

Hígado y hepatitis C en los adultos mayores. Opciones de tratamiento

Autor **Saturnino Fernández**

Afiliación Hospital Universitario de Caracas, Caracas, Venezuela.

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2013;67(4):236-242. Sociedad Venezolana de Gastroenterología, Caracas, Venezuela. ISSN 0016-3503.

Autor correspondiente: Dr. Saturnino Fernández. Médico Gastroenterólogo. Hospital Universitario de Caracas, Caracas, Venezuela.

Correo-e: saturninofernandezb@gmail.com

Resumen

Los pacientes ancianos con hepatitis crónica por virus C sin evidencia de cirrosis en general se manejan expectante, sin el tratamiento combinado establecido de interferones pegilados alfa y ribavirina, ya que es poco probable que la vida se vea comprometida por su enfermedad hepática. Además, frecuentemente presentan co-morbilidad que puede afectar su sobrevida antes de que se presente descompensación hepática. El tratamiento en la población de adultos mayores, permanece como un asunto controversial, con evidencias limitadas. Las recomendaciones para el tratamiento de la población general están basadas sobre estudios multicéntricos, controlados y randomizados.

Se ha evaluado el efecto de la edad sobre el tratamiento de pacientes con hepatitis crónica C con interferón pegilado alfa más ribavirina, se encontró que los pacientes mayores de 40 años, tuvieron menor oportunidad de observar respuesta virológica sostenida, comparado con pacientes más jóvenes. Los pacientes entre las edades 40-49, 50-64, y mayores de 65 años, demostraron bajas tasas de respuesta virológica sostenida.

Todavía no está claro si la eficacia del interferón pegilado alfa y la ribavirina en pacientes con VHC mayores de 65 años, es la misma o peor que para pacientes en el grupo de 40 a 65 años. En los pacientes mayores de 65 años todavía no hay acuerdo sobre el tratamiento con la terapia doble o triple.

Palabras clave: hepatitis C, ancianos, interferón, ribavirina, terapia doble, terapia triple.

LIVER AND HEPATITIS C IN OLDER ADULTS. TREATMENT OPTIONS

Summary

Elderly patients with chronic hepatitis virus C without evidence of cirrhosis in general handled is expectant, without established interferons pegylated alpha and ribavirin combination treatment, since it is unlikely that life is compromised by their liver disease. In addition, they frequently present co-morbidities which may affect their survival until present hepatic decompensation. Treatment in the older adult population, remains a controversial topic, with limited evidence. Recommendations for the treatment of the general population are based on large studies multicenter, controlled, randomized.

He has been evaluated the effect of age on the treatment of patients with chronic hepatitis C with pegylated alpha interferon plus ribavirin, it was found that patients older than 40 years, had opportunity to observe virologic response sustained, compared to younger patients. Patients ages 40-49, 50-64, and 65 years and older, showed low rates of sustained virologic response.

It is not yet clear whether the efficacy of pegylated alpha interferon and ribavirin in patients with HCV over 65 years old, is the same or worse for patients in the Group of 40 to 65 years. In patients older than 65 years still no agreement about treatment with double or triple therapy.

Key words: hepatitis C, elderly, interferon, ribavirin, double therapy triple therapy.

Efectos del envejecimiento en la función hepática

El hígado, además de ser el órgano más grande del cuerpo, es desde el punto de vista metabólico el más complejo. Tiene una gran reserva funcional, y la disminución en su función con el envejecimiento es mínima. El tamaño hepático disminuye progresivamente desde un peso constante de 2.5% del total del peso corporal, hasta un 1.6% entre los 70 y 90 años.^{1,2}

La bioquímica hepática no muestra alteraciones de las bilirrubinas, la fosfatasa alcalina, ni las aminotransferasas con el envejecimiento en individuos con hígado sano histológicamente.¹

Hepatitis C

Lo importante sobre hepatitis C en la tercera edad es conocer la severidad del daño hepático, y basándose en este hallazgo se decidirá la conducta a seguir más apropiada. Generalmente, esta infección está asociada con transfusiones en el pasado, antes de 1992, ya que el factor de riesgo de drogadicción intravenosa es evidente en poblaciones más jóvenes. Se pueden clasificar a los pacientes ancianos con hepatitis C en tres grandes grupos:

1. Ancianos con hepatitis crónica por virus C sin cirrosis.
2. Ancianos con cirrosis compensada Child A sin complicaciones.
3. Ancianos con cirrosis descompensada Child B o C, con complicaciones (p.ej. sangrado por hipertensión portal, ascitis refractaria, peritonitis bacteriana espontánea, encefalopatía hepática recurrente).

Los pacientes ancianos con hepatitis crónica por virus C sin evidencia de cirrosis en general se manejan expectante, sin el tratamiento combinado establecido de interferones pegilados alfa y ribavirina, ya que es poco probable que la vida se vea comprometida por su enfermedad hepática. Además, frecuentemente presentan co-morbilidad que puede afectar su sobrevida antes de que se presente descompensación hepática.

