
Estrategias para el manejo de la infección por el virus de la hepatitis C

A Marco, M Lonca*, A Laliga**

Centre Penitenciari d'Homes de Barcelona

* Centre Penitenciari de Brians (Barcelona)

** Servei Sanitari de la Direcció General de Serveis Penitenciaris i de Rehabilitació

RESUMEN

El objetivo de esta revisión del manejo de la infección por el virus C de la hepatitis, es repasar su epidemiología, diagnóstico, razones para hacer pruebas complementarias como la biopsia hepática o para administrar los últimos tratamientos como la Rivabirina o el Interferon Pegilado.

Palabras clave: Hepatitis C. Prisión.

MANAGEMENT STRATEGIES FOR HVC INFECTIONS

ABSTRACT

This paper looks at new methods for management strategies of the hepatitis C virus. It revises systems such as epidemiology, diagnoses, reasons for complementary tests such as liver biopsies, or final treatments like ribavirin and pegylated interferon.

Key words: Hepatitis C Virus. Prison.

INTRODUCCIÓN

En 1988 la compañía californiana Chiron Corporation anunció que el grupo dirigido por el investigador Michael Houghton había clonado y expresado en *Escherichia coli* un virus de hepatitis no A, no B (HNANB) obtenido del plasma de un chimpancé infectado y había desarrollado un método serológico capaz de detectar anticuerpos frente al nuevo agente. Este agente fue llamado virus de la hepatitis C (VHC) y se identificó como el responsable de más del 90% de las hepatitis postransfusionales y de alrededor del 40% de las hepatitis esporádicas llamadas en aquel momento hepatitis no A, no B.

El VHC es un virus esférico y encapsulado que pertenece a la familia de los Flaviviridae. Su tamaño es pequeño, con un diámetro de 40-60 nm. Las propiedades físicas y químicas del VHC aún no han sido bien caracterizadas a causa sobre todo del bajo título de viriones circulantes y de la falta de un sistema eficaz de cultivo. Está provisto de una envoltura lipídica y su genoma contiene una única cadena de ARN de polaridad positiva constituida por 9.400 nucleótidos. El genoma se divide en tres zonas: dos regiones no codificantes en los extremos 5' y 3' y una gran zona de lectura abierta (open reading frame, ORF) que comprende casi todo el genoma y que codifica una sola lipoproteína precursora de 3.010 aminoácidos.

La zona de lectura abierta se divide a su vez en dos regiones:

- cerca del extremo 5' se encuentra la región que codifica proteínas estructurales de la cápside y de la envoltura.
- cerca del extremo 3' están las regiones encargadas de codificar proteínas no estructurales: proteínas virales, la ARN polimerasa y los péptidos reguladores.

El VHC muestra una gran variabilidad genética. Al tratarse de un virus con un genoma constituido por ARN presenta un elevado porcentaje de mutaciones producidas, en primer lugar, por errores en los mecanismos enzimáticos ARN polimerasa-ARN dependiente durante el proceso de replicación y, en segundo lugar, por la ausencia de mecanismos correctores asociados (que sí presentan las ADN polimerasas de los virus ADN y los organismos celulares). Esta gran heterogeneidad queda reflejada por la existencia de diferentes genotipos (término que se refiere a la variabilidad genética observada en los genomas de diferentes aislados virales) y de las denominadas cuasiespecies (variables genéticas muy próximas entre sí y alrededor de una secuencia dominante). La tasa de mutaciones de la ARN polimerasa del VHC es del orden de 1 por cada 10^4 a 10^5 nucleótidos, lo que representa una mutación por cada genoma completo transcrito.

En líneas generales, un paciente suele estar infectado por un único genotipo del VHC pero suele presentar varias cuasiespecies del virus, que acostumbran a aumentar con el tiempo. Una vez establecida la infección, la elevada variabilidad genética permite al VHC desarrollar con rapidez mecanismos adaptativos que permiten evadir la respuesta inmune o la presión farmacológica y esto tiene importantes implicaciones tanto para la prevención de la infección, a través del desarrollo de una vacuna eficaz, como para su tratamiento. La región más heterogénea del genoma del VHC es la que codifica para los genes de la envoltura. La diversidad de esta región permite distinguir al menos 6 genotipos principales y más de 30 subtipos. Cada genotipo se designa con un número árabe y cada subtipo por una letra minúscula, según el orden de descubrimiento (ejemplo: 1a, 1b, etc.). El interés de esta clasificación no es meramente académico sino que tiene también trascendencia clínica, ya que algunos genotipos (el 1b es un ejemplo claro) presentan una peor respuesta al tratamiento con interferón y ribavirina.

EPIDEMIOLOGÍA

La infección por el VHC representa un problema de salud pública importante por su elevada tasa de evolución a la cronicidad, siendo la primera indicación de trasplante hepático en Europa y EEUU y la principal causa de cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular en el mundo occidental y Japón¹. La prevalencia global de hepatitis crónica C se sitúa alrededor de un 3% (rango de 0,1 a 5% en los diferentes países). Hay 150 millones de portadores crónicos del virus en el mundo, de ellos 4 millones aproximadamente en EE.UU. y 5 millones en Europa occidental. En los países industrializados el VHC es el responsable del 20% de los casos de hepatitis aguda, el 70% de los casos de hepatitis crónica, el 40% de los casos de cirrosis, el 60% de los casos de carcinoma hepatocelular y del 30% de los casos de trasplantes hepáticos.

La principal vía de transmisión del VHC es la parenteral. A partir del año 1990, en que se introdujeron pruebas serológicas para detectar la presencia de anticuerpos, el riesgo de transmitir la infección por transfusiones de sangre o derivados ha disminuido de manera extraordinaria y actualmente se estima que es prácticamente inexistente. El riesgo residual de transmisión a través de hemoderivados de donantes que se encuentran en el período ventana es alrededor de 1 por cada 100.000 transfusiones².

