

un paciente con hepatitis crónica C

La hepatitis crónica es el final común de distintas enfermedades hepáticas que se caracterizan, en primer lugar, por un curso clínico indolente con elevación persistente de las transaminasas, por definición, superior a los 6 meses y, en segundo lugar, por un cuadro histológico caracterizado por la coexistencia de grados variables de necrosis hepatocelular, infiltrado inflamatorio y fibrosis. Entre las múltiples posibilidades etiológicas de la hepatitis crónica, sin duda las infecciones crónicas por los virus hepatotrópicos constituyen la inmensa mayoría de éstas.

En la actualidad, la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) constituye, sin lugar a dudas, la causa más frecuente de hepatitis crónica en nuestro medio. Una vez producida la infección, ésta evoluciona hacia la cronicidad en más del 75% de los casos y ocasiona una hepatopatía crónica.

**J. Crespo García, B. Castro Senosaín
y M. Rivero Tirado**

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.

Historia natural y manifestaciones clínicas

La infección aguda por el virus de la hepatitis C tiene una prevalencia de anticuerpos frente al mismo que oscila entre el 0,1 y el 3% en función de la edad de la población examinada (fig. 1).

Puede desencadenar diferentes tipos de enfermedad en el ser humano: hepatitis aguda icterica clásica, hepatitis anictérica o infección aguda subclínica autolimitada; no es probable que la infección aguda por el virus de la hepatitis C (VHC) se asocie al desarrollo de una insuficiencia hepática aguda grave. La infección aguda subclínica es la forma de presentación más frecuente. Una vez producida la infección aguda, ésta tiende a cronificarse en la mayor parte de los pacientes, de tal forma que sólo se logra el aclaramiento de la infección viral entre el 20 y el 25% de los casos. La infección crónica se asocia a una lesión histológica en prácticamente todos los casos, si bien el grado de esta lesión es variable, desde una hepatitis crónica de mínima actividad y sin fibrosis hasta una cirrosis hepática (fig. 2).

Además de inducir una lesión hepática crónica en cerca del 80% de los pacientes infectados, el VHC es capaz de inducir diversas manifestaciones extrahepáticas, siendo las mejor documentadas la crioglobulinemia mixta de tipo II, algunos casos de glomerulonefritis membranoproliferativa y la práctica totalidad de los casos de porfiria cutánea tarda no hereditaria.

La hepatitis crónica C es asintomática en la mayoría de los pacientes; tan sólo en los estadios finales de la enfermedad, cuando se ha desarrollado una cirrosis hepática o un hepatocarcinoma, se pueden observar las manifestaciones típicas de estos dos procesos. No obstante, en las fases iniciales son relativamente frecuentes la presencia de astenia y un discreto dolor en el hipocondrio derecho. En un pequeño número de pacientes, los síntomas iniciales dependen de la existencia de las manifestaciones extrahepáticas antes mencionadas.

Desde el punto de vista de la semiología, ésta es particularmente pobre, siendo la exploración física habitualmente negativa. Debemos prestar especial atención a los denominados estigmas cutáneos indicativos de hepatopatía crónica que aparecen en los estadios finales de la infección por el VHC. Asimismo, y en estadio ci-

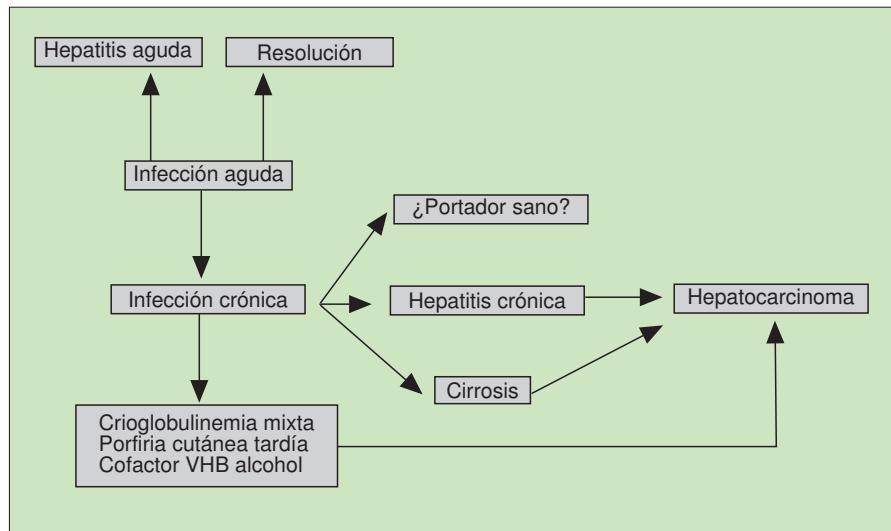


Fig. 1. Historia natural de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC).

