopsia hepática (cirrosis vs. no cirrosis); cociente del valor de ALT (definido como el valor inicial del paciente dividido por el límite normal superior del ensayo), y región geográfica.

Se empleó el puntaje de Ishak para la valoración del grado de necroinflamación, fibrosis o cirrosis.

El valor sérico de ARN del VHC se determinó mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cualitativa con un límite de detección de 50 UI/ml en las semanas 4, 12, 24, 36 y 48 del tratamiento, y a las semanas 12 y 24 del período de observación (semanas 60 y 72). La detección cuantitativa de ARN de este virus se llevó a cabo a través de PCR, con un límite de detección de 600 UI/ml en todos los pacientes con valores detectables de ARN viral. El criterio de valoración primario fue la respuesta virológica sostenida (RVS), definida como el nivel sérico de ARN de VHC por debajo del límite de detección del ensayo (menor de 50 UI/ml) al final de la semana 24 del seguimiento. Se consideró falla del tratamiento en los casos en los que no se pudo obtener una determinación del ARN viral para la semana 72 del ensayo. La respuesta virológica temprana (RVT) se definió como el nivel sérico indetectable de ARN de VHC mediante PCR cuantitativa o un descenso de más de 2 logaritmos de base 10 en el valor sérico del ARN de acuerdo con el análisis cuantitativo en las semanas 12 o 24 de tratamiento.

La seguridad se evaluó mediante exámenes físicos,

parámetros de laboratorio e informes espontáneos de los efectos adversos durante las visitas realizadas durante las semanas 1, 2, 4, 6, 8, 12 y luego en intervalos de 6 semanas.

Se permitió la reducción escalonada de las dosis de ribavirina, interferón alfa-2a y peginterferón alfa-2a cuando fuese necesario, al aparecer efectos adversos o anomalías en los análisis de laboratorio.

## Resultados

De las 1 158 personas incluidas, 860 recibieron la medicación en estudio. Las características de cada grupo de tratamiento fueron similares al comienzo del estudio; existió predominio de pacientes de raza blanca y de sexo masculino, con infección por HIV bien controlada. El 16% de los casos tenían cirrosis o fibrosis en puentes.

La tasa global de RVS al final del seguimiento fue significativamente más elevada en los pacientes tratados con peginterferón alfa-2a más ribavirina que entre los que recibieron interferón alfa-2a más ribavirina (40% vs. 12%; *odds ratio* [OR] 5.40; intervalo de confianza 97.5% [IC] 3.20-9.12;  $p < 0.001$ ), o peginterferón alfa-2a más placebo (40% vs. 20%; OR 2.89; IC 1.83-4.58;  $p < 0.001$ ).

Cuando se realizó el agrupamiento de los pacientes según el genotipo del VHC, las tasas de RVS reflejaron las de la población global en estudio, con las tasas más elevadas observadas entre aquellos tratados con peginterferón-alfa-2a más ribavirina. Los infectados por el genotipo 1 presentaron RVS menores que los pacientes infectados por los genotipos 2 o 3. Tanto a nivel global como en aquellos infectados por el genotipo 1, los participantes en todas las categorías de tratamiento que tenían valores pretratamiento elevados de ARN del VHC (mayor de 800 000 UI/ml) tuvieron menores tasas de RVS que aquellos con valores más bajos. La carga viral pretratamiento no afectó las tasas de RVS en los pacientes infectados por los genotipos 2 o 3.

Se identificaron dos factores que se asociaron en forma independiente y que incrementaron de manera significativa las probabilidades de RVS: el genotipo de VHC diferente del 1 (OR 3.37; IC 95% 1.96-5.80;  $p < 0.001$ ) y el valor de carga viral (ARN VHC) al inicio del estudio igual o menor de 800 000 UI/ml (OR 3.56; IC 2.00-6.36;  $p < 0.001$ ).

Fue más probable que los pacientes que lograron RVT presentasen RVS al final del estudio. De aquellos casos que cumplieron con los criterios para definir RVT, el 30% en el grupo que recibió interferón alfa-2a más ribavirina, el 37% de los asignados a peginterferón alfa-2a más placebo y el 56% de los tratados con peginterferón alfa-2a más ribavirina tuvieron RVS a la semana 72. Solamente dos pacientes sin RVT tuvieron RVS: uno fue un infectado por el genotipo 1b que negativizó su ARN VHC en la semana 24, y el otro fue un infectado por el genotipo 4 que negativizó su ARN en la semana 36. Menos del 2% de los pacientes en cada grupo de tratamiento que no tuvieron RVT presentaron finalmente RVS.

La frecuencia de reducciones en las dosis a la presencia de efectos adversos fue, por lo general, similar entre las tres ramas del tratamiento; sin embargo, las reducciones en función de los valores anormales de laboratorio fueron diferentes de acuerdo con el grupo de estudio; se presentó un caso de neutropenia de grado 4 (menos de 500 células/mm<sup>3</sup>) entre los tratados con interferón alfa-2a más ribavirina; 31 entre los que recibieron peginterferón alfa-2a más

ribavirina, y en 37 de los tratados con peginterferón alfa-2a más placebo. Se presentó un caso de trombocitopenia grave (recuento de plaquetas menor de 20 000/mm<sup>3</sup>) en el grupo tratado con peginterferón alfa-2a más placebo y en uno que recibió peginterferón alfa-2a más ribavirina.

La proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento también fue diferente entre los grupos de estudio; el 39% de los asignados a interferón alfa-2a más ribavirina se retiró; esta cifra fue del 31% para los tratados con peginterferón alfa-2a más placebo y 25% para los asignados a peginterferón alfa-2a más ribavirina ( $p < 0.001$  para la comparación entre interferón alfa-2a más ribavirina y peginterferón alfa-2a más ribavirina). El número de pacientes que informaron efectos adversos o que presentaron eventos adversos graves fue, por lo general, similar entre los tres grupos; fueron más frecuentes los que se consideraron relacionados con el tratamiento en los dos grupos que recibieron peginterferón alfa-2a.

La incidencia de pancreatitis, hiperlactatemia sintomática y acidosis láctica fue baja. En 14 pacientes, distribuidos de manera uniforme entre los grupos de tratamiento, se produjo descompensación de su hepatopatía, todos estos casos tenían cirrosis y un puntaje según la clasificación de Child-Pugh de 5 o más al inicio del tratamiento y seis fallecieron durante el curso del estudio.

### Discusión

En este ensayo numeroso controlado con placebo y aleatorizado, el peginterferón alfa-2a más ribavirina logró tasas de RVS significativamente más elevadas que el tratamiento con interferón alfa-2a más ribavirina en pacientes infectados por VHC y HIV (40% contra 12%,  $p < 0.001$ ). Estos datos son congruentes con los resultados de un estudio realizado en pacientes infectados por VHC sin HIV. En esta serie estudiada, señalan los autores, el tratamiento con peginterferón alfa-2a como monoterapia fue también significativamente más efectivo que la combinación de interferón alfa-2a más ribavirina (tasa de RVS, 20% contra 12%;  $p = 0.008$ ), hallazgo que sugiere que el tratamiento con peginterferón alfa-2a como monoterapia es una alternativa adecuada para los pacientes que no toleran la ribavirina o en aquellos que presentan contraindicaciones para recibirla.

La tasa del 29% de RVS en pacientes infectados por el genotipo 1 del VHC tratados con peginterferón alfa-2a más ribavirina fue mayor que las informadas en trabajos previos en personas coinfectadas.

Los autores concluyen que el tratamiento actualmente empleado para la infección por VHC puede ser aplicado a pacientes coinfectados por HIV. La combinación de peginterferón-alfa-2a más ribavirina presenta una relación favorable entre los riesgos y los beneficios cuando se emplea para la terapéutica de dichos pacientes, una proporción sustancial de los cuales puede beneficiarse de la terapia combinada.

## 6 - Factores Asociados con Insuficiencia Hepática Fulminante durante un Brote de Hepatitis B Aguda entre Usuarios de Drogas Inyectables

Garfein RS, Bower WA, Loney CM

Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, EE.UU.

[Factors Associated with Fulminant Liver Failure during an Outbreak among Injection Drug Users with Acute Hepatitis B]

Hepatology 40(4):865-873, Oct 2004

---

*La exposición a sustancias hepatotóxicas y la depleción de las reservas de glutatión son posibles cofactores para la elevada mortalidad por hepatitis B fulminante.*

---

La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) se manifiesta con un espectro clínico variado. Aproximadamente el 50% de los adultos presentarán síntomas caracterizados por anorexia, malestar general, náuseas, vómitos, dolor abdominal e ictericia. En las series de casos, la hepatitis B fulminante se produce aproximadamente en 1% de los pacientes con enfermedad aguda y conlleva una tasa de mortalidad del 80%.

Sin embargo, en los brotes de hepatitis B se han comunicado tasas de casos fatales de hasta el 50%. Se han identificado cofactores que incluyen la coinfección con el virus de la hepatitis delta (HVD), drogas, toxinas y mutaciones del ADN en el VHB.

Los consumidores de drogas por vía intravenosa están expuestos a un riesgo elevado de infección por VHB debido a que comparten agujas y jeringas y a que mantienen relaciones sexuales sin protección con sus parejas infectadas. Los estudios de seroprevalencia en esta clase de adictos muestran que la mayoría había estado o estaba infectada con el VHB. Aproximadamente el 0.5% de la población estadounidense es adicta al consumo de drogas intravenosas y esta exposición acarrea el 12% de los casos de hepatitis B aguda comunicados cada año. A pesar de las recomendaciones en cuanto a la vacunación, la cobertura continúa siendo baja.

Entre octubre de 1998 y febrero de 1999, se produjeron 4 muertes por hepatitis B fulminante en los residentes del condado Cascade (800 000 personas), según lo comunicado por las autoridades sanitarias de Montana. Las víctimas fueron aborígenes americanos que se inyectaban drogas ilegales. En este artículo los autores comunican los resultados de una investigación, iniciada en marzo de 1999, a fin de determinar la magnitud del brote, estudiar las cepas del VHB e identificar los posibles cofactores que contribuyeron a la gravedad de la enfermedad.

### Materiales y métodos

La hepatitis B fulminante fue definida como una infección por VHB aguda, determinada por la detección de la inmunoglobulina M contra el antígeno de la nucleocápside

del VHB (IgM anti-HBc) y que progresó a insuficiencia hepática (definida por la elevación del tiempo de protrombina y encefalopatía hepática) dentro de las 12 semanas de comenzada la enfermedad. La infección por VHB no fulminante se definió como una infección por VHB aguda con síntomas o sin síntomas durante el mismo período, que no progresó a insuficiencia hepática.

Se realizaron entrevistas a fin de determinar las características de los que habían fallecido por hepatitis B fulminante, parejas sexuales, compañeros de drogadicción, vivienda, ocupación, exposición ambiental a toxinas y pérdida reciente de peso. También se recabaron datos de la prescripción o del consumo de medicamentos, hierbas o medicinas tradicionales, alcohol y consumo de drogas ilegales. Por último, se recogió información de las historias clínicas de los sujetos internados con infección, fulminante o no.

Se llevó a cabo un estudio de casos y controles, en el que unos y otros se constituyeron según cumplimentaran los criterios de infección fulminante o no antes descritos. Para identificar los factores de riesgo asociados con la enfermedad grave se tomó un período de referencia; para los casos, este período se definió como la semana previa a la internación por hepatitis B fulminante y para los controles que habían experimentado síntomas de hepatitis B aguda en la misma semana. Los controles que no presentaron síntomas fueron estimulados para recordar si en los últimos 6 meses habían presentado alguna enfermedad con síntomas similares a los de la gripe.

## Resultados

### *Epidemiología descriptiva*

Se identificaron 21 casos de infección aguda por VHB, 10 casos de hepatitis fulminante entre octubre de 1998 y julio de 2000. La mediana de edad fue 30 años; 12 fueron mujeres, 20 aborígenes americanos y 20 admitidos por drogadicción intravenosa.

Todos los casos menos uno fueron residentes en el condado Cascade, lo que configuró una tasa de incidencia de 26/100 000 habitantes de dicho condado durante el período del brote. Once pacientes fueron internados por hepatitis aguda. Todos los pacientes con hepatitis B fulminante fallecieron, lo que constituyó una tasa de mortalidad de los casos del 47.6%.

Los casos de hepatitis B fulminante tenían una mediana de edad de 35 años, 4 fueron mujeres y 9 aborígenes.

El tiempo promedio desde el comienzo de los síntomas hasta la admisión hospitalaria fue de 4 días, y el tiempo desde ésta hasta el fallecimiento, de 1.5 días. Un individuo murió en un refugio para desamparados, se determinó que había presentado hepatitis B fulminante a través de la autopsia.

Tres casos fueron evaluados con el anti-VHD, todos resultaron negativos. Las historias clínicas revelaron que todos los casos habían sido evaluados para la infección por HIV y ninguno fue positivo. Se estudió el nivel de paracetamol en sangre en 6 pacientes cuyos niveles oscilaron entre 0.0 y 27.4 ng/ml, al menos dos presentaron niveles considerados tóxicos. Entre los 11 individuos con infección por VHB no fulminante, la mediana de edad fue de 25 años, 73% fueron mujeres y todos aborígenes.

Seis fueron identificados a través de las pruebas serológicas de 44 individuos que se inyectaban con los pacientes casos, uno a través de 48 consumidores de

drogas intravenosas que negaban el contacto con el caso y 4 a través de comunicados estatales de casos de hepatitis B confirmados serológicamente. Ninguno había sido compañero sexual o cohabitaba con algún paciente caso. Diez comunicaron síntomas que variaron desde los similares a la gripe (n = 8), náuseas y vómitos (n = 3) o ictericia (n = 4) o combinados. Dos fueron internados por náuseas, vómitos y deshidratación. Ocho presentaron resultados positivos para el anti-VHC.

### *Estudio de casos y controles*

Entre septiembre de 1998 y abril de 1999 se identificaron cinco pacientes casos (hepatitis B fulminante) y 9 controles (infección por VHB no fulminante).

Los casos y los controles no difirieron en cuanto a edad, sexo o educación. Todos eran aborígenes y habían consumido drogas ilegales por vía intravenosa durante los 6 meses previos. Todos los casos y 6 controles tuvieron resultados positivos para el anti-VHC (p = 0.26).