El principal factor de riesgo para el VHC es el uso compartido de material de inyección en drogo-dependientes endovenosos. La prevalencia de hepatitis C observada en este colectivo es habitualmente del 80-90% e incluso algo superior en algunos estudios. Los ADVP, especialmente aquellos con prácticas de drogadicción de más de 10 años, representan uno de los principales reservorios de la infección en los países occidentales. La mayoría de estos individuos se infecta por el VHC durante el primer año de conducta adictiva. En una amplia investigación epidemiológica, Thomas et al³ describieron una prevalencia de anti-VHC del 78% durante el primer año de drogadicción, del 83% a los 5 años y del 94% en los sujetos con más de 10 años de adicción parenteral. En este estudio únicamente el 5% de los individuos con más de 10 años de drogadicción eran anti-VHC negativos.

El diagnóstico de hepatitis C es muy frecuente en los pacientes infectados por el VIH, principalmente porque ambos agentes comparten las mismas vías de transmisión. Ello explica el elevado número de pacientes coinfectados por VIH-VHC en países

como España, donde la transmisión parenteral ha sido el principal mecanismo de contagio del VIH hasta ahora. En este sentido, los datos de EuroSIDA, que incluyen más de 3.000 pacientes europeos infectados por VIH, arrojan una tasa global de infección por VHC del 33%, pero el porcentaje es próximo al 80% en el subgrupo de ADVPs⁴.

En los usuarios de cocaína por vía intranasal también se ha observado una prevalencia de infección por VHC superior a la población general. Las epistaxis que se producen en estos individuos y el hecho de compartir objetos para inhalar la droga podrían ser una explicación. Por el contrario, las inoculaciones accidentales con agujas contaminadas de pacientes anti-VHC positivos suponen un riesgo bajo de transmisión. En estudios de seguimiento de personal sanitario que ha tenido accidentes de este tipo, han resultado infectados menos del 3% de los expuestos⁵⁻⁷.

La transmisión nosocomial del VHC es un hecho bien caracterizado en las unidades de hemodiálisis. El análisis molecular de los aislados virales indica que la manera más frecuente de transmisión es de paciente a paciente y se relaciona principalmente con una no estricta aplicación de las medidas de precaución universal. La prevalencia de infección por VHC en pacientes hemodializados varía ampliamente entre países y entre unidades dentro del mismo país, así en Europa se situaría entre el 1 y el 54%. La información sobre el personal sanitario que transmite la infección a sus pacientes es aún muy limitada, pero parece que el riesgo es muy bajo y que está circunscrito a la práctica de procedimientos invasivos que posibilitan el contacto entre la sangre del médico y la herida abierta de un paciente, ocurridos preferentemente en ginecología y obstetricia, cirugía cardiovascular, cirugía abdominal, traumatología y cirugía de la cavidad oral⁸⁻⁹.

Por otra parte, exposiciones parenterales inaparentes pueden darse en personas que conviven con pacientes infectados por VHC y en personas que ocasionalmente tienen contacto con su sangre por maniobras diversas: tatuajes, piercing, manicuras, pedicuras, etc.¹⁰. También hay casos sin factor de riesgo conocido y en los que existen antecedentes de inyecciones en la infancia con jeringas que no eran de un solo uso¹¹.

En cuanto a la transmisión sexual del VHC es poco frecuente. La prevalencia de infección en parejas estables de individuos homosexuales o heterosexuales infectados es muy baja, aunque es más alta en personas con múltiples parejas¹²⁻¹⁴.

Finalmente, el embarazo no está contraindicado en la mujer infectada por el VHC. La transmisión vertical es poco frecuente, inferior al 6%¹⁵⁻¹⁶. El riesgo es mayor en mujeres con altos niveles de viremia o coinfección VIH¹⁵⁻¹⁹. El tipo de parto (cesárea/vaginal) no parece influir en la transmisión vertical del VHC. No hay datos tampoco que sugieran un incremento del riesgo de transmisión del VHC a través de la lactancia materna^{15-16, 20-21}.

HISTORIA NATURAL

La hepatitis aguda por VHC tiene un período de incubación que oscila entre 2 semanas y 2 meses, y es asintomática en el 85% de los casos. Los niveles de transaminasas frecuentemente aumentan más de 10 veces el valor normal. La detección de ARN-VHC por PCR es el método más sensible para el diagnóstico precoz de la enfermedad y aparece en el suero a las dos semanas de haberse producido el contagio, mientras que los anti-VHC no suelen detectarse en el 40% de los casos hasta las 6-8 semanas. Sólo el 15% de los pacientes desarrollan ictericia o síntomas clínicos que hacen pensar en una hepatitis aguda. Es muy rara la presentación en forma de hepatitis fulminante, aunque se han documentado algunos casos aislados²². En el 15% de los casos, la hepatitis aguda C se resuelve espontáneamente, la ALT se normaliza y el ARN-VHC se negativiza. A los 10 años de seguimiento el 50-80% de estos pacientes pierden los anti-VHC.

El 85% de los pacientes con infección aguda por VHC desarrollan una hepatitis crónica. De éstos, el 25% presentan un cuadro asintomático con transaminasas persistentemente normales y generalmente lesiones histológicas benignas. La mayoría de los pacientes con evidencia bioquímica de hepatitis crónica presentan sólo lesiones necro-inflamatorias leves o moderadas con mínima fibrosis y no sucumbirán a la enfermedad hepática. Sin embargo, aproximadamente el 20% de los pacientes con hepatitis crónica C desarrollarán cirrosis en 10-20 años y pueden fallecer como consecuencia de sus complicaciones si no se realiza un trasplante hepático. Hay varios factores que juegan un papel importante en el desarrollo de cirrosis:

- Edad avanzada en el momento de la infección (> 50 años): estos pacientes tienen una enfermedad más rápidamente progresiva, mientras que la progresión es lenta en pacientes jóvenes.

- Alcoholismo: todos los estudios muestran que el alcohol es un importante cofactor en la progresión de hepatitis crónica a cirrosis.
- Coinfección por el VIH: los pacientes con coinfección VIH-VHC progresan más rápidamente a cirrosis que los infectados únicamente por VHC²³. El estadio y progresión de la fibrosis hepática son mayores en los infectados por el VIH²⁴.
- Coinfección por el virus de la hepatitis B.