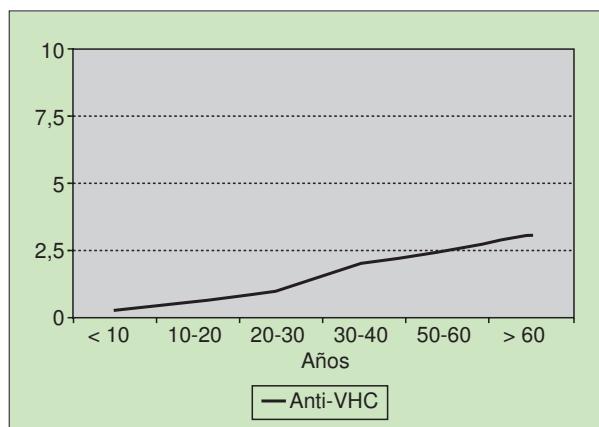


Fig. 2. Prevalencia de anticuerpos frente al virus de la hepatitis C en función de la edad de la población sujeta a estudio. VHB: virus de la hepatitis B.

rrótico, pueden aparecer datos indicativos de hipertensión portal como la esplenomegalia. En los episodios de reactivación de la enfermedad, pueden aparecer ictericia y coluria. Por último, y dado que la infección por el VHC es capaz de producir algunas manifestaciones sistémicas como la crioglobulinemia mixta esencial o asociarse a otros procesos como la porfiria cutánea tardía, debe prestarse atención a algunos cambios cutáneos como la presencia de una púrpura palpable, hipertricosis, etc.

Diagnóstico

Dada la pobreza sintomática de la hepatitis crónica C, la mayor parte de los diagnósticos se producen de forma casual al detectar una alteración de las pruebas de la función hepática en determinaciones analíticas sistemáticas. El establecimiento del diagnóstico de la infección por el VHC debe seguir estos pasos (tabla 1):

– Evaluación inicial de toda alteración de las pruebas de la función hepática. En todo paciente que presente una alteración de las pruebas de la función hepática de más de 6 meses de evolución, se debe proceder a un estudio etiológico inicial que debe incluir: perfil de ingreso completo, hemograma, velocidad de sedimentación globular (VSG), actividad de protrombina, ferritina, índice de saturación de la transferrina, anticuerpos antinucleares, anticuerpos frente al músculo liso, anticuerpos antimitocondriales, HBsAg y anti-VHC (ELISA

TABLA 1
Etapas evolutivas que se deben seguir para el diagnóstico adecuado de una infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC)

- Evaluación inicial de una elevación persistente de las transamiasas
Perfil de ingreso completo
Hemograma, velocidad de sedimentación globular y actividad de protrombina
Estudio básico del metabolismo del hierro: ferritina e índice de saturación de la transferrina
Detección de anticuerpos antinucleares, frente al músculo liso y antimitocondriales
Marcadores virales: HBsAg y anti-VHC (ELISA de tercera generación)
Ecografía abdominal
- Confirmación del diagnóstico y análisis virológico
Demostración de la presencia de viremia: RT-PCR
Tan sólo en los pacientes potencialmente candidatos al tratamiento antivírico
Determinación de la carga viral: RT-PCR cuantitativa
Estudio del genotipo viral
- Investigar/descartar la presencia de manifestaciones extrahepáticas secundarias a la infección por el VHC
- Valoración del daño histológico: biopsia hepática

de tercera generación). En todos los casos con hipertransaminasemia crónica se debe efectuar también una exploración de imagen, siendo de elección la práctica de una ecografía abdominal. Dada la elevada sensibilidad y especificidad de la actual determinación de anticuerpos frente al VHC, la positividad de éstos constituye un marcador seguro de infección por el VHC, si bien la confirmación mediante una prueba de amplificación genómica (RT-PCR) es una práctica habitual.

– Una vez que hemos constatado la existencia de anticuerpos frente al VHC y descartado la existencia de otras posibles etiologías de la hepatopatía, debemos conocer la situación virológica mediante la determinación de la carga viral y el genotipo. Estas dos determinaciones sólo se deben efectuar en los pacientes subsidiarios de tratamiento posterior.

– Por último, y dado que la infección por el VHC es oligosintomática, la única forma de conocer el estadio evolutivo de la hepatitis crónica C es la práctica de una biopsia hepática, que nos informará acerca de la actividad necroinflamatoria y el grado de fibrosis. Este último parámetro es el que informa de manera más precisa acerca del pronóstico de la enfermedad.

