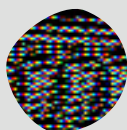


2008

Recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C

*Juan Turnes, Miguel Ángel Simón, Félix Lucia, Antonio Liras,
Ana Villar, Carmen Altisent, Carmen Sedano, Celia López-
Cabarcos, Concepción Alonso, Dilia Brito, Eduardo Tizzano,
Fco. Javier Batlle, Fco. Javier Rodríguez, Gemma Iruín, José
Antonio Aznar, Juan Miguel Vergua, Luis Javier García
Frade, Manuel Moreno, Manuel Negrín, Natividad Calvente,
Vicente Soriano.*



Real Fundación
VICTORIA EUGENIA

COMISIÓN CIENTÍFICA DE LA REAL FUNDACIÓN VICTORIA EUGENIA



Reservados todos los derechos. De conformidad con lo dispuesto en el art. 534-bis del Código Penal vigente. Prohibida la reproducción total o parcial de la obra sin previo consentimiento de la editorial.

© Ediciones de la Real Fundación Victoria Eugenia y
Federación Española de Hemofilia
Servicio de Publicaciones
Sinesio Delgado, 4 - Teléfs.: 91 314 65 08 - 91 314 78 09
28029 MADRID
Depósito legal: M. 44.770-2008
Fotocomposición e impresión: EFCA, S. A.
Verano, 28 - Parque Industrial "Las Monjas"
Torrejón de Ardoz. 28850 Madrid

RECOMENDACIONES PARA EL DIAGNÓSTICO Y EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C

Juan Turnes, Miguel Ángel Simón, Félix Lucia, Antonio Liras, Ana Villar, Carmen Altisent, Carmen Sedano, Celia López-Cabarcos, Concepción Alonso, Dilia Brito, Eduardo Tizzano, Fco. Javier Battle, Fco. Javier Rodríguez, Gemma Iruín, José Antonio Aznar, Juan Miguel Vergua, Luis Javier García Frade, Manuel Moreno, Manuel Negrín, Natividad Calvente, Vicente Soriano.

PROLOGO

Los virus han marcado el tratamiento de la Hemofilia desde la era transfusional. La extracción de sangre en sistemas cerrados ha permitido la elaboración de derivados plasmáticos impidiendo el acceso a los patógenos externos y, de este modo, disponer de cantidades apreciables de factores de coagulación que se fueron concentrando y enriqueciendo para infundir en soluciones de escaso volumen. Estos avances significativos acarrearón el riesgo de la transmisión de agentes de vehículo hemático.

La intuición de la posibilidad de infecciones víricas fue anterior a la tecnología. La casi seguridad de la existencia de un virus de la hepatitis distinto a la A y la B se sospechó desde el primer momento en que se observaron pacientes con elevaciones más o menos persistentes de las transaminasas a pesar de tener anticuerpos contra el virus de la hepatitis A (VHA) y contra el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (VHB). A ese virus esquivo, poco sintomático, sin un reflejo constante en los cambios de las enzimas hepáticas, se le conoció con el nombre de "noA-noB".

A partir de los años 80 otro virus hizo su aparición en el escenario médico con otras connotaciones fatales en aquel momento: el virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Una de las características de este agente, que se reveló temprana, fue su gran vulnerabilidad al medio externo, al calor y a los agentes detergentes, lo que fue la base del procesamiento de los derivados plasmáticos, previo a su administración endovenosa.

En el año 1989 se descubrió el virus de la hepatitis C que inmediatamente se asoció al innominado o mal definido "noA-noB". En el año 1990 sucedió con el denominado E. Estos hallazgos casi simultáneos alimentaron la idea de que todas las sospechas de hepatopatía aguda podrían estar causadas por virus, pero los estudios de biología molecular no han podido confirmar este extremo. No obstante, todas estas formas en las que se han podido excluir cada una de las causas posibles se incluyen en un apartado bajo la denominación de "noA-noE". Virus posteriormente documentados como el de la hepatitis G, el SEN-V, o el transmitido por transfusiones (TTV) no han tenido la entidad clínica suficiente como para haberles asignado una letra definitiva. La tecnología cerró aquí el ciclo de la intuición o sospecha y el hallazgo.

El virus de la hepatitis C ha infectado a un grupo significativo de pacientes con coagulopatías congénitas antes de la era de los productos inactivados y de los productos recombinantes. Las consecuencias se sienten actualmente al pasar el tiempo suficiente para que las lesiones hepáticas se hayan asentado y se manifiesten. El arsenal médico actual ofrece a los pacientes tratamientos como la utilización del interferón de liberación lenta y, en última instancia, la solución quirúrgica, con el trasplante hepático que implica la curación fenotípica.

El conocimiento de esta enfermedad, de su prevención y de sus bases terapéuticas, motivo de las presentes recomendaciones, puede ser una ayuda a profesionales que tratan pacientes con coagulopatías. La información suministrada es concisa y de lectura fácil lo que le confiere el valor añadido de ser una herramienta de consulta inmediata para todos aquellos que no estén familiarizados con esta patología o cuya dedicación trasciende esta enfermedad, ya que en determinados momentos es ya dominio del hepatólogo.

INTRODUCCIÓN

El virus de la hepatitis C (VHC) es un virus RNA responsable de la mayoría de los casos de enfermedad hepática crónica en los países occidentales. Se estima que aproximadamente 170 millones de personas (un 3% de la población mundial) padecen una infección crónica por el VHC. La mayoría de los pacientes portadores de una infección crónica desarrollarán una hepatitis crónica, y una proporción significativa de ellos evolucionarán hacia una cirrosis hepática y eventualmente desarrollarán un hepatocarcinoma. En España, el VHC es la primera causa de hepatitis crónica, cirrosis y hepatocarcinoma, y es la causa más frecuente de indicación de un trasplante hepático.

Durante la última década se han producido avances determinantes en nuestro conocimiento de la historia natural de la enfermedad, en el desarrollo de técnicas cada vez más precisas para el diagnóstico de la enfermedad y en la evaluación de su progresión, y especialmente en la aparición de nuevos tratamientos y pautas que han mejorado notablemente las posibilidades de curación de la enfermedad.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de personas con anticuerpos anti-VHC en España es de un 1,6-2,6%. En la población menor de 20 años la prevalencia es muy baja, pero a partir de los 30 años va aumentando en relación con la edad (1).