La cirrosis secundaria a la infección crónica por el VHC es uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de carcinoma hepatocelular (CHC) en los países occidentales: se estima que el 1-4% de estos pacientes desarrollarán un CHC cada año. Este riesgo apoya la necesidad de realizar periódicamente (cada 6 ó 12 meses) una ecografía abdominal y la determinación de alfafetoproteína plasmática cada 6 meses.

A menudo, el CHC afecta a pacientes con infección por VHC en fases avanzadas de la enfermedad (generalmente cirróticos muy evolucionados), después de varias décadas²⁵. Por ello la edad en el momento del diagnóstico oscila entre los 65 y los 75 años. Sin embargo, datos recientes sugieren que los pacientes con coinfección VIH-VHC pueden desarrollar CHC en un lapso de tiempo inferior al descrito para los VIH negativos²⁶. Es de resaltar, además, que el desarrollo de carcinoma hepatocelular es infrecuente en pacientes con hepatitis crónica C sin cirrosis.

DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR VHC

Como pruebas diagnósticas de screening de hepatitis C se utilizan técnicas de enzimoimmunoanálisis (ELISA), económicas, sencillas y muy sensibles, pero que no distinguen entre infección aguda, crónica o resuelta. Con los ELISA de segunda y tercera generación, el anti-VHC se detecta en una hepatitis aguda dentro de las dos primeras semanas, a partir de la elevación inicial de las transaminasas. Si la infección se resuelve, la reactividad para anti-VHC se debilita, pero el anticuerpo puede ser detectado durante largo tiempo. Si la infección se cronifica, hecho frecuente, suele permanecer detectable de forma continuada²⁷. Las técnicas más recientes, de tercera generación, incorporan antígenos del core y de las regiones NS3/NS4 y NS5, y son, por consiguiente, de mayor sensibilidad. No

obstante, continúan teniendo el inconveniente de su valor predictivo positivo, muy alto en grupos de alto riesgo como los ADVP (90,95%), pero con elevados falsos positivos en grupos con prevalencias de infección bajas. En estos casos, la infección por VHC debe ser confirmada mediante una prueba de inmunoblot (RIBA: *recombinant immunoblot assay*) o mediante la determinación del ARN-VHC en suero.

El RIBA se aplica, por tanto, para confirmar el diagnóstico en casos en que un ELISA sea positivo y el paciente pertenezca a una población de bajo riesgo, ya que identifica anticuerpos frente a antígenos individuales del VHC, por lo que es más específico que el ELISA²⁸. En algunas situaciones especiales (inmunosupresión o GPT persistentemente elevada sin causa que lo justifique, por ejemplo) en que el ELISA es positivo y el RIBA negativo, puede ser recomendable la determinación de ARN-VHC.

El ARN-VHC es un marcador muy sensible para determinar la existencia de viremia y, por tanto, de replicación del VHC. Su identificación es difícil porque la concentración de viriones es muy baja en la mayoría de los casos. Su detección sirve para fines diagnósticos y, sobre todo, terapéuticos: indicación y monitorización del tratamiento. Para la detección, se utiliza la PCR, que puede ser cuantitativa y cualitativa. El método cualitativo es más sensible, pero carece de valores numéricos. Del método cuantitativo existen dos técnicas: 1) la RT-PCR de Roche: *Amplificor HCV Monitor de Roche*, y 2) el *branch-ad DNA* de Bayer: *Bayer Diagnostics, Emeryville, CA*. El primero tiene un límite de detección de 100-1.000 copias/ml y la segunda de 200.000 copias/ml, aunque utilizan un estándar diferente y sus resultados no son comparables entre sí. Por ello, se ha recomendado que el resultado —sea cual fuere la técnica que se utilice— se exprese en Unidades Internacionales (UI).

El algoritmo diagnóstico de la infección por el VHC puede observarse en la figura I. Debe resaltarse también que el *screening* del VHC es muy relevante en algunos grupos (tabla I). Entre las indicaciones del *screening* no suele incluirse a los infectados por el VIH. Sin embargo, la coinfección VIH-VHC es muy frecuente. Por ello, la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas recomienda realizar pruebas diagnósticas rutinarias para el VHC en los pacientes infectados por el VIH²⁹, además de en los grupos en los que habitualmente se recomienda.