A pesar de la elevada prevalencia de esta enfermedad, en la actualidad no está recomendado el cribado universal de la población, reservándose exclusivamente para las siguientes poblaciones de riesgo: *a)* personas que fueron transfundidas antes de 1991; *b)* hemofílicos; *c)* pacientes en hemodiálisis o previamente sometidos a hemodiálisis; *d)* hijos de madres anti-VHC positivo; *e)* consumidores actuales o previos de drogas por vía parenteral, y *f)* donantes de órganos o tejidos. Este cribado se efectúa con un ELISA de tercera generación (tabla 2).

Tratamiento

El tratamiento de la hepatitis crónica C debe abordar dos tipos de medidas: de carácter general, encaminadas a disminuir el grado de ansiedad y a mejorar la calidad de vida del paciente, y de carácter específico, cuyo objetivo es la curación de la enfermedad.

Normas generales de tratamiento y medidas profilácticas que se deben adoptar en los pacientes con una hepatitis crónica por el virus de la hepatitis C

Uno de los aspectos en los que el médico de familia puede incidir de forma más favorable en la atención de los sujetos con una hepatopatía relacionada con el VHC es proporcionando una adecuada orientación. Por este motivo, una información precisa y concisa acerca de múltiples actividades cotidianas puede reportar un claro beneficio a sus pacientes.

TABLA 2

Personas en las que está indicado, en la actualidad, el cribado sistemático de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC)

1. Toda persona sometida a una transfusión de hemoderivados antes de 1991
2. Pacientes hemofílicos
3. Sujetos en hemodiálisis o previamente sometidos a hemodiálisis crónica
4. Hijos de madre anti-VHC positivo
5. Consumidores actuales o previos de drogas por vía parenteral
6. Donantes de órganos y tejidos

Dieta

– La dieta del paciente con una hepatitis crónica por el VHC debe ser normal; la restricción de las grasas o las dietas hiperproteicas no han demostrado eficacia alguna, motivo por el que no se deben recomendar. No es razonable restringir la ingestión de sal salvo en períodos muy avanzados de la enfermedad, cuando ya se ha establecido una hipertensión portal.

– Los suplementos dietéticos y vitamínicos sólo son aconsejables cuando se haya demostrado la existencia de un déficit específico.

Alcohol

No se ha documentado que el consumo moderado de alcohol (< 30 g de etanol puro al día en varones y menos de 20 g en mujeres) sea perjudicial en estos pacientes. Sin embargo, dado que la ingesta real de alcohol es muy difícil de documentar y que en nuestro medio el consumo de alcohol es muy elevado, es probable que aconsejar el abandono de toda ingestión etílica sea una actitud correcta por parte del médico encargado de la atención de estos pacientes.

Actividad laboral

La actividad laboral de estos enfermos puede y debe ser normal, evitando las bajas prolongadas; tan sólo durante los infrecuentes períodos de astenia intensa y al inicio del tratamiento con interferón, puede estar indicada la baja laboral (en principio, no superior a 2 o 3 semanas).

Actividad física

– El reposo en cama no es imprescindible; se puede llevar una vida normal y realizar una actividad física sin limitaciones, salvo las que condicione la propia astenia que pueden padecer los pacientes con una hepatitis crónica por el VHC.

– La práctica deportiva no se asocia con un agravamiento de la enfermedad.

Medicación concomitante

- No están indicados los denominados «protectores hepáticos», de nula eficacia, y mucho menos por vía intramuscular, ya que únicamente producirán molestias y potenciales complicaciones a nuestro paciente.
- Respecto a otro tipo de fármacos, los pacientes con una hepatitis crónica por el VHC pueden tomar todo tipo de medicación si la precisan, con algunas observaciones: *a)* en general, los anticonceptivos orales están contraindicados; *b)* se debe evitar el uso de antiinflamatorios no esteroides (AINE); en caso de ser imprescindible, los nuevos inhibidores de la COX-2 están aconsejados, y *c)* pueden utilizarse todos los antibióticos.

Medidas de prevención

- La infección por el VHC se transmite, fundamentalmente, por vía parenteral, aunque también se debe informar del riesgo de transmisión por vía sexual (mínimo pero bien documentado) y por vía vertical.
- Estos sujetos deben disponer de útiles de aseo personal para su uso exclusivo.
- La transmisión por vía vertical es infrecuente, pero está bien documentada; se debe informar de este riesgo para que la pareja decida asumir o no dicho riesgo. En el caso de parejas no estables, debe recomendarse la utilización de anticoncepción por técnicas de barrera.
- El odontólogo debe conocer la existencia de una infección por el VHC antes de cualquier procedimiento. Es deseable realizar antes de una manipulación odontológica una analítica con un tiempo de protrombina y un recuento de plaquetas.

