

# Hepatitis C

## TERAPÉUTICA

HISTORIA NATURAL *pág. 49* TRANSMISIÓN *pág. 55* MANIFESTACIONES EXTRAEHÉPATICAS *pág. 64*

MARÍA BUTI  
Hospital General Universitario  
Vall d'Hebron. Barcelona.  
Universidad Autónoma.  
Barcelona.

### Puntos clave

El tratamiento recomendado para la hepatitis crónica C es la asociación de interferón alfa y ribavirina. La eficacia global del tratamiento, definida como respuesta virológica sostenida, es del 41%.

La duración del tratamiento depende fundamentalmente del genotipo. El tratamiento debe realizarse durante 48 semanas en pacientes con genotipo 1 y durante 24 semanas con genotipo 2 o 3.

Los pacientes con infección por genotipo 1 responden al tratamiento en el 29% de los casos, mientras que esto sucede en el 65% de pacientes con genotipo 2 o 3. La carga viral, el sexo, la edad del paciente y el grado de lesión histológica juegan un papel menos importante influenciando la respuesta.

La determinación del RNA-VHC a las 24 semanas del tratamiento combinado es aconsejable, ya que permite suspender el tratamiento en los pacientes con genotipo 1 que persisten con RNA-VHC positivo.

## Tratamiento de la hepatitis crónica C. Factores relacionados con la respuesta

La hepatitis C es la causa más frecuente de hepatitis crónica en nuestro medio. Se calcula que aproximadamente 5 millones de personas están infectadas en la Unión Europea<sup>1</sup>. De ellas aproximadamente un 70% presentan una hepatitis crónica, y entre un 15 y un 20% una cirrosis hepática<sup>2,3</sup>. Actualmente el tratamiento de la hepatitis crónica C está indicado en aquellos pacientes que presentan transaminasas elevadas, positividad de los anticuerpos anti-VHC y del RNA del VHC en el suero y lesiones de hepatitis crónica en la biopsia hepática (tabla 1). Son, por tanto, los pacientes que tienen más riesgo de desarrollar una enfermedad hepática progresiva y evolucionar a una cirrosis hepática<sup>2,3</sup>.

### Tratamiento inicial de la hepatitis crónica C

El tratamiento actual de la hepatitis crónica C es la combinación de interferón y ribavirina. La pauta recomendada es la de interferón 3 millones de unidades, tres veces por semana, administrado por vía subcutánea, asociado a ribavirina de 1.000 a 1.200 mg/día por vía oral, dependiendo del peso corporal (para los sujetos < 75 kg se recomienda 1.000 m/día y 1.200 para los de > 75 kg)<sup>2,4,5</sup>. La duración del tratamiento depende de una serie de factores predictivos de respuesta que son fundamentalmente el genotipo viral y, en menor importancia, la carga viral<sup>2</sup> (figura 1). En pacientes *naïve* (previamente no tratados), el tratamiento combinado durante 6 meses consigue una respuesta sostenida del 33% y durante 1 año del 41%, frente al 6-12% observado con la monoterapia con interferón durante 6-12 meses<sup>4-6</sup>.

### ¿Cómo definir la respuesta al tratamiento?

La respuesta al tratamiento se define atendiendo a criterios bioquímicos (normalización de las transaminasas), criterios virológicos (negativización del RNA-VHC) y criterios histológicos (mejoría en el índice de actividad inflamatoria hepática). La respuesta más utilizada es la virológica y debe medirse al final del tratamiento y posteriormente a los 6 meses de acabarlo, lo que se conoce como respuesta virológica sostenida. Se sabe que la respuesta virológica sostenida que presentan los pacientes es duradera y como mínimo se prolonga durante más de 10 años<sup>2,3</sup>.