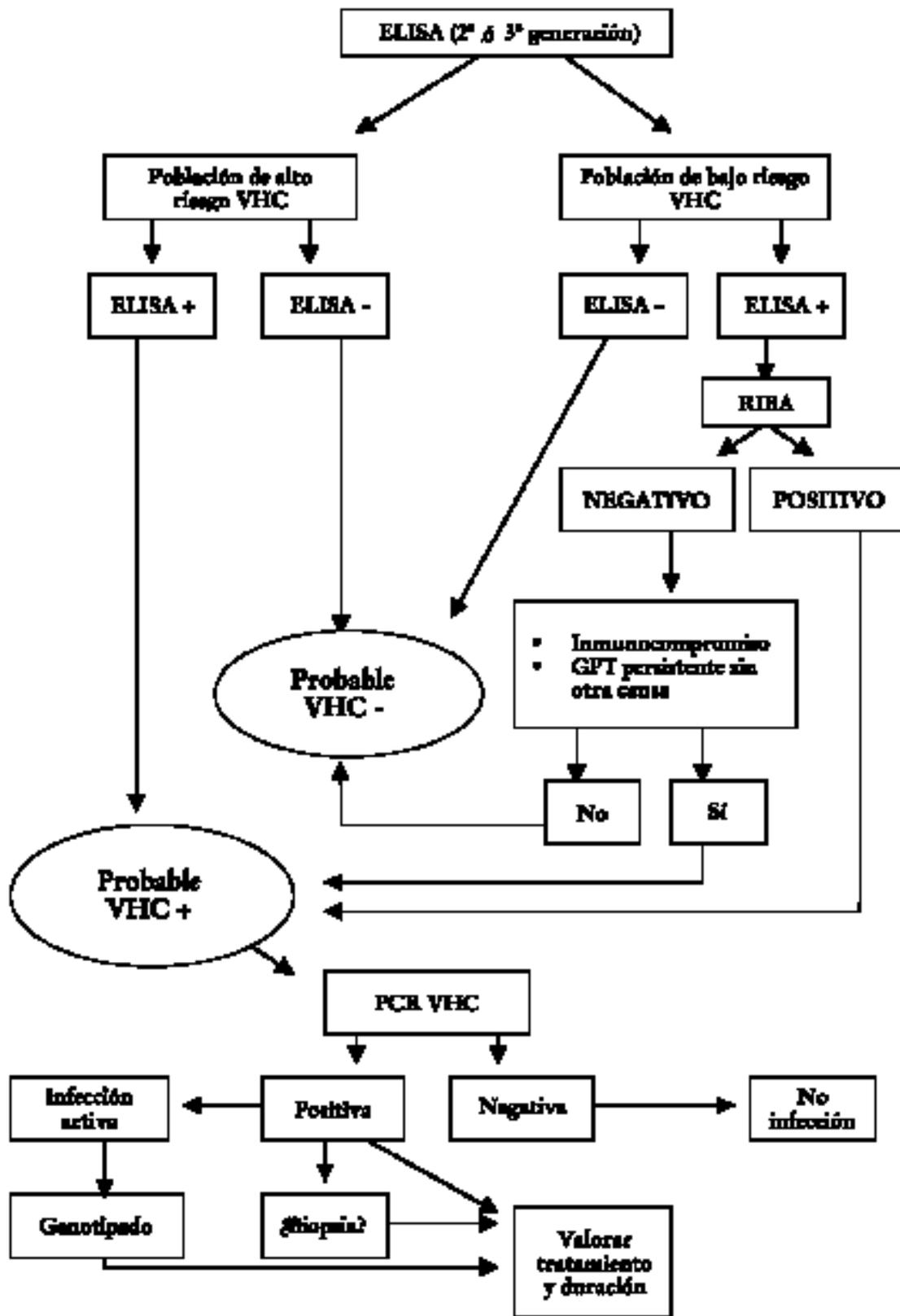


Figura I. Algoritmo diagnóstico de la infección por VHC.

1. Personas que recibieron hemoderivados antes de la introducción del test de ELISA de segunda generación (1991)
2. Hemofílicos
3. Pacientes en hemodiálisis
4. Niños nacidos de madres con hepatitis C
5. Antecedente de uso de drogas por vía parenteral
6. Donantes de órganos o tejidos para trasplantes
7. Infectados por el VIH*

(*): Aunque habitualmente no está indicado, es recomendado por la *US Public Health Service (USPHS) and Infectious Disease Society of America (IDSA)*.

Tabla I. Grupos de pacientes en los que está indicado el *screening* para el VHC.

BIOPSIA HEPÁTICA

La necesidad de realizar biopsia hepática como paso previo a la instauración de tratamiento antiviral en los infectados por el VHC es un tema reiteradamente discutido, pero para el que no existe consenso en la actualidad³⁰⁻³⁴. Los principales argumentos favorables a la realización de la biopsia se basan en que, hasta el momento, el tratamiento antiviral para el VHC se ha apoyado, entre otros parámetros, en la necesidad de un criterio histológico que justificara el tratamiento y también en que el grado de severidad histológica se ha mostrado como un factor predictivo de respuesta terapéutica, habiéndose utilizado para indicar, posponer o incluso rechazar el tratamiento. Sin embargo, muchos de estos argumentos se han mantenido en una época previa a la terapia actualmente recomendada, de mayor eficacia, lo que ha implicado que algunos autores estimen actualmente que es más beneficioso tratar a todos los pacientes sin contraindicaciones y realizar biopsia hepática sólo a aquellos que no alcancen una respuesta sostenida³⁴. Otros argumentos que pueden ser utilizados en contra de la realización sistemática de esta prueba son su carácter invasivo, no exento de posibles complicaciones médicas, y la inseguridad de los resultados obtenidos, mediatizados por la elección de la zona donde se realiza la punción-biopsia e, incluso, por la interpretación del patólogo³³. Los CDC, no obstante, continúan recomendando en los pacientes infectados por el VHC la realización de biopsia³⁵, aunque otros Comités Asesores la consideran sólo recomendable, pero no imprescindible³². En cualquier caso, parece aconsejable obtener en el futuro marcadores no invasivos de actividad de la enfermedad³⁶.

Generalmente, se utiliza la biopsia transcutánea,

que está contraindicada en cuadros de coagulopatía severa, enfermedades hepáticas terminales y en infectados por VHC con transaminasas dentro de la normalidad. Para la evaluación de la biopsia, suelen aplicarse el índice de Knodell o HAI (*histologic activity index*)³⁷ o el METAVIR³⁸, probablemente el más utilizado, que combina el grado de actividad y el grado de fibrosis (tabla II). Los casos con lesiones mínimas pueden no ser tratados, pero el tratamiento está plenamente justificado, si no hay contraindicaciones, en los casos con fibrosis porque indica que la enfermedad tiene un carácter progresivo. Los casos con cirrosis hepática compensada pueden ser tratados con especial vigilancia de las cifras de hematíes, leucocitos y plaquetas. En los pacientes con cirrosis hepática descompensada está contraindicado el tratamiento combinado³².

TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VHC

Aunque la evolución de la hepatitis crónica C puede ser benigna, especialmente tras pocos años de evolución, la aparición a largo plazo de lesiones graves e irreversibles es muy frecuente, por lo que es necesario identificar y tratar a los pacientes susceptibles de tratamiento. El diagnóstico de hepatitis crónica por VHC se basa en la práctica clínica en la asociación de elevación persistente de las transaminasas y presencia de antiVHC. No obstante, antes de decidir un tratamiento antiviral debe determinarse el genotipo del VHC y la carga viral (ARN cuantitativo) para calcular la duración prevista del tratamiento, mientras que la biopsia hepática no es imprescindible, aunque es recomendable efectuarla para valorar el grado de lesión y la extensión de la fibrosis³².

ACTIVIDAD		FIBROSIS	
GRADO DE ACTIVIDAD	CARACTERÍSTICA HISTOLÓGICA	GRADO DE FIBROSIS	CARACTERÍSTICA HISTOLÓGICA
A0	No inflamación, no necrosis	F0	No fibrosis
A1	Mínima actividad	F1	Fibrosis periportal
A2	Actividad moderada	F2	Fibrosis incompleta de septos
A3	Actividad severa	F3	Fibrosis completa de septos
		F4	Cirrosis

Tabla II. Sistema METAVIR para la valoración histológica de la hepatopatía por VHC.