Los casos y controles tampoco se diferenciaron respecto del consumo usual de alcohol, paracetamol, metanfetamina o cocaína. Sin embargo, durante el período de referencia, todos los casos estuvieron expuestos a estas sustancias (3 a la metanfetamina y 2 a la cocaína). Por el contrario, solamente 3 de los 9 controles presentaron exposición (3 al alcohol, 4 al paracetamol, 1 a la metanfetamina y 4 a la cocaína). Los casos, además, presentaron pérdida de peso significativa en los 6 meses previos a la instauración de la enfermedad, en comparación con los controles.

### *Análisis de las secuencias de nucleótidos del VHB*

Se aisló y amplificó el ADN del VHB obtenido de muestras serológicas de 7 pacientes con hepatitis fulminante y de 2 con infección por VHB no fulminante. Se secuenció el genoma completo de 3 182 nucleótidos de los 7 pacientes con hepatitis fulminante y de 1 sujeto con la infección no fulminante, mientras que un genoma parcial de 2 638 nucleótidos fue secuenciado del paciente restante. Todos resultaron del genotipo D, subtipo ayw3, con 99% de homología e incluyeron mutaciones que habían sido descritas asociadas a la hepatitis B fulminante.

### *Discusión*

La mayor frecuencia en la pérdida de peso y el uso de alcohol y metanfetamina entre los pacientes que murieron de hepatitis B fulminante sugiere que estas exposiciones pudieron haber sido cofactores para la mortalidad por la enfermedad. La cocaína, las anfetaminas o sus derivados han sido relacionados como causas independientes de hepatotoxicidad grave. Los mecanismos probables de dicha toxicidad incluyen las alteraciones del CYP2D6, mecanismos asociados a la inmunidad, hiperpirexia, efectos hemodinámicos, contaminación de los fármacos y depleción del glutatión a través de efectos directos o indirectos de las drogas.

Otra contribución posible a esta inusual tasa de casos mortales es que la cepa VHB del brote predispusiera a la forma más grave de la enfermedad.

El VHB aislado pareció ser de cadena única y demostró un alto grado de estabilidad genómica, lo que indica que todas las infecciones provinieron de la misma cepa.

Muchas de las mutaciones encontradas pueden alterar la producción del antígeno e del VHB, lo que pudo haber coadyuvado a lo insidioso de la enfermedad al modificar la respuesta inmune del huésped o aumentar la eficiencia replicativa del virus.

El hecho de que en este brote la mayoría de los casos se produjeran en individuos aborígenes refleja la introducción reciente del virus dentro una pequeña red de adictos intravenosos susceptibles dentro de un área rural definida. Distintas pruebas sugieren que el VHB no había circulado previamente dentro de esa comunidad.

Este brote pudo haberse evitado dado que una vacuna segura y efectiva contra la hepatitis B estaba disponible desde 1982. Sin embargo, el bajo porcentaje de cobertura entre los adultos de los grupos de alto riesgo fue demostrado a través de numerosos estudios, lo que remarca las dificultades de acceso de estas poblaciones y lo limitado de los presupuestos destinados a la prevención.

En conclusión, se describió el brote de una infección por VHB en una pequeña comunidad de adictos intravenosos a lo largo de 1 año y que produjo 10 muertes. Se identificaron como posibles cofactores la exposición a sustancias hepatotóxicas y la depleción de las reservas de glutatión. Este tipo de brotes puede ser evitado mediante la vacunación.

## 7 - Tratamiento de la Hepatitis C en Pacientes Infeccionados por HIV: Progresos Significativos, pero Lejos del Final

Manns MP, Wedemeyer H

Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology, Hannover Medical School, Hannover, Alemania

[Treatment of Hepatitis C in HIV-Infected Patients]

JAMA 292(23):2909-2913, Dic 2004

---

*Muchos estudios evaluaron la eficacia de los distintos tipos de interferón, solos o asociados a ribavirina, para el tratamiento de los pacientes coinfectados por el VHC y HIV, con resultados desalentadores.*

---

La hepatitis causada por el virus de la hepatitis C (VHC) se ha transformado últimamente en una causa muy importante de morbimortalidad en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV).

Se estima que entre 15% y 30% de los pacientes infectados por el HIV se encuentran coinfectados por el VHC, lo que representa un total de 150 000 a 300 000 pacientes en los EE.UU.

La prevalencia de los anticuerpos anti-VHC en los infectados por el HIV difiere significativamente de acuerdo con las categorías de los riesgos de exposición al HIV,

partiendo de menos del 10% en los varones homosexuales hasta más del 85% en los adictos a drogas intravenosas. Para la gran mayoría de los pacientes inmunocompetentes no infectados por el HIV, la hepatitis crónica lleva generalmente un curso relativamente leve y que progresa a la cirrosis en 2% a 25% de los pacientes luego de 20 a 25 años, según los factores de riesgo individuales. Por el contrario, la hepatitis C crónica es mucho más grave en los infectados por el HIV, pacientes que tienen aumentado el riesgo de muerte por enfermedad hepática. En varones con hemofilia, la prevalencia de la cirrosis como de las muertes por enfermedad hepática son significativamente superiores en los individuos coinfectados.

Debido a que la terapia antirretroviral puede asociarse con una significativa hepatotoxicidad, especialmente con los inhibidores de la proteasa, y la progresión a la fibrosis, ha habido cierta preocupación en torno de este tipo de tratamiento. No obstante, la terapia antirretroviral demostró reducir en el largo plazo la mortalidad hepática de los pacientes coinfectados.

Por el contrario, la infección por VHC parece influir el curso natural de la infección por HIV. En una cohorte suiza de 30 000 pacientes infectados por HIV, aquellos infectados por VHC tenían riesgo moderadamente aumentado para desarrollar sida y aumento menos marcado del recuento de CD4+ luego de comenzada la terapia antirretroviral en comparación con los infectados sólo por HIV. Por el contrario, un estudio estadounidense mostró que la coinfección por VHC no influía la progresión a sida o la respuesta a la terapia antirretroviral. Esto refleja las diferencias de las cohortes estudiadas, de por sí difíciles de comparar, ya que ambas infecciones pueden adquirirse de maneras distintas (transfusiones sanguíneas o adquiridas en la comunidad) además de otros factores.

Las interacciones entre ambos tipos virales también son difíciles de cuantificar. Si bien difieren los sitios de replicación primaria del virus (hígado para el VHC, células T, monocitos y células dendríticas para el HIV), el VHC también se puede replicar en estas dos últimas y el HIV producir hepatitis.

Las opciones terapéuticas de los pacientes infectados por hepatitis C mejoraron significativamente en los años recientes. La hepatitis C aguda y la hepatitis C crónica provocadas por los genotipos 2 y 3 son consideradas actualmente como enfermedades curables en pacientes inmunocompetentes. Incluso los pacientes con los genotipos más difíciles de tratar, el 1 y el 4, pueden obtener tasas de eliminación del ARN del VHC en casi un 50%. Esto se logró en virtud de tres hechos fundamentales: la introducción del interferón alfa y la ribavirina aumentó las tasas de respuesta, de menos del 20% a más del 40%; el desarrollo del interferón pegilado permitió que este fármaco pueda administrarse semanalmente en lugar de 3 veces a la semana, obteniéndose así respuestas por sobre el 50%; la adhesión al tratamiento aumentó debido a la mejor comprensión de los efectos adversos y la mejor respuesta a ellos, tanto por parte de los pacientes como de sus médicos tratantes.

En la actualidad se dispone de dos interferones pegilados: el peginterferón alfa-2a y el peginterferón alfa-2b. El primero se metaboliza predominantemente en el hígado, mientras que el segundo es eliminado a través del riñón. El proceso de pegilación también restringe el volumen de distribución,



de tal manera que el peginterferón alfa-2a lo limita a la sangre y a los líquidos intersticiales, mientras que el peginterferón alfa-2b presenta distribución más amplia. Como resultado de esto la dosis del primero no necesita ser ajustada en función del peso corporal.

Aunque no existen estudios importantes que hayan comparado las dos drogas directamente, cuando se las administra en combinación con la ribavirina a los pacientes infectados por el VHC, las diferencias en las tasas de respuesta virológica sostenida son pequeñas y ambos interferones pueden ser recomendados por igual.

Muchos estudios analizaron la eficacia del interferón combinado con la ribavirina en el tratamiento de los pacientes coinfectados por HIV y VHC, pero mostraron resultados desalentadores. Por lo tanto, el interrogante es si los interferones pegilados, que demostraron ser más efectivos en los pacientes no infectados por HIV, podrían mejorar las respuestas virológicas en los pacientes coinfectados. En fecha reciente se publicaron dos estudios que utilizaron peginterferón alfa-2a y ribavirina en sujetos con ambas infecciones y un tercer estudio evaluó la asociación con el peginterferón alfa-2b. La comparación de los tres ensayos mostró importantes diferencias, algunas de las cuales son difíciles de explicar.

En el primer estudio se observaron las tasas de respuesta más altas para el grupo tratado con peginterferón y ribavirina. Sin embargo el grupo que recibió el interferón convencional asociado a ribavirina presentó sorpresivamente tasas de respuesta de tan sólo 12%. Quizás el diseño abierto para la administración de este fármaco haya contribuido a las altas tasas de interrupción en este último grupo, asumiendo que los pacientes creían que estaban recibiendo el tratamiento menos efectivo. Por otro lado, en el segundo estudio, los que recibieron el interferón estándar alfa-2b y ribavirina presentaron respuestas del 20%. Estas diferencias no han podido ser explicadas de modo convincente. Las tasas más altas de respuesta se observaron para el VHC genotipos 1 o 4, así como respuestas sostenidas en pacientes infectados con el genotipo 1.

La ribavirina produce hemólisis dependientemente de la dosis, un problema que es de particular importancia en los pacientes infectados por HIV que reciben terapia anti-retroviral. Por lo tanto, comparado con las dosis utilizadas por los pacientes infectados solamente con VHC, la ribavirina fue aplicada por debajo de las dosis estándar en los tres estudios.

Otro punto interesante remarcado por el segundo estudio, fue el hecho de que el éxito del tratamiento antiviral se asoció con una disminución de la esteatosis hepática en el genotipo 3 y hallazgos similares se observaron en pacientes no infectados por el HIV. Sin embargo, la importancia de reducir el contenido graso hepático adquiere relevancia para los que sí están infectados. La esteatosis indica toxicidad mitocondrial y por lo tanto puede limitar la administración de terapias antirretrovirales apropiadas.

La terapéutica con interferón puede inducir síntomas similares a la gripe, trastornos autoinmunes como la tiroiditis y alteraciones psiquiátricas.

La pancreatitis es un importante punto a tener en cuenta si la terapia con peginterferón y ribavirina se administra a pacientes infectados por HIV que habían comenzado el tratamiento antirretroviral. Algunos de estos pacientes

tratados con ribavirina para la hepatitis C pueden presentar hiperlactacidemia. La ribavirina es un análogo del nucleósido guanosina que puede interactuar con los inhibidores de la transcriptasa inversa e *in vitro* antagoniza los efectos de drogas como la zidovudina y estavudina. Además, debido a la inhibición de la inosina-5'-monofosfato deshidrogenasa, la ribavirina facilita la conversión de la didanosina a su metabolito activo, con lo que se puede inducir toxicidad mitocondrial. En los tres estudios se observaron 15 casos de pancreatitis. Los pacientes con cirrosis pueden presentar descompensación hepática durante el tratamiento con interferón; en el primer estudio, de los 14 pacientes que la padecieron, 6 fallecieron. En el tercero, 2 de los 80 pacientes con fibrosis significativa o cirrosis que habían recibido peginterferón alfa-2b y ribavirina presentaron insuficiencia hepática.

Si bien los pacientes incluidos en el primer estudio disminuyeron el recuento de células CD4+ durante el curso de la terapia antiviral, éste tendió a normalizarse al final del tratamiento e incluso aumentar respecto de los niveles del comienzo. Sin embargo, los pacientes seleccionados para los tres estudios presentaron al inicio niveles relativamente elevados de células CD4+ ( $500 \times 10^6/l$ ).

Los pacientes con un recuento CD4+ por debajo de  $200 \times 10^6/l$  no deben ser considerados para recibir tratamiento con interferón.

La carga viral del HIV no fue afectada por el tratamiento en los dos últimos estudios, pero los que recibieron peginterferón alfa-2a mostraron una reducción de 0.7 log del ARN-HIV desde la semana 0 a la 48.

En conjunto, se puede afirmar que los tres estudios mostraron la seguridad del tratamiento con peginterferón y ribavirina en pacientes infectados por HIV si son seleccionados cuidadosamente en virtud del perfil de riesgo individual.

Por último, un aspecto que no fue abordado por ninguno de estos estudios es la presencia o ausencia de coinfección por el virus de la hepatitis G (VHG-C). En 1998 un estudio comunicó que el curso de una infección con HIV mejoró si los pacientes estaban coinfectados por el VHG-C, un fenómeno que ha sido confirmado por numerosos grupos en diferentes partes del mundo. Sin embargo, el interferón alfa no sólo induce la eliminación del flavivirus VHC sino también del VHG-C. Un estudio reciente comunicó que los pacientes con peor pronóstico fueron los que eliminaron el VHG-C durante el seguimiento.

En resumen, los últimos estudios agregan un significativo aporte al conocimiento del tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C en los pacientes infectados por el HIV. Actualmente se dispone de fármacos que llevan a que una razonable proporción de pacientes sean capaces de eliminar el VHC. Sin embargo, las respuestas son todavía bajas y los pacientes infectados por el genotipo 1 del VHC no muestran beneficio a largo plazo con el tratamiento. Es más, muchos pacientes presentan contraindicaciones, por lo que, de iniciarse la terapia con estos fármacos, los pacientes deben seleccionarse adecuadamente y vigilarse estrechamente. Con este panorama, se hace evidente la urgencia de desarrollar opciones terapéuticas para esta cohorte difícil de tratar. La introducción del peginterferón alfa y la ribavirina en los pacientes coinfectados representa un avance importante, pero dista de ser el paso final.

## 8 - Influencia del Consumo de Alcohol, la Raza y las Infecciones Virales Simultáneas sobre la Depuración Espontánea del Virus de Hepatitis C en una Población de Veteranos de EE.UU.