Aquellos individuos de la tercera edad que en la biopsia hepática se presenten con hepatitis crónica severa, y con actividad necroinflamatoria y estadio de fibrosis importante (Metavir III a IV), o que presenten cirrosis compensada Child A sin complicaciones, se pueden beneficiar de tratamiento combinado con el fin de intentar erradicar el virus y así frenar la progresión de la enfermedad hasta cirrosis descompensada y riesgo de hepatocarcinoma. Se cree que la terapia prolongada con interferón alfa pegilado puede retardar el riesgo de cirrosis descompensada y de hepatocarcinoma, así no se logre la erradicación del virus C.^{3,4}

Cuando un anciano se presenta con cirrosis descompensada o ha presentado complicaciones, el riesgo de fallecer por su enfermedad hepática es muy alto; el tratamiento es de soporte, con prevención y manejo de las complicaciones de la cirrosis, ya que la posibilidad de trasplante hepático se ve reducida por la frecuente presencia de comorbilidad que contraindica este procedimiento, y la sobrevida post-trasplante es significativamente menor en la población mayor de 60 años. No obstante, si el estado de salud es óptimo, se puede contemplar la posibilidad de una evaluación pre-trasplante completa para decidir si se enlista o no para esta intervención.

Sin duda, el tratamiento farmacológico en hepatopatía crónica avanzada y descompensada por virus de hepatitis C está contraindicado por el alto riesgo de empeorar el estado de función hepática.²

Con una población anciana y enfermedades hepáticas crónicas, se producirá un aumento en la morbilidad y mortalidad, las diferentes causas de hepatitis necesitarán ser evaluadas y considerar las opciones de tratamiento disponibles para la población de adultos mayores.¹

Hepatitis C (VHC) y tratamiento en los adultos mayores

Alter y colaboradores⁵ encontraron que la seroprevalencia de anti-HVC fue de 0,9% entre los 60 y 69 años y 1,0% para los individuos de 70 años y mayores. Estas tasas fueron más bajas que la prevalencia promedio de 1,8 en los Estados Unidos y 3,0% a 3,9% para personas entre 30 y 49 años. Como la población de mediana edad crece, en las siguientes dos a tres décadas, la prevalencia de infección por VHC en la población anciana aumentará. La infección prolongada en estos pacientes podría llevar a tasas más altas de enfermedad hepática avanzada, esto llevará a aumentos en los gastos de salud.

Muchos de los ancianos quienes tienen hoy hepatitis C, probablemente lo adquirieron con el uso de inyectadoras y agujas que no fueron adecuadamente esterilizadas.^{6,7} De acuerdo a las guías de la asociación americana para el estudio de las enfermedades del hígado (AASLD), las personas que recibieron transfusiones sanguíneas o productos sanguíneos antes de julio de 1992, deberían ser evaluadas para descartar la infección de VHC.⁸ Los principales factores de riesgo asociados con la progresión de la infección crónica por VHC son: edad de adquisición de la infección, sexo masculino, ingesta de alcohol diaria.^{9,10}

Poynard y colaboradores¹¹ demostraron que la edad de infección fue el principal factor de riesgo para fibrosis, en 2.235 pacientes infectados. La tasa a la cual la fibrosis progresó, fue baja en individuos infectados menores de 20 años, intermedia en aquellos infectados a la edad de 21 a 40 años, aumentó en aquellos infectados a la edad de 40 a 50 años y más alta en aquellos infectados a los 50 años o más.

Roudot-Thoraval and colaboradores¹² reportaron resultados comparables en 2.500 pacientes quienes tenían VHC crónica, demostrando que el riesgo de cirrosis fue independientemente relacionado a la edad de exposición de VHC y alcanzaron un pico de 46,8% en pacientes quienes adquirieron la infección por VHC a la edad de 60 años o más. En otros estudios, la severidad de la enfermedad hepática fue mayor en pacientes ancianos que en los jóvenes con la misma duración de la infección.¹³

La razón para la más rápida progresión de fibrosis hepática en pacientes ancianos, quienes tienen VHC es desconocida, pero puede relacionarse con la declinación de la función inmune con la edad.¹⁴

El tratamiento de la infección por VHC en la población de adultos mayores, permanece como un asunto controversial, con evidencias limitadas. Las recomendaciones para el tratamiento de la población general están basadas sobre grandes estudios multicéntricos, controlados y randomizados.¹⁴

Sin embargo, estos estudios excluyeron a los pacientes mayores de 65 años¹⁵ y aquellos que tenían enfermedades comunes en los ancianos, tales como: demencia, depresión, enfermedad renal, enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular, con lo cual tienen problemas para aplicar los resultados a esta población.

El tratamiento estándar para la infección por VHC, es interferón pegilado alfa y ribavirina.⁸

La tasa de respuesta virológica sostenida definida como la ausencia de ARN VHC en el suero a los 6 meses después de finalizar el tratamiento, reportados para población más joven tratados con interferón pegilado y ribavirina fue en promedio 55%.^{15,16}

En un gran ensayo multicéntrico, randomizados, con interferón pegilado y ribavirina, que involucró una cohorte de edad promedio de 42 a 43 años, tener mayor edad fue asociado con peor respuesta al tratamiento. De acuerdo a Fried y colaboradores, edades mayores a 40 años, fueron un predictor independiente de pobre respuesta al tratamiento (odds ratio: 2,60 para respuesta sostenida de aquellos menores de 40 años).¹⁶