Fertilidad y embarazo

- En algunos pacientes con una hepatopatía crónica de origen vírico existe una discreta disminución de la fertilidad; la prevalencia de la esterilidad es similar a la de la población general.
- El embarazo no está contraindicado salvo que el paciente esté sometido a tratamiento con fármacos antivíricos. En el caso de que el tratamiento incluya ribavirina, se debe evitar el embarazo tanto en pleno tratamiento como 6 meses después de finalizado éste por el alto riesgo de teratogenicidad existente.
- En la actualidad no existe evidencia de transmisión del VHC mediante la lactancia materna, por lo que ésta no se debe desaconsejar excepto en el caso de mastitis puerperales, por el riesgo de transmisión a través de las heridas que se producen en el pezón.

Riesgo quirúrgico

El riesgo quirúrgico se correlaciona de forma positiva con el grado de deterioro de la función hepática; en fases iniciales de la enfermedad, el riesgo es prácticamente superponible al de la población general. Si el paciente ha desarrollado una cirrosis hepática, el riesgo se

debe evaluar de forma individualizada por parte del hepatólogo, cirujano y anestesista.

Hepatitis aguda

Es imprescindible informar y actuar de forma rápida en los pacientes con sospecha de una hepatitis aguda por el VHC. Dado que la hepatitis aguda por el VHC se cronifica con una elevada frecuencia, y que se ha demostrado que el tratamiento temprano con fármacos antivíricos disminuye la tasa de cronificación, debe remitirse a un centro especializado de forma preferente a cualquier paciente en el que sospechemos una hepatitis aguda por el VHC.

Tratamiento «específico» de la hepatitis crónica por el virus de la hepatitis C

El VHC constituye la causa más frecuente de hepatitis crónica en nuestro medio. Además, el VHC puede actuar como cofactor en otras enfermedades hepáticas como las secundarias a la ingestión excesiva de alcohol, la porfiria cutánea tarda o la hepatitis crónica por el virus de la hepatitis B (VHB).

La necesidad de un tratamiento adecuado de la hepatitis crónica por el VHC (HC-C) viene determinada por las siguientes razones: *a)* la regresión espontánea de la enfermedad es excepcional; *b)* la mortalidad relacionada con enfermedades hepáticas es mayor en los pacientes con HC-C que en la población general; *c)* la HC-C es una lesión evolutiva, que determina en un elevado porcentaje de casos la aparición de cirrosis hepática, y *d)* la elevada frecuencia de desarrollo de hepatocarcinoma en las infecciones de larga evolución. Los principales objetivos del tratamiento de estos pacientes con HC-C son: *a)* disminución de la morbimortalidad atribuible al VHC; *b)* mejoría de la sintomatología clínica en el caso de que ésta existiera; *c)* evitar la progresión de las formas leves hacia cuadros histológicos más agresivos; *d)* eliminar el único reservorio conocido del VHC para evitar su propagación, y *e)* en último término, evitar la transformación maligna de los hepatocitos infectados.

El tratamiento de los pacientes con una HC-C debe efectuarlo un especialista con experiencia en el tratamiento de estos pacientes, motivo por el que todos los pacientes diagnosticados de una infección por el VHC deben ser evaluados, al menos en una ocasión, por un especialista. El médico de familia o generalista debe conocer las principales características e indicaciones de este tratamiento, pero no es el objeto del presente artículo ofrecer una descripción exhaustiva del mismo; si el lector desea una explicación más detallada, puede consultar alguna de las referencias bibliográficas que figuran al final del artículo.

Evaluación pretratamiento

Antes de iniciar el tratamiento con antivíricos en los pacientes con una HC-C, es preciso realizar un estudio sistemático para conocer la situación general del paciente y descartar otras causas potenciales de hepatopatía crónica, así como posibles contraindicaciones. Por estas razones, en estos pacientes se debe efectuar, antes de indicar el tratamiento, el siguiente proceso diagnóstico: historia clínica detallada prestando especial atención a la existencia actual o previa de toxicomanías (incluyendo el alcohol), exploración física completa, hemograma, VSG, actividad de protrombina, perfil de ingreso, proteinograma, anticuerpos circulantes (incluyendo anticuerpos antinucleares, frente la músculo liso, antimitochondriales y antimicrosómicas), ferritina, sideremia e índice de saturación de la transferrina, cribado de infección por el virus de la hepatitis B y el virus de la inmunodeficiencia humana, hormonas tiroideas y ecografía abdominal. En el caso de pacientes hipertensos o diabéticos, es recomendable el estudio del fondo de ojo. Obviamente, debemos confirmar la infección por el VHC mediante la determinación de la viremia del VHC por un método de alta sensibilidad como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR-VHC).