Piasecki BA, Lewis JD, Reddy KR y colaboradores

University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia Veterans Administration Medical Center, Filadelfia, EE.UU.

[Influence of Alcohol Use, Race, and Viral Coinfections on Spontaneous VHC Clearance in a US Veteran Population]

Hepatology 40(4):892-899, Oct 2004

---

*La infección simultánea con el virus de la inmunodeficiencia humana reduce la depuración del virus de hepatitis C mientras que la infección por el virus de hepatitis B la acelera.*

---

### Introducción

La infección por virus de hepatitis C (VHC) es un importante problema en el ámbito de salud pública. Luego de la hepatitis aguda subclínica, la hepatitis por VHC puede tornarse crónica con viremia persistente en el 55% al 74% de los pacientes. Los factores que determinan esta evolución no se comprenden aún con precisión pero se considera que la intensidad de la respuesta inmunológica de las células T antiviral puede ser un elemento crucial en la eliminación natural del VHC.

De hecho, los trastornos de la inmunidad celular –tal como se observa en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) o en sujetos con terapia inmunosupresora (por ejemplo luego de ser sometidos a trasplante)– se asocian con un elevado índice de persistencia viral. La infección continua puede ser causa de hepatitis crónica y puede evolucionar a cirrosis y carcinoma hepatocelular. Si bien la terapia antiviral en la infección crónica mejoró sustancialmente, sólo se logra la curación en alrededor de la mitad de los enfermos que toleran los efectos adversos de la medicación. Por lo tanto, es de extrema importancia comprender los mecanismos subyacentes que influyen en la persistencia del virus y en la progresión de la enfermedad.

Llamativamente, se vio que el curso de la infección por VHC es diferente en estadounidenses de raza negra en comparación con estadounidenses blancos. Además, con mayor frecuencia los sujetos negros son seropositivos (tienen anticuerpos antivirales) y tienen ARN viral detectable en sangre. Asimismo, en ellos, la infección crónica por VHC se asocia con parámetros histológicos y bioquímicos de enfermedad hepática más leves, respuesta antiviral T más intensa (aunque a menudo disfuncional) y menor incidencia de cirrosis. Paradójicamente, sin embargo, tienden a presentar con mayor frecuencia carcinoma hepatocelular y suelen responder menos a la terapia con interferón con una cinética viral completamente distinta de la que se registra en individuos de raza blanca.

El alcohol puede influir en la evolución de la infección por VHC. Se asocia con mayor seroprevalencia y, una vez que se establece la infección persistente, el consumo crónico de alcohol se relaciona con menor respuesta virológica al interferón y fibrosis acelerada, por mecanismos aún desconocidos. El objetivo de este estudio es evaluar la influencia de la raza y de los trastornos relacionados con el alcohol (TRA) sobre la depuración natural del VHC en veteranos estadounidenses con alta prevalencia e exposición a VHC, TRA y raza negra. Además se analiza el efecto de infecciones virales simultáneas (HIV y VHB).

### Pacientes y métodos

El trabajo, de diseño transversal, abarca individuos infectados por el VHC del *Philadelphia Veterans Affairs Medical Center (PVAMC)*, con una o más pruebas de reacción en cadena de polimerasa (PCR) inversa para ARN de VHC, efectuadas entre 2000 y 2002. La eliminación espontánea del virus se consideró en aquellos pacientes que presentaron anticuerpos positivos y carga viral negativa (anti-VHC+/VHCARN-) sin tratamiento antiviral previo: grupo con recuperación (n: 203). El grupo control fue integrado por pacientes con anticuerpos y virus detectable en sangre (anti-VHC+/VHCARN+). Se consideró aleatoriamente una cohorte de sujetos con infección crónica de 354 enfermos, 293 de los cuales se incluyeron en el análisis final. La presencia de anticuerpos se conoció mediante ensayo de segunda o tercera generación. Se tuvo en cuenta información demográfica (sexo, edad y raza, blanca o negra), clínica (presencia de diabetes, patología renal, trastorno de estrés posttraumático, enfermedad hepática terminal y presencia de infección simultánea por virus de hepatitis B [VHB] o HIV) y de comportamiento (abuso de sustancias, adicción a drogas intravenosas y drogas ilícitas y probables TRA). Se aplicó el cuestionario CAGE para identificar dependencia alcohólica.

### Resultados

Entre 2000 y 2002 se realizaron más de 20 000 estudios serológicos con 3 430 resultados positivos: índice de seropositividad de 16.7%. Entre ellos, 1 454 fueron posteriormente evaluados por PCR: luego de las exclusiones metodológicas, en 15.8% (n: 230) pudo considerarse recuperación espontánea, 203 de ellos aptos para el análisis luego de eliminar los sujetos de sexo femenino, asiáticos e hispanoamericanos. Por su parte, en 80.1% (n: 1 165) hubo evidencia de virus en sangre por lo cual estos pacientes se consideraron crónicamente infectados; debido al amplio número, 293 fueron incluidos en el análisis final.

La edad promedio fue inferior en los sujetos con infección crónica en comparación con los que presentaron recuperación (51 *versus* 53 años,  $p = 0.002$ ), con un porcentaje mayor de pacientes de menos de 50 años en el grupo de infectados crónicamente. A la inversa, la proporción de enfermos de más de 55 años fue mayor en el grupo de recuperación espontánea. La incidencia de patologías intercurrentes fue semejante en ambos grupos aunque la frecuencia de enfermedad hepática terminal fue mayor en

el grupo crónico. En todos los enfermos, la exposición a drogas intravenosas fue el factor de riesgo más común de contagio de VHC. En el grupo de cronicidad hubo mayor nivel sérico de alanina-aminotransferasa, menor concentración de albúmina en suero, menor recuento de plaquetas y mayor nivel de alfafetoproteína en comparación con el grupo de individuos con recuperación.

Se detectó un porcentaje significativamente más alto de negros en el grupo de cronicidad respecto de sujetos con recuperación (65% *versus* 54%). El análisis de variables únicas reveló que los veteranos negros tienen menos posibilidad de depuración espontánea del virus (*odds ratio*, OR de 0.65). Llamativamente, no se detectaron diferencias significativas entre los sujetos blancos y negros en términos de TRA, abuso de drogas ilícitas (intravenosas o por otras vías) y diabetes. En cambio, los veteranos negros tuvieron con mayor frecuencia insuficiencia renal (OR de 2.82) y menos frecuentemente diagnóstico de trastorno psiquiátrico (OR de 0.68), enfermedad hepática terminal (OR de 0.31) o de antecedente de tratamiento con interferón (OR de 0.46). Estos hallazgos coinciden con resultados de estudios previos que mostraron diferencias sustanciales en la atención clínica y evolución según la raza de los pacientes. Por su parte, fue más probable que los veteranos negros fuesen HIV positivos (OR de 3.79) mientras que la prevalencia de infección concomitante por VHB fue semejante en pacientes de ambas razas. En el modelo de ajuste que contempló estas variables nuevamente se comprobó menor probabilidad de depuración espontánea de VHC en sujetos de raza negra.

La prevalencia global de TRA fue elevada en ambos grupos: 84% en sujetos con infección crónica y 73% en aquellos con recuperación espontánea. Los pacientes con antecedente documentado de TRA tuvieron significativamente menos probabilidades de depuración espontánea de la viremia (OR sin ajuste de 0.52). Al contrario, la ausencia de dicho antecedente fue mucho más común en sujetos con recuperación (OR de 1.98). La asociación entre TRA y persistencia del virus fue estadísticamente significativa en sujetos con consumo pasado o actual de alcohol.

La prevalencia de TRA varió con la edad; fue más alta en el grupo más joven (de menos de 50 años). Entre los individuos con TRA, la ingesta activa de alcohol en los últimos 12 meses fue más común en los veteranos más jóvenes, fenómeno que sugiere un sesgo de supervivencia, tal vez por fallecimiento de los fuertes consumidores antes de llegar a edades más avanzadas. Coincidentemente con esta teoría, la diferencia en TRA entre el grupo de cronicidad y de recuperación fue más llamativa en sujetos de menos de 50 años y descendió en los sujetos de más edad. En el modelo de ajuste según diversas variables de confusión, la influencia del consumo de alcohol se mantuvo fuertemente asociada con menor posibilidad de depuración viral (OR de 0.49).

Sólo 13 individuos tuvieron antígeno australiano positivo. Dicho estado se asoció positivamente con eliminación espontánea del VHC, mientras que la infección por HIV se acompañó de menor depuración viral.

## Discusión

La evolución de la infección por VHC está determinada por la interacción de factores del huésped, de mecanismos de supervivencia del virus y por varios elementos ambientales que modifican dichas interacciones. A

diferencia del HIV, cuya persistencia es atribuible a la infección y destrucción de células T CD4+, la permanencia del VHC frecuentemente se observa en un subgrupo de individuos inmunocompetentes que evoluciona a enfermedad hepática. Tal como era de esperar, la seroprevalencia de infección por VHC en la cohorte evaluada en esta oportunidad fue muy superior a la observada en la población general (16.7% y 1.8%, respectivamente). Por su parte, el índice de persistencia viral fue del 80.1%, coincidentemente con otros estudios transversos aunque algo mayor a la registrada en otras investigaciones longitudinales.

Se sabe que el consumo de alcohol se asocia con progresión a hepatopatía crónica en sujetos con infección crónica por VHC. Sin embargo, los hallazgos del estudio actual sugieren que el alcohol también puede influir negativamente en la depuración espontánea del virus. Los TRA se asociaron inversamente con eliminación viral y la asociación dependió de la edad.

Es probable, añaden los expertos, que el efecto del alcohol sobre la infección primaria por VHC esté mediado inmunológicamente. De hecho, la acción inmunosupresora del alcohol se describió en otras infecciones bacterianas y en la infección por HIV. A diferencia de estudios previos, la asociación negativa que se registró entre la raza negra y la eliminación viral espontánea dejó de ser estadísticamente significativa cuando se incorporó en el modelo de análisis la seropositividad para HIV. En conclusión, los TRA y la infección simultánea por HIV se asocian con persistencia del VHC en varones veteranos. Los hallazgos avalan la recomendación de abstinencia alcohólica en pacientes con hepatitis C evolutiva así como en aquellos sometidos a terapia con interferón.

## 9 - Carcinoma Hepatocelular: Papel de las Proteínas de los Virus de Hepatitis B y C en la Hepatocarcinogénesis

Anzola M

Departamento de Z. y Dinámica Celular, Facultad de Farmacia, Universidad del País Vasco, Vitoria, España

[*Hepatocellular Carcinoma: Role of Hepatitis B and Hepatitis C Viruses Proteins in Hepatocarcinogenesis*]

*Journal of Viral Hepatitis* 11:383-393, 2004

---

### *Análisis de los mecanismos de hepatocarcinogénesis de los virus de hepatitis B y C.*

---

## Introducción

El carcinoma hepatocelular (HCC) es el tumor maligno primario hepático más frecuente y uno de los cánceres más comunes en todo el mundo. A menudo tiene curso

fulminante, mala respuesta al tratamiento conservador, baja tasa de resecabilidad cuando es sintomático, alta recurrencia luego de la resección y trasplante hepático y pronóstico grave. La aparición del HCC está ligada a factores ambientales, dietéticos y al estilo de vida. Se produce en más del 90% de los pacientes con cirrosis de diversa etiología, aunque tienen mayor riesgo aquellos con cirrosis secundaria a infección por los virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC) o a hemocromatosis.

La patogénesis conjunta por los VHB y VHC parece ser un factor importante para la aparición de HCC. En esta reseña, se analizan los mecanismos de hepatocarcinogénesis de los VHB y VHC.

### **Hepatitis y hepatocarcinogénesis**

La hepatitis es una inflamación del hígado caracterizada por necrosis focal o difusa que afecta todos los acinos. Puede ser producida por virus, alcohol o drogas. La hepatitis viral constituye un importante problema de salud pública por su considerable morbimortalidad, tanto aguda como crónica. La hepatitis viral es producida por al menos seis virus hepatotróficos específicos. Los VHB y VHC son los principales agentes causales de la hepatitis crónica. Entre 5% y 10% de los casos de hepatitis B y aproximadamente 75% de los casos de hepatitis C llegan a la cronicidad, aunque se desconoce el mecanismo. La asociación epidemiológica entre la infección crónica por los VHB y VHC y el HCC está bien establecida.

El VHC es un virus de ARN que no se integra al genoma del huésped, pero que probablemente induce HCC mediante las proteínas virales. El VHB es un virus de ADN que se integra al genoma del huésped y se cree que esta interacción es responsable en parte de la carcinogénesis. El HCC secundario a las infecciones por VHB y VHC pueden ser el resultado indirecto del aumento del recambio de los hepatocitos que se produce en un esfuerzo por reemplazar las células infectadas. Se propuso que los virus causales de hepatitis pueden producir HCC por la combinación de dos mecanismos: primero, la lisis celular y el estímulo de las mitosis y, segundo, el incremento en la inestabilidad cromosómica mediada por la inducción de proteínas recombinantes durante la hepatitis crónica.

### **Infección por el virus de hepatitis B y hepatocarcinogénesis**

Los datos epidemiológicos demostraron que las causas de HCC varían de acuerdo con la región geográfica. La incidencia de HCC es mayor en áreas donde la infección por el VHB es endémica, como en el sudeste asiático y el centro y sur de África. Se ha estimado que entre 10% y 20% de las personas con infección por VHB presentan cáncer hepático luego de un período de infección prolongado, generalmente entre 15 y 30 años. La vía de transmisión principal del virus es la parenteral, generalmente por la sangre contaminada o sus productos. El VHB produce infecciones hepáticas transitorias y crónicas. Las infecciones transitorias pueden provocar enfermedad grave y aproximadamente 0.5% terminan con hepatitis fulminante, mortal. Las infecciones crónicas también pueden tener consecuencias graves, ya que aproximadamente el 25% terminan en cáncer hepático

intratable. Recientemente se demostró la efectividad de la vacunación contra el VHB en la prevención primaria de la infección crónica por el VHB y del HCC.