### Factores predictivos de respuesta

La respuesta al tratamiento combinado es distinta según el genotipo del VHC y el nivel de viremia<sup>2-7</sup>. Los pacientes con genotipo 1 presentan una respuesta del 29% utilizando interferón y ribavirina durante 1 año, mientras que en los pacientes con infección por genotipo 2 o 3, la respuesta al tratamiento com-

**Tabla 1.** Indicaciones de tratamiento de hepatitis crónica C

Hepatitis crónica C compensada

Elevación persistente de transaminasas

RNA-VHC positivo en suero

Biopsia hepática

Actividad necroinflamatoria moderada-severa

Fibrosis

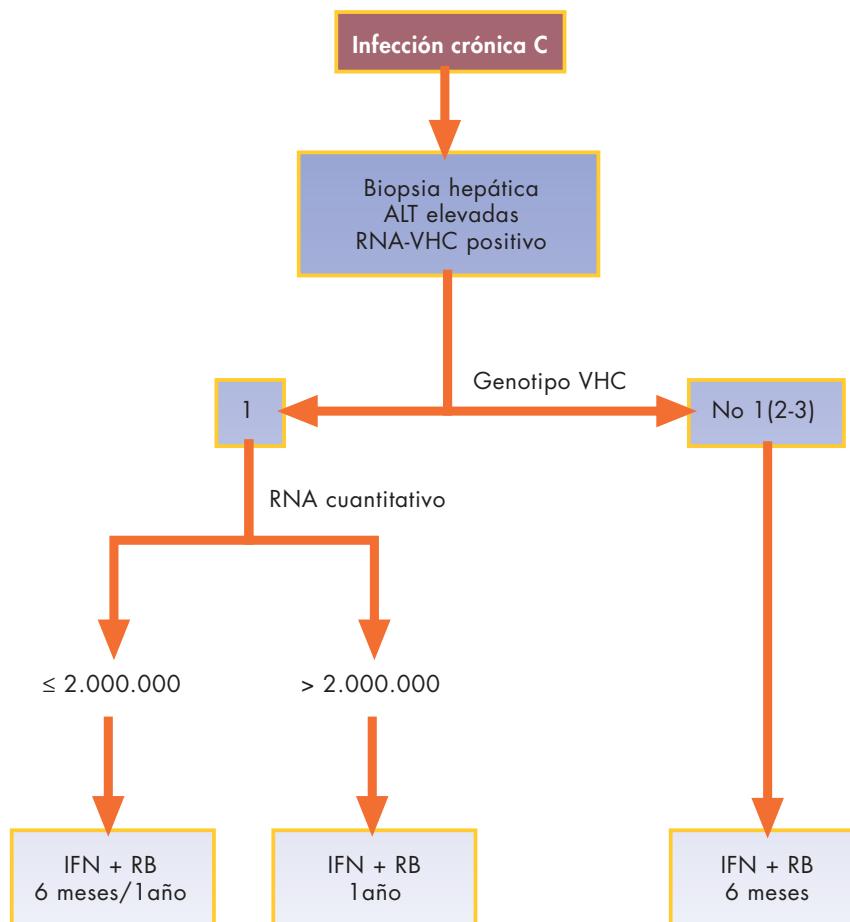


Figura 1. Tratamiento Hepatitis crónica VHC positivo

binado durante 6 o 12 meses es la misma, del 65%. Por este motivo se recomienda que los pacientes con genotipo 1 sean tratados durante 12 meses, mientras que en los pacientes infectados por genotipo 2 o 3 el tratamiento combinado durante 6 meses es suficiente, ya que ofrece los mismos resultados que durante un año (tabla 2).

Otro factor que predice la respuesta al tratamiento es la carga viral. La cuantificación del RNA se realiza mediante técnicas de PCR cuantitativas, la mayoría de ellas comerciales. El problema principal de estas técnicas es que los resultados no son comparables debido a que poseen umbrales distintos de detección de RNA y miden la carga viral en unidades diferentes, por lo que es difícil utilizarlas para establecer recomendaciones prácticas. En los pacientes con bajos niveles de viremia, la administración de in-