Estudios sobre el tratamiento de infección por VHC en pacientes ancianos son pocos y algunos no evalúan la tasa de respuesta virológica sostenida.^{17,18} Estudios posteriores evaluaron la respuesta virológica sostenida, usando monoterapia con interferón o interferón con amantadina, actualmente considerados obsoletos.^{19,20,21}

Sin embargo, en estos estudios la tasa de respuesta virológica sostenida para pacientes mayores de 60 años (edad promedio de 64 años), fue similar a los pacientes más jóvenes (edad promedio de 48 años; 18% (9/50) versus 20% (21/104)).²⁰

La monoterapia con interferón pegilado ha demostrado reducir la mortalidad en pacientes mayores de 60 años (edad promedio, 63 años) quienes tenían hepatitis C crónica.²¹

Pacientes con un promedio de edad de 57 años, quienes tenían cirrosis por VHC, tratados con interferón, tuvieron una reducción del riesgo de carcinoma hepatocelular y mejoría en la tasa de sobrevivencia comparada con pacientes que no recibieron tratamiento.²²

Se reportó la eficacia de tratamiento en pacientes adultos mayores tratados con el tratamiento estándar, interferón pegilado y ribavirina. Reportaron un 45% (9 de 20 pacientes) con respuesta virológica sostenida, con interferón pegilado y ribavirina en pacientes mayores de 65 años. El tratamiento fue suspendido en 25% (5/20) de los pacientes, debido a la pobre tolerancia y las dosis fueron más bajas en 30% (6/20) de los pacientes.²³

Las guías de la AASLD no estipulan una edad límite para el tratamiento antiviral, aunque en la práctica, los pacientes ancianos son menos considerados y diferidos su tratamiento.⁸

En los Estados Unidos, los pacientes tanto masculinos como femeninos podrían ser considerados para recibir tratamiento los mayores de 75 años de edad, ya que tienen una expectativa de vida de 10,3 a 12,4 años más.²⁴

Los pacientes ancianos con infección por VHC, especialmente aquellos en el subgrupo infectados con el genotipo 1, tuvieron una mayor frecuencia de efectos adversos y una pobre adherencia al régimen de tratamiento, lo cual puede ser la mayor razón para la menor efectividad del tratamiento.²⁵

La infección por hepatitis crónica C, es un factor de riesgo bien conocido para la ocurrencia de carcinoma hepatocelular (CHC). En Europa, Oceanía y América, la hepatitis crónica C y la cirrosis alcohólica son los principales factores de riesgo para CHC. En América Latina, algunos estudios retrospectivos y un estudio prospectivo, también demostraron la predominancia del papel que juega la hepatitis C. Sin embargo, la incidencia de CHC, ha ido aumentando en los países industrializados en la última década como una consecuencia del aumento de la cirrosis relacionado al VHC, con un pico de infección que ocurre entre la 2 da. y 4 ta. década de la vida. El principal factor de riesgo para desarrollar CHC en pacientes con VHC es la presencia de cirrosis. Entre los pacientes con hepatitis C y cirrosis, la incidencia anual de CHC, está en el rango entre 1 a 8%, siendo más alta en Japón (4-8%),

intermedia en Italia (2-4%) y baja en Estados Unidos de América (1-4%).²⁶

La combinación de interferón pegilado (PEG-IFN)/ribavirina, es el tratamiento estándar para hepatitis crónica C, pero los resultados óptimos, requieren un enfoque individual. El monitoreo viral durante la terapia, marca el curso del tratamiento, particularmente los resultados del ARN-VHC a las 4 semanas [respuesta virológica rápida (RVR)] y 12 semanas [respuesta viral completa temprana (cEVR)]. Hay fuertes evidencias que para muchos pacientes con genotipo 2 ó 3 de VHC, la RVR, permite que el tratamiento se retire a las 16 semanas, la dosis de ribavirina se ajusta por el peso. Sin embargo, aquellos pacientes con cirrosis, resistencia a la insulina/diabetes o mayores de 50 años, necesitan 6 a 12 meses de tratamiento. En el genotipo 1 y 4, la respuesta es menor, pero pueden ser tratados por 24 a 48 semanas. Sin RVR, hay algunas evidencias que tratamientos más largos, 72 semanas, mejoran la respuesta virológica sostenida (RVS). Sin embargo, las dosis de inducción, en las primeras 12 semanas con PEG-IFN, claramente no mejoran la RVS. Para evitar reducir las dosis y completar el tratamiento, debe detectarse y tratarse la depresión y otros efectos secundarios, usar juiciosamente los factores de crecimiento para anemia severa o neutropenia y posiblemente la trombocitopenia. Otro aspecto importante puede ser presentar obesidad central y resistencia a la insulina, lo cual confiere una respuesta antiviral subóptima con algunos genotipos del VHC. Los patrones de tratamiento con enfermeras especializadas, terapia psicológica y otros trabajadores de la salud, son esenciales para el manejo óptimo del paciente con hepatitis crónica C.²⁶

La terapia combinada PEG-IFNa-2b más ribavirina, demostró buena tolerancia en pacientes japoneses, con VHC, resultando una tasa de RVS de 44,3%. El tratamiento de las mujeres ancianas y el mantenimiento de la adherencia al PEG-IFNa-2b fue más baja 17,4%, comparado a la tasa de RVS en todas las mujeres incluidas en el estudio, la cual fue de 36%.²⁷