El VHB es el prototipo de una familia de virus denominada *Hepadnaviridae*. El genoma del virus contiene ADN de doble cadena parcial rodeado por proteínas de envoltura (antígeno de superficie del VHB, HBsAg). Además del genoma, la partícula viral contiene el antígeno del núcleo del VHB (HBcAg) y ADN polimerasa. Luego de la entrada en el hepatocito, el virus entra en el núcleo y su ADN se integra dentro del genoma del huésped. La síntesis de proteínas se produce mediante cuatro estructuras de lectura abierta (ORF); en total se sintetizan siete proteínas: tres proteínas de envoltura, el antígeno e (HBeAg), HBcAg, ADN polimerasa y la proteína transactivadora X (HBx). La replicación del ADN prosigue por transcripción inversa de un intermediario de ARN en el núcleo. Luego, las partículas virales son ensambladas en el citoplasma y liberadas por el hepatocito. Si bien la integración al genoma viral no es necesaria para su replicación, permite la persistencia del genoma viral en las células del huésped. Se cree que esta integración es en parte carcinogénica.

La integración del VHB dentro del genoma del huésped parece cumplir un papel crítico en el ciclo celular. La integración del ADN del VHB en el ADN celular es un evento temprano durante la infección crónica por el VHB. Algunos estudios demostraron que la integración del ADN en el genoma del huésped se produce en 90% de los pacientes con HCC y HBsAg positivo. Esto llevó a la hipótesis de que estas secuencias integradas podrían alterar los genes supresores de tumores o activar secuencias posiblemente oncogénicas mediante la alteración de los elementos reguladores. Sin embargo, hasta el momento no se ha descrito un sitio común de integración. La proteína HBx parece estar involucrada en la aparición de HCC. En el HCC se describió la transactivación de oncogenes del huésped por la proteína HBx. La proteína HBx se detecta tanto en el núcleo como en el citoplasma y es producto del gen HBX que está bien conservado entre los hepadnavirus de los mamíferos.

Si bien se desconoce su papel exacto en el ciclo de vida viral, el gen HBX parece ser esencial para el establecimiento de la infección por el VHB *in vivo*. La proteína HBx es un activador de la transcripción de numerosos genes celulares y virales y también coordina el equilibrio entre la proliferación y la muerte celular programada. La proteína HBx es una proteína multifuncional que puede interactuar con la proteína p53, pero también puede influir sobre diversas vías de transducción de señales dentro de las células. Produce un aumento de la actividad de factores de transcripción en el núcleo, aunque la mayoría de las proteínas HBx se localizan en el citoplasma donde interactúan con las proteinaquinasas y las estimulan. En la mayoría de los casos la proteína HBx favorece la supervivencia celular. Esta proteína modifica la apoptosis, inhibe la excisión de nucleótidos y la reparación del ADN dañado y modula la activación transcripcional de los genes que regulan el crecimiento celular. El VHB también puede

provocar HCC mediante un mecanismo indirecto. La hipótesis es que la infección viral lleva a hepatitis crónica que culmina en cirrosis, la cual predispone al HCC.

### **Infección por el virus de hepatitis C y hepatocarcinogénesis**

La infección por el VHC es causa principal de hepatitis crónica, cirrosis hepática y HCC en todo el mundo. Se transmite por medio de la sangre y sus productos contaminados. La transmisión sexual y perinatal es menos importante. Se produce infección crónica por el VHC en hasta el 80% de los casos y progresión a cirrosis en el 50% de estos casos. Los factores que predisponen a HCC en los pacientes con infección por VHC comprenden: sexo masculino, mayor edad, coinfección por el VHB, consumo de alcohol importante y posiblemente diabetes y transfusiones como vía de transmisión del VHC. La terapia antiviral de las personas con cirrosis relacionada con el VHC puede reducir el riesgo de HCC.

El VHC es un virus con envoltura que pertenece al género *Hepacivirinae*, de la familia *Flaviviridae*, que contiene ARN de cadena única, lineal. El genoma porta una única ORF larga que codifica una poliproteína. Luego de la entrada a las células, se expresa la poliproteína del VHC, que posteriormente es clivada proteolíticamente en al menos 10 polipéptidos, incluidos tres estructurales (núcleo, E1 y E2) y múltiples proteínas no estructurales (NS; NS2 a NS5) por proteasas virales y celulares. Las proteínas NS comprenden enzimas necesarias para el procesamiento de las proteínas (proteasas) y la replicación viral (ARN polimerasa). La proteína NS3 tiene dos dominios funcionales, una proteasa que está involucrada en el clivaje de la región de la poliproteína y una helicasa, presumiblemente implicada en la replicación del ARN; mientras que la proteína NS5 parece ser una replicasa. Se cree que el ensamble y la morfogénesis virales se producen en el retículo endoplásmico de las células infectadas.

El VHC no se integra dentro del genoma del huésped, pero probablemente induce HCC mediante interacciones con las proteínas del huésped o por medio de la respuesta inflamatoria al virus. Los productos codificados por el genoma del VHC interfieren y alteran la transducción de señales intracelulares. La proteína del núcleo del VHC y las proteínas NS3 y NS5A tienen un efecto regulatorio sobre los promotores celulares y están involucradas en la modulación de la muerte celular programada bajo ciertas condiciones. La proteína estructural del núcleo viral (nucleocápside), que encierra el ARN viral, modula diversas funciones regulatorias celulares. Al respecto, se encontró que esta proteína modula la expresión del inhibidor p21<sup>WAF1</sup> dependiente de ciclinas (involucrado en el control del ciclo celular y la formación de tumores) y promueve tanto la apoptosis como la proliferación celular mediante su interacción con la proteína p53. Además, las proteínas del núcleo viral regulan la proteína p73, un miembro de la familia p53. La proteína p73 está implicada en la neurogénesis y la respuesta inmune natural y parece estar involucrada en la adquisición de tumores malignos y en el mantenimiento del proceso tumoral.

La proteína NS3 puede ejercer su efecto hepatocarcinogénico sobre las células del huésped en etapas

tempranas mediante una vía endógena que puede producir la transformación de los hepatocitos. Se informó que la proteína wt-p53 forma un complejo con la proteína NS3. Además, la proteína NS3 puede reprimir específicamente la actividad promotora del inhibidor p21<sup>WAF1</sup> de modo dependiente de la dosis. El papel de la proteína NS5A en la replicación viral no está definido. Las modificaciones postranscripcionales comprenden fosforilación y procesamiento proteolítico a formas de menor peso molecular, capaces de translocarse al núcleo. Las versiones truncadas de NS5A pueden actuar como activadores transcripcionales o interactuar con proteínas celulares, lo cual indica su papel pleiotrópico en las interacciones VHC-huésped. Muchas de estas interacciones bloquean la respuesta celular apoptótica a la infección persistente por el VHC, lo cual sugiere una potencial función de la proteína NS5A en la inducción de enfermedad hepática crónica y HCC. Los mecanismos por los cuales la proteína NS5A es capaz de influir sobre los procesos celulares clave son desconocidos. Se observó *in vitro* que la proteína NS5S causa la supresión de la capacidad de unión de la proteína p53 a su secuencia específica del ADN y de la apoptosis inducida por p53.

### **Conclusión**

La infección crónica por VHB y VHC a menudo produce cirrosis, lo cual aumenta la probabilidad de aparición de HCC. Sin embargo, los mecanismos subyacentes que llevan a la transformación maligna de las células infectadas no se han aclarado. La integración del genoma del VHB al genoma del huésped se cree que es en parte oncogénica. La proteína HBx del VHB cumple un papel principal en la producción de HCC ya que modifica la apoptosis, inhibe la excisión de nucleótidos y la reparación del ADN celular dañado y modula la activación transcripcional de los genes regulatorios del crecimiento celular. Por el contrario, el VHC no se integra al genoma del huésped, pero probablemente induce HCC mediante interacciones con las proteínas del huésped o por medio de la respuesta inflamatoria al virus. Los productos codificados por el genoma del VHC interfieren y alteran la transducción de señales intracelulares. Una de las proteínas más comúnmente afectadas por las proteínas del VHC es la proteína supresora de tumores p53. La identificación de las interacciones proteicas y sus efectos sobre el control del ciclo celular son de gran importancia, principalmente para elaborar estrategias que inhiban las interacciones proteína-proteína, lo cual puede ser el primer paso para reducir la cronicidad y la oncogenicidad de ambos virus.

## Novedades distinguidas

Los resúmenes de la sección *Novedades distinguidas* corresponden a estudios publicados en prestigiosas revistas internacionales, clínicas o especializadas. La extensión promedio de cada trabajo de esta sección es de una página.

### 10 - Genotipos del Virus de la Hepatitis B: ¿Desempeñan un Papel en el Pronóstico de la Infección por el Virus de la Hepatitis B?

Hepatology 40(4):790-792, Oct 2004

---

*En los últimos dos años se acumuló gran cantidad de datos con respecto a la epidemiología de los genotipos del VHB y su asociación con el antígeno e de la hepatitis B.*

---

El virus de la hepatitis B (VHB) ha sido clasificado en 8 genotipos (A-H) y la mayor parte de la información sobre el significado clínico de dichos genotipos ha sido obtenida de estudios de infección crónica en Asia, región en la que prevalecen los genotipos B y C. Estos estudios muestran que, comparado con el tipo C, el B se asocia con la seroconversión del antígeno e (HBeAg) espontánea a una edad temprana, enfermedad hepática menos grave y una tasa de progresión a cirrosis más lenta. Algunos estudios mostraron que los pacientes con el genotipo B tienen menos probabilidades de desarrollar hepatitis graves y más de permanecer en remisión tras la seroconversión del HBeAg.

Se comunicó que la aparición de carcinoma hepatocelular (HCC) es menos frecuente y tiene lugar a una edad mayor en los pacientes con el genotipo B. Esto indica la menor duración de los valores elevados de replicación y una necroinflamación menos activa que quizá contribuya al pronóstico más favorable del genotipo B. Un estudio mostró todo lo contrario, ya que se observó que los pacientes con HCC menores de 50 años desarrollaron un progreso más rápido hacia ese estado si presentaban el genotipo B, hallazgo paradójico que necesita ser confirmado.

Un estudio realizado en España informó que las tasas de seroconversión del HBeAg resultaron similares en pacientes con los genotipos A y D, pero la remisión clínica y biológica más significativa fue para los pacientes con el tipo A que presentaron seroconversión del HBeAg. No obstante, la necesidad de trasplante hepático así como las muertes relacionadas con la enfermedad hepática fueron comparables para ambos genotipos. En este estudio también se observó que los pacientes del genotipo F tenían más probabilidades de morir por enfermedad hepática que los tipos A y D, aunque se incluyeron pocos pacientes con el tipo F.

En los EE.UU. un estudio transversal de 694 pacientes con los genotipos B y D mostró asociación con menor prevalencia del HBeAg que el genotipo A, mientras que el tipo B mostró menor tasa de descompensación hepática comparado con los genotipos A, C o D. Sin embargo, otros factores como las diferencias étnicas o raciales, la edad de comienzo y la duración de la enfermedad, y la

exposición al alcohol o a toxinas ambientales pueden haber contribuido a las diferencias de las manifestaciones clínicas observadas.

El genotipo VHB se correlacionó con la respuesta al interferón en muchos estudios y los estudios realizados en Asia mostraron que el genotipo B presentaba mayor tasa de seroconversión del HBeAg en comparación con el tipo C. Un estudio en Alemania comunicó que, en los pacientes con el genotipo A, dicha tasa era mayor que en aquellos con el genotipo C. Aunque todos estos estudios involucraron una pequeña cantidad de pacientes, los hallazgos fueron confirmados a través de un estudio reciente con interferón pegilado.

Con respecto a la respuesta a la lamivudina o el adefovir dipivoxilo, los estudios asiáticos mostraron que la seroconversión del HBeAg y las recaídas ocurrían en proporciones semejantes en los pacientes con los genotipos B y C. Otros estudios mostraron que los pacientes del genotipo B tenían más posibilidades de sostener una respuesta cuando el tratamiento se interrumpía.

Un análisis retrospectivo de los ensayos clínicos de fase III con adefovir dipivoxilo mostró que todos los genotipos VHB producían descensos similares de los niveles del ADN del virus aunque no ha podido establecerse correlación con la seroconversión del HBeAg.

Un estudio suizo mostró que el 80% de los pacientes con hepatitis B aguda presentaban el genotipo D, mientras que el 80% de los que padecían hepatitis B crónica poseían el genotipo A. En otro estudio se describió el brote de una infección por VHB en una pequeña comunidad de adictos a drogas intravenosas a lo largo de un año y que produjo 10 muertes. Se identificaron como posibles cofactores la exposición a sustancias hepatotóxicas y la depleción de las reservas de glutatión. Todos resultaron del genotipo D.

El hallazgo de las cada vez más frecuentes exposiciones al alcohol, paracetamol, metanfetamina o cocaína y la coinfección con hepatitis C sugiere que los cofactores que llevan al daño hepático pueden llegar a ser más importantes que los factores virales en el curso fulminante de la enfermedad.

Para concluir, existen datos concretos que avalan que el genotipo del VHB se correlaciona con el pronóstico de la infección por VHB y la respuesta al tratamiento. La evidencia es más sólida para los genotipos B y C en cuanto a la respuesta al interferón pero no para el tratamiento con nucleósidos o nucleótidos.

## 11 - Diferentes Mecanismos de Esteatosis en la Infección por Virus de Hepatitis C Genotipos 1 y 3

Journal of Viral Hepatitis 11(5):455-458, Sep 2004

*En pacientes con infección por el virus de hepatitis C genotipo 1, la esteatosis obedecería esencialmente a factores metabólicos, mientras que en la infección por el genotipo 3, el virus parece ser el principal determinante.*

El virus de hepatitis C (VHC) es una de las principales causas de enfermedad hepática en todo el mundo. La infección por VHC se torna crónica en 50% a 80% de los pacientes; este estado se caracteriza histológicamente por inflamación y fibrosis del hígado. Se considera que el virus no es citopático pero que desencadena una respuesta inmunológica que es la que ocasiona inflamación local y apoptosis de las células infectadas que expresan antígenos virales en su superficie. La esteatosis hepatocelular—acumulación de lípidos, fundamentalmente triglicéridos, en el interior de los hepatocitos— es un hallazgo histológico frecuente de la infección crónica por VHC. Varios factores parecen asociarse con esteatosis en estos enfermos; entre ellos cabe destacar parámetros metabólicos (sobrepeso, diabetes, hiperlipemia y consumo excesivo de alcohol) y virales, esencialmente el genotipo viral.