terferón y ribavirina durante 6 meses ofrece la misma eficacia que durante 1 año y, por tanto, en estos pacientes se aconseja el tratamiento combinado durante 6 meses. En los pacientes con altos niveles de viremia (más de 2 millones de copias genómicas/ml), el tratamiento combinado durante 1 año ofrece unas tasas de respuesta más elevadas que durante 6 meses (48 frente a 28%), por ello, estos casos se beneficiarían de tratamiento durante 1 año<sup>4,5</sup>. En nuestro medio, el genotipo 1 es el más frecuente, el 70% de los pacientes tratados están infectados por este genotipo. Además, más del 80% de los pacientes con genotipo 1 tiene altas cargas virales. El sexo, la duración de la infección, el grado de fibrosis hepática y el peso del paciente también son factores relacionados con la respuesta, aunque en menor grado. Las mujeres, los pacientes con infecciones más recientes, menor

## Lectura rápida

El tratamiento de la hepatitis crónica C está indicado en aquellos pacientes con valores de transaminasas persistentemente elevadas, presencia de RNA-VHC en el suero y lesiones de hepatitis crónica en la biopsia hepática.

El tratamiento actual de los pacientes con hepatitis crónica C es la combinación de interferón y ribavirina. El interferón se administra por vía subcutánea, a dosis de 3 millones de unidades tres veces por semana y la ribavirina por vía oral dependiendo del peso corporal (1.000 mg para sujetos < 75 kg y 1.200 mg para sujetos de ≥ 75 kg).

Antes de iniciar el tratamiento es recomendable la determinación del genotipo del VHC y la carga viral (RNA-VHC cuantitativo) para determinar la duración del tratamiento.

En los pacientes infectados por genotipo 1, el tratamiento debe realizarse durante 48 semanas, mientras que en los infectados por genotipo 2 o 3 el tratamiento combinado debe administrarse durante 24 semanas.

A los 6 meses de tratamiento, los pacientes que continúen con RNA-VHC positivo son considerados no respondedores y debe suspenderse el tratamiento.

Tabla 2. Tratamiento de hepatitis crónica C en pacientes no tratados previamente

	RNA-VHC > 2.10 <sup>6</sup> copias/ml	RNA-VHC < 2.10 <sup>6</sup> copias/ml
<b>Genotipo 2 y 3</b>	IFN + Ribavirina/6 meses	IFN + Ribavirina/6 meses.
<b>Genotipo 1</b>	IFN + Ribavirina/12 meses	IFN + Ribavirina/6 meses

## Lectura rápida



Durante el tratamiento y en los 6 meses posteriores deben practicarse medidas anticonceptivas, tanto en varones como en mujeres, ya que la ribavirina es teratógena.

Los factores más importantes relacionados con la respuesta son el genotipo viral y la carga viral. Los pacientes infectados por el genotipo 1 son los que presentan una peor respuesta al tratamiento.

Las mujeres jóvenes, con infección de corta duración, infectadas por el genotipo 2 o 3, baja carga viral, y lesiones hepáticas con escasa fibrosis presentan una mejor respuesta al tratamiento.

El principal efecto adverso de la ribavirina es la aparición de una anemia hemolítica, dependiente de la dosis. Durante el tratamiento deben realizarse controles de hemograma y ajustar la dosis de ribavirina según los valores de hemoglobina.

No existe ninguna alternativa terapéutica recomendada para los pacientes que no responden al tratamiento combinado.



**Tabla 3. Guía para modificar la dosis de Interferón Alfa-2b (IFN) y Rivavirina (RB) durante el tratamiento**

	Reducción dosis	Discontinuación permanente del tratamiento
	IFN 1,5 MU. RB 600 mg día	IFN Alfa-2b + RB
<b>Hemoglobina</b>	< 10 g/dl (RB)	< 8,5 g/dl
<b>Leucocitos</b>	< 1,5 × 10 <sup>9</sup> /l (IFN)	< 1,0 × 10 <sup>9</sup> /l
<b>Neutrófilos</b>	< 0,75 × 10 <sup>9</sup> /l (IFN)	< 0,5 × 10 <sup>9</sup> /l
<b>Plaquetas</b>	< 50 × 10 <sup>9</sup> /l (IFN)	< 25 × 10 <sup>9</sup> /l
<b>Bilirrubina-directa</b>	–	2,5 × encima del valor normal
<b>Bilirrubina-indirecta</b>	> 5 mg/dl (RB)	> 4 mg/dl (durante > 4 semanas)