Utilidad de la biopsia hepática

La biopsia hepática constituye una de las herramientas más útiles para sentar el diagnóstico exacto y el pronóstico de los pacientes con una HC-C. Es frecuente que el paciente diagnosticado de una HC-C demande información a su médico de cabecera acerca de la conveniencia o no de practicarla. Éste debe saber que dicha prueba no es imprescindible para el diagnóstico de la enfermedad ni debe constituir un requisito *sine qua non* para el inicio del tratamiento en estos pacientes; sin embargo, la biopsia hepática es una exploración de un elevado rendimiento y proporciona algunos datos imprescindibles para conocer el pronóstico de la enfermedad y las posibilidades de éxito del tratamiento, por lo que debemos recomendar su realización en prácticamente todos los casos.

Indicaciones del tratamiento

En principio, son susceptibles de ser tratados todos los pacientes con una hepatitis crónica por VHC que presenten unas transaminasas superiores a 1,5 veces el valor basal y que se sitúen en la franja de edad comprendida entre los 18 y los 65 años, siempre y cuando no presenten ninguna contraindicación absoluta para el inicio del tratamiento. En ciertos grupos de pacientes, el tratamiento se debe individualizar (tabla 3).

Contraindicaciones absolutas y relativas

Se consideran contraindicaciones absolutas para el inicio de este tratamiento las siguientes: *a)* embarazo o

TABLA 3
Pacientes en los que el tratamiento con interferón más ribavirina se debe individualizar

1. Infección por el VHC en la infancia
2. Hepatitis crónica C en sujetos con una edad superior a 60 años o bien con una esperanza de vida inferior a 10-15 años
3. Infección por el VHC con lesión histológica mínima o sin lesión histológica (este último supuesto es excepcional)
4. Hepatitis crónica C con transaminasas normales
5. Ausencia de respuesta al tratamiento previo con interferón
6. Ausencia de respuesta al tratamiento previo con interferón más ribavirina
7. Cirrosis relacionada con el VHC en estadio A de Child
8. Coinfección por los virus de la hepatitis B y C
9. Hepatitis crónica por el VHC en sujetos coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana
10. Infección crónica por el VHC asociada a manifestaciones extrahepáticas
11. Infección crónica por el VHC asociada a manifestaciones autoinmunes
12. Recidiva de la infección y de la enfermedad en el injerto hepático

planteamiento de embarazo durante el tratamiento o 6 meses después de finalizado el mismo; *b)* neutropenia o trombocitopenia grave; *c)* cardiopatías graves; *d)* anemia hemolítica con independencia de su grado; *e)* grave enfermedad psiquiátrica actual o reciente (psicosis o depresión), incluyendo el intento de suicidio en cualquier momento; *f)* cirrosis hepática descompensada (Child B o C); *g)* insuficiencia renal (creatinina > 2 mg%), y *h)* toxicomanía activa. Se consideran contraindicaciones relativas la diabetes mal controlada, las enfermedades autoinmunes, la hipertensión arterial mal controlada y la edad avanzada (tabla 4).

TABLA 4
Contraindicaciones absolutas y relativas del tratamiento combinado con interferón alfa y ribavirina

Absolutas

Embarazo o planes de embarazo durante el tratamiento o 6 meses después de finalizado el mismo
Neutropenia y/o trombopenia graves
Cardiopatía grave independientemente de su etiología
Anemia hemolítica, independientemente de su grado
Enfermedad psiquiátrica grave, actual o reciente
Cirrosis hepática en estadios B o C de la clasificación de Child
Insuficiencia renal moderada o grave
Toxicomanía, de cualquier tipo, activa

Relativas

Diabetes mellitus mal controlada
Hipertensión arterial mal controlada
Enfermedad autoinmune crónica
Edad avanzada

Régimen terapéutico

El tratamiento óptimo de los pacientes no sometidos a ningún tipo de tratamiento antivírico con anterioridad se basa en la combinación de interferón alfa y ribavirina. La dosis habitual es de 3 MU de interferón alfa tres veces a la semana y de 800 a 1.200 mg de ribavirina (en función del peso) de forma diaria. La duración del tratamiento debe oscilar entre los 6 y los 12 meses, en función de dos características virológicas: el genotipo y la carga viral. De esta forma, en los pacientes con un perfil favorable a la respuesta (genotipo diferente del 1 y baja carga viral), el tratamiento durará 6 meses, y en los pacientes con un perfil de respuesta bajo (alta carga viral y genotipo 1) el tratamiento se debe prolongar durante 12 meses. En cualquier caso, si la respuesta no se ha producido a los 6 meses, se debe suspender el tratamiento. Además del perfil virológico, existen múltiples factores predictivos de respuesta al tratamiento, algunos de los cuales se recogen en la tabla 5.