En este estudio se analizan los elementos que se asocian independientemente con esteatosis hepática en infecciones por VHC genotipos 1 y 3.

Se incluyeron 176 pacientes con hepatitis C histológicamente confirmada (por virus 1, n: 83, y por virus 3, n: 93). Todos los pacientes tenían virus detectable en sangre pero en ninguno había evidencia de infección simultánea por virus de la inmunodeficiencia humana o virus de hepatitis B. El nivel sérico de ARN de VHC se determinó en el momento de la biopsia. El grado de actividad histológica y el estadio de fibrosis se valoraron con el sistema Metavir: esteatosis ausente; leve (compromiso de menos del 10% de los hepatocitos); moderada (10% al 30% de los hepatocitos) o grave (más del 30% de los hepatocitos). Se tuvieron en cuenta el consumo diario de alcohol en los 6 meses previos a la biopsia de hígado y el índice de masa corporal (IMC).

La distribución por sexo fue semejante en pacientes infectados por VHC genotipos 1 y 3; tampoco difirieron en términos de consumo promedio de alcohol, actividad histológica o estadio de fibrosis. En cambio, los enfermos infectados por VHC tipo 1 fueron de más edad y tuvieron IMC y carga viral más elevados. La frecuencia de esteatosis fue ligeramente mayor en pacientes con infección por VHC genotipo 3 pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. Asimismo, la esteatosis fue sustancialmente mayor en sujetos con infección por VHC genotipo 3 respecto de los pacientes con infección por VHC genotipo 1 (esteatosis moderada o grave en 54.8% y 25.3% de los casos, respectivamente,  $p = 0.0001$ ). La gravedad de la esteatosis también se relacionó con el grado histológico y de fibrosis, independientemente del genotipo viral.

En sujetos con infección por genotipo 3, la gravedad de la esteatosis se asoció sustancialmente con la carga de ARN de VHC pero no con el consumo de alcohol o el IMC. En cambio, en pacientes con infección por VHC genotipo 1, la gravedad de la lesión hepática no se relacionó con la carga viral aunque sí con la ingesta de alcohol y el IMC. El análisis de variables múltiples permitió identificar los parámetros de influencia independiente en cada uno de los grupos. Así, se comprobó que en pacientes con infección por VHC genotipo 3, sólo la carga viral se asoció con la gravedad de la esteatosis (*odds ratio*, OR de 2.5) mientras que en individuos con infección por VHC, genotipo 1, el índice de masa corporal por encima de 28 kg/m<sup>2</sup> (OR de 5.8); el consumo de alcohol superior a los 30 g por día (OR de 29.6) y el grado histológico (OR de 20) predijeron independientemente la gravedad de la esteatosis.

El estudio confirma que en la esteatosis hepatocelular, un hallazgo histológico frecuente en pacientes con infección crónica por VHC, intervienen mecanismos fisiopatológicos distintos. De hecho, la alteración parece estar esencialmente determinada por el virus, en el caso de la infección por el genotipo 3, mientras que los factores metabólicos son decisivos en sujetos infectados por VHC genotipo 1. Las observaciones parecen indicar que el virus genotipo 1 no es citopático *per se*, por lo menos en los niveles usuales de expresión *in vivo*. En el futuro, el papel de la esteatosis en la progresión de la hepatitis C deberá establecerse prospectivamente, en función del genotipo del virus, concluyen los expertos.

## 12 - Peginterferón Alfa-2a (40 Kilodaltons) y Ribavirina en Pacientes con Hepatitis C Crónica y Valores Normales de Aminotransferasas

Gastroenterology 127(6):1724-1732, Dic 2004

*La eficacia y seguridad del tratamiento combinado con interferón pegilado alfa-2a y ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica y niveles normales de aminotransferasas son similares a las de pacientes con valores elevados.*

La terapia combinada con interferón pegilado (IFN-p) más ribavirina (RBV) produce tasas de respuesta virológica sostenida (RVS) del 54% al 63% en pacientes con hepatitis C crónica y niveles elevados de alanina-aminotransferasa (ALT) y constituye el tratamiento estándar para esta población. Aproximadamente el 30% de los pacientes con hepatitis C crónica presentan niveles persistentes de esta enzima dentro de parámetros normales. Este subgrupo de pacientes ha sido excluido sistemáticamente de los ensayos centrales de tratamiento; en consecuencia, el conocimiento de la eficacia de las terapéuticas basadas en interferón para estos pacientes es limitado.

Los autores informan el primer ensayo multicéntrico,

controlado y aleatorizado que evaluó la eficacia y seguridad del IFN- $\alpha$ -2a más RBV en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) que presentan niveles normales persistentes de ALT.

Para este estudio se seleccionaron pacientes sin tratamiento previo, a partir de 18 años, con una prueba positiva para anticuerpos contra VHC y niveles detectables de ARN según la reacción en cadena de la polimerasa, con un límite de cuantificación de 1 000 UI/ml, y con hallazgos en la biopsia hepática compatibles con infección crónica por VHC y niveles de ALT persistentes dentro de límites normales, definidos como aquellos valores iguales o menores al valor de referencia más alto detectado en al menos 3 ocasiones, separadas por 4 semanas (en los últimos 6 a 18 meses).

La determinación de ALT se efectuó en laboratorios locales, para acomodar las diferencias regionales de la práctica clínica. Estos valores locales fueron transformados en "valores del estudio" mediante la multiplicación del valor local por la razón entre el valor del límite superior normal (30 UI/l) para el estudio y el del laboratorio local.

Las muestras hepáticas obtenidas se evaluaron mediante el índice de actividad histológica de Ishak.

Este ensayo clínico, de diseño aleatorizado, abierto y controlado se realizó en 70 centros en Australia, Europa, Nueva Zelanda, América del Norte y América del Sur. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir tratamiento con IFN- $\alpha$ -2a (40 kilodaltons) por vía subcutánea, 180  $\mu$ g una vez a la semana más RBV 400 mg dos veces al día durante 24 semanas (Grupo A), 48 semanas (Grupo B) o no tratamiento (Grupo C), a una razón 3:3:1 para aumentar al máximo el número de pacientes que recibirían terapéutica. La aleatorización fue centralizada y estratificada según región geográfica y genotipo viral (genotipo 1 *versus* otros genotipos). El seguimiento total de los participantes fue de 72 semanas, que representaron 48 semanas de seguimiento para el Grupo A, 24 para el Grupo B, 72 para el Grupo C.

Se permitieron modificaciones escalonadas de la dosis de IFN- $\alpha$ -2a a 135, 90 y 45  $\mu$ g semanales y de RBV a 600 mg diarios en pacientes que presentaron efectos adversos significativos. Se suspendió el tratamiento con RBV si el valor de hemoglobina disminuía a menos de 8.5 g/dl o a menos de 12.0 g/dl en pacientes con enfermedad cardiovascular estable. No se permitió tratamiento monoterápico con RBV.

Se empleó un ensayo cualitativo de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (con límite de detección de 50 UI/ml) para el ARN viral en las semanas 4, 12 y 24 en los Grupos A y B; en las semanas 36 y 48 durante el tratamiento en el Grupo B, y luego de 12 y 24 semanas del período de seguimiento en ambos grupos. En pacientes con una prueba positiva de PCR, el ARN viral se cuantificó con un límite de detección de 600 UI/ml.

El criterio de valoración primario fue la RVS, definida como el nivel de ARN viral indetectable en suero mediante PCR cualitativa al final de las 24 semanas de seguimiento (durante las cuales los pacientes no recibieron tratamiento) en los Grupos A y B.

La inclusión de pacientes comenzó en agosto de 2000 y el estudio finalizó en abril de 2003. Fueron aleatorizados 440 participantes, de los cuales 421 recibieron una o más dosis de la medicación en estudio. Sus características iniciales fueron similares en los tres grupos de tratamiento. Diez

tuvieron un valor de ALT superior al límite normal, debido a que esta violación de protocolo no se identificó antes del comienzo del tratamiento, el mismo continuó por razones éticas. Según la anatomía patológica, el 18% de los casos tenía un puntaje de fibrosis de 2 y el 9.5% de 3 o 4. El puntaje de fibrosis medio fue de 1.4.

Se logró RVS en el 30% y el 52% de los pacientes tratados por 24 y 48 semanas, respectivamente (riesgo relativo [RR], 1.7; intervalo de confianza del 95% [IC], 1.4-2.2;  $p < 0.001$ ).

Las tasas de RVS fueron significativamente más elevadas en pacientes infectados por el genotipo 1 del virus que recibieron tratamiento durante 48 semanas (40%), en comparación con los tratados por 24 semanas (13%) (RR, 3.1; IC, 0.9-1.3;  $p = 0.452$ ). Las tasas en los infectados por el genotipo 4 fueron similares a las de los infectados por el genotipo 1 (13% para los que recibieron terapéutica durante 24 semanas y 56% para los tratados durante 48 semanas).

La carga viral influyó en las tasas de RVS en pacientes infectados por los genotipos 1 y 4, a diferencia de lo observado entre los participantes con infección por los genotipos 2 y 3, tratados durante 24 o 48 semanas.

En los pacientes infectados por el genotipo 1, la duración del tratamiento (24 vs. 48 semanas; *odds ratio*, 4.39; IC, 2.42-7.98) y la carga viral inicial (mayor de  $8 \times 10^5$  vs. igual o menor de  $8 \times 10^5$  UI/ml; *odds ratio*, 2.21; IC, 1.20-4.09) afectaron las tasas de RVS en forma independiente y significativa. Ningún otro factor ejerció una influencia estadísticamente relevante sobre estas tasas.

En pacientes con una concentración basal de ARN viral no superior de  $8 \times 10^5$  UI/ml, la probabilidad no ajustada de lograr RVS fue 78% más elevada que en aquellos con carga viral superior a este valor (RR no ajustado, 1.77; IC, 1.12-2.82). Por el contrario, ni la duración del tratamiento ni la carga viral tuvieron efecto significativo sobre la RVS en los participantes infectados por genotipos distintos del 1; la edad fue la única variable independiente que se asoció estadísticamente con las tasas de RVS en este subgrupo (40 años o menor vs. mayor de 40 años: *odds ratio*, 2.31; IC, 1.02-5.24). Los pacientes de hasta 40 años tuvieron una probabilidad 26% más alta de lograr RVS en comparación con aquellos con mayor edad (RR, 1.26; IC, 1.02-1.55).

Los efectos adversos informados fueron los que se asocian de manera característica con el IFN- $\alpha$ -2a y RBV: los más frecuentes fueron cefaleas, cansancio y mialgias. El 77% de los participantes no tratados informaron astenia y fatiga durante el estudio. Los pacientes tratados durante 24 semanas tuvieron menor incidencia de reducción en las dosis y de suspensión prematura de la terapéutica debido a efectos adversos o a anomalías de los parámetros de laboratorio que aquellos tratados durante 48 semanas. Cinco casos del grupo que recibió tratamiento durante 24 semanas y 6 de los que lo hicieron durante 48 informaron depresión grave.

Se detectaron elevaciones transitorias de la ALT tanto en los casos tratados como en los controles; la mayoría de las elevaciones moderadas coincidieron con recaídas virológicas en los pacientes tratados.

En este estudio, se logró RVS en el 30% y 52% de los pacientes con infección crónica por VHC y valores normales persistentes de ALT tratados durante 24 y 48 semanas, respectivamente. En la rama de tratamiento de 48 semanas, la tasa global de respuesta fue superior a la obtenida en



pequeños ensayos realizados con IFN convencional más RBV. En consecuencia, el IFN-p más RBV parece ser la terapéutica óptima para los pacientes con infección crónica y actividad normal de las aminotransferasas.

La tasa de RVS resultó fuertemente influida por el genotipo viral y por la duración del tratamiento. En pacientes infectados por el genotipo 1 se logró RVS más alta en los que recibieron tratamiento durante 48 semanas (40% contra 13% del grupo con terapia por 24 semanas). Sin embargo, aquellos infectados por los genotipos 2 o 3 tuvieron tasas de respuesta similares independientemente de la duración del tratamiento (72% y 78%). Estos resultados son congruentes con los informados en un estudio multicéntrico realizado en pacientes con aumento de la actividad de ALT.

El perfil de seguridad fue similar al hallado en pacientes con elevación de ALT que efectuaron el mismo tratamiento. Los efectos adversos más frecuentes (cefalea, insomnio y depresión) fueron observados en 5% a 10% de los pacientes no tratados, lo que implica que alguno de estos eventos que con frecuencia se atribuyen al IFN pueden ser manifestaciones clínicas de la infección viral crónica.

Concluyen los autores que la combinación de IFN-p alfa-2a más RBV produjo tasas de RVS en pacientes con actividad normal de ALT comparables a las logradas en pacientes con elevación enzimática. No se detectaron exacerbaciones agudas de esta actividad con el tratamiento y la relación entre el riesgo y el beneficio fue positiva. Además, las RVS de acuerdo con el genotipo fueron similares a las informadas en pacientes con actividad enzimática aumentada, lo que sugiere que el algoritmo de tratamiento puede extenderse a los pacientes infectados con persistencia de valores normales de ALT.

### 13 - Púrpura Trombocitopénica Inmune en un Paciente Tratado con Interferón Alfacon-1

Journal of Viral Hepatitis 11(5):477-478, Sep 2004

*Presentación de un paciente con hepatitis C crónica tratado con interferón alfacon-1 que desarrolló púrpura trombocitopénica inmune.*

La púrpura trombocitopénica inmune (PTI) es un trastorno adquirido que se caracteriza por trombocitopenia debida a destrucción plaquetaria en el sistema reticuloendotelial mediada inmunológicamente. Es producida por uno o más autoanticuerpos antiplaquetarios, generalmente dirigidos al complejo glucoproteína IIb/IIIa. Afecta a adultos y a niños por igual con una incidencia anual de 100 casos por millón de personas y una relación entre mujeres y hombres de 2.6:1. Puede ser aguda o crónica, y primaria o secundaria a un trastorno de base (enfermedades del colágeno, trastornos linfoproliferativos o infecciones virales) o a fármacos. La infección por el virus de la hepatitis C puede desencadenar varios mecanismos inmunológicos, con producción de numerosos autoanticuerpos. La incidencia de la PTI en

pacientes con hepatitis C crónica es del 0.2%.