grado de fibrosis en la biopsia y menor peso, presentan una mejor respuesta al tratamiento<sup>7</sup>. En general, la mayoría de los pacientes que consiguen una respuesta sostenida al tratamiento combinado normalizan las transaminasas y negativizan el RNA-VHC durante los 6 primeros meses de tratamiento, por lo que se recomienda discontinuar el tratamiento a las 24 semanas en aquellos pacientes que persistan con RNA-VHC positivo. La respuesta virológica sostenida se mantiene durante un largo período de tiempo superior a 10 años –como se comprueba en los estudios de seguimiento prolongado–, y probablemente la persistencia de la respuesta virológica e histológica supone la curación de la enfermedad<sup>8-10</sup>.

la médula ósea (leucopenia y plaquetopenia) y problemas neuropsiquiátricos (depresión, irritabilidad). Alrededor de un 10% de los pacientes precisan una reducción en la dosis de interferón como consecuencia de los efectos adversos y en el 5% aproximadamente es necesario interrumpir el tratamiento. Otros efectos desfavorables muy poco frecuentes son las alteraciones tiroídale, hipo o hipertiroidismo, lesiones cutáneas como el liquen plano, crisis convulsivas, la retinopatía y la fibrosis pulmonar<sup>11</sup>. Los efectos adversos de la ribavirina son el desarrollo de una anemia hemolítica, la genotoxicidad (por lo que se recomienda utilizar medidas contraceptivas tanto en varones como en mujeres), y otros efectos menores, menos frecuentes como el prurito, el exantema cutáneo y la tos<sup>2</sup>.

## Monitorización y efectos adversos del tratamiento

Antes de empezar el tratamiento debe realizarse una analítica completa que incluya autoanticuerpos, anticuerpos frente al virus de la inmunodeficiencia humana, TSH y la prueba del embarazo. Durante el tratamiento se recomienda repetir las determinaciones de TSH cada 3-6 meses, ya que el interferón puede desencadenar alteraciones tiroídale. Además de los controles de función hepática, se deben realizar hemogramas a las 2-4 semanas del inicio de tratamiento, y después cada 6 semanas<sup>2,3</sup>. Las modificaciones del tratamiento en relación con los valores de hemograma están expuestas en la tabla 3.

Los efectos adversos del tratamiento son los característicos del interferón. Algunos son muy frecuentes y aparecen al inicio del tratamiento como la fiebre, la fatiga, el cansancio, la astenia, la irritabilidad, los cambios de carácter, el insomnio, la caída del cabello, etc. Más raramente y durante el tratamiento pueden detectarse datos analíticos de supresión de

## Pacientes no respondedores al interferón

No existe ninguna alternativa terapéutica eficaz<sup>2</sup>. Se ha ensayado el retratamiento con interferón y ribavirina consiguiéndose una respuesta virológica entre el 15 y el 20% de los pacientes tratados durante un año.

## Pacientes con recidiva tras monoterapia con interferón

En los pacientes con recidiva tras tratamiento con interferón, el tratamiento combinado ofrece unos resultados excelentes. El tratamiento combinado durante 6 meses en los pacientes con respuesta transitoria proporciona una respuesta sostenida del 50% y su prolongación hasta un año incrementa la respuesta hasta el 72%<sup>12</sup>.

## Futuro

El interferón pegilado consiste en la adición de una molécula de polietilenglicol (PEG) al interferón. Se caracteriza por tener una vida media más larga y una farmacocinética más favorable, lo que permite su administración una vez por semana. La respuesta virológica obtenida con PEG-interferón duplica la observada con los interferones estándar. Así pues, era lógico combinarlo con ribavirina, y la asociación de interferón pegilado alfa y ribavirina proporciona una respuesta virológica sostenida superior a la combinación de interferón y ribavirina<sup>13</sup>, por lo que en un futuro inmediato se convertirá en el tratamiento de elección de la hepatitis crónica C.