Evaluaciones durante el tratamiento

Durante toda la duración del tratamiento el sujeto debe ser examinado con frecuencia para evaluar la aparición de efectos secundarios, la sintomatología que presenta, su calidad de vida y las variables virológicas. En general, el esquema de seguimiento debe seguir estas pautas:

- Visita a los 15 días de iniciado el tratamiento: exploración física, investigación de potenciales efectos secundarios, determinación del perfil de ingreso y hemograma.
- Posteriormente se debe efectuar una visita cada dos meses en las que se determinen los mismos parámetros indicados con anterioridad.
- A los 6 meses de iniciado el tratamiento, además de las exploraciones efectuadas en el resto de los controles, debemos descartar la existencia de trastornos de la función tiroidea (T4 libre y TSH), el desarrollo de fenómenos de autoinmunidad (anticuerpos antinucleares); además, y en función del perfil virológico y de la presencia o no de respuesta, continuaremos o no con el tratamiento. Por este motivo, debemos solicitar una determinación de la carga viral.

Como es lógico, este esquema se debe individualizar en muchos pacientes y, particularmente, en aquellos que han presentado efectos secundarios moderados o graves.

Definición y tipo de respuesta (fig. 3)

Respuesta completa mantenida: transaminasas normales y carga viral negativa 6 meses después de finalizado el tratamiento. Respuesta completa con recidiva: transaminasas normales y viremia negativa inmediatamente después de finalizado el tratamiento, con posterior ele-

TABLA 5
Factores predictivos de respuesta al tratamiento combinado (listado no exhaustivo)

1. Edad inferior a 60 años
2. Sexo femenino
3. Ausencia de sobrepeso
4. Infección de corta duración
5. Hepatitis crónica por el virus de la hepatitis C en usuarios de drogas por vía parenteral
6. Depósitos normales de hierro (ferritina normal)
7. Grado de fibrosis bajo o moderado
8. Baja carga viral
9. Genotipo diferente del I

vación de las transaminasas y/o positivización de la viremia en cualquier momento. Ausencia de respuesta: viremia positiva durante y una vez finalizado el tratamiento.

Resultados esperados

En los pacientes sometidos a este tratamiento, cabe esperar una respuesta que oscila entre el 30 y el 65%, dependiendo del tiempo de duración del tratamiento, el genotipo y la carga viral. Brevemente, podemos concluir que en los pacientes con un genotipo diferente del 1 (en general, con baja carga viral) la tasa de respuesta completa es del 60 al 70%, mientras que en los pacientes con un genotipo 1 (en general, con elevada carga viral) esta tasa de respuesta mantenida se sitúa en torno al 30%.

Efectos secundarios

Los efectos secundarios son frecuentes, y ocasionalmente graves, durante el tratamiento combinado de interferón y ribavirina; en la mayor parte de los casos, son secundarios al tratamiento con interferón. En cerca del 25% de los casos es necesario proceder a un reajuste de las dosis en función de estos efectos secundarios, y en cerca del 5 al 10% de los pacientes el tratamiento se ha de suspender por este motivo. La toxicidad de la ribavirina es baja, siendo excelente su tolerancia, motivo por el que la suspensión del tratamiento por toxicidad es rara. Entre los efectos secundarios, el más significativo es la inducción de una anemia hemolítica discreta; otros efectos secundarios son los trastornos gastrointestinales leves y la hiperuricemia. En la tabla 6 se presenta una lista no exhaustiva de los efectos secundarios más frecuentes.

Suspensión del tratamiento

La suspensión temporal o definitiva del tratamiento se debe realizar en las siguientes circunstancias:

1. Viremia positiva a los 6 meses de iniciado el tratamiento, ya que las posibilidades de respuesta a partir de este momento son mínimas.