El VHC se transmite principalmente por vía parenteral, si bien las causas de infección han ido cambiando en las últimas dos décadas:

- La transmisión a través de **sangre u otros hemoderivados** contaminados ha sido, durante mucho tiempo, el principal y más importante mecanismo de transmisión de la enfermedad. Sin embargo, tras la introducción de las pruebas de ELISA de primera generación para la detección de anticuerpos anti-VHC, y especialmente tras la introducción de las de segunda generación en 1992 se produjo un descenso significativo del riesgo de transmisión asociado a transfusiones sanguíneas, que pasó de 1/200 transfusiones a 1/150.000. Este riesgo residual se debía fundamentalmente a las donaciones realizadas durante el periodo que transcurre entre la adquisición de la infección y la aparición en suero de anticuerpos anti-VHC detectables mediante ELISA. Recientemente, se ha introducido la determinación del RNA del VHC en mezclas de sueros correspondientes a varias donaciones, consiguiendo una reducción del riesgo de transmisión del VHC desde 1/276.000 donaciones a <1/1.000.000 (2). La generalización de estos procedimientos y la utilización de técnicas de inactivación viral ha permitido reducir el riesgo de transmisión hasta una probabilidad tan baja que en la actualidad ante el diagnóstico de hepatitis C en un paciente con el antecedente reciente de transfusión sanguínea se deben considerar otras posibles causas de infección nosocomial, salvo que el examen de los donantes implicados demuestre la presencia de signos de infección que no se hallaban presentes o no se detectaron en la donación inicial.

-
- La **adicción a drogas por vía intravenosa** constituye el principal factor de riesgo en la adquisición del VHC en nuestro país. La prevalencia de la infección en este grupo de pacientes es todavía muy alta, alrededor del 65-90% (1). El consumo de cocaína por vía intranasal podría asociarse también a un aumento del riesgo de transmisión de la enfermedad, probablemente relacionado con el intercambio de cánulas.
 - El riesgo de transmisión del VHC a través de las **relaciones sexuales** es muy infrecuente, pero sí es posible. La prevalencia de la infección en los cónyuges de parejas estables es sólo ligeramente superior a la de la población general, lo que sugiere que esta vía de transmisión es poco efectiva. Sin embargo, el riesgo se incrementa cuando aumenta el número de parejas sexuales y/o en pacientes con VIH. Actualmente, se aconseja realizar un estudio del VHC a la pareja mediante determinación de anticuerpos anti-VHC, y se recomienda la utilización de métodos de barrera únicamente en las situaciones de riesgo, pero no para los individuos con parejas estables y sin otros factores de riesgo asociado (3).
 - El riesgo de **transmisión vertical o perinatal** es bajo y se relaciona con la carga viral de la madre infectada. Globalmente, se estima en alrededor del 5%, aunque es significativamente superior en madres coinfectadas por el VIH en el que puede alcanzar el 20-30%.
 - La **transmisión nosocomial** del VHC asociada a procedimientos médicos o quirúrgicos tiene hoy en día una mayor importancia relativa debido a la reducción de otras formas de transmisión de la enfermedad. La infección en pacientes hemodializados es el ejemplo más evidente de transmisión nosocomial, si bien la estricta aplicación de medidas de precaución estándares adoptadas por el personal sanitario y la separación de los pacientes VHC positivos de los negativos en las unidades de diálisis ha reducido prácticamente a cero el número de casos incidentes. Estudios recientes han demostrado un aumento de la aparición de casos en unidades de hospitalización de hematología (4) y hepatología (5) en pacientes sometidos a procedimientos mínimamente invasivos. En estos casos el principal factor de transmisión identificado ha sido la inadecuada aplicación de las medidas de prevención universales o una inadecuada esterilización de los instrumentos.

El menor consumo de drogas por vía parenteral y la drástica reducción de las hepatitis postransfusionales ha determinado que la incidencia de nuevas infecciones haya disminuido progresivamente en nuestro país, pasando de 6,8/100.000 habitantes en 1997 a 2,3/100.000 habitantes en 2003 (1). Un estudio reciente sugiere que una proporción importante de los nuevos casos de hepatitis C se debe a transmisión nosocomial (5). A pesar de la reducción de los casos incidentes que se ha producido recientemente, es muy probable que en los próximos años aumente el número de pacientes con hepatopatía crónica por VHC, ya que muchos casos ahora no diagnosticados serán reconocidos, por primera vez, como consecuencia de las mejores técnicas diagnósticas o debido a la aparición de descompensaciones clínicas de cirrosis latentes no diagnosticadas previamente.

HISTORIA NATURAL

La infección por el VHC se caracteriza por ser habitualmente asintomática y presentar una evolución lenta desde la adquisición de la infección hasta el desarrollo de fibrosis avanzada y cirrosis hepática. Estas características hacen difícil establecer con precisión la historia natural de la infección, aunque cada vez se conocen mejor los factores que determinan la evolución de la enfermedad.

Hepatitis aguda

Las principales características de la infección aguda son su curso clínico silente y su elevada tendencia a la cronificación. Sólo un 25% de los casos desarrollan síntomas clínicos, y aunque el curso de la infección puede ser grave, con cifras de transaminasas que pueden alcanzar 10 veces el límite superior de la normalidad, es excepcional la evolución hacia una hepatitis fulminante. La hepatitis aguda se resuelve espontáneamente en un 20-30% de los casos. El criterio de curación de la infección es la normalización de las transaminasas y la negativización del RNA del VHC mantenida a lo largo de los meses posteriores, ya que sus valores pueden fluctuar de modo importante durante la fase aguda de la infección.

Hepatitis crónica

La hepatitis crónica se define por la persistencia de valores elevados de transaminasas y persistencia del RNA del VHC. Sin embargo, alrededor de un 25% de los pacientes pueden presentar transaminasas normales durante periodos prolongados de tiempo, sin que ello implique necesariamente una evolución más benigna de la enfermedad. La característica principal de la infección es el progresivo desarrollo de fibrosis hepática que se produce a lo largo de periodos muy prolongados de tiempo durante los cuales los pacientes permanecen asintomáticos (**Figura 1**). La mayoría de los individuos se mantienen estables en esta fase durante largos periodos de tiempo (20-40 años). Sin embargo, un 20% de los pacientes desarrollará una cirrosis hepática en los 20-25 años posteriores a la infección. Incluso en la fase de cirrosis la mayoría de los pacientes se mantienen compensados durante muchos años y de ellos, aproximadamente, un 25% desarrollará descompensaciones clínicas de su cirrosis o hepatocarcinoma y eventualmente necesitarán un trasplante hepático.