## Bibliografía



- Importante    ●● Muy importante
- Metaanálisis
- Ensayo clínico controlado
- Epidemiología

1. ● Anonymous. Global Surveillance and Control of Hepatitis C. Report of a WHO Consultation. *J Viral Hepatitis* 1999; 6: 35-47.
2. ●● Anonymous. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. *J Hepatol* 1999; 30: 956-961.
3. Anonymous. National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel Statement. Management of Hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26 (Supl 1): 28-108.
4. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK et al. Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339: 1485-1492.
5. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G et al. Randomised trial of interferon alpha-2b plus ribavirin for 48 weeks or 24 weeks versus interferon alpha-2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998; 352: 1426-1432.
6. Reichard O, Norkrans G, Fryden A, Bracconier JH, Sonnerborg A, Weiland O. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of interferon alpha-2b with and without ribavirin for chronic hepatitis C. The Swedish Study Group. *Lancet* 1998; 351: 1660-1664.
7. Poynard T, McHutchison J, Goodman Z, Ling M-H, Albrecht J. Is an à la carte combination interferon alpha-2b plus ribavirin regimen possible for the first line treatment in patients with chronic hepatitis C? *Hepatology* 2000; 31: 211-218.
8. Lau DT, Kleiner DE, Ghany MG, Park Y, Scmid P, Hoofnagle JH. 10-year follow-up after interferon alpha therapy for chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998; 28: 1121-1127.
9. Marcellin P, Boyer N, Gervais A, Martinot M, Pouteau M, Castelnau C et al. Long-term histologic improvement and loss of detectable intrahepatitic HCV RNA in patients with chronic hepatitis C and sustained response to interferon-alpha therapy. *Ann Intern Med* 1997; 127: 875-881.
10. Reichard O, Glaumann H, Frydén A, Norkrans G, Wejstål, Weiland O. Long-term follow-up of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to alpha-interferon. *J Hepatol* 1999; 30: 783-787.
11. Renault PF, Hoofnagle JH. Side effects of alpha-interferon. *Seminars in liver disease* 1989; 9: 273-277.
12. Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V et al. Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339: 1493-1499. Of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998; 352: 1426-1432.
13. Manni M, McHutchison JC, Gorgon S et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared to interferon alfa-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C: 24 week treatment analysis of a multicenter multinational phase III randomised controlled trial. *Hepatology* 2000; 32: 297A.

## Bibliografía recomendada

Anonymous. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. *J Hepatol* 1999; 30: 956-961.

Documento que recoge las recomendaciones de la conferencia de consenso europea sobre las indicaciones y pautas de tratamiento de los pacientes con hepatitis crónica C.

McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK et al. Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339: 1485-1492.

Estudio aleatorio que demuestra que la combinación de IFN más ribavirina es superior a la administración de IFN en monoterapia en el tratamiento de la hepatitis crónica C

Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G et al. Randomised trial of interferon alpha-2b plus ribavirin for 48 weeks or 24 weeks versus interferon alpha-2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998; 352: 1426-1432.

Estudios realizados en Estados Unidos y Europa que evaluaron el tratamiento combinado con interferón y ribavirina y compararon los resultados frente a la monoterapia con interferón. Ambos estudios incluyen un gran número de pacientes y sirvieron para el registro del tratamiento combinado de la hepatitis crónica C.

Poynard T, McHutchison J, Goodman Z, Ling M-H, Albrecht J. Is an à la carte combination interferon alpha-2b plus ribavirin regimen possible for the first line treatment in patients with chronic hepatitis C? *Hepatology* 2000; 31: 211-218.

Estudio que analiza los distintos factores predictivos de respuesta, y recomienda estrategias individualizadas según la presencia o ausencia de estos factores.