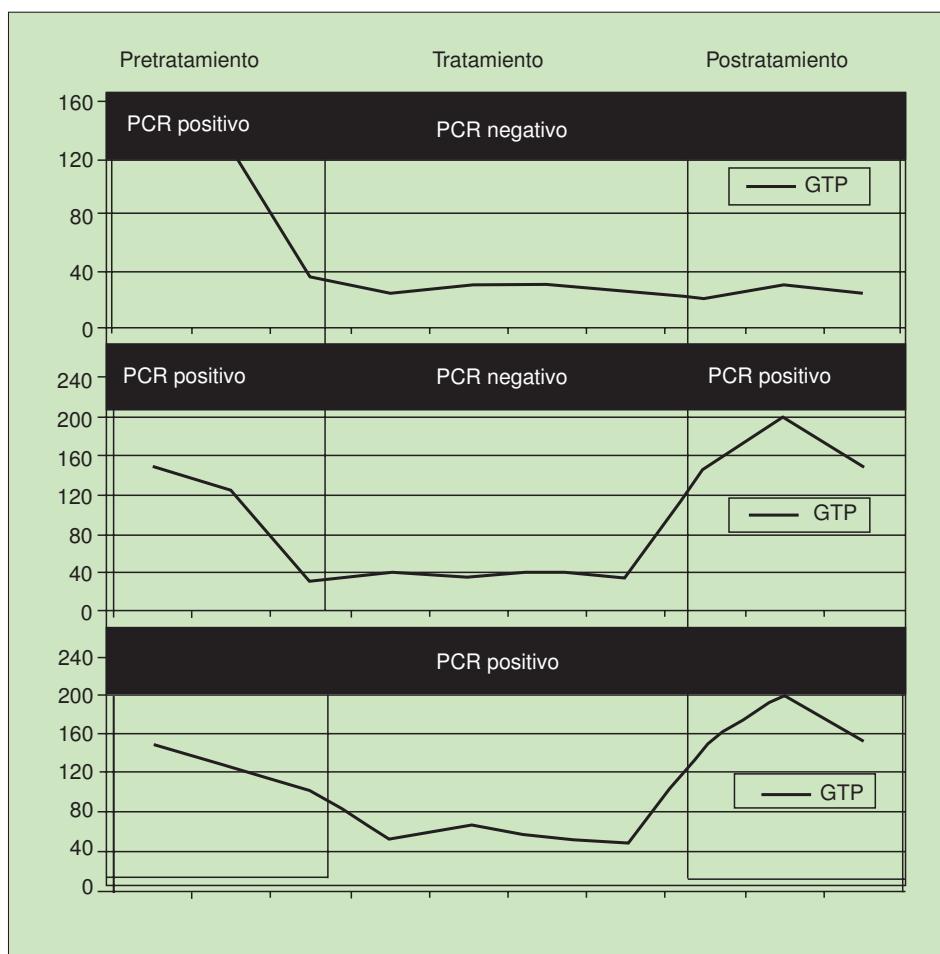


Fig. 3. Tipos de respuesta observada tras el tratamiento combinado de interferón alfa y ribavirina. La gráfica superior corresponde a un patrón típico de respuesta mantenida. En la gráfica situada en el centro se observa el perfil de un sujeto con una adecuada respuesta durante el tratamiento, pero que presenta recidiva una vez suspendido el mismo. En la parte inferior se observa el patrón de un paciente con ausencia de respuesta al tratamiento antivírico. PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

2. Aparición de efectos adversos graves inducidos por el interferón y, con menos frecuencia, por la ribavirina. A modo de ejemplo podemos citar el desarrollo de un síndrome depresivo grave, la disminución de la cifra de plaquetas por debajo de 50.000, la disminución de la hemoglobina por debajo de 8 g/l o la neutropenia grave (menos de 500 granulocitos), la aparición de una insuficiencia cardíaca, etc.

3. El embarazo.

4. La presencia de manifestaciones autoinmunes no controlables con tratamiento concomitante.

5. Ante toda sospecha de efecto adverso mayor se debe avisar de forma urgente al médico encargado de su tratamiento y, si existe en su comunidad, comunicar el efecto secundario al servicio de farmacovigilancia correspondiente.

Control de los pacientes una vez finalizado el tratamiento

Tras la finalización del tratamiento debemos definir de forma adecuada qué tipo de respuesta a éste ha presentado el paciente: *a)* respuesta completa mantenida;

b) respuesta con recaída y *c)* ausencia de respuesta. La propia definición de respuesta mantenida exige un período mínimo de seguimiento de 6 meses; una vez superado éste, en los pacientes con respuesta mantenida se puede proceder al alta, si bien es frecuente someterles a un control analítico durante uno o dos años para cerciorarse de la ausencia de recidivas. En el resto de los pacientes, el seguimiento se debe efectuar durante toda su vida; en general, los que presentan respuesta y recaída serán sometidos a un nuevo régimen terapéutico, y aquellos con ausencia de respuesta se tratan con diferentes fármacos en diversos ensayos terapéuticos.