Adhesión al tratamiento y respuesta virológica sostenida

En un análisis retrospectivo de pacientes infectados con genotipo 1, los pacientes que recibieron el 80% de la dosis de peginterferón y ribavirina (RVB) durante al menos el 80% de la duración tenían más probabilidades de alcanzar respuesta virológica sostenida que los que no alcanzaron este grado de cumplimiento.²⁸ Aunque es un punto aún no esclarecido de forma suficiente, parece que la reducción de la dosis de tratamiento durante las primeras 12 semanas a menos del 80% de la dosis planeada disminuye las probabilidades de respuesta. Por tanto, la adhesión en este periodo, puede optimizar la respuesta al tratamiento.^{29,30}

En grandes estudios multicéntricos y al azar, de terapia con interferón pegilado y ribavirina, donde la edad promedio fue de 42-43 años, a mayor edad, se ha asociado una peor respuesta al tratamiento. En un análisis multivariable, la edad mayor de 40 años, fue un predictor independiente de pobre respuesta (relación odds [OR], 2.60, para respuesta virológica rápida de aquellos pacientes menores de 40 años).³¹

La resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2, juegan un papel importante en la alteración del curso natural de la infección por VHC, incrementando esteatosis, esteatohepatitis y fibrosis hepática.³²

Hay varios estudios de casos y controles describiendo la correlación entre infección por VHC y diabetes mellitus tipo 2. No hay diferencias específicas entre genotipo 1 y 2 del VHC en asociación con diabetes mellitus tipo 2. El mecanismo biológico de base para resistencia a la insulina o diabetes tipo 2 en la infección por VHC permanece sin aclarar. Los altos niveles de factor de necrosis tumoral alfa son considerados una de las razones para la resistencia a la insulina la cual actúa por alteración de la fosforilación de tirosina del receptor substrato 1 de la insulina, una molécula central de la cascada de la señal de insulina. Estos hallazgos proveen evidencia experimental directa de la contribución del VHC en el desarrollo de resistencia a la insulina y en la patogénesis de diabetes mellitus tipo 2.³³

La respuesta a la terapia del VHC depende de factores virales y de factores del huésped. Edad, sexo, cirrosis, resistencia a la insulina, diabetes, afroamericanos y exceso de peso, están asociados con pobre respuesta al tratamiento de interferón pegilado más ribavirina. Resistencia a la insulina, obesidad y esteatosis, están asociados con un alto riesgo de progresión a cirrosis.^{34,35}

En el contexto clínico, los genotipos del VHC se asocian a la respuesta terapéutica y la influencia que estos puedan tener en la progresión de la enfermedad, la aparición de cáncer hepatocelular y en el desarrollo de manifestaciones extrahepáticas.³⁶

Entre los pacientes con genotipo 1 no tratado, más del 97 % de estos no tienen una respuesta virológica temprana, pueden no tener una respuesta sostenida.^{37,38}

La esteatohepatitis y el síndrome de resistencia a la insulina se han asociado con baja respuesta a la terapia con interferón y ribavirina, así como factor que puede progresar a cirrosis y carcinoma hepatocelular.³⁹

La probabilidad de respuesta virológica sostenida es más baja en los pacientes con altos niveles de ARN-VHC previos al tratamiento, definiendo alto valor como más de 600.000 ul/ml en algunos estudios y 800.000 ui/ml en otros; y más alta entre pacientes con mejor adherencia a la terapia viral. La adherencia puede ser problemática debido a los efectos colaterales: incluyendo fiebre, síntomas como influenza, cefalea, citopenias, fatiga, anorexia, depresión y ansiedad.⁴⁰

Los factores virales que han demostrado jugar un papel en la respuesta a la terapia basada en interferón incluyen, genotipo y carga viral. Pacientes con baja carga viral basal (menos de 400000 ud/ml), probablemente responden más a la terapia, que pacientes con alto de viremia basal.⁴¹ Una carga viral significativamente más alta, vista en los pacientes más ancianos, puede explicarse por la alta prevalencia del genotipo 1 en esta población.^{42,43}

Bresci y colaboradores encontraron tasas similares de respuesta bioquímica y efectos colaterales en 22 pacientes de 65 años y mayores; y en 21 pacientes menores de 65 años.⁴⁴

No hay acuerdo en cuál es la carga viral que favorece una mejor respuesta a pesar que se utilice un punto de corte de menos de 600.000 ui/ml, como límite que puede tener una mejor respuesta, existen otros factores que ayudaran con la falta de respuesta al tratamiento. Desafortunadamente muchos factores del huésped no pueden ser alterados (edad, sexo, raza, fibrosis) y aquellos que pueden ser alterados pueden no estar asociados con una mejoría en la respuesta virológica sostenida (RVS): la resistencia a la insulina si se mejora puede ayudar a la RVS.⁴⁵