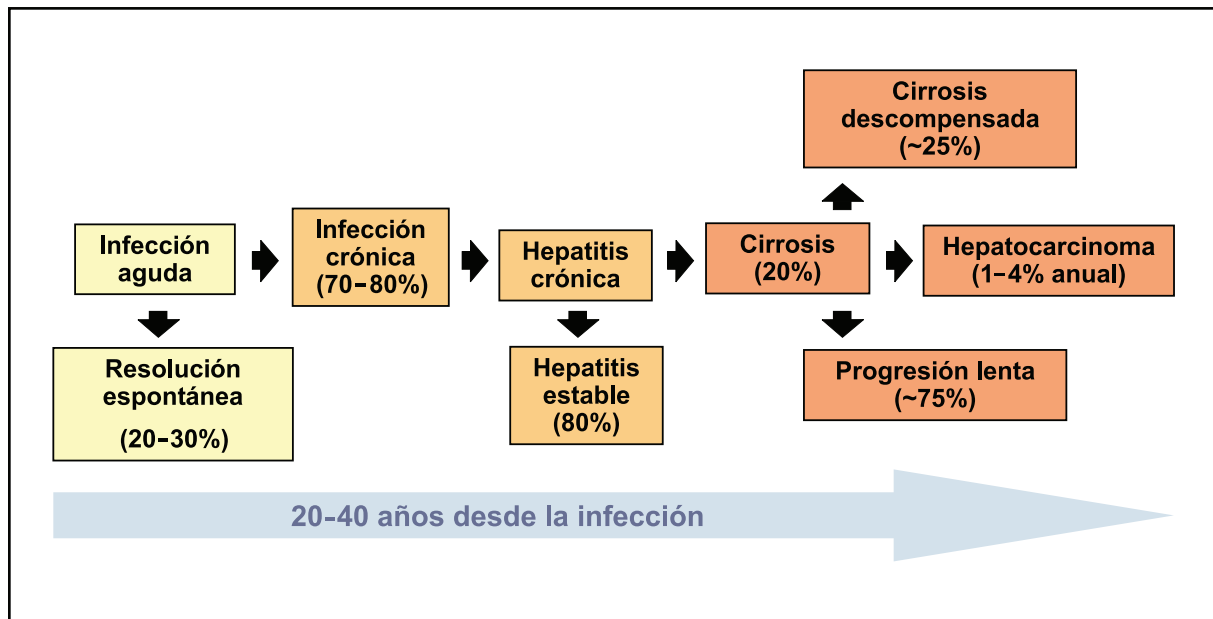


Figura 1. La historia natural de la infección producida por el VHC se caracteriza por su tendencia a la cronicación y por la lenta progresión hacia el desarrollo de fibrosis o cirrosis y, eventualmente, a una descompensación hasta hepatocarcinoma.

Factores asociados a la progresión de la fibrosis hepática

Una vez diagnosticada la hepatitis crónica por VHC sería de gran importancia poder identificar a aquellos pacientes que van a presentar una progresión más rápida de la fibrosis y por ende a desarrollar una cirrosis hepática más rápidamente. Actualmente no es posible responder con precisión a esta pregunta, pero se conocen una serie de factores asociados a una mayor velocidad de progresión de la enfermedad (**Tabla 1**). Un estudio reciente ha sugerido que los pacientes con Hemofilia presentan una progresión más lenta de la enfermedad (6). Estos hallazgos podrían explicarse por una menor incidencia de fenómenos tromboticos a nivel intrahepático que se cree que podrían actuar de modo sinérgico con los mecanismos de fibrogénesis hepática. Se trata de un estudio preliminar cuyos prometedores resultados deberán confirmarse en futuros estudios antes de poder extraer las conclusiones adecuadas para modificar los protocolos terapéuticos en estos pacientes con hepatitis C.

Tabla 1. Factores relacionados con la progresión de la fibrosis en la hepatitis crónica producida por el VHC.

<p>Factores asociados a un mal pronóstico de progresión</p> <ul style="list-style-type: none">● Hepatitis crónica de larga evolución producida por el VHC (40 años o más)● Paciente varón● Ingesta de alcohol (> 30-50 gr/día)● Transaminasas elevadas● Coinfección por el VIH y/o por el VHB● Inmunosupresión farmacológica● Esteatosis hepática y/o resistencia a la insulina
<p>Factores con relación dudosa</p> <ul style="list-style-type: none">● Hemosiderosis● Hábito de fumar
<p>Factores sin relación</p> <ul style="list-style-type: none">● Vía de adquisición de la infección● Genotipo del virus● Carga viral

Manifestaciones extrahepáticas

La infección por el VHC se asocia al desarrollo de trastornos del sistema inmunológico que pueden producir manifestaciones clínicas particulares.

La manifestación más característica es la crioglobulinemia mixta, que constituye un hallazgo serológico en, aproximadamente, la mitad de los pacientes. Habitualmente es asintomática, pero en un 10-25% de los casos puede causar vasculitis que se manifiesta con la aparición de púrpura palpable, artritis, neuropatía periférica y/o glomerulonefritis. Entre un 5-8% de los pacientes con crioglobulinemia tipo II puede desarrollar un linfoma durante el seguimiento a largo plazo. La mayoría son linfomas no Hodgkin de células B de bajo grado de malignidad. En estos casos el tratamiento antiviral con interferón pegilado más ribavirina podría constituir una opción terapéutica razonable (7).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la hepatitis C se basa en la detección de anticuerpos específicos y/o en la presencia de RNA del virus (**Figura 2**).

