

Hepatitis C: es hora de actuar

Muchos años antes de conocerse el agente causante de la hepatitis C, la entonces denominada hepatitis no A no B era ya bien conocida, destacando su relación con las transfusiones sanguíneas y su tendencia evolutiva a la cronicidad. Fue en el año 1989 cuando se consiguió clonar el agente causante de la hepatitis C y, desde entonces, los importantes avances conseguidos en el conocimiento de esta entidad hacen necesaria una actualización.

La característica más importante del genoma del virus de la hepatitis C (VHC) es su heterogeneidad de secuencia. Existen mutaciones de secuencia de nucleótidos que alteran la secuencia de aminoácidos proporcionando una mayor capacidad de replicación o la posibilidad de ignorar la respuesta inmunológica del huésped. Hasta la fecha se han aislado 6 genotipos diferentes del virus que difieren entre sí en un 30-40% de sus secuencias genéticas. A su vez, los genotipos se dividen en subtipos, que difieren genéticamente en un 20-30%. Estos genotipos tienen una distribución mundial diferente. Los genotipos 1, 2 y 3 están ampliamente distribuidos por todo el mundo, el genotipo 4 parece ser un tipo panafricano (el principal genotipo en Egipto y Zaire), el genotipo 5 es el principal en Sudáfrica y el genotipo 6 y sus variantes se han encontrado principalmente en Asia. Esta gran variabilidad genética tiene también implicaciones importantes desde el punto de vista clínico y terapéutico, ya que condiciona de forma evidente la obtención de una vacuna adecuada que consiga prevenir la infección y, además, el tipo de genotipo es uno de los factores que más influyen en la respuesta terapéutica.

A lo largo de esta última década, la hepatitis C se ha convertido en una de las infecciones crónicas de mayor prevalencia en el mundo. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), existen en el mundo 170 millones de infectados por el VHC, de los cuales en EE.UU. se encuentran 2,7 millones de personas y en Europa 13 millones, siendo España, junto con Italia y Francia, uno de los países que presentan mayor número de infectados. En nuestro país, se estima que hay entre 300.000 y 800.000 personas infectadas. Un 20-40% de los pacientes infectados progresará a cirrosis descompensada y hepatocarcinoma después de unos años de infección oligo o asintomática. En el momento actual, la enfermedad hepática terminal secundaria a la infección por el VHC constituye la primera causa de trasplante hepático en España, situándose la cirrosis hepática entre las primeras causas de mortalidad prematura. La hepatitis C causará mortalidad y morbilidad significativas en las dos próximas décadas, cuando una parte importante

de los actuales portadores progresen a enfermedad crónica terminal. A pesar de estas cifras, existe un alto grado de incertidumbre sobre cuál es el impacto real de la infección por el VHC sobre la salud de los portadores. Se precisan algunas intervenciones que nos sirvan para aclarar esta cuestión. En este sentido, se hace necesaria la realización de estudios transversales amplios para conocer la prevalencia real de la infección por el VHC en la población general, así como un registro de casos nuevos de enfermedad hepática terminal atribuibles al VHC.

El virus de la hepatitis C se transmite fundamentalmente por vía parenteral. El origen postransfusional de la infección, desde la introducción de los nuevos métodos diagnósticos, ha disminuido de forma drástica, presentando un riesgo actual del 0,01-0,001% por unidad transfundida. Recientemente, la introducción de la determinación del ARN viral en los bancos de sangre evita prácticamente el riesgo de infección por esta vía. La adicción a drogas por vía parenteral (ADVP) constituye la primera causa de infección en adultos jóvenes. Las tasas de infección por el VHC en este grupo poblacional son 4 veces mayores que las de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), aunque se observa una disminución del número de casos, probablemente ligada al descenso del consumo de drogas por esta vía. También los usuarios de cocaína vía intranasal presentan mayor riesgo de infección por el VHC. La realización de tatuajes y *piercings*, así como la práctica de acupuntura es otro potencial mecanismo de transmisión. La transmisión nosocomial y el riesgo en trabajadores sanitarios son posibles, aunque poco frecuentes. El riesgo de transmisión vertical de madre a hijo es bajo, así como la transmisión por lactancia materna, que de hecho no está contraindicada. La transmisión sexual del VHC es significativamente menor que la observada con el VIH y el virus de la hepatitis B (VHB). De hecho, no se recomienda la utilización de métodos barrera en pacientes con relaciones sexuales estables. Sin embargo, sí existe riesgo aumentado de infección por el VHC en personas con múltiples parejas o con prácticas sexuales de riesgo, en quienes se deben promover los métodos preventivos.