Hasta fechas recientes, el tratamiento comúnmente utilizado consistía en la administración de interferón alfa a la dosis de 3 MU 3 veces por semana durante un año. Puesto que la administración de monoterapia con interferon alfa ha estado lejos de proporcionar resultados satisfactorios, se ha intentado, desde hace años, racionalizar y mejorar el tratamiento de la hepatitis crónica C. Por ello, se han seguido dos estrategias complementarias. Por una parte, se ha tratado de identificar qué tipo de pacientes son los que responden mejor al tratamiento convencional con interferón, al objeto de administrar ese tratamiento a los más susceptibles de resultar beneficiados. Al propio tiempo, se han estudiado, y se continúan investigando, otras alternativas terapéuticas. En la tabla III pueden observarse los principales factores que se han asociado a una mejor respuesta al tratamiento convencional de interferón en monoterapia, citados por Sánchez Tapias³⁹. Debe resaltarse que ninguno de estos factores individualmente es lo suficientemente potente para decidir si un paciente debe o no ser tratado, pero permiten dibujar, en conjunto, un perfil de respuesta que puede ayudar al clínico a tomar sus decisiones.

Hasta hace pocos meses el tratamiento de la hepatitis crónica C se basaba en la monoterapia con interferón alfa. Los resultados de este tratamiento, el único que estuvo disponible durante más de una década, fueron más bien decepcionantes, puesto que no más del 20-25% de los pacientes tratados presentaban una respuesta favorable⁴¹. Diversas modificaciones del tratamiento, tales como incrementar su duración, aumentar las dosis de interferón o combinarlo con otros fármacos no consiguieron mejorar significativamente los resultados⁴². En el caso de los pacientes infectados por el VIH, la monoterapia estándar con interferón alfa proporcionó resultados pobres, aunque variables⁴³, con tasas de respuesta sostenida entre el 0% en

algunos estudios⁴⁴ y el 22% en las series más favorables⁴⁵. La tasa de respuesta fue, además, menor en los paciente más severamente inmunodeprimidos.

En los últimos tiempos la terapéutica de la hepatitis crónica C ha experimentado cambios sustanciales con la introducción del tratamiento combinado con interferón alfa y ribavirina. La ribavirina (1-β-D-ribofuranosil-1H-1,2,4-triazol-e-carboxamida) es un nucleósido sintético, hidrosoluble, con aceptable bio-

1. Demográficos y epidemiológicos
 - Edad joven
 - Sexo femenino
 - Historia de adicción a drogas por vía intravenosa
 - Infección de inicio reciente
2. Bioquímicos y hematológicos
 - Gamma-glutamil transpeptidasa normal
 - Cociente bajo GOT/GPT
 - Ferritina plasmática normal
 - Recuento de plaquetas normal
3. Histopatológicos
 - Ausencia de cirrosis
 - Fibrosis mínima o ausente
4. Viroológicos
 - Viremia baja
 - Infección por genotipo 2 ó 3
 - Presencia de mutaciones en la región NS5A
5. Respuesta precoz al tratamiento
 - Normalización de las transaminasas
 - Negativización del RNA-VHC

(*): Tomado de JM Sánchez Tapias. En: Tratamiento de la hepatitis crónica C. Clínica, Gastroenterología & Hepatología 2000; 1: 7-16.

Tabla III. Factores asociados a una respuesta sostenida al tratamiento convencional con interferón en la hepatitis crónica C*.

disponibilidad oral y con actividad antiviral y probablemente inmunosupresora. Presenta poca toxicidad, aunque suele producir hemólisis, que puede tener serias repercusiones en pacientes cardiopatas, hiperuricemia y puede ser teratogéno. La ribavirina, en monoterapia, disminuye la hipertransaminemia, pero no modifica, o escasamente modifica, los niveles de viremia⁴⁶⁻⁴⁷. Sin embargo, la administración conjunta de interferón alfa-2b, a dosis convencionales, y ribavirina, a dosis de 1.000-1.200 mg diarios, proporciona mejores resultados que la monoterapia con interferón a las mismas dosis⁴⁰, ya que se estima que la tasa de respuesta sostenida con esta asociación es aproximadamente del 40%. Actualmente, la dosificación recomendada de ribavirina es la citada anteriormente (1.000-1.200 mg diarios) repartidos en dos dosis, dependiendo del peso del paciente (menor o no de 75 kg), aunque es posible que dosis inferiores puedan ser igualmente eficaces³³. Las contraindicaciones de uso de interferón o ribavirina se muestran en la tabla IV.

Los grupos en que está indicado el tratamiento de las hepatitis crónicas, cuando cumplen criterios para ello, y el tipo de tratamiento recomendado, puede observarse en la tabla V. Debe resaltarse que es aconsejable el tratamiento en pacientes con elevada persistencia de las transaminasas, viremia VHC positiva y hallazgos de fibrosis y moderada inflamación en la biopsia hepática, que no presenten alcoholismo u otras contraindicaciones del tratamiento. En los pacientes con lesiones hepáticas leves, especialmente si no se detecta fibrosis en la biopsia, la indicación de la terapia es menos clara, ya que el riesgo de progresión a cirrosis, a corto o medio plazo, es escaso.

La duración del tratamiento está determinada por el genotipo viral. Los pacientes con infección por genotipo 1 deben ser tratados durante 12 meses, mientras que los infectados por genotipo 2 ó 3 han de ser tratados durante 6 meses. El tratamiento debe interrumpirse a las 24 semanas si la viremia continúa siendo positiva, ya que las posibilidades de respuesta sostenida si se prolonga el tratamiento a 48 semanas son nulas. Si la viremia es negativa a las 24 semanas y el paciente está infectado por el genotipo 1 se aconseja continuar el tratamiento hasta alcanzar 1 año, aunque pueden ser suficientes 6 meses de tratamiento si la carga viral inicial era inferior a 800.000 UI/ml o a 2.000.000 copias/ml. Se han descrito diferentes tipos de respuesta al tratamiento antiviral: *ausencia de respuesta*, *respuesta parcial* (normalización parcial o completa de transaminasas y/o de ARN-VHC en plasma al final del tratamiento con recaída tras la supresión de éste) y *respuesta sostenida* (normalización de las transaminasas y negativización del ARN-VHC en plasma después de los seis meses posteriores a la finalización del tratamiento). La respuesta sostenida se ha asociado a un claro beneficio clínico (disminución de la morbimortalidad de causa hepática) y beneficio histológico mantenido en el tiempo (regresión de las lesiones hepáticas).