Hay una alta variabilidad en las concentraciones de aminotransferasas en suero. En un tercio de los pacientes son normales⁴⁶ el resto de los pacientes presentan una elevación leve y fluctuante

de enzimas hepáticas. Sólo en un 25% presentan una concentración de ALT mayor de dos veces el límite de la normalidad, y es raro encontrar elevaciones mayores de 10 veces. No existe una clara correlación entre los niveles de aminotransferasas y la histología hepática.⁴⁷ Aminotransferasas normales pueden asociarse con daño histológico, aunque generalmente se corresponde con grados leves.⁴⁸

El tratamiento de VHC con interferón pegilado y ribavirina está asociado con numerosos eventos adversos. Los más comunes pueden ser clasificados como síntomas parecidos a la influenza, manifestaciones psiquiátricas, reacciones autoinmune y toxicidad hematológica. Aunque los eventos adversos pueden ser manejados exitosamente en muchos casos, aproximadamente 20 a 40% de los pacientes requieren que la dosis de interferón pegilado o ribavirina se reduzca o se interrumpa temporalmente. En 10 a 14% de los pacientes los efectos adversos son tan severos que deben suspenderse.^{49,50,51,52,53,54,55}

Entre los efectos adversos de la ribavirina está la anemia hemolítica reversible, la ribavirina aumenta su concentración con la edad; la reducción de la dosis o discontinuación, se reportaron con más frecuencia en pacientes mayores de 55 años o más.⁵⁶ La reducción de la dosis se recomienda cuando la hemoglobina es menos de 10 gr/dl y detener la terapia se recomienda cuando la concentración de hemoglobina está por debajo de 8,5 g/dl. El riñón excreta una gran cantidad de ribavirina y el riesgo de toxicidad a esta droga podría ser mayor en pacientes con insuficiencia renal. La ribavirina podría no administrarse a pacientes con depuración menor a 50 ml/min/1,73 m², y ser utilizada con precaución en pacientes ancianos, monitorizándose la función renal, ajustando la dosis. Se ha demostrado que con el uso de eritropoyetina 40000 uds semanalmente, podría mantenerse la dosis de ribavirina, mejorar la hemoglobina en promedio 2 gr/dl, y mejorar la calidad de vida en pacientes con anemia inducida por el interferón pegilado/ribavirina.⁵⁷

Un estudio retrospectivo realizado por Antonucci et al,⁵⁸ evaluó el efecto de la edad sobre el tratamiento de pacientes con hepatitis crónica por VHC con interferón alfa más ribavirina en una cohorte de pacientes hospitalizados con una cohorte de pacientes por encima de 65 años. Los autores encontraron que los pacientes mayores de 40 años, tuvieron menor oportunidad de observar respuesta virológica sostenida, comparado con pacientes más jóvenes. Los pacientes entre las edades 40-49, 50-64, y mayores de 65 años, demostraron bajas tasas de respuesta virológica sostenida. Este efecto significativo de la edad sobre la respuesta virológica sostenida, se mantuvo sólo en el subgrupo de pacientes infectados con VHC genotipos 1 y 4. También observaron mayor recaída en aquellos pacientes mayores de 40 años. Los efectos secundarios fueron más frecuentes en adultos mayores, aunque las dermatitis fueron las que alcanzaron diferencias estadísticamente significativas. La frecuencia de disminuir las dosis o retirarlas fue baja, siendo esto similar entre los diferentes grupos de edades, y un mayor riesgo de efectos colaterales que tuviera algún papel significativo para determinar la baja eficacia del tratamiento en pacientes mayores de 40 años; ninguna asociación se encontró entre la edad y la respuesta virológica sostenida. Alguna de las posibles limitaciones de este estudio fue su diseño retrospectivo y las vías de selección. El mayor riesgo de eventos adversos combinado con una baja percepción del beneficio de la terapia podría explicar la pequeña proporción de pacientes ancianos tratados en comparación a pacientes más jóvenes.⁵⁹

Todavía no está claro si la eficacia del interferón pegilado alfa y la ribavirina en pacientes con VHC mayores de 65 años, es la misma o peor que para pacientes en el grupo de 40 a 65 años.⁶⁰ Está todavía en duda si la dosis de interferón pegilado alfa 2a debería ser modificada para poblaciones ancianas. Un estudio que involucró individuos saludables entre 20 y 80 años, reveló que la farmacocinética del interferón pegilado alfa 2b en todos los grupos de edad era similar.⁶¹ Otro estudio encontró que la absorción del interferón pegilado alfa 2a estaba disminuida y su vida media prolongada en personas ancianas.⁶² El interferón pegilado alfa 2a, inhibe en forma leve el citocromo P-450, que metaboliza drogas tales como antidepresivos tricíclicos, teofilina y risperidona, entre otros que son usados en esta población.⁶³

En el estudio de Van Thiel et al, la tasa de respuesta al interferón entre 25 pacientes mayores de 65 años y 25 más jóvenes, con VHC, la edad promedio fue de 44 años más o menos un año, fue similar en ambos grupos. Los efectos secundarios del interferón fueron similares en los dos grupos. Una limitación de este estudio fue que algunos de los pacientes jóvenes con enfermedad hepática leve, pueden haber sido excluidos e incluir pacientes ancianos con mayor daño hepático, ya que este aumenta con la edad.⁶⁴