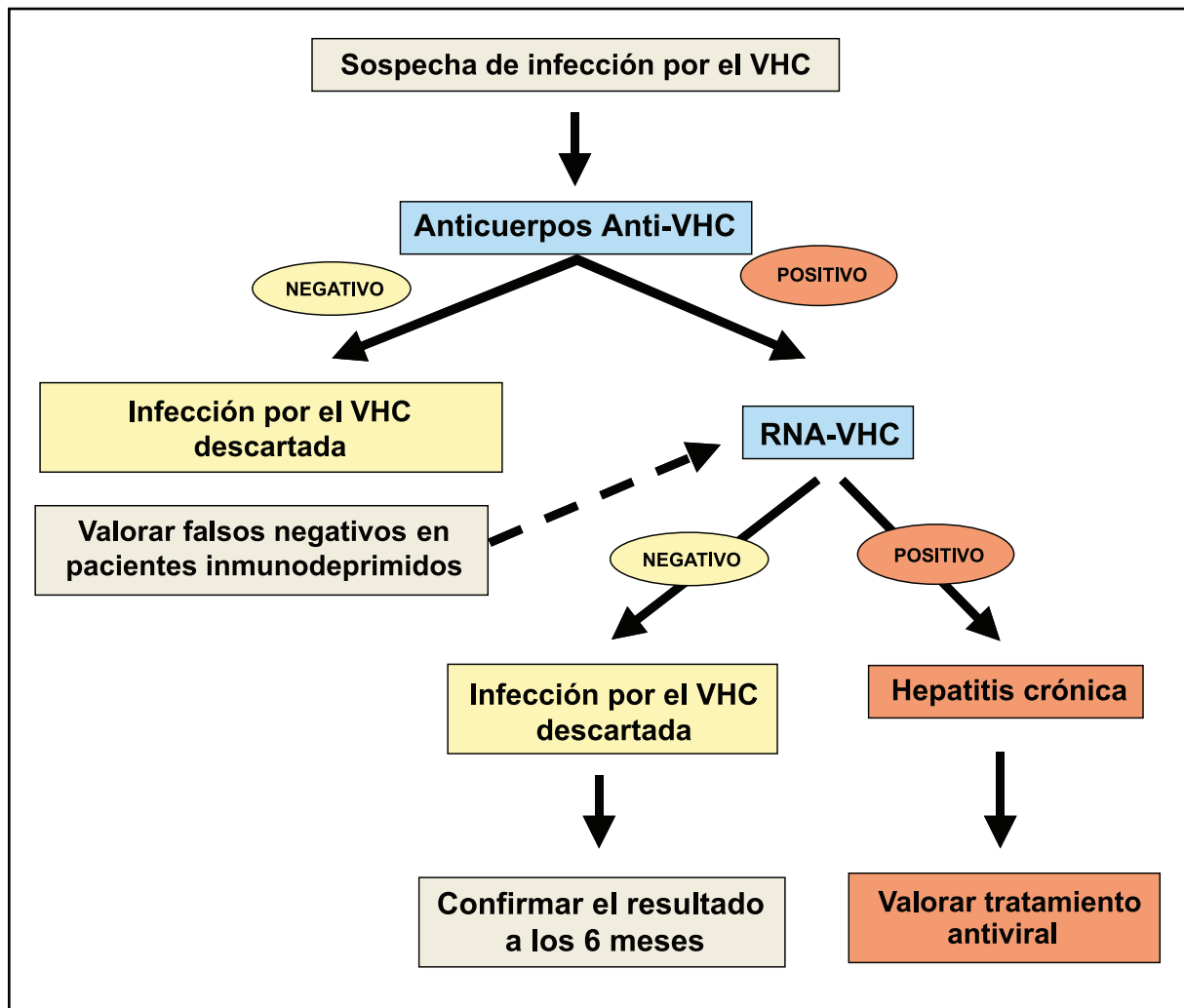


Figura 2. Algoritmo del diagnóstico de la hepatitis C.

Anticuerpos anti-VHC

Su presencia es indicadora de infección presente o pasada (resuelta o no). La detección de anticuerpos anti-VHC en suero se realiza mediante técnicas de ELISA que detectan diferentes antígenos específicos del VHC. La sensibilidad y especificidad en pacientes inmunocompetentes con hepatitis crónica es del 99%. Sin embargo, en sujetos inmunosuprimidos (infección por el VIH, tratamientos inmunosupresores, hemodiálisis) su sensibilidad es inferior, por lo que un resultado negativo no descarta completamente la infección. Los falsos positivos son poco frecuentes (menos del 5%) en poblaciones de bajo riesgo como las procedentes de bancos de donación de sangre.

Los anticuerpos anti-VHC se pueden detectar en sangre periférica entre las 3 y las 6 semanas desde la infección. Su detección no tiene ningún valor pronóstico y no permite evaluar el estado de replicación viral. Estos anticuerpos pueden detectarse en pacientes con hepatitis aguda que se han curado y hasta en el 50% de los pacientes con hepatitis crónica que se curan con tratamiento antiviral. Es por ello que un resultado positivo debe ser confirmado mediante técnicas de detección del RNA del VHC.

Detección del RNA del VHC

En los individuos con anticuerpos anti-VHC, la presencia de infección crónica se establece mediante la detección en suero del RNA del VHC. La determinación del RNA viral circulante se realiza mediante técnicas comerciales de PCR. En los últimos años se han introducido, progresivamente, las técnicas basadas en PCR en tiempo real cuyas principales ventajas son su elevada sensibilidad, su capacidad para detectar cantidades de RNA tan bajas como 10 UI/mL, y mostrar un rango dinámico extremadamente amplio (10^1 - 10^7 UI/mL). Los resultados cuantitativos se expresan habitualmente en UI/mL y en escala logarítmica. En pacientes en los que se realizan determinaciones consecutivas a lo largo del tiempo es habitual observar oscilaciones importantes de la carga viral que no tienen ninguna significación clínica. Es importante destacar que una carga viral elevada no es un factor predictivo de desarrollo de fibrosis ni de una evolución más rápida de la enfermedad.

Las técnicas de análisis del RNA del VHC se utilizan, básicamente, con el fin de lograr alguno de los siguientes objetivos diagnósticos:

1. Confirmación diagnóstica en pacientes con anticuerpos anti-VHC positivos o con resultados serológicos dudosos.
2. Diagnóstico precoz de la infección aguda durante el periodo de ventana que precede a la seroconversión anti-VHC.
3. Diagnóstico de la infección crónica en pacientes inmunosuprimidos con sospecha clínica de infección por VHC y anti-VHC negativos.
4. Diagnóstico precoz de la infección perinatal en recién nacidos de madres portadoras del VHC.
5. Establecimiento de la duración del tratamiento antiviral y monitorización de la respuesta, así como para confirmar la curación de la infección, la recaída o la no respuesta al tratamiento.