Previamente al inicio del tratamiento debe efectuarse:

- Hemograma con recuento de plaquetas
- Creatinina sérica
- Función tiroidal y anticuerpos antitiroidales

En pacientes de edad avanzada, diabéticos, hipertensos o con antecedentes de cardiopatía, además, es

Contraindicaciones del interferón	Contraindicaciones de la ribavirina
<ul style="list-style-type: none"> • Depresión y enfermedad psiquiátrica grave (actual o pasada) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobinopatías y anemias hemolíticas
<ul style="list-style-type: none"> • Epilepsia o enfermedad grave del SNC 	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia renal grave
<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad cardiaca grave o cardiopatía inestable no controlada 	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia (Hg < 12 g/dl)
<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad tiroidal no controlada 	<ul style="list-style-type: none"> • Embarazo y lactancia
<ul style="list-style-type: none"> • Citopenia acentuada (leucocitos < 1.500; plaquetas < 70.000) 	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiopatía grave
<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidad al interferón 	
<ul style="list-style-type: none"> • Infección VIH con deplección de linfocitos 	

Fuente: Consenso del Consejo Asesor del Departament de Sanitat de la Generalitat de Catalunya sobre el Tratamiento Farmacológico de las Hepatitis Víricas³².

Tabla IV. Contraindicaciones de uso de interferón y ribavirina.

Hepatitis crónica	Tratamiento	Tipo de tratamiento
• No tratada previamente	Sí	IFN+RB
• Recidiva después de IFN	Sí	IFN+RB
• No respondedores a IFN	No	
• Transaminasas normales	No	
• Coinfección por VIH	Sí	IFN+RB
• Cirrosis compensada	Sí	IFN+RB
• Trasplante hepático	Sí	IFN+RB
• Hemodiálisis	Sí	IFN
• Niños	Sí	IFN

Fuente: Consenso del Consejo Asesor del Departament de Sanitat de la Generalitat de Catalunya sobre el Tratamiento Farmacológico de las Hepatitis Víricas³².

Tabla V. Tratamiento antiviral recomendado en la hepatitis crónica por VHC.

aconsejable la evaluación del estado cardiológico. En las mujeres en edad fértil, es preciso hacer un test de embarazo y recomendar medidas anticonceptivas si han de recibir tratamiento con ribavirina. Es importante también asegurar la ausencia de alcoholismo activo y la adicción activa a drogas³². Por otra parte, no hay un límite de edad para efectuar tratamientos antivirales en la hepatitis C, pero es recomendable no tratar a enfermos de más de 65 años de edad, que habitualmente toleran mal el tratamiento. En todo caso, es conveniente analizar el beneficio que puede esperarse de la medicación en relación a la edad del paciente.

Existen factores tras inicio de tratamiento predictores de la respuesta a más largo plazo. En ese sentido, la normalización rápida de las transaminasas (antes de la ocho a la doce semana de tratamiento) y la negativización de la viremia plasmática a la duodécima semana de tratamiento han sido considerados como factores predictores de la respuesta al final del tratamiento y de la respuesta sostenida.

El interferón pegilado (interferón-PEG) es una nueva presentación farmacológica del interferón, obtenida mediante la unión fisicoquímica de una molécula de interferón alfa recombinante a una molécula de polietilenglicol. Ello permite retrasar su aclaramiento, prolongar y mantener su actividad y, consecuentemente, mejorar su eficacia. El interferón-PEG se administra por vía subcutánea y tras su liberación rápida, hay una eliminación lenta, consiguiéndose picos de concentración prolongados, durante al menos 90 horas, con una fase ulterior de eliminación gradual a lo largo de varios días. Ello

permite un efecto terapéutico sostenido con una única inyección semanal. Existen dos interferones alfa pegilados, el derivado del interferón alfa-2a (Pegasys) y el derivado del interferón alfa-2b (Peg Intron), con diferencias en el método de pegilación y, por tanto, también en su metabolismo y biodisponibilidad. No es posible todavía saber si alguno de los dos interferones pegilados presenta mayor eficacia que el otro, ya que los estudios realizados con cada uno de ellos son difícilmente comparables⁴⁸⁻⁴⁹, ni tampoco si alguno ocasiona mayores efectos secundarios. Sí conocemos, en cambio, que la eficacia de la monoterapia con interferón-PEG se aproxima a la de la combinación con interferón convencional más ribavirina. Además, los resultados sugieren que la eficacia del interferón-PEG podría aumentar si se administra en asociación con ribavirina e incluso que puede permitir la utilización de dosis más bajas de ribavirina, lo que permitiría disminuir la toxicidad del tratamiento y reducir su coste⁴⁰. En el año 2000, la FDA aprobó la indicación de Peg Intron en el tratamiento de la hepatitis crónica por VHC y un programa de acceso expandido con Pegasys.

MONITORIZACIÓN DEL TRATAMIENTO

El Consejo Asesor para el tratamiento de las Hepatitis Virales de Catalunya ha aconsejando contemplar la seguridad y la eficacia del tratamiento, elaborando las siguientes recomendaciones de monitorización del tratamiento³²:

Seguridad

El hemograma (recuento de leucocitos, neutrófilos, linfocitos y hemoglobina) y el recuento plaquetar deben determinarse cada semana o cada 15 días durante el primer mes de tratamiento, en función de si el paciente presenta o no riesgo coronario. Posteriormente, los controles deben realizarse cada 2-3 meses durante todo el período de tratamiento y, tras finalizarlo, cada 3 meses.

La función tiroidal (TSH) debe determinarse cada 3 meses durante el tratamiento y, tras finalizarlo, cada 6 meses.