El interferón-alfa, tratamiento de elección de la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC), desencadena la producción de autoanticuerpos. Tanto el interferón-alfa como el interferón-alfa-2b de liberación temporal inducen o precipitan la PTI.

Una mujer de 20 años fue derivada con diagnóstico de infección por VHC crónica y transaminasas elevadas. El examen físico y el recuento sanguíneo fueron normales. Los estudios de laboratorio revelaron parámetros de coagulación normales, funciones tiroidea y hepática sin alteraciones y elevación de la alanina-aminotransferasa y aspartato-aminotransferasa. Los marcadores tumorales se encontraron dentro de los límites normales. Los autoanticuerpos ANA, AMA, SMA, LKM y antitiroideos fueron negativos. Tampoco se encontraron pruebas serológicas o virológicas de hepatitis A o B, ni de infección por citomegalovirus o virus Epstein-Barr. La ecografía abdominal no reveló alteraciones. La carga viral ascendió a  $5.59 \times 10^5$  UI/ml y la genotipificación reveló la presencia del genotipo 3a. La biopsia hepática mostró alteraciones histológicas de leves a moderadas compatibles con hepatitis crónica.

En septiembre de 2001 la paciente comenzó el tratamiento con interferón alfacon-1, con una dosis de 18 g diarios durante las primeras 4 semanas, seguida por 9 g diarios por 8 semanas y 9 g 3 veces por semana durante 36 semanas. Al segundo mes de tratamiento se observó la normalización de los niveles de las transaminasas. Los exámenes del ARN viral llevados a cabo a los 4, 12 y 24 meses fueron negativos. Los exámenes de laboratorio mensuales revelaron un leve descenso del recuento plaquetario. En la semana 28, el tratamiento fue interrumpido a causa del descenso inesperado del recuento plaquetario debido al interferón ( $44 \times 10^3 / l$ ), llegó a  $11 \times 10^3 / l$  dos semanas más tarde. El examen físico no reveló petequias, equimosis ni lesiones orales. La paciente fue tratada con inmunoglobulina (1 g/kg/d) por 3 días consecutivos y metilprednisolona (30 mg/kg/d) por vía intravenosa seguida por tratamiento oral durante 12 semanas. El recuento de plaquetas aumentó a partir del segundo día de tratamiento, con normalización después de 6 días.

El diagnóstico de PTI se basó en la detección de anticuerpos antiplaquetarios positivos, aumento de megacariocitos en la médula ósea, la exclusión de otros trastornos primarios capaces de producir los hallazgos anteriores, la respuesta a la terapia corticoide y la ausencia de esplenomegalia. A las 4 semanas de finalizada la terapia con metilprednisolona, el examen de laboratorio reveló recuento plaquetario normal y transaminasas dentro de los límites normales. El ARN viral se mantuvo indetectable a pesar del tratamiento con dosis elevadas de corticoides.

La infección crónica por VHC a menudo está asociada con alteraciones en el sistema inmunológico del paciente, como la aparición de diversos trastornos autoinmunes. En muchos de ellos, el virus puede ser el mediador de la autoinmunidad o de la formación de complejos inmunológicos. La trombocitopenia es frecuente en los pacientes con infección por VHC y se correlaciona con la detección de anticuerpos antifosfolípidos. La presencia del genoma viral en las plaquetas sugiere que el virus estaría directamente involucrado en la patogenia de la trombocitopenia. En adultos, el interferón-alfa y los interferones de liberación temporal

son eficaces en la disminución de los valores anormales de las transaminasas y del nivel de viremia, si bien su empleo está asociado con efectos adversos. El interferón-alfa puede inducir o exacerbar varias anomalías autoinmunes debido a sus propiedades inmunomoduladoras. La trombocitopenia leve es una reacción colateral adversa común del interferón-alfa. El recuento plaquetario bajo y la evidencia de patología autoinmune constituyen contraindicaciones relativas de la terapia con interferón.

En el presente caso, el aclaramiento sérico del ARN viral 26 semanas antes de la manifestación de púrpura trombocitopénica inmunológica y la exclusión de otras causas que desencadenan autoinmunidad sugieren que la trombocitopenia estaría relacionada con el tratamiento con interferón más que con la patología de base. La presencia de anticuerpos antiplaquetarios indica que el proceso autoinmune no depende del virus en replicación y que podría estar relacionado o exacerbado por el tratamiento con interferón.

#### 14 - La Coinfección por el Virus de la Hepatitis C Incrementa la Mortalidad en Pacientes Infeccionados por HIV en la Era de la Terapia Antirretroviral de Gran Actividad

Clinical Infectious Diseases 39(10):1507-1513, Nov 2004

*La coinfección por VHC es frecuente y afecta la supervivencia de los pacientes con HIV, aunque este hallazgo no parece vinculado con una diferencia en la recuperación del recuento de células CD4+ mientras se emplea terapia antirretroviral de gran actividad.*

La terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) se asocia con un descenso notable en la mortalidad causada por la infección por HIV. Sin embargo, complica el manejo clínico de los individuos, ya que ahora debe incluir el tratamiento de diversas enfermedades crónicas. En este contexto, la coinfección por el virus de la hepatitis C (VHC) es de especial preocupación. La prevalencia de la coinfección por VHC en individuos infectados por HIV es elevada. Varía entre 10% y 40%, y puede ser de hasta 80% en las cohortes con alto riesgo de exposición. Esta tasa elevada está probablemente asociada con rutas de transmisión compartidas, en particular la inyección de drogas y la recepción de transfusiones o productos derivados de la sangre.

Este trabajo es una extensión de una evaluación previa de la misma cohorte de pacientes (el Estudio de Cohortes de HIV del Centro de Veteranos de Atlanta, HAVACS, por sus siglas en inglés), la cual no halló asociación entre la coinfección por VHC y la progresión clínica de la enfermedad por HIV. El estudio anterior incluyó datos previos a la introducción de la TARGA, por lo cual los autores especularon que diversos factores, entre ellos la hepatotoxicidad de los regímenes antirretrovirales y el incremento en el tiempo de supervivencia de las personas que los reciben, podrían arrojar hallazgos diferentes.

La población de estudio quedó integrada por todos los pacientes infectados por HIV a quienes se les realizaron pruebas de detección de VHC en el Centro de Veteranos de Atlanta desde 1992 y que fueron vistos entre enero de 1997 y octubre de 2001. La TARGA estuvo disponible en esta cohorte a partir de mediados de 1996.

El estado de infección por VHC se determinó mediante ensayo de segunda generación para detección de anticuerpos. Durante el período de estudio, se dispuso de esta prueba en el 88% de los pacientes. Se realizaron determinaciones de carga viral para el VHC en 58 participantes. Se extrajeron datos sobre los recuentos de células CD4+ y la carga viral de HIV en tres momentos: dentro de los 6 meses de la fecha de realización de la prueba para VHC, luego de 6 meses de comenzada la TARGA y en la última visita antes de octubre de 2001.

La fecha del diagnóstico de HIV se definió como aquella en la cual el paciente cumplió con los criterios diagnósticos de sida según los CDC de 1987 o de 1993. El uso de antirretrovirales (ARV) se definió como: TARGA por un mes o más; antecedentes de empleo de ARV pero no de TARGA, y ausencia de tratamiento previo con ARV o duración de la TARGA menor a 1 mes. Se incluyó en el análisis el factor de riesgo para infección por HIV (empleo de drogas inyectables vs. otros factores), raza (negra y blanca) y edad al momento de la realización de la prueba para VHC.

El análisis estadístico se realizó mediante el programa de computación SAS. El análisis bivariado evaluó la distribución de cada covariable por el estado de infección por VHC, con cálculo de los *odds ratio* de Mantel-Haenzel y valores de *p*. Se crearon además curvas de Kaplan-Meier y modelos multivariados de supervivencia para tres períodos de tiempo: el transcurrido desde la infección por HIV y el fallecimiento; desde el diagnóstico de sida y el fallecimiento, y entre los de infección por HIV y enfermedad sida.

Se incluyeron 970 pacientes. La prevalencia de la infección por VHC fue de 31.6%. Durante el seguimiento, 73.1% de los pacientes recibieron TARGA en algún período de tiempo, y se diagnosticó sida en 66.6%. El factor de riesgo con mayor prevalencia de infección por HIV fue el contacto homosexual entre hombres (CHH) (48.0%), mientras que en el 22.4% de los pacientes el factor de riesgo primario fue el empleo de drogas inyectables. La cohorte tuvo un predominio de pacientes de raza negra (73.2%), con un promedio de edad de 41.7 años en el momento de realización de las pruebas para la detección del VHC.

Fue más probable que los pacientes infectados por VHC fuesen de raza negra, de mayor edad, adictos a drogas endovenosas y que nunca hubiesen recibido TARGA ( $p < 0.0001$  para todos). Tanto los pacientes coinfectados por VHC como los que no lo estuvieron presentaron recuperaciones similares en los recuentos de células CD4+ luego del inicio de la TARGA (para los que recibieron TARGA por corto tiempo o por tiempo prolongado).

Los pacientes coinfectados presentaron duraciones más cortas de su supervivencia desde la fecha del diagnóstico de la infección por HIV que los infectados por HIV, sin VHC (índice de riesgo [HR], 2.47; intervalo de confianza 95% [IC], 1.26–4.82). El empleo de TARGA se asoció de manera independiente con mejoría en la supervivencia (HR, 0.25; IC, 0.16–0.39), mientras que el recuento de células CD4+ menor de 50 células/mm<sup>3</sup> al momento de la

realización de la prueba para VHC se asoció con disminución en el tiempo de supervivencia (HR, 3.24; IC, 2.01–5.22). Los pacientes con sida y los de mayor edad tuvieron supervivencia significativamente menor durante el seguimiento (HR, 4.98; IC, 2.68–9.26) y 1.79 (IC, 1.14–2.82), respectivamente).

Los pacientes coinfectados también presentaron acortamiento significativo en su supervivencia desde el momento del diagnóstico de sida (HR, 1.84; IC, 1.09–3.10). El empleo de TARGA mejoró la duración global de la supervivencia (HR, 0.26; IC, 0.16–0.42), a la vez que el recuento de células CD4+ menor de 50 cél/mm<sup>3</sup> al momento de la realización de la prueba para VHC se asoció con descenso en su duración (HR, 3.39; IC, 2.15–5.35).

La infección por VHC no se asoció con alteración en la respuesta de las células CD4+ a la TARGA. Todos los pacientes presentaron recuperación similar en su recuento a los 6 meses de iniciada, independientemente del estado de infección por VHC, aunque la inyección de drogas se vinculó de manera independiente con descenso en la recuperación del recuento de estas células.

Este estudio señala el impacto de la coinfección HIV-VHC en la progresión de la enfermedad por HIV y presenta cuatro hallazgos clínicos de importancia. En primer lugar, la prevalencia de coinfección por VHC (31.6%) en esta cohorte fue elevada y concuerda con el estudio HAVACS previo. Segundo, fue menos probable que los pacientes coinfectados hubiesen recibido TARGA que aquellos no infectados por VHC. Tercero, la coinfección por el VHC provoca reducción significativa en la duración de la supervivencia desde el momento de diagnóstico de la infección por HIV y de sida. Por último, la coinfección por VHC no altera la recuperación a corto o largo plazo del recuento de células CD4+ asociadas con la TARGA.

Estos hallazgos demuestran un cambio del efecto de la coinfección por VHC desde la etapa pre-TARGA a la TARGA, ya que la evaluación previa de la supervivencia de la misma cohorte halló que la infección por VHC no tuvo efecto sobre la progresión de la infección por HIV, al igual que otros estudios de carácter longitudinal que incluyeron datos previos a 1997. Los hallazgos de este trabajo están avalados por otros estudios de gran magnitud realizados en la época de la TARGA, como el Estudio Suizo de Cohortes.

Las posibles razones que mencionan los autores en cuanto a las diferencias observadas entre la etapa previa a la TARGA y la era de la TARGA incluyen: el descenso observado en la supervivencia fue debido a la introducción de la TARGA y a la hepatotoxicidad asociada con este tratamiento; se realizaron pruebas para VHC en mayor proporción de pacientes en la era TARGA, y una mayor duración del seguimiento permitió la aparición de hepatopatía significativa. Este último factor parece improbable debido a que no hubo cambios significativos en las tasas de mortalidad por enfermedad hepática desde 1997. Aunque fue menos probable que los pacientes coinfectados recibiesen TARGA que aquellos con infección por HIV, la recuperación del recuento de sus células CD4+ fue tan potente como la observada entre los individuos no infectados por VHC. Esto sugiere que las personas coinfectadas pueden ser tratadas de manera exitosa para su infección por HIV.

## 15 - Infección por Virus de la Hepatitis C y Liquen Plano Oral: Asociación Débil cuando la Infección es Endémica

Journal of Viral Hepatitis 11(5):465-470, Sep 2004

---

*No puede inferirse asociación entre la infección por el virus de la hepatitis C y el liquen plano oral sólo de acuerdo con datos epidemiológicos.*

---

Se informó la asociación de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) con diversas enfermedades extrahepáticas, como porfiria cutánea tarda, vitiligo, liquen plano, glomerulonefritis membranoproliferativa, linfomas de Hodgkin y no Hodgkin, tiroiditis, sialoadenitis y crioglo-bulinemia mixta tipos II y III. Un informe reciente de casos y controles confirmó que al menos algunos de estos trastornos están vinculados epidemiológicamente con la infección crónica por VHC, con hepatopatía o sin ella. Sin embargo, sólo se estableció un claro papel del virus en las crioglobulinemias.

El liquen plano (LP) es una enfermedad mucocutánea cuya característica primaria es la infiltración inflamatoria, mayoritariamente de linfocitos CD4, localizada por debajo de la capa basal epitelial.

Aunque posible desde el punto de vista biológico, la asociación entre la forma oral del liquen plano (LPO) y el VHC es cuestionable desde el ámbito clínico. Parece haber sido probada solamente en determinadas áreas geográficas, como Japón y el sur de Europa. De acuerdo con los datos epidemiológicos actualizados sobre la prevalencia de la infección por este virus en el sur de Italia, la hipótesis planteada por los autores fue que la heterogeneidad geográfica observada, al menos en esta región italiana, podría ser explicada por el carácter endémico de la infección y que no existen diferencias significativas entre los pacientes con LPO y la población general de esta área, cuando los datos se corrigen de acuerdo con la estratificación de la prevalencia del VHC por edades. De esta forma, los autores analizaron la prevalencia de la infección por este virus en dos cohortes de pacientes con LPO, residentes de dos regiones italianas diferentes (Campania y Sicilia), comparados con controles históricos de las mismas áreas.