Genotipo del VHC

El VHC presenta una gran variabilidad genética, y se han descrito 6 genotipos mayores (del 1 al 6) y alrededor de 100 subtipos con una distribución geográfica variable. El estudio del genotipo se realiza mediante técnicas moleculares de PCR, que son altamente fiables y con muy poco error en la identificación del genotipo. Sin embargo, pueden producirse errores en la identificación del subtipo hasta en un 25% de los casos, lo que por otro lado carece de relevancia clínica ya que las decisiones terapéuticas se toman en función del genotipo y no del subtipo. El genotipo 1 está presente en el 70-80% de la población occidental infectada, incluyendo nuestro país. No se ha demostrado una relación entre el genotipo y el grado de lesión hepática o con la velocidad de progresión de la enfermedad. Sin embargo, los pacientes con genotipo 1 responden peor al tratamiento antiviral, mientras que los pacientes con genotipos 2 y 3 (20-30% de los pacientes en nuestro medio) se caracterizan por una mejor respuesta al tratamiento, lo que determina pautas de tratamiento diferentes.

EVALUACIÓN DE LA GRAVEDAD DE LA LESIÓN HEPÁTICA

Una vez diagnosticada la enfermedad resulta de gran utilidad evaluar el estadio de la misma a través del daño producido en el hígado. El pronóstico de la hepatitis crónica por VHC depende, fundamentalmente, del desarrollo progresivo de fibrosis hepática que eventualmente conduce a una cirrosis. Tradicionalmente la biopsia hepática ha sido la técnica de referencia para evaluar el estadio evolutivo de la hepatitis crónica por VHC. Sin embargo, en la última década se ha producido un gran avance en el desarrollo de técnicas no invasivas, menos costosas y exentas de riesgo que permiten cuantificar objetivamente el estadio de la enfermedad y predecir su evolución.

Biopsia hepática

El examen anatomopatológico nos permite caracterizar con precisión el grado de inflamación y de fibrosis (cicatrización y desestructuración) presente en el hígado. Esta información resulta de gran utilidad para tomar decisiones con relación a la idoneidad o no de iniciar el tratamiento antiviral en muchos pacientes. Además, nos informa acerca de la progresión de la enfermedad y predice las posibilidades de responder al tratamiento antiviral. Aunque se trata de una prueba razonablemente

segura, sus posibles complicaciones derivadas del riesgo de sangrado pueden representar una contraindicación absoluta en algunos grupos de pacientes como en los afectados de Hemofilia u otras coagulopatías congénitas. Una alternativa en estos casos es la realización de una biopsia hepática por vía transyugular, que reduce casi completamente el riesgo de sangrado (8).

Por otro lado, la disponibilidad de tratamientos más eficaces y la aparición de técnicas no invasivas para evaluar el grado de fibrosis están modificando las indicaciones de la biopsia hepática en estos pacientes. Así, en el documento de Consenso Español para el tratamiento del VHC de 2006 (9) se considera que la biopsia no es necesaria en los pacientes con genotipos 2 y 3 (en los que el tratamiento siempre está recomendado por su eficacia), ni en aquellos con genotipos 1 y 4 a quienes se haya decidido tratar por otras causas.

Parámetros bioquímicos

Entre las pruebas no invasivas, el interés se ha centrado en el desarrollo de marcadores presentes en la sangre que permitan determinar mediante un sencillo análisis la gravedad de la afectación hepática. Si bien todavía estamos lejos de este objetivo, en los últimos años se han publicado varios estudios basados en análisis multivariable sobre grandes series de pacientes que permiten una estimación aproximada de la probabilidad de no presentar fibrosis o de presentar fibrosis avanzada, siendo menos eficaces para predecir estadios intermedios. Los más difundidos son el índice de Forns que se basa en 4 variables utilizadas habitualmente en la práctica clínica: cifra de plaquetas, gamma-glutamil transpeptidasa (GGT), colesterol y edad (10) y el índice de APRI, que es la relación entre los niveles de aspartato amino transferasa (AST) y el número de plaquetas (11). Estos índices de fibrosis podrían convertirse en el primer paso para evaluar a un paciente con hepatitis crónica por VHC, y de hecho se utilizan en la práctica clínica de modo orientativo, aunque son necesarios más estudios de validación.

Elastografía

Recientemente, se han presentado los resultados de una nueva técnica, llamada FibroScan®, para evaluar el grado de fibrosis hepática en pacientes con hepatitis crónica, que se basa en la emisión de ultrasonidos, como sucede en un ecógrafo. Su funcionamiento se basa en la emisión de ondas ultrasónicas que se propagan a través del hígado y son reflejadas de distinto modo en función de la presencia y grado de fibrosis del tejido. Los resultados se expresan cuantitativamente en kilopascales (kPa), representando la rigidez del tejido hepático explorado mediante distintos puntos de corte, que se correlacionan con los distintos estadios anatomopatológicos de fibrosis (12). El volumen de tejido hepático examinado de esta forma es unas 100 veces superior al de una muestra de tejido obtenida mediante una biopsia, y por lo tanto con una mayor representatividad con relación al total del parénquima hepático. De este modo, la elastografía permite estimar el grado de fibrosis hepática de forma sencilla, no invasiva, rápida (aproximadamente 5-10 minutos) y con una gran aceptación por parte de los pacientes. En los pacientes en los que se ha decidido no realizar tratamiento antiviral o este no ha sido eficaz, puede ser una herramienta de gran utilidad en el seguimiento ya que proporciona resultados cuantitativos. La aplicación de esta técnica está limitada en pacientes con obesidad mórbida, ascitis y espacios intercostales estrechos, ya que estas circunstancias dificultan la obtención de las medidas.

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento de la hepatitis C crónica son: eliminar el VHC de la sangre, reducir la inflamación y la fibrosis del hígado y evitar la progresión a cirrosis y sus complicaciones.

En los últimos 15 años se han producido avances muy importantes en el tratamiento de la hepatitis C crónica con el uso combinado de interferón más ribavirina y la introducción del interferón pegilado. Así, la tasa de respuesta viral sostenida (RVS) [RNA VHC negativo 24 semanas después de finalizar el tratamiento y que equivale a la curación de la infección crónica VHC] (13, 14) ha pasado del 8% con monoterapia hasta el 45-61% en tratamiento combinado.

Candidatos al tratamiento de la hepatitis C crónica

En la reunión de consenso de la Asociación Española para el Estudio del Hígado de 2006 (9) se aconseja el tratamiento con interferón pegilado y ribavirina, salvo que tengan una contraindicación

mayor, de todos los pacientes con hepatitis C crónica no tratados previamente y con positividad del RNA VHC. No existe limitación por edad ni por el grado de actividad histológica o estadio.