La analítica general, incluyendo GPT, triglicéridos, creatinina, bilirrubina y ácido úrico (en los pacientes que reciben tratamiento combinado por el riesgo de crisis de gota) debe efectuarse cada 3 meses durante y después del tratamiento.

Los enfermos y enfermas en edad reproductiva deben utilizar métodos anticonceptivos durante todo el tiempo de tratamiento y hasta 6 meses después de haberlo finalizado, ante el riesgo de posibles efectos teratogénicos de la ribavirina.

En general se debe reducir la dosis de interferón al 50% ante leucopenia inferior a $1.500/\text{mm}^3$, neutropenia inferior a $750/\text{mm}^3$ y plaquetopenia inferior a $50.000/\text{mm}^3$.

La dosis de ribavirina se debe reducir al 50% ante una hemoglobina inferior a 10 g/dl o una disminución de sus niveles igual o superior a 2 g/dl durante 4 semanas en pacientes con riesgo coronario, así como ante un aumento de la bilirrubina indirecta superior a 5 mg/dl.

El tratamiento (tanto de interferón como de ribavirina) debe suspenderse definitivamente ante una leucopenia inferior a $1.000/\text{mm}^3$, neutropenia inferior a $500/\text{mm}^3$, plaquetopenia inferior a $25.000/\text{mm}^3$, hemoglobina inferior a 8,5 g/dl o bien inferior a 12 g/dl después de haber disminuido la dosis en pacientes con riesgo coronario, elevación de GPT superior a dos veces el valor normal, bilirrubina indirecta superior a 4 mg/dl durante más de 4 semanas y aparición de enfermedad tiroidal.

Eficacia

La respuesta al tratamiento con interferón en monoterapia o a la terapia combinada con interferón más ribavirina se evaluará mediante la determinación del ARN-VHC sérico cualitativo a los 6 meses. El tratamiento deberá suspenderse si el ARN-VHC es todavía positivo en los enfermos en que se pretendía realizar tratamiento durante 12 meses.

Se considerará que ha habido respuesta al tratamiento cuando la GPT sea normal y el ARN-VHC

sérico sea negativo justo antes de finalizar el tratamiento. Se considerará que hay *respuesta sostenida* cuando la GPT sea normal y el ARN-VHC sea negativo a los 6 meses de finalizar el tratamiento. Como seguimiento, parece recomendable y costo-efectivo realizar anualmente una determinación de GPT y, en caso de que ésta aumente, determinar el ARN-VHC sérico cualitativo. No existe unanimidad en el tiempo en que debería realizarse este seguimiento clínico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Houghton M. En: Fields Virology. Fields BN, Knippe DM, Howlwy PM, eds. Lippincot-Raven 1996: 1035-58.
2. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ. The risk of transfusion-transmitted viral infections. N Engl J Med 1996; 334: 1685-90.
3. Thomas D, Vlahov D, Solomon L, Cohn S, Taylor E, Garfein R et al. Correlates of hepatitis C virus infections among drug users. Medicine (Baltimore) 1995; 74: 212-20.
4. Stubbe L, Soriano V, Antunes F. Hepatitis C in the EuroSIDA cohort of European HIV-infected patients: prevalence and prognostic value (abstract 22261). 12 th World AIDS Conference. Geneve, July 1998.
5. Kiyosawa K, Sodeyama J, Tanaka E, Nakano Y, Furuta S, Nishioka K et al. Hepatitis C in hospital employees with needlestick injuries. Ann Intern Med 1991: 367-69.
6. Mitsui T, Iwano K, Masuko K, Yamazaki C, Okamoto H, Tsuda F. Hepatitis C virus infection in medical personnel after needlestick accident. Hepatology 1992; 16: 1109-14.
7. Serra C, Torres M, Campins M. Riesgo de infección por el virus de la hepatitis C en personal sanitario: evidencias, actitudes y probabilidades de prevención postexposición. Med Clin (Bar) 1997; 108: 629-35.
8. Bruguera M, Campins M, Esteban R, Gatell JM, Martínez M, Navas JG et al. Com actuar quan un metge és portador del virus de la immunodeficiència humana o dels virus de l'hepatitis B o C. Quaderns de la bona praxi 1997; núm 7.
9. Esteban JL, Gómez J, Martell M, Cabot B, Quer J, Camps J et al. Transmission of hepatitis C virus by a cardiac surgeon. N Engl J Med 1996; 334: 555-60.