Se estudiaron 859 pacientes ambulatorios con LPO: 700 de la región de Campania (420 mujeres y 280 hombres) y 159 de Sicilia (111 mujeres y 48 hombres), de entre 18 y 83 años, con una edad promedio de 54.3 años. En todos los casos el diagnóstico se confirmó mediante histología de la biopsia de las lesiones orales. Ninguno de los participantes, de acuerdo con sus antecedentes clínicos y biopsias, tuvo reacciones liquenoides secundarias a drogas o a materiales odontológicos. Se realizó la búsqueda de anticuerpos anti-VHC con enzoinmunoensayo (EIA) de tercera generación. La inmunorreactividad por este ensayo se confirmó con una segunda determinación, esta vez por el método RIBA (ensayo *immunoblot* recombinante) de segunda generación.

Como grupo control se emplearon dos cohortes: una de 326 personas de la zona de Campania, y otra compuesta por 496, de Sicilia, todas mayores de 30 años y provenientes de la población general.

Entre los 700 pacientes con LPO estudiados en Campania

se detectaron 193 pruebas positivas para anti-VHC mediante EIA, 189 de las cuales también resultaron positivas al efectuarse la determinación por RIBA; en cuatro personas los resultados fueron ambiguos. Así, la prevalencia global de la infección por VHC fue de 27.0%. Al categorizar los pacientes en cinco grupos etarios, se detectó un incremento de la prevalencia desde el 4.2% en las personas de entre 30 y 39 años, hasta el 41.2% en aquellos mayores de 60 años.

De los 159 pacientes con LPO de la zona de Sicilia, 49 resultaron positivos para anti-VHC para las dos determinaciones realizadas, lo que resultó en una prevalencia global de 30.8%.

Cuando se consideró la prevalencia específica por edad en pacientes y en controles, en cada área se halló una clara tendencia hacia el aumento de la infección con el aumento de la edad, aunque no se pudo determinar una diferencia estadísticamente significativa.

Además, se compararon las tasas de infección por el virus en pacientes con LPO de cada región, estratificadas por edad, entre sí: 30 a 39 años = 0.379 (p no significativa); 40 a 49 años = 0.366 (p no significativa); 50 a 59 años = 0.841 (p = 0.037), y mayores de 60 años = 0.781 (p no significativa). No se encontró asociación significativa entre el origen geográfico de los pacientes y la tasa de infección.

Cuando se analizó la prevalencia de la infección por el virus comparando los pacientes con LPO y la población general de cada región según la edad, los autores no encontraron diferencia estadísticamente significativa de riesgo más elevado de infección por VHC en pacientes con LPO en ninguno de los grupos etarios considerados y en ninguna de las áreas estudiadas.

El análisis en conjunto de los datos de las dos regiones no mostró asociación significativa desde el punto de vista estadístico en pacientes con LPO infectados por el virus, excepto para el grupo etario comprendido entre los 40 y 49 años (*odds ratio* = 2.774), el único grupo con una posibilidad significativamente más elevada de infección que el grupo control. Esta diferencia fue atribuida, en gran parte, al exceso de infección en los pacientes provenientes de Sicilia en este estrato. Este resultado podría deberse a la diferencia en el tamaño de la muestra de Campania y Sicilia.

Resulta todavía controvertido si el LPO puede ser considerado como una manifestación extrahepática de la infección por VHC, cuya prevalencia varía ampliamente entre pacientes con LPO de diferentes países.

A partir de la evaluación de los datos epidemiológicos presentados por los investigadores, no se pudo hallar algún vínculo etiológico entre ambas patologías en la población italiana estudiada.

Los resultados de ambas regiones estudiadas, comentan los autores, fueron muy similares: la evaluación de los datos destacó que la prevalencia específica por edades de la infección por el VHC en pacientes con LPO mostró una clara tendencia etaria sin diferencias significativas en comparación con las poblaciones generales respectivas. En consecuencia, la comparación por edades de la prevalencia específica del virus en casos de LPO provenientes del área de Campania y de Sicilia mostró distribución similar. Las dos variables son estadísticamente independientes del análisis efectuado y no se pudo establecer asociación significativa entre ambas patologías, de acuerdo con los datos epidemiológicos obtenidos.

En particular, cuando la infección por VHC se vinculó con la edad tomando en cuenta el estado de LPO, no se halló que el liquen fuese una variable de confusión para la asociación entre la edad y la infección viral, aunque en términos de porcentajes netos podría ser diferente. De hecho, una limitación de este estudio, mencionan los autores, es la ausencia de una estimación *a priori* del tamaño de la muestra, en especial para aquellos grupos con pocos pacientes, aunque los grupos estudiados reflejaron la distribución real de las frecuencias.

El resto del análisis, basado en la estratificación por edad, mostró que el *odds ratio* que vinculó el estado de la infección viral con el LPO no fue significativo. Este segundo hallazgo parece importante ya que destaca que la prevalencia del VHC en pacientes con LPO, restringida a la muestra evaluada y con las limitaciones citadas anteriormente, es comparable, con un nivel de probabilidad del 95%, al de la población general de la misma área geográfica.

## 16 - La Función Immunomoduladora de los Linfocitos Reguladores CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> en la Infección por el Virus de la Hepatitis C

Hepatology 40(5):1062-1071, Nov 2004

---

*Las denominadas células T reguladoras podrían intervenir en la perpetuación de la infección por el virus de la hepatitis C.*

---

Tras la infección con el virus de la hepatitis C (VHC), la interacción entre las respuestas inmunes adaptativas y las innatas desempeña un papel fundamental para la perpetuación o la terminación de dicha infección. Luego de la exposición al VHC, la cantidad y amplitud de las respuestas de las células T CD8<sup>+</sup> interferón (IFN) gamma específicas para el VHC se ha asociado directamente con la erradicación de la enfermedad en pacientes con infección autolimitada en comparación a los que presentan un curso crónico de la misma. Es más, la diferenciación de la célula T CD4<sup>+</sup> indiferenciada a la célula T CD4<sup>+</sup> inflamatoria específica para el VHC (TH1) o la célula CD4<sup>+</sup> *helper* (TH2) con sus respectiva liberación de citoquinas, son parte integral de la determinación los resultados de la infección por VHC. Las citoquinas proinflamatorias TH1, el IFN-gamma y el factor de necrosis tumoral (TNF) alfa, promueven una respuesta antiviral al estimular a las células T CD8<sup>+</sup> y la activación de las células asesinas naturales. Las citoquinas antiinflamatorias TH2, IL-10 y factor transformador del crecimiento (TGF)-beta, disminuyen la respuesta TH1. Se ha observado una respuesta TH1 importante en aquellos con una infección aguda por VHC, mientras que sucede lo contrario en las infecciones que tienden a la cronicidad, junto con una respuesta TH2 más pronunciada.

Recientemente se ha puesto mucha atención sobre las

células T reguladoras (Treg). La mayor parte de las células reguladoras expresan constitutivamente al CD25 (el receptor IL-2 de cadena alfa) en los estados fisiológicos. Esta población de Treg, la cual constituye del 5% al 10% de los linfocitos T CD4<sup>+</sup> periféricos en los humanos, reconoce una variedad de antígenos, tanto propios como no propios. Se ha acumulado evidencia de que la remoción o disminución de esta población puede también aumentar las respuestas inmunes contra los agentes infecciosos.

Debido a que el sello distintivo de la infección por VHC crónica es una alteración de las respuestas de las células T efectoras específicas para el VHC, los autores plantean la hipótesis de si las Treg desempeñan una función en la persistencia de la infección por VHC en el largo plazo. El objetivo de este estudio es caracterizar la frecuencia, fenotipo, función y especificidad de las células T CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> en la infección por el VHC.

Se analizaron *ex vivo* los linfocitos CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> tomados de 15 sujetos recuperados de infección por VHC, 30 con infección crónica y de 15 controles normales y se procedió a su cuantificación, determinación de fenotipo y su efecto sobre la producción y proliferación del interferón gamma específico para el VHC. La especificidad CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> se determinó por el método de tinción intracelular de citoquinas para la IL-10.

En los individuos con infección crónica se encontró mayor proporción de CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> (media, 3.02%) comparada con los recuperados (1.64%,  $p = 0.001$ ) y los controles normales (2.27%,  $p = 0.02$ ). Las células CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> exhibieron fenotipo CD45RO<sup>alto</sup>, CD45RA<sup>bajo</sup>, CD28<sup>alto</sup>, CD62L<sup>alto</sup> y CD95<sup>alto</sup>.

Se observó que la actividad del IFN-gamma específico para el VHC estaba aumentada en las células mononucleares de sangre periférica con depleción de CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> y suprimida en las células enriquecidas con los mismos. La depleción de las células CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> aumentó también la proliferación de las células CD4<sup>+</sup> específicas para el VHC y las CD8<sup>+</sup>. El análisis de citoquinas sugirió que las células CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> segregan factor transformador del crecimiento beta 1 (TGF-beta-1) e IL-10. La función inhibitoria del TGF-beta-1 fue confirmada por la presencia de anti-TGF-beta-1. Los estudios polarizados mostraron que la supresión mediada por los CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> es dependiente de la dosis y requiere el contacto celular. Estas células mostraron especificidad para el VHC a través de la producción de IL-10, con una frecuencia que osciló entre el 1.9% y 5.3%.

Se encontró correlación positiva entre la frecuencia de las células T CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> y los títulos de VHC, mientras que la relación inversa fue hallada con la actividad inflamatoria hepática.

Los resultados observados plantean la posibilidad de que los niveles CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> del estado estacionario antes de la infección pueden predeterminar o predecir si los individuos resolverán la infección o, por el contrario, tenderán a la cronicidad.

La demostración de la existencia de antígenos VHC "supresores" implica una respuesta de Treg específica para el virus.

La distribución de las células T CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> muestra que éstas parecen acumularse principalmente en la sangre periférica y no en el sitio específico de infección, el hígado.

Los CD4<sup>+</sup> específicos para VHC y los CD8<sup>+</sup> típicamente se distribuyen en el hígado y no en la periferia. Es posible que una deficiencia intrahepática de estas células reguladoras conduzca a lesión hepática progresiva.

El análisis fenotípico muestra que las células CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> son células de memoria específicas de antígenos y susceptibles a la apoptosis. Durante la activación y expansión clonal de las células T son muy importantes las acciones del receptor coestimulador CD28 y la desactivación del receptor para el antígeno 4 citotóxico asociado al linfocito T (CTL-4), cuya expresión constitutiva se restringe principalmente para las células CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>. Es más, los estudios de bloqueo del CTLA-4 que anula la capacidad del CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> de suprimir las respuestas inmunes mediadas por las células T revelan la función crítica de esta población para regular las respuestas T globales. Un estudio encontró que la respuesta de las células Treg a la coestimulación convencional era inefectiva en comparación a la de las células T convencionales, pero que se expandían rápidamente *in vitro* con el anticuerpo monoclonal específico para el CD28 ("superagonista") sin la necesidad de la unión con el receptor de las células T.

La mayoría de las células CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> expresan la isoforma CD45RO que es característica de las células T de memoria, y algunas expresan el CD45RA, un marcador de las células T inactivas. La regulación aumentada del CD95, un receptor apoptótico Fas o marcador de activación tardía, y del CD62L sugiere que son una población diferenciada. También se encontró que algunas células expresan el CCR5, factor asociado al perfil de citoquinas TH1.

Los datos actuales sugieren que una vez que las Treg se activan inhiben tanto las respuestas celulares CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> no específicas de antígeno. Los resultados de este estudio indican que las células CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> secretan IL-10 y TGF-beta-1 y que el anti-TGF-beta-1 revierte este efecto supresor.

Algunos estudios indican que la IL-10 secretada por las Treg puede atenuar la respuesta de los macrófagos para eliminar al parásito intracelular. Cuando este agente se administra exógenamente a pacientes con infección crónica demostró inhibir la inmunidad específica para el VHC. Aunque el porcentaje de producción de esta molécula es bajo, puede resultar un mecanismo novedoso por el cual el VHC evade el sistema inmune y sienta las bases para el posible desarrollo de una vacuna.

En conclusión, estos resultados indican que las células T CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> pueden responder directamente a los antígenos VHC y suprimir la respuesta inmune específica dependientemente de la dosis y del contacto celular, lo cual puede promover la supervivencia del virus en el huésped. La mayor frecuencia de células T CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> en los estadios crónicos comparados a los de recuperación y su correlación positiva con la carga viral sienta las bases para la persistencia del virus dentro del organismo.

Las posibles estrategias que mejoren las respuestas inmunes quizás incluyan la alteración de la actividad CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> a través de la depleción celular, el bloqueo CTLA-4, la modulación glucocorticoidea del factor de necrosis tumoral alfa o el bloqueo de la función de citoquinas.

## 17 - Tratamiento de la Anemia Aguda con Epoetina Alfa Durante la Terapia Combinada con Interferón y Ribavirina para la Hepatitis C Crónica

Journal of Viral Hepatitis 11(3):191-197, May 2004

*La administración de epoetina alfa para el tratamiento de la anemia inducida por la combinación de ribavirina e interferón aumenta los niveles de hemoglobina y mantiene las dosis del antiviral.*

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es adquirida por vía parenteral mediante la inyección de drogas o, excepcionalmente, por transfusiones de sangre o de productos sanguíneos contaminados. La infección por el VHC permanece crónica en aproximadamente 75% de los casos. Si bien la hepatitis C suele ser asintomática, produce varios grados de inflamación hepática y de fibrosis, y con el tiempo (20 años en promedio) puede llevar a la cirrosis hepática en el 20% de los pacientes. Las complicaciones de la cirrosis asociada con la infección por VHC comprenden descompensación hepática, que se produce en el 18% de los enfermos después de 5 años, y el carcinoma hepatocelular, con un riesgo del 7% a los 5 años. La mortalidad asociada con la cirrosis compensada es del 9% a los 5 años, aunque una vez iniciados los síntomas de descompensación hepática, la mortalidad a los 5 años se eleva al 50%. La incidencia del carcinoma hepatocelular en presencia de cirrosis es del 14% a los 10 años en Europa, valor que varía entre el 25% y 53% en Japón. El consumo de alcohol y la coinfección por el HIV aceleran la progresión de la cirrosis y de la descompensación.