Después de la estandarización de los factores pronósticos (títulos de ARN, genotipo del VHC y la biopsia hepática, no hubo diferencias en la eficacia del tratamiento con interferón entre el grupo de pacientes adultos mayores y el grupo más jóvenes. Estas observaciones sugieren que los pacientes ancianos con hepatitis C pueden ser tratados con seguridad con interferón alfa, con tasas de eficacia similares a aquellas observadas en individuos más jóvenes.⁶⁵ La adherencia de cada paciente es altamente variable. Se consiguen cambios en la RVS cuando el paciente recibe 80 % de la dosis total del Interferón pegilado, y/o 80% de la ribavirina total y durante el 80 % del periodo de tratamiento total.⁶⁶

El tratamiento de los pacientes mayores de 60 años con VHC no ha sido bien estudiado. La progresión a cirrosis y las complicaciones de las enfermedades hepáticas crónicas, pueden ser evitadas en muchos ancianos si se tratan. Los médicos están indecisos en tratar a pacientes ancianos con VHC por las complicaciones inherentes al tratamiento, que pueden no ser toleradas por los ancianos.^{64,67}

Hasta hace poco tiempo el estándar de tratamiento para los pacientes con virus de hepatitis C era la combinación de interferón pegilado más ribavirina, administrada por 24 o 48 semanas, dependiendo del genotipo. La tasa de respuesta viral sostenida era solo de 50% de los pacientes infectados con genotipo 1. La terapia se ha revolucionado con la aprobación de dos agentes antivirales de acción directa contra la serina proteasa.⁶⁸

La complejidad de la maquinaria viral, permite numerosos blancos potenciales, incluyendo las proteínas serina NS3/4A, las proteínas del complejo de replicación NS5A, la polimerasa ARN dependiente del ARN, NS5B. Los primeros dos agentes aprobados de estos nuevos agentes antivirales de acción directa (AAD), telaprevir y boceprevir, ambos inhiben la proteasa NS3/4A, están indicados para el uso en pacientes VHC genotipo 1 y marca el comienzo de una nueva era en el tratamiento de VHC; se esperan nuevos medicamentos con regímenes de dosis más simple, disminución de la toxicidad, con el descubrimiento de marcadores pronósticos para la respuesta viral sostenida como: IL28B, ubicado en el locus rs12979860, es el más poderoso predictor de respuesta viral sostenida (RVS), en pacientes genotipo

1 tratados con interferón pegilado y ribavirina, con una tasa de RVS de aproximadamente 70% de los pacientes con genotipo CC del IL28 B, comparado con el genotipo CT o TT que es de un 25 a 30%.⁶⁸

Los resultados publicados de los ensayos con boceprevir y telaprevir han motivado que ambos se hayan incluidos como elección de pacientes infectados con genotipo 1 del VHC que se consideren subsidiarios de tratamiento. Ambos deben administrarse de forma conjunta con PEG-IFN y ribavirina debido al rápido desarrollo de resistencia cuando ellos se aplican como monoterapia.⁶⁹

La triple terapia en pacientes genotipo 1 está contraindicada en las mismas situaciones en las que está contraindicado el tratamiento con PEG-IFN y ribavirina.⁷⁰

La asociación de los inhibidores de la proteasa NS3/4a del genotipo 1 del VHC, boceprevir y telaprevir al interferón pegilado y ribavirina ha permitido aumentar la tasa de respuesta virológica sostenida (RVS), de menos de 50% a más del 70%, tanto en pacientes no tratados previamente, como en pacientes no respondedores al tratamiento previo.⁷⁰

Se ha incorporado rápidamente como pauta de elección en el tratamiento de pacientes infectados con genotipo 1 con daño significativo, debiéndose individualizar la indicación en pacientes sin lesión avanzada. La efectividad de estos tratamientos, principalmente en pacientes con cinética viral favorable, permite el acortamiento de las pautas con triple terapia a 24 semanas sin afectar las tasas de RVS.⁷⁰

En aquellos pacientes con factores de mala respuesta al tratamiento como la fibrosis avanzada, deben individualizarse las decisiones apoyándose en diferentes factores predictivos como la sensibilidad al interferón, definida tras una fase de inducción (Lead-in), previa a la introducción de los inhibidores de proteasas.⁷⁰

Sin embargo, en los pacientes mayores de 65 años todavía no hay acuerdo sobre el tratamiento con la triple terapia.

Referencias bibliográficas

1. Junaidi O, Di Bisceglie A. Aging Liver and Hepatitis. *Clin Geriatr Med* 2007;23:889-903.
2. Idrovo V, Hepatitis en ancianos. *Rev Col Gastroenterol* 2004;19 (4):2.
3. Brind AM, Watson JP, James OFW, et al. Hepatitis C virus infection in the elderly. *QJM* 1996;89:291-6.
4. Strader DB, Wright T, Thomas DL, et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2004;39:1147-71.
5. Altera MJ. Epidemiology of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26(Suppl 1):62S-5S.
6. Carrion A, Martin P. Viral Hepatitis in the Elderly. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(5):691-697.
7. Monica F, Lirussi F, Nassuato G, et al. Hepatitis C virus infection and related chronic liver disease in a resident elderly population: The Silea study. *J Viral Hepat* 1998; 5:345-51.
8. Strader DB, Wright T, Thomas DL, et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2004;39:1147-71.
9. Gordon SC, Elloway RS, Long JC, et al. The pathology of hepatitis C as a function of mode of transmission: blood transfusion vs. intravenous drug use. *Hepatology* 1993;18:1338-43.