Otras posibilidades de tratamiento

Estas modalidades de tratamiento no constituyen la práctica clínica habitual, motivo por el que deben desarrollarse en el contexto de un ensayo clínico. Entre éstas destacan: *a)* cambios en la dosificación del interferón; *b)* asociación de interferón y ribavirina a otros fármacos; *c)* terapia génica; *d)* nuevas modalidades de interferón como el IFN pegilado; *e)* trasplante hepático,

TABLA 6

Reacciones adversas que se describen con más frecuencia en los pacientes con hepatitis crónica C sometidos a tratamiento con interferón y ribavirina

Efectos secundarios que pueden aparecer durante el tratamiento con interferón alfa:
1. Reacciones adversas de presentación temprana.
Síndrome pseudogripal*, anorexia*, diarrea, dificultad para la concentración*, falta de atención*, dolor lumbar, náuseas e insomnio*
2. Efectos secundarios de presentación habitualmente tardía:
– Generales: astenia*, mialgias, febrícula, cefalea, dolor lumbar, pérdida de peso*, insomnio nocturno*, somnolencia diurna*, prurito*, disminución de la libido, alopecia*, alteraciones visuales, trastornos auditivos, hiperlipemia
– Hematológicos: depresión medular*
– Infecciones: urinarias, sepsis, abscesos, peritonitis
– Fenómenos autoinmunes: hiper o hipotiroidismo*, hepatitis autoinmune, otros
3. Efectos secundarios neuropsiquiátricos (se pueden producir en cualquier momento del tratamiento): dificultad para la concentración*, alteración del sueño*, alteraciones de la personalidad*, acentuación de síntomas psiquiátricos previos, síndrome depresivo*, síndrome confusional, crisis comicial, intento de autólisis
Efectos secundarios que pueden aparecer durante el tratamiento con ribavirina:
1. Anemia hemolítica*
2. Insuficiencia cardíaca
3. Insuficiencia renal
4. Dolor abdominal de intensidad leve/moderada
5. Congestión nasal, tos y, rara vez, disnea
6. Prurito y exantemas cutáneos
7. Teratogenicidad con pérdida fetal o anomalías graves del feto

*Efectos secundarios más frecuentes.

Las reacciones adversas que motivan la suspensión con mayor frecuencia son el síndrome depresivo, la aplasia medular, la anemia grave, las infecciones y manifestaciones autoinmunes.

y *e*) otras. En un futuro cercano, es probable que el tratamiento indicado sea la combinación de una nueva fórmula de interferón (IFN pegilado) asociada a la ribavirina; los escasos resultados actuales son muy prometedores, con una esperanza de respuesta mantenida cercana al 60%.

Bibliografía recomendada

- Branch AD, Seeff LB. Hepatitis C: state of the art at the millennium (part 1). *Semi Liv Dis* 2000; 20: 1-126.
- Branch AD, Seeff LB. Hepatitis C: state of the art at the millennium (part 2). *Semi Liv Dis* 2000; 20: 127-226.
- Brown JL. Efficacy of combined interferon and ribavirin for treatment of hepatitis C. *Lancet* 1998; 351: 78-79.
- Crespo J, Pons Romero F. Tratamiento de la hepatitis crónica. En: Espugues JV, Piqué JM, Ponce J, eds. *Terapéutica farmacológica de las enfermedades de aparato digestivo*. Pamplona: EUNSA Ediciones Universidad de Navarra, 1996.
- EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. *J Hepatology* 1999; 30: 956-961.
- Pathogenesis, natural history, treatment and prevention on hepatitis C (NIH Conference 31-3-1999). *Ann Intern Med* 2000; 132: 296-305.
- Reichard O, Norkrans G, Fryden A, Braconier 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: 83-87.
- Salmerón J. Ribavirina: un nuevo fármaco en el tratamiento de la hepatitis crónica C. *Gastroenterol Hepatol* 1997; 20: 363-369.
- Sánchez-Hernández E, Pons-Romero F. *Medidas generales en la hepatitis crónica*. En: Bruguera M, Miñó Fugarolas G, Pons-Romero, F, Moreno-Otero R, eds. Madrid: Nilo Industria Gráfica S.A., 1997.
- Sánchez Tapias JM. Hepatitis vírica. En: Rodés J, Chantar C, eds. *Actualidades en gastroenterología y hepatología*. Barcelona: JR Prous Editores S.A., 1992; 11: 1-163.
- Sánchez Tapias JM. Hepatopatía crónica por virus de la hepatitis C. En: Bruguera M, Miñó Fugarolas G, Pons-Romero F, Moreno-Otero R, eds. *Tratamiento de las enfermedades hepáticas*. Madrid: Nilo Industria Gráfica S.A., 1997.