Sin embargo, algunos casos requieren una consideración especial:

- **Hepatitis C aguda.** En pacientes con infección aguda que no resuelvan la infección en un plazo de 3 meses, el tratamiento con interferón pegilado en monoterapia es útil para evitar la progresión a hepatitis crónica ya que logra la erradicación del virus en 6 meses de tratamiento (15).
- **Pacientes con transaminasas normales.** Representan un 25% de los casos y se caracterizan por presentar lesiones histológicas mínimas pero algunos pacientes tienen fibrosis significativa. Es en estos casos la progresión de la enfermedad justifica la necesidad de tratamiento. También está indicado en los pacientes con genotipo 2 y 3 por la alta probabilidad de respuesta y en aquellos que desean ser tratados. En caso del tratamiento la probabilidad de respuesta es igual que los pacientes con transaminasas elevadas (16).
- **Pacientes con cirrosis.** Los pacientes con cirrosis compensada pueden beneficiarse del tratamiento al retrasar la aparición de descompensaciones. Por el contrario, en pacientes con cirrosis descompensada el tratamiento solo debe realizarse en centros con programa de trasplante hepático.
- **Coinfección de VIH y VHC.** La introducción del tratamiento antirretroviral de alta actividad (TARGA) ha supuesto un incremento de la mortalidad por enfermedad hepática respecto a las complicaciones asociadas al VIH. Los casos de carga viral VIH baja y CD4 >250 células/mL representan la indicación de tratamiento de la infección crónica por el VHC. Únicamente se debe evitar la didanosina y la zidovudina (17).
- **Niños con hepatitis C crónica.** Los niños mayores de tres años toleran el tratamiento combinado mejor que los adultos y se aplican los mismos criterios de tratamiento.
- **Enfermedad extrahepática producida por el VHC.** Algunos pacientes asocian daño extrahepático como crioglobulinemia, porfiria cutánea tardía, linfoma no Hodgkin o liquen plano. En los casos de crioglobulinemia sintomática independientemente del daño hepático está indicado el tratamiento combinado. En el resto de los casos no está indicado.
- **Pacientes con hepatitis C crónica sin respuesta a un tratamiento previo.** Se obtienen tasas de RVS entre el 35-60% en los pacientes sin RVS a un tratamiento previo con interferón en monoterapia y del 10-14% cuando se utilizó previamente interferón no pegilado más ribavirina. En estos casos es posible realizar la repetición del tratamiento con interferón pegilado más ribavirina (18).

Contraindicaciones al tratamiento antiviral

- *Contraindicaciones absolutas*
 - Embarazo o intención hasta 6 meses posteriores al tratamiento
 - Neutropenia (< 500 PMN/mm³) y/o trombocitopenia (< 50.000 /mm³) graves
 - Anemia hemolítica
 - Cardiopatía grave
 - Enfermedad psiquiátrica grave no controlada (psicosis o depresión)
 - Toxicomanía activa
- *Contraindicaciones relativas*
 - Insuficiencia renal aguda
 - Cirrosis hepática descompensada (sólo en programas de trasplante hepático)
 - Enfermedad autoinmune asociada
 - Hipertensión arterial no controlada

Evaluación previa al tratamiento

Tiene como objetivo valorar la actividad y estadio de la enfermedad así como detectar posibles contraindicaciones al tratamiento.

- Historia clínica: Duración de la infección, consumo de alcohol, drogas o fármacos, síntomas de enfermedad hepática o de enfermedades asociadas.
- Estudios de laboratorio: Perfil hematológico y bioquímico estándar; función tiroidea (TSH, T4, anticuerpos anti-tiroideos); anticuerpos no órgano-específicos (anti-nucleares, anti-músculo liso y anti-mitocondriales); niveles de hierro; saturación de oxígeno; nivel de ceruloplasmina; niveles de cobre; serología para el VHB y el VIH.
- Estudio del VHC: Es requisito indispensable la cuantificación de la carga viral y el genotipo del virus.
- Biopsia hepática: Actualmente no es requisito imprescindible para iniciar un tratamiento, aunque en algunos pacientes con genotipo 1 pueda ser útil.

Resultados del tratamiento combinado con interferón pegilado más ribavirina

Los estudios de registro del tratamiento de la hepatitis C crónica con interferón pegilado (α -2a ó α -2b) más ribavirina durante 48 semanas pusieron de manifiesto los buenos resultados del tratamiento, pero estos diferían según el genotipo, siendo mucho mejores los resultados en genotipos 2 y 3. Así, en el conjunto de los pacientes la RVS fue del 54-56%. En el caso del genotipo 1 entre el 42-46% y del 76 al 82% en los genotipos 2 y 3. En estos últimos la duración debe ser de 24 semanas y a una dosis baja de ribavirina (800 mg/día) sin que los resultados sean peores. Por el contrario, en los casos del genotipo 1 se debe mantener el tratamiento 48 semanas con la dosis de ribavirina ajustada al peso (19, 20). Existen escasos estudios de tratamiento en pacientes con genotipo 4; los resultados son similares al grupo de genotipo 2 y 3 pero la duración del tratamiento debe ser de 48 semanas (21).

¿Se puede predecir la respuesta?

Desafortunadamente, el tratamiento no es eficaz en todos los pacientes en los que se intenta. Éste es costoso económicamente y tiene efectos secundarios que limitan su aplicación, por ello es muy importante conocer en qué pacientes puede ser útil o no con el objeto de sumar esfuerzos para lograr erradicar el VHC o evaluar otros tratamientos.

Actualmente, la respuesta virológica precoz (RVP) (RNA VHC negativo ó disminución de 2 *log* del RNA VHC basal a las 12 semanas de tratamiento) es el parámetro más importante para predecir la RVS en pacientes con genotipo 1. Cuando no se logra una RVP (un 20% de los pacientes) la probabilidad de no tener respuesta es del 98,4-100%, por lo que se debe suspender el tratamiento. Por el contrario, si hay RVP (un 80% de los que inician el tratamiento) un 57% lograría la RVS. En aquellos pacientes en los que existe RVP pero el RNA VHC es positivo, se debe determinar de nuevo a las 24 semanas y sólo continuar el tratamiento si éste es negativo (22).