10. Yano M, Yatsunami H, Inokuchi K, et al. Epidemiology and long term prognosis off hepatitis C virus infection in Japan. *Gut* 1993;34 (Suppl 1):S13-6.
11. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997;349:825-32.
12. Roudot-Thoraval F, Bastie A, Pawlotsky JM, et al. Epidemiological factors affecting the severity of hepatitis C virus-related liver disease: a French survey of 6,664 patients. The Study Group for the Prevalence and the Epidemiology of Hepatitis C Virus. *Hepatology* 1997;26:485-90.
13. Floreani A, Bertin T, Soffiati G, et al. Anti-hepatitis C virus in the elderly: a seroepidemiological study in a home for the aged. *Gerontology* 1992;38:214-6.
14. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon a-2b plus ribavirin compared with interferon a-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001;358:958-65.
15. Strader DB. Understudied populations with hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(Suppl 1):S226-36.
16. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon a-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
17. Horiike N, Masumoto T, Nakanishi K, et al. Interferon therapy for patients more than 60 years of age with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 1995;10:246-9.
18. Marcus EL, Tur-Kaspa R. Viral hepatitis in older adults. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:755-63.
19. Bacosi M, Russo F, D'innocenzo S, et al. Amantadine and interferon in the combined treatment of hepatitis C virus in elderly patients. *Hepatology* 2002;22:231-9.
20. Alessi N, Freni MA, Spadaro A, et al. Efficacy of interferon treatment (IFN) in elderly patients with chronic hepatitis C. *Infez Med* 2003;11:208-12.
21. Imai Y, Kasahara A, Tanaka H, et al. Interferon therapy for aged patients with chronic hepatitis C: improved survival in patients exhibiting a biochemical response. *J Gastroenterol* 2004;39:1069-77.
22. Shiratori Y, Ito Y, Yokosuka O, et al. Antiviral therapy for cirrhotic hepatitis C: association with reduced hepatocellular carcinoma development and improved survival. *Ann Intern Med* 2005;142:105-14.
23. Thabut y colaboradores Thabut D, Le Calvez S, Thibault V, et al. Hepatitis C in 6,865 patients 65 yr or older: a severe and neglected curable disease? *Am J Gastroenterol* 2006;101(6):1260-7.
24. Arias E. United States life tables, 2002. *Natl Vital Stat Rep* 2004;53:1-38. 63-268.
25. Huang CF, Yang JF, Dai CY, Huang JF, Hou NJ, Hsieh MY, Lin ZY, Chen SC, Hsieh MY, Wang LY, Chang WY, Chuang WL, Yu ML. Efficacy and safety of pegylated interferon combined with ribavirin for the treatment of older patients with chronic hepatitis C. *J Infect Dis*. 2010; 201(5):751-9.
26. Teoh NC, Farrell GC, Chan HL. Individualization of antiviral therapy for chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25(7):1206-16.
27. Kogure T, et al. Pegylated interferon plus ribavirin for genotype 1b chronic hepatitis C in Japan. *World J Gastroenterol* 2008; 14(47): 7225-7230.
28. McHutchison JG, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay KL, Trepo C, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*.2002;123:1061-9.
29. Shiffman ML, DiBisceglie A, Karen AM, Lindsay L, Morishima C, Wrigh EC, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology*.2004;126:1015-23.
30. Shiffman ML, Suter F, Bacon BR, Nelson D, Harley H, Solá R, et al. Peginterferon alfa-2a and Ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *New Engl J Med* 2007;357:124-134.
31. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-982.
32. Skowronski M, Zozulinska D, Juszczak J, Wierusz-Wysocka B. Hepatitis C virus infection: Evidence for an association with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:750-751.
33. Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, et al. Hepatitis C virus infection and diabetes: Direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology* 2004;126:840-848.
34. Asselah T, Rubbia-Brandt L, Marcellin P, et al. Steatosis in chronic hepatitis C: Why does it really matter? *Gut* 2006;55: 123-30.
35. Moucari R, Asselah T, Cazals-Hatem D, et al. Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis. *Gastroenterology* 2008; 134:416-23.
36. Lee CM, Lu SN, Hung CH, et al. Hepatitis C virus genotypes in southern Taiwan: prevalence and clinical implications. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006;100:767-774.
37. Moreno C, Deltenre P, Pawlotsky JM, Henrion J, Adler M, Mathurin P. Shortened treatment duration in treatment naive genotype 1 HCV patients with rapid virological response: a meta-analysis. *J Hepatol* 2010;52:25-31.
38. Rosen H. Chronic Hepatitis C Infection. *N Engl J Med* 2011; 364:2429-2438.
39. Bhala N, et al. The Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease With Advanced Fibrosis or Cirrhosis: An International Collaborative Study. *Hepatology* 2011;54:1208-1216.
40. Hoofnagle JH, Seeff LB. Peginterferon and ribavirin for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2006;355:2444-51.
41. Zeuzem S, Fried MW, Reddy KR, et al. Improving the clinical relevance of pretreatment viral load as a predictor of sustained virological response (SVR) in patients infected with Hepatitis C genotype 1 treated with peginterferon ALFA-2A (40KD) (PEGASYS®) plus ribavirin (COPEGUS®) *Hepatology* 2006;44(Suppl 1):A267.
42. Kao JH, Lai MY, Chen PJ, et al. Clinical significance of serum hepatitis C virus titers in patients with chronic type C hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1996;91:506-510.
43. Horiike N, Masumoto T, Nakanishi K, et al. Interferon therapy for patients more than 60 years of age with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 1995;10:246-249.
44. Bresci G, Del Corso L, Romanelli AM, et al. The use of recombinant interferon alfa-2b in elderly patients with anti-HCV-positive chronic active hepatitis. *J Am Geriatr Soc* 1993;41:857-862.
45. Romero-Gómez M, Del Mar Vilorio M, Andrade RJ, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2005;128:636-641.
46. Conry-Cantilena C, VanRaden M, Gobble J, Melpolder J, Shalil AO, Viladomiu L et al. Routes of infection, viremia, and liver

- disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1996;334:1691-96.
47. Haber MM, West AB, Haber AD, Reuben A. Relationship of aminotransferases to liver histological status in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1250-57.
48. Shakil AO, Conry-Cantelina C, Alter HJ, Hayashi P, Kleiner DE, Tedeschi V, et al. Volunteer blood donors with antibody to hepatitis C virus: Clinical, biochemical, virologic, and histologic features. The Hepatitis C Study Group. *Ann Intern Med* 1995;123:330-37.
49. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-982.
50. Gupta R, Ramakrishna CH, Lakhtakia S, Tandan M, Banerjee R, Reddy N. Efficacy of low dose peginterferon alpha-2b with ribavirin on chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2006;12(34):5554-5556
51. Heathcote EJ, Keeffe EB, Lee SS, et al. Re-treatment of chronic hepatitis C with consensus interferon. *Hepatology* 1998;27:1136-1143.
52. Lindsay KL, Trepo C, Heintges T, et al. A randomized, double blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;34:395-403.
53. Reddy KR, Wright TL, Pockros PJ, et al. Efficacy and safety of pegylated (40-kd) interferon alpha-2a compared with interferon alpha-2a in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;33:433-438.
54. Shiffman ML, Salvatore J, Hubbard S, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon, ribavirin, and epoetin alpha. *Hepatology* 2007;46:371-379.
55. Snoeck E, Wade JR, Duff F, Lamb M, Jorga K. Predicting sustained virological response and anaemia in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin. *Br J Clin Pharmacol* 2006;62:699-709.
56. Takaki S, Tsubota A, Hosaka T, et al. Factors contributing to ribavirin dose reduction due to anemia during interferon alpha2b and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 2004;39:668-673.
57. Afdhal NH, Dieterich DT, Pockros PJ, et al. Epoetin alfa treatment of anemic HCV-infected patients allows for maintenance of ribavirin dose, increases hemoglobin levels and improves quality of life vs. placebo: A randomized, double-blind, multi-center study. *Gastroenterology* 2003;124:714.
58. Antonucci G, Longo MA, Angeletti C, et al. The effect of age on response to therapy with peginterferon alpha plus ribavirin in a cohort of patients with chronic HCV hepatitis including subjects older than 65 yr. *Am J Gastroenterol* 2007;102(7):1383-1391.
59. Yu J, Sun L, Kang P, Yan B-Z, Zhao Y. Efficacy and factors influencing treatment with peginterferon alpha-2a and ribavirin in elderly patients with chronic hepatitis C. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International* 2012;11(2):185-192.
60. Marcus EL, Tur-Kaspa R. Chronic hepatitis C virus infection in older adults. *Clin Infect Dis* 2005;41:1606-1612.
61. Gupta SK, Glue P, Jacobs S, et al. Single-dose pharmacokinetics and tolerability of pegylated interferon alpha2b in young and elderly healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56:131-134.
62. Martin NE, Modi MW, Reddy KR. Characterization of pegylated (40 kDa) interferon alfa-2a (PEGASYS) in the elderly. *Hepatology* 2000;32(4 pt 2):348A.
63. Matthews SJ, McCoy C. Peginterferon alfa-2a: A review of approved and investigational uses. *Clin Ther* 2004;26:991-1025.
64. Van Thiel DH, Friedlander L, Caraceni P, et al. Treatment of hepatitis C virus in elderly persons with interferon alpha. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1995;50:M330-M333.
65. Horiike N, Masumoto T, Nakanishi K, et al. Interferon therapy for patients more than 60 years of age with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 1995;10:246-249.
66. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998;339:1485-92.
67. Poynard T, Leroy V, Cohard M, et al. Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C: Effects of dose and duration. *Hepatology* 1996;24:778-789.
68. Welsch C, Jesudian A, Zeuzem S, Jacobson I. New direct acting antiviral agents for the treatment of hepatitis C virus infection and perspectives. *Gut* 2012; 61 (suppl 1) : i36-i46.
69. Ghany MG, Nelson DR, Strader DR, Thomas DL, Seeff LB. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2011;54:1434-44.
70. Molina E, Fernández J, Domínguez E. Indicaciones actuales de tratamiento triple para la hepatitis C. *Gastroenterol Hepatol* 2012;35(4):266-277.