La infección aguda por el VHC cursa en la mayoría de los casos de forma asintomática y puede pasar inadvertida sin la determinación de transaminasas o de anticuerpos anti-VHC. Los casos sintomáticos son indistinguibles de otras infecciones virales y es extremadamente raro el desarrollo de hepatitis fulminante. El período de incubación es de unas 7 semanas, pudiéndose detectar el ARN viral en san-

gre desde el inicio de la infección, antes que la elevación sérica de transaminasas. Los anticuerpos anti-VHC se positivizan a las 6-8 semanas. Hasta un 20% de los pacientes son capaces de eliminar el virus y conseguir la curación espontánea de la enfermedad. No obstante, los estudios prospectivos demuestran que la mayor parte de los infectados desarrollan infección crónica. Los pacientes con infección crónica por el VHC pueden presentar manifestaciones extrahepáticas asociadas a la misma, como síndromes reumatólogicos, queratoconjuntivitis seca, liquen plano, glomerulonefritis y crioglobulinemia mixta esencial. También se ha relacionado esta infección con la porfiria cutánea *tarda*.

No existen demasiadas evidencias que demuestren que el riesgo de progresión se vea afectado por factores dependientes del virus, incluyendo la carga viral, genotipo o la diversidad de cuasiespecies. Sí existen, en cambio, factores dependientes del huésped asociados al riesgo de progresión, como adquirir la infección en edad adulta, el género masculino, la presencia de coinfección por el VIH o por el VHB. Un papel fundamental en la progresión de la enfermedad viene dado por el consumo de alcohol, a partir de 60 g/día en varones o de 40 g/día en mujeres. De ello se deriva que el consejo antialcohol y la vacunación contra la hepatitis B son dos de las tareas principales de prevención secundaria para la progresión de la enfermedad que se debe realizar en el seguimiento de estos pacientes.

El tratamiento de la hepatitis crónica C está indicado en pacientes con transaminasas elevadas, positividad de los anticuerpos anti-VHC y del ARN del VHC y lesiones de hepatitis crónica en la biopsia hepática, es decir, en aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar una enfermedad hepática progresiva que evolucione a cirrosis hepática. El objetivo del tratamiento es mejorar las lesiones hepáticas y evitar la progresión de la enfermedad. Hasta hace 5 años, el único fármaco disponible para atajar la enfermedad era el interferón alfa. Con él únicamente se conseguía la normalización de los valores de transaminasas en alrededor del 20% de los pacientes y la erradicación de la infección (negativización del ARN-VHC) en el 10-15%. Posteriormente se introdujo la asociación de interferón alfa con ribavirina, que mejoró las tasas de respuesta viral sostenida (RVS), es decir, de normalización de transaminasas y ausencia del ARN-VHC tanto al final del tratamiento como a los 6 meses de seguimiento posterior. La aparición del interferón pegilado (PEG-interferón), con mejor perfil farmacocinético, ha permitido su administración una vez por semana, lo que mejora la comodidad para el paciente y, por tanto, el cumplimiento terapéutico. En nuestro país está comercializado el PEG-interferón alfa 2b. Los estudios clínicos con PEG-interferón demuestran una RVS que duplica a las obtenidas con el interferón estándar. Actualmente están en curso nuevos ensayos en que se asocia el PEG-interferón y la ribavirina para establecer de forma adecuada la dosis y duración del tratamiento (6-12 meses) según cada tipo de paciente. Las RVS difieren según el genotipo del VHC, pasando del 45% en los