¿Es posible modificar la duración del tratamiento?

El mejor conocimiento de la cinética viral ha permitido identificar que aquellos pacientes que negativizan precozmente el VHC se benefician de unos mejores resultados lo que supone, en algunos casos, poder acortar la duración del tratamiento. El único inconveniente es que se deben utilizar métodos de detección del RNA muy sensibles con un límite inferior a 50 UI/mL.

Los pacientes con genotipo 1 que negativizan precozmente el RNA VHC en la 4ª semana (RVR ó respuesta virológica rápida) pueden beneficiarse de un tratamiento de 24 semanas si tienen una carga viral basal de < 600.000 UI/mL y ausencia de fibrosis significativa en la biopsia hepática siendo la RVS del 84-89%. Este grupo representa un 20% de los pacientes con genotipo 1 (23). Los pacientes que no son capaces de negativizar el RNA VHC en la 4ª ó 12ª semana, pero sí en la semana 24ª (respondedores virológicos lentos) pueden beneficiarse de un tratamiento mas prolongado, hasta las 72 semanas (24).

En pacientes con genotipo 2 y 3, se ha intentado acortar la duración del tratamiento entre 12 y 16 semanas. En dos de los estudios los pacientes con RNA VHC negativo a la 4ª semana tuvieron una RVS elevada, 82-90% en el grupo con menor duración (25). Sin embargo, el estudio más amplio, "ACCELERATE", no logró confirmar estos resultados, si bien se utilizó una dosis de ribavirina más baja que en los otros estudios (800 mg/día frente 1.400 mg/día) (26). Por otro lado, estos estudios han demostrado que en pacientes con genotipo 3 la carga viral es un factor limitante en la respuesta. Así cuando ésta es elevada (> 600.000 UI/mL) la tasa de RVS disminuye cuando acortamos la duración del tratamiento (27).

Parece pues que se camina hacia una individualización del tratamiento siendo muy importante la cinética viral. Ello determinará una mejor racionalización de los tratamientos para una optimización de los resultados.

Cumplimiento terapéutico

El cumplimiento del tratamiento es un aspecto clave para conseguir el éxito terapéutico. La aparición de efectos secundarios del interferón y ribavirina o una mala tolerancia son las causas de disminución o suspensión del fármaco. El cumplimiento debe ser estricto en los tres primeros meses de tratamiento ya que es en este período donde se debe lograr la erradicación del virus (28). Para lograr este objetivo son importantes varios aspectos:

- Una buena relación médico-paciente con fácil acceso a la consulta médica o de enfermería especializada.
- Tratamiento precoz de los efectos secundarios.
- Información sobre la enfermedad y el tratamiento, de aquí que una buena y fácil relación médico-paciente es fundamental para conseguir el objetivo terapéutico.

Efectos secundarios y tolerancia al tratamiento

El tratamiento combinado produce una serie de efectos adversos que pueden condicionar la interrupción del mismo o la disminución de las dosis, sobre todo, al inicio del tratamiento (29). Los efectos adversos más frecuentes son:

- Cuadro pseudogripal: Fiebre y artromialgias que aparecen en las 6 primeras semanas de tratamiento. Mejora con paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y con una hidratación suficiente.
- Astenia que afecta a la calidad de vida. Se aconseja hidratación adecuada, ejercicio moderado y descanso nocturno.
- Alteraciones hematológicas como neutropenia y trombopenia, habitualmente sin trascendencia clínica que se corrigen ajustando la dosis de interferón. La anemia está producida por la ribavirina y únicamente en el tratamiento de pacientes con cirrosis descompensada o post-trasplante hepático se necesita la administración de eritropoyetina.
- Alteraciones psiquiátricas: Pérdida de concentración, irritabilidad y labilidad emocional. La depresión es frecuente y se aconseja un diagnóstico y tratamiento precoces.
- Alteraciones dermatológicas: Reacciones locales en el lugar de la inyección que desaparecen pasadas unas semanas. La sequedad cutánea es frecuente y se combate con cremas hidratantes.
- Alteraciones tiroideas, como el hipotiroidismo, que pueden aparecer durante el tratamiento para lo que se aconseja tratamiento hormonal sustitutivo.

Tratamiento óptimo de la hepatitis C crónica

Aunque los dos preparados de interferón pegilado alfa 2a y 2b tienen propiedades farmacológicas distintas no existen evidencias de que uno sea más eficaz que el otro.

La dosificación y duración del tratamiento combinado depende del genotipo del paciente y de la carga viral. El tratamiento en España es de dispensación y control hospitalario y debe realizarse bajo la supervisión de un médico especialista (9).

Pacientes con genotipos 1 y 4

El tratamiento recomendado es interferón pegilado α -2a (180 μ g) ó α -2b (1,5 μ g/Kg) en una dosis semanal y ribavirina en una dosis ajustada al peso de 10,6-15 mg/Kg (800-1.400 mg/día) durante 48 semanas. El ajuste al peso de la ribavirina es imprescindible para unos buenos resultados. En pacientes con una carga viral baja (< 600.000 UI/mL) y RVR (RNA-VHC < 50 UI/mL en la 4ª semana) el tratamiento puede tener una duración de 24 semanas. Por el contrario, los pacientes con respuesta lenta (viremia detectable en la 4ª-12ª semana, pero negativa a la semana 24ª) podrían beneficiarse de un tratamiento prolongado.

La eficacia del tratamiento se debe evaluar mediante la determinación de la carga viral basal a las 12 semanas de tratamiento. En pacientes con genotipo 1 y 4 en los que no se observa un descenso de la carga viral superior a 2 log respecto a la basal se debe suspender el tratamiento por las posibilidades nulas de obtener una RVS. Si no se logra una negatividad del RNA VHC se debe volver a repetir en la 24ª semana ya que es necesario que sea negativo en ese instante.

Hasta el momento actual la determinación de la carga viral en la 4ª semana es útil en los casos de carga viral baja para disminuir el tiempo de tratamiento si se obtiene una negatividad del RNA VHC, y ello es útil para ambos genotipos.

Pacientes con genotipos 2 y 3

El tratamiento recomendado es interferón pegilado α -2a (180 μ g) ó α -2b (1,5 μ g/Kg) en una dosis semanal y ribavirina en una dosis de 800 mg/día durante 24 semanas. En los pacientes con carga viral baja en los que la viremia es negativa en la 4ª semana de tratamiento es posible que se pueda acortar la duración del tratamiento a 12-16 semanas.