El objetivo principal de la terapia anti-VHC comprende la erradicación permanente del virus o una respuesta viral sostenida (RVS). La última es definida por niveles de ARN viral plasmáticos indetectables a los 6 meses de finalizado el tratamiento, que generalmente se extiende de 6 a 12 meses. Lo anterior conduce a una curación viral a largo plazo en 98.3% de los casos. Después de la RVS se produce la resolución de la necroinflamación y la regresión de la fibrosis. Si bien la RVS es el resultado óptimo del tratamiento, la terapia con interferón (IFN) ofrece beneficios incluso en ausencia de la eliminación viral, como la disminución de la inflamación viral y el retraso de la progresión de la fibrosis. La tasa de RVS mejoró del 8% con 6 meses de monoterapia con IFN-alfa-2b a 22% con 18 meses de monoterapia con IFN.

La introducción de la ribavirina (RBV) oral mejoró significativamente la respuesta terapéutica, que, combinada con IFN, produjo tasas de RVS del 38% al 43%. La tasa de RVS varía entre 54% y 56% con la combinación de IFN-alfa pegilado de liberación temporal y RBV. Los efectos adversos de la terapia con IFN comprenden fiebre, mialgia, artralgia, falta de apetito, insomnio, depresión, intentos de suicidio, pancitopenia, alopecia y tiroiditis. Por otra parte, la RBV produce efectos teratogénicos serios en animales, anemia hemolítica dependiente de la dosis, tos, erupciones, migraña intensa y síntomas digestivos.

En dos estudios con IFN y RBV, los niveles de hemoglobina descendieron entre 2.9 g/dl y 3.1 g/dl con un descenso máximo de 7 g/dl, en un período de 4 semanas. Inicialmente se pensó que la anemia inducida por la terapia combinada de la hepatitis C se debía principalmente a la anemia hemolítica producida por la RBV, sin embargo, ahora se sabe que es una combinación de la hemólisis inducida por el antiviral con la reducción aguda de los glóbulos rojos y supresión de la médula ósea producidos por el IFN, que altera la capacidad de reposición de los eritrocitos destruidos. Por lo tanto, este efecto combinado puede evitarse mediante la reducción de las dosis de RBV para disminuir la hemólisis o el tratamiento con eritropoyetina humana recombinante (epoetina alfa) que estimula los precursores eritroides en la médula ósea. Sin embargo, el concepto de la reducción de la dosis de RBV está siendo reconsiderado ya que las menores dosis del antiviral producen menor respuesta terapéutica en el genotipo 1.

En un estudio, 32% de los pacientes tratados con IFN y RBV presentaron anemia. La concentración de hemoglobina disminuyó de 14.3 g/dl a 10.6 g/dl, con una reducción promedio del 26%. Los 18 sujetos con anemia recibieron 40 000 UI semanales de epoetina alfa. Al final de la terapia, el nivel medio de hemoglobina aumentó a 12.7 g/dl. En promedio, el agente recuperó el 72% del descenso previo en la concentración de hemoglobina. En otra experiencia, la administración de epoetina alfa aumentó 2.8 g/dl los niveles de la hemoglobina, valor que alcanzó los 0.4 g/dl con la reducción de la dosis de RBV.

Dado que la reducción de las dosis de RBV produce menores tasas de RVS, los médicos tienden a evitar esta medida. En su lugar, utilizan epoetina alfa para el tratamiento de la anemia producida por la terapia combinada. Estudios clínicos demostraron que la administración de 40 000 UI de epoetina alfa una vez por semana aumenta la concentración de hemoglobina, mantiene la dosis de RBV y mejora la calidad de vida. Sin embargo, hasta la fecha ningún estudio prospectivo demostró relación directa entre el empleo de la epoetina alfa y mayores tasas de RVS. Además, la epoetina alfa no tiene la aprobación de la Administración de Drogas y Alimentos para su empleo en el tratamiento de la anemia inducida por la terapia de la hepatitis C. Sin embargo, muchos profesionales coinciden en que la epoetina alfa es útil para mantener la dosis del antiviral, particularmente en el paciente sintomático durante el descenso agudo de los niveles de hemoglobina.

El autor considera necesario el análisis de rentabilidad que tome en cuenta el costo de la epoetina alfa junto con las probables tasas de respuesta viral asociadas a la reducción de las dosis de RBV o el empleo de epoetina alfa para la anemia clínicamente importante. La imposibilidad de lograr la RVS está asociada con costos de nuevos tratamientos y con la posible progresión de la enfermedad hepática.



## Autoevaluaciones de Lectura

Por cada artículo de las secciones Reseñas y Novedades distinguidas se formula una pregunta, con cuatro opciones de respuesta. La afirmación acertada, que surge de la lectura atenta del trabajo, es citada en la página Respuestas Correctas, acompañada de una breve fundamentación.

TM N°	Enunciación	Seleccione su opción
1	¿Cuáles de los siguientes son considerados factores de riesgo para desarrollar efectos secundarios psiquiátricos inducidos por el IFN-alfa?	A) El abuso de drogas actual o en el pasado y los trastornos psiquiátricos. B) La interrupción del tratamiento. C) El antecedente de más de 5 años de contraída la infección. D) El antecedente familiar de trastornos psiquiátricos.
2	¿Cómo puede actuar la interleucina (IL) 10?	A) Como potenciador de la inmunidad humoral. B) Disminuye los niveles de interferón (IFN) gamma y de factor de necrosis tumoral (TNF) alfa. C) Es supresor de la respuesta inmunitaria celular. D) Todas con correctas.
3	Según el análisis multivariado ¿con qué variables se asoció la esteatosis hepática en pacientes con hepatitis crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) en el norte de Italia?	A) Obesidad, genotipo 3a del VHC, alcohol. B) Genotipo 3a del VHC, alcohol, edad. C) Obesidad, hipertrigliceridemia, alcohol. D) Edad, hipertrigliceridemia, alcohol.
4	¿Qué efecto ejerce el tratamiento con interferón en la supervivencia a largo plazo de enfermos con hepatitis crónica por virus de hepatitis C?	A) Escaso efecto. B) Ningún efecto favorable. C) Beneficio clínico a largo plazo al reducir las muertes relacionadas con enfermedad hepática. D) Depende del sexo de los enfermos.
5	¿Con qué tratamiento se alcanzan tasas más altas de respuesta virológica sostenida en pacientes con coinfección por VHC y HIV, según el ensayo APRICOT?	A) Monoterapia con interferón alfa-2a. B) Interferón alfa-2a más ribavirina. C) Monoterapia con ribavirina. D) Peginterferón alfa-2a más ribavirina.
6	Entre los distintos factores que coadyuvan al aumento de la tasa de mortalidad de la hepatitis por VHB fulminante se destacan:	A) La exposición a hepatotóxicos y la depleción de los niveles de glutatión. B) La exposición a hepatotóxicos y el aumento de los niveles de glutatión. C) La exposición a hepatotóxicos y el aumento de los niveles del glutatión oxidado. D) La exposición a hepatotóxicos y la disminución del glutatión reducido.
7	Se demostró que la ribavirina puede interactuar antagonicamente con:	A) Inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa. B) Inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa. C) Inhibidores de la proteasa. D) Inhibidores de la fusión.
8	¿Qué factores se asocian con menor probabilidad de depuración viral en pacientes infectados por virus de hepatitis C?	A) Consumo de alcohol e infección simultánea por virus de inmunodeficiencia humana. B) Raza. C) Edad. D) Infección por virus de hepatitis B.
9	¿Qué proteína codificada por el virus de la hepatitis B (VHB) parece cumplir un papel principal en la inducción de carcinoma hepatocelular?	A) Proteína del núcleo. B) HBx. C) Proteína no estructural NS3. D) NSSA.
10	La determinación del genotipo de la infección por VHB es importante en virtud de:	A) Predecir el curso de la enfermedad. B) Predecir la respuesta al tratamiento. C) A y B son correctas. D) Ninguna es correcta.
11	¿Cuál de los siguientes factores no influye en la aparición de esteatosis hepática en sujetos infectados por virus C de hepatitis, genotipo 1?	A) Carga viral. B) Índice de masa corporal. C) Consumo de alcohol. D) Grado histológico.
12	¿Qué influye en la respuesta virológica sostenida en hepatitis C crónica por genotipo 1 con aminotransferasas normales tratados con IFN-p alfa-2a y ribavirina?	A) Edad y duración de la infección. B) Carga viral inicial y duración del tratamiento. C) Puntaje histológico de fibrosis. D) Carga viral en pacientes infectados por los genotipos 2 y 3.
13	¿Cuál es la incidencia de púrpura trombocitopénica inmune en pacientes con hepatitis C crónica?	A) 0.2%. B) 1%. C) 5%. D) 10%.
14	¿Cuál de las siguientes afirmaciones es correcta en relación con la coinfección por HIV y VHC en la etapa del tratamiento antirretroviral de alta eficacia?	A) Altera la recuperación a corto plazo del recuento celular. B) No altera la recuperación a corto plazo, pero sí a largo plazo. C) La prevalencia de coinfección VHC-HIV es menor del 10%. D) La coinfección por VHC provoca una disminución significativa de la supervivencia.
15	¿Cuál de las siguientes afirmaciones es correcta en relación con el estudio epidemiológico de la asociación entre el líquen plano oral y el virus de la hepatitis C?	A) No pudo demostrarse un claro vínculo en esta población estudiada. B) Está claramente establecido como una manifestación extrahepática de la infección por VHC. C) El LPO puede alterar los resultados de la determinación de anticuerpos anti-VHC. D) A mayor edad, disminuye la incidencia de la infección viral entre los pacientes con LPO.
16	De acuerdo con los estudios fenotípicos las células T reguladoras CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> son:	A) Células T de memoria inespecíficas de antígenos. B) Células T de memoria específicas de antígenos. C) Células T <i>helper</i> . D) Células asesinas naturales.
17	¿En cuál genotipo de hepatitis C la reducción de la dosis de ribavirina disminuye la respuesta terapéutica?	A) Genotipo 1. B) Genotipo 2. C) Genotipo 3. D) Genotipo 4.



# Autoevaluaciones de Lectura

## Respuestas Correctas

TM N°	Respuestas	Fundamentación	Clave
1	El abuso de drogas actual o en el pasado y los trastornos psiquiátricos.	Hasta ahora, el abuso de drogas actual o en el pasado, así como los trastornos psiquiátricos son considerados factores de riesgo para desarrollar efectos secundarios psiquiátricos inducidos por el IFN-alfa.	A
2	Todas con correctas.	La IL-10 puede actuar no sólo como potenciador de la inmunidad humoral sino también como supresor general de la respuesta inmunitaria celular con disminución del INF-gamma y del TNF-alfa.	D
3	Genotipo 3a del VHC, alcohol, edad.	La esteatosis se asoció en forma significativa e independiente con el genotipo 3a del VHC, la edad mayor a 35 años y la ingesta de alcohol al momento de la biopsia.	B
4	Beneficio clínico a largo plazo al reducir las muertes relacionadas con enfermedad hepática.	El interferón ejerce un beneficio clínico a largo plazo al reducir las muertes relacionadas con enfermedad hepática, especialmente en sujetos que logran respuesta virológica sostenida.	C
5	Peginterferón alfa-2a más ribavirina.	El peginterferón alfa-2a más ribavirina logró tasas significativamente más elevadas que el tratamiento con interferón alfa-2a más ribavirina (40% contra 12%).	D
6	La exposición a hepatotóxicos y la depleción de los niveles de glutatión.	Entre los distintos factores que coadyuvan al aumento de la tasa de mortalidad por hepatitis B fulminante se destaca la exposición a hepatotóxicos y la depleción de los niveles de glutatión.	A
7	Inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa.	La ribavirina es un análogo del nucleósido guanosina que puede interactuar con los inhibidores de la transcriptasa inversa e <i>in vitro</i> antagoniza los efectos de drogas como la zidovudina y la estavudina.	B
8	Consumo de alcohol e infección simultánea por virus de inmunodeficiencia humana.	Luego del ajuste según otras variables de confusión, el consumo de alcohol y la infección simultánea por virus de la inmunodeficiencia humana reducen la posibilidad de depuración espontánea del virus de hepatitis C.	A
9	HBx.	La proteína HBx codificada por el VHB modifica la apoptosis, inhibe la excisión de nucleótidos y la reparación del ADN dañado y modula la activación transcripcional de los genes que regulan el crecimiento	B
10	A y B son correctas.	Existen datos concretos que avalan que el genotipo VHB se correlaciona con el pronóstico de la infección por VHB y la respuesta al tratamiento.	C
11	Carga viral.	En sujetos con infección por el virus de hepatitis C genotipo 1, la esteatosis obedecería esencialmente a factores metabólicos, mientras que en infección por genotipo 3, el virus parece ser el principal determinante.	A
12	Carga viral inicial y duración del tratamiento.	En estos pacientes, la duración del tratamiento (24 vs. 48 semanas) y la carga viral inicial afectaron las tasas de respuesta virológica sostenida en forma independiente y significativa. Ningún otro factor ejerció influencia estadísticamente relevante sobre estas tasas.	B
13	0.2%.	La incidencia de púrpura trombocitopénica inmune en pacientes con hepatitis C crónica asciende al 0.2%.	A
14	Provoca una disminución significativa de la supervivencia.	Los pacientes coinfectados presentaron duraciones más cortas de su supervivencia desde la fecha del diagnóstico de la infección por HIV y desde el diagnóstico de sida.	D
15	No pudo demostrarse un claro vínculo en esta población estudiada.	No puede inferirse una asociación entre la infección por el virus de la hepatitis C y el líquen plano oral sólo de acuerdo con datos epidemiológicos.	A
16	Células T de memoria específicas de antígenos.	El análisis fenotípico muestra que las células CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> son células de memoria específicas de antígenos y susceptibles a la apoptosis.	B
17	Genotipo 1.	En la hepatitis con genotipo 1 la reducción de la dosis de ribavirina disminuye la respuesta terapéutica.	A