pacientes con genotipo 1 al 80% en los pacientes con genotipos 2 y 3. Otros factores que influyen en la respuesta terapéutica son la carga viral, la duración de la infección, el grado de fibrosis hepática, el ajuste de dosis según el peso corporal y el cumplimiento terapéutico. Por tanto, el tratamiento combinado es prometedor. Se precisan más estudios sobre evaluaciones de esta combinación en tratamientos a 6 meses, análisis de las dosis óptimas, evaluación de estudios en pacientes que no responden al interferón o el tratamiento combinado, y otros aspectos especialmente en pacientes con enfermedad hepática avanzada y descompensada o en inmunodeprimidos y trasplantados que presentan una progresión más rápida de la enfermedad, pero es de resaltar el importante avance conseguido. En los estudios de seguimiento prolongado se ha comprobado que la RVS se mantiene durante períodos superiores a 10 años, asociándose a una reducción importante de la fibrosis, una mejoría de la actividad inflamatoria y un descenso importante en el desarrollo de carcinoma hepático, lo cual probablemente supone la curación de la enfermedad. Los cambios de esta última década en las tasas de respuesta al tratamiento implican la necesidad de plantearse desde la atención primaria la búsqueda activa de hepatitis C ante síntomas o signos de enfermedad hepática o presencia de factores de riesgo para la adquisición de hepatitis C y la derivación de estos pacientes a consulta especializada para una valoración terapéutica antiviral que permita la posibilidad de curación de la infección por VHC al mayor número de pacientes.

Definir el papel de los médicos de familia en esta enfermedad es uno de los objetivos de la reciente publicación *Recomendaciones semFYC. Hepatitis C*, que proporciona una actualización en el conocimiento de la enfermedad en aspectos fundamentales de epidemiología, diagnóstico, seguimiento clínico, actividades preventivas y actualización terapéutica, y que incluye hoja de información al paciente y recursos en Internet. Es grande el interés de los médicos de familia por la actualización en esta enfermedad, como ha quedado demostrado en la asistencia activa a la mesa sobre hepatitis C presentada en el último Congreso de la semFYC celebrado en Madrid. Es fundamental que los médicos de familia aborden, junto a los pacientes, este proceso tan prevalente de forma adecuada. Los pacientes deben ser informados de los mecanismos de transmisión para evitar la propagación de la enfermedad a otras personas. Es muy importante transmitir de forma adecuada consejos relacionados con el estilo de vida, desdramatizando los acontecimientos evolutivos del proceso, pero sin perder de vista la necesidad de un seguimiento y de medidas preventivas secundarias, como evitar el consumo de alcohol o la vacunación contra la hepatitis A y B, y remitir a los pacientes al nivel especializado de atención donde pueden ser tratados. Atención primaria es el lugar adecuado para realizar el diagnóstico inicial de los casos, aconsejar sobre las medidas de prevención primaria y secundaria y realizar el seguimiento de los pacientes en los que no está indicado el

tratamiento. Hay que señalar que, para cumplir este papel, los médicos de familia deben tener acceso a los medios diagnósticos adecuados para el diagnóstico inicial de la infección y para el seguimiento evolutivo, como la ecografía hepática y el ARN viral. Por último, una coordinación adecuada con los digestivos de área es esencial para el manejo global que requiere este proceso. Sólo así podremos contribuir de forma determinante al control de esta enfermedad.

J. Redondo Sánchez^a, A. Mas Casals^b, M.J. Martín Rillo^c y M. Sureda Barbosa^d

^aMédico de Familia. Coordinador del Grupo de Trabajo de Infecciosas de la semFYC. España.

^bMédico de Familia. Miembro del Grupo de Trabajo de Infecciosas de la Sociedad Catalana de Medicina de Familia. España.

^cMédico de Familia. Miembro del Grupo de Trabajo de Infecciosas de la Sociedad Valenciana de Medicina de Familia. España.

^dMédico de Familia. Miembro del Grupo de Infecciosas de la Sociedad Balear de Medicina de Familia. España.

Bibliografía general

Buti M, Esteban R. Presente y futuro del tratamiento de la hepatitis C. FMC 2002;9:553-4.

Herrine SK. Approach to the patient with chronic hepatitis C virus infection. Ann Intern Med 2002;136:747-57. Disponible en: www.annals.org

National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Management of hepatitis C. 2002. Disponible en: <http://www.consensus.nih.gov>

Ortiz Movilla N. Biología del virus C de la hepatitis. En: Carreño V, Castillo I, editores. Hepatitis víricas. Biología, clínica y tratamiento. Barcelona: Springer-Verlag Ibérica, 2001; p. 243-63.

Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. Recomendaciones semFYC. Hepatitis C. 1.^a ed. Barcelona: EdiDe, 2003.