10. Beauty treatments and risk of parenterally transmitted hepatitis. Results from the hepatitis surveillance system in Italy. *Scand J Infect Dis* 1995; 27: 441-44.
11. Chen TZ, Wu JC, Yen FS, Sheng WY, Hwang SJ, Huo TI et al. Injections with non disposables needles as an important route for transmission of acute community-acquired hepatitis C virus infection in Taiwan. *J Med Virol* 1995; 46: 247-51.
12. Thomas DL, Zenilman JM, Alter HJ, Shih JW, Galai N, Carella AV et al. Sexual transmission of hepatitis C virus among patients attending sexually transmitted diseases clinics in Baltimore. An analysis of 309 sex partnerships. *J Infect Dis* 1995; 171: 768-75.
13. Daikos GL, Lai S, Fischl MA. Hepatitis C virus infection in a sexually active inner city population. The potencial for heterosexual transmission. *Infection* 1994; 22: 72-6.
14. Wu J-C, Lin H-C, Jeng F-S, Ma G-Y, Lee S-D, Sheng W-Y. Prevalence, infectivity, and risk factor analysis of hepatitis C virus infection in prostitutes. *J Med Virol* 1993; 39: 312-17.
15. Zanetti AR, Tanzi E, Paccagnini S, Principi N, Pizzolo G, Caccamo ML et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Lancet* 1995; 345: 289-90.
16. Zanetti AR, Tanzi E, Romano L, Zuin G, Minola E, Vecchi L et al. A prospective study on mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Inter-virology*, 1998; 41: in press.
17. Ohto H, Terazawa S, Sasaki N, Hino K, Ishiwata C, Kako M et al. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. *N Engl J Med* 1994; 330: 744-50.
18. Thomas SL, Newell ML, Peckham CS, Ades AE, Hall AJ. A review of hepatic C virus (HCV) vertical transmission: risks of transmission to infants born to mothers with and without HCV viraemia or human immunodeficiency virus infection. *Int J Epidemiol* 1998; 27: 108-17.
19. Thomas DL, Villano SA, Riester KA, Hershov R, Mofenson LM, Landesman SH et al. Perinatal transmission of hepatitis C virus from human immunodeficiency virus type1-infected mothers. *J Infect Dis* 1998; 177: 1480-8.
20. Ruiz-Extremera A, Giménez-Sánchez F, Pérez-Ruiz M, Torres C, Ros R, Salmerón J. Can breast-milk contribute to perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV)? *J Hepatol* 1995; 23 (suppl 1): 191.
21. Zimmermann R, Perucchini D, Fauchere JC, Joller-Jemelka H, Geyer M, Huch R et al. Hepatitis C virus in breast milk. *Lancet* 1995; 345: 928.
22. Wright TL. Etiology of fulminant hepatic failure. Is another virus involved? *Gastroenterology* 1993; 104: 640-3.
23. Sánchez-Quijano A, Andreu J, Gavilán F, Luque F, Abad MA, Soto B et al. Influence of HIV-1 on the natural course of chronic parenterally acquired hepatitis C. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14: 949-53.
24. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A et al. Liver fibrosis progression in HIV and hepatitis C virus coinfectd patients. *Hepatology* 1999; 30: 1054-8.
25. Kiyosawa E, Sodeyama T, Tanaka E, Gibo Y, Yoshizawa K, Nakano Y et al. Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: Analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology* 1990; 12: 671-5.
26. García-Samaniego J, Rodríguez M, Berenguer J, Rodríguez-Rosado R, Carbo J, Asensi V et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2001; 1: 179-83.
27. De Medina M, Schiff ER. Hepatitis C: diagnostic assays. *Semin Liver Dis* 1995; 15: 33-40.
28. Lok AS, Gunaratnam NT. Diagnosis of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26 (suppl 1): 48S-56S.
29. US Public Health Service (USPHS) and Infectious Disease Society of America (IDSA). 1999 USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *MMWR* 1999; 48 (RR-10): 61-66.
30. Nacional Institutes of Helath: Consensus Development Conference Panel Statement: Management of Hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26: 2S-10S.
31. Foster GR, Thomas HC. Therapeutic options for HCV-management of the infected individual. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000; 14 (2): 255-64.

32. El tractament antiviral de l'hepatitis C. Consens del Consell Assessor sobre el Tractament Farmacològic de les Hepatitis Víriques. Barcelona: Departament de Sanitat i Seguretat Social, 2000.
33. Quereda C, González-García J. Infección por el virus de la Hepatitis C y su problemática en personas infectadas por el VIH. En: Infección por VIH 2000. J. González-García, S. Moreno y R. Rubio eds. Ed. Doyma. Madrid, 2001.
34. Bennett WG, Wong JB, Koff RS, Ishida H, Beck JR, Pauker SG. What is the optimal pre-treatment evaluation of chronic hepatitis C?. *Hepatology* 1996; 24: 384A.
35. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for prevention and control of hepatitis C (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *MMWR* 1998; 47 (RR-19): 1-39.
36. Poynard MD, Ratziu V, Benmanov Y, Di Martino V, Bedossa P, Opolon P. Fibrosis in patients with chronic hepatitis C: Detection and significance. *Semin Liv Dis* 2000; 20: 1-16.
37. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1: 431-5.
38. The French METAVIR Cooperative Study Group. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1994; 20: 15-20.
39. Simmonds P. Variability of hepatitis C virus genome. En: *Hepatitis C virus*. Reesink HW editor. Basilea: Karger, 1994.
40. Sánchez Tapias JM. Tratamiento de la hepatitis crónica C. *Clínica, Gastroenterología & Hepatología* 2000; 1: 7-16.
41. Lindsay KL. Therapy of hepatitis C: An overview. *Hepatology* 1997; 26 (Suppl 1): 71S-77S.
42. Younossi ZM, Perrillo R. The roles of amantadine, rimantadine, ursodeoxycholic acid, and NSAID, alone or in combination, in the treatment of chronic hepatitis C. *Semin Liver Dis* 1999; 19 (Suppl 1): 95-102.
43. Dieterich DT, Purow JM, Rajapaksa R. Activity of combination therapy with interferon alfa-2b plus ribavirin in chronic hepatitis C patients co-infected with HIV. *Semin Liver Dis* 1999; 19 (Suppl 1): 87-94.
44. Pol S, Trinh T, Thiers V, et al. Chronic hepatitis of drug users: Influence of HIV infection. *Hepatology* 1995; 32: 340 A (Abstract).
45. Soriano V, García-Samaniego J, Bravo R, González J, Castro A, Castilla J, et al. Interferon alfa for the treatment of chronic hepatitis C patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 585-91.
46. DiBisceglie AM, Conjeevaram HS, Fried MW, Sallie R, Park Y, Yurdayin C et al. Ribavirin as a therapy for chronic hepatitis C: a randomized double blind placebo controlled trial. *Ann Intern Med* 1995; 123: 897-903.
47. Dusheiko G, Main J, Thomas H, Reichard O, Lee C, Dhillon A et al. Ribavirin treatment for patients with chronic hepatitis C: results a placebo-controlled study. *Hepatology* 1996; 25: 591-598.
48. Trepo C, Lindsay K, Niederau C. Pegylated interferon alfa-2b (Peg Intron) monotherapy is superior to interferon alfa-2b (Intron A) for the treatment of chronic hepatitis C. Abstract GS2/07. 35th Annual Meeting of the Europea Association for the Study of Liver Disease (EASL). Rotterdam, 2000.
49. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenck J, Heathcole EJ, Lai MY, Gane G et al. Peginterferon alfa-2^a in patients with chronic hepatitis C. *N Eng J Med* 2000; 343: 1666-72.

CORRESPONDENCIA

Dr. Andrés Marco
Centre Penitenciari d'Homes
Entenza 155. Barcelona 08019.
23074amm@comb.es