Pacientes con coinfección VIH y VHC

El tratamiento de elección en este grupo de pacientes es la combinación de interferón pegilado más ribavirina. Posiblemente, la menor velocidad de aclaramiento del VHC y la carga viral más elevada en este grupo de pacientes podrían explicar la menor eficacia del tratamiento. Los pacientes con genotipos 1 y 4 deben ser tratados igual que los pacientes mono infectados. En pacientes con genotipo 2 y 3 se aconseja el tratamiento durante 48 semanas y con dosis de ribavirina ajustadas al peso.

Seguimiento clínico y analítico del tratamiento

Requiere controles clínicos y analíticos frecuentes. Inicialmente cada 2-4 semanas para valorar la tolerancia y la toxicidad hematológicas. Posteriormente, se van espaciando entre 1-3 meses dependiendo de cada paciente. Se debe realizar una cuantificación del RNA VHC al inicio del tratamiento, en la 4ª y en la 12ª semana. En aquellos pacientes con genotipo 1 y 4 en quienes no se haya negativizado en la semana 12ª se debe volver a cuantificar en la semana 24ª.

Al finalizar el tratamiento se vuelve a realizar una nueva determinación en los pacientes que han respondido.

Una vez alcanzada la RVS, los estudios de seguimiento demuestran que la posibilidad de recidiva es muy escasa por lo que en el seguimiento analítico de estos pacientes puede ser suficiente la determinación de transaminasas y sólo en aquellos casos en que éstas se eleven, la determinación de RNA VHC.

Tratamiento de mantenimiento en pacientes que no responden

Actualmente se están realizando estudios de tratamiento prolongado en pacientes con hepatitis C crónica que no han respondido o han recidivado al tratamiento antiviral. Aunque los datos preliminares sugieren un efecto beneficioso del mismo no existen evidencias que aconsejen su uso actualmente (30). Sin embargo, este tratamiento podría ser útil en pacientes no respondedores y que presenten fibrosis avanzada (grado F3 o superior en la biopsia hepática). No obstante, en este momento se están desarrollando estudios con fármacos inhibidores de la proteasa y de la polimerasa del VHC que pueden ser la base de nuevas estrategias futuras de tratamiento.

REFERENCIAS

1. Bruguera M y Forns X. Hepatitis C in Spain. *Med Clin (Barc)* 2006; 127:113-7.
2. Stramer SL, y col. Detection of HIV-1 and HCV infections among antibody-negative blood donors by nucleic acid-amplification testing. *N Engl J Med* 2004; 351:760-8.
3. Terrault NA. Sexual activity as a risk factor for hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36(Suppl 1):S99-105.
4. Allander T, y col. Frequent patient-to-patient transmission of hepatitis C virus in a haematology ward. *Lancet* 1995; 345:603-7.
5. Forns X, y col. Nosocomial transmission of HCV in the liver unit of a tertiary care center. *Hepatology* 2005; 41:115-22.
6. Assy N, y col. Are chronic hepatitis C viral infections more benign in patients with hemophilia? *Am J Gastroenterol* 2007; 102:1672-6.
7. Gisbert JP, y col. Systematic review: regression of lymphoproliferative disorders after treatment for hepatitis C infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21:653-62.
8. Kalambokis G, y col. Transjugular liver biopsy--indications, adequacy, quality of specimens, and complications--a systematic review. *J Hepatol* 2007; 47:284-94.
9. Consensus document of the Spanish Association for the Study of the Liver on the treatment of hepatitis B and C virus infections. *Gastroenterol Hepatol* 2006; 29(Suppl 2):216-30.
10. Forns X, y col. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002; 36(4 Pt 1):986-92.
11. Wai CT, y col. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38:518-26.
12. Castera L, y col. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 128:343-50.
13. McHutchison J, y col. Sustained virologic response (SVR) to interferon-alpha-2b +/- ribavirin therapy at 6 months reliably predicts long-term clearance of HCV at 5-year follow-up. *J Hepatology* 2006; 44(Suppl 2):S275.
14. Swain M, y col. Durable sustained virological response after treatment with peginterferon alfa-2a D (PEGASYS®) alone or in combination with ribavirin (COPEGUS®): 5-year follow-up and the criteria of a cure. *J Hepatology* 2007; 46(Suppl 1):S3.
15. Wiegand J, y col. Early monotherapy with pegylated interferon alpha-2b for acute hepatitis C infection: the HEP-NET acute-HCV-II study. *Hepatology* 2006; 43:250-6.
16. Zeuzem S, y col. Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2004; 127:1724-32.
17. Soriano V, y col. Update on the treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS Reviews* 2007; 9:99-113.
18. Cheng SJ, y col. Interferon and ribavirin for patients with chronic hepatitis C who did not respond to previous interferon therapy: a meta-analysis of controlled and uncontrolled trials. *Hepatology* 2001; 33:231-40.
19. Manns MP, y col. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358:958-65.
20. Fried MW, y col. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347:975-82.
21. Diago M, y col. Optimized virologic response in hepatitis C virus genotype 4 with peginterferon-alpha2a and ribavirin. *Ann Int Med* 2004; 140:72-3.
22. Davis GL, y col. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38:645-52.
23. Zeuzem S, y col. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. *J Hepatology* 2006; 44:97-103.
24. Sanchez-Tapias JM, y col. Peginterferon-Alfa2a Plus Ribavirin for 48 Versus 72 Weeks in Patients With Detectable Hepatitis C Virus RNA at Week 4 of Treatment. *Gastroenterology* 2006; 131:451-60.
25. Mangia A, y col. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2005; 352:2609-17.

-
26. Shiffman ML, y col. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2007; 357:124-34.
 27. Von Wagner M, y col. Peginterferon-alpha-2a (40KD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 129:522-7.
 28. McHutchison JG, y col. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 123:1061-9.
 29. Manns MP, y col. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. *Gut* 2006; 55:1350-9.
 30. Lee WM, y col. Evolution of the HALT-C Trial: pegylated interferon as maintenance therapy for chronic hepatitis C in previous interferon nonresponders. *Controlled Clinical Trials* 2004; 25:472-92.



REAL FUNDACIÓN VICTORIA EUGENIA

Sinesio Delgado, 4
28029 Madrid

Teléfs. 91 314 65 08 / 91 314 78 09
Fax 91 314 59 65