

María Trapero, Ricardo Moreno

Unidad de Hepatología. Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IP), Universidad Autónoma de Madrid, Centro de Investigaciones Biomédicas en Red (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid

Estructura del virus de la hepatitis C (VHC)

El virus de la hepatitis C (VHC) es un virus ARN de cadena única constituida por 9.400 nucleótidos. Perteneció a la familia *Flaviviridae* y su genoma consta de dos regiones no codificantes (5' y 3') que flanquean una región de lectura abierta (ORF) que abarca casi todo el genoma y codifica una poliproteína de 3.010 aminoácidos. En el extremo amino-terminal de la región 5' de esta ORF están los genes que codifican las proteínas estructurales: el *core* o nucleocápside y las proteínas de la envoltura (E1 y E2), hipervariables y con capacidad para sufrir mutaciones responsables de la persistencia de los mecanismos de escape a la respuesta inmune. En el extremo 3' se sitúan los genes no estructurales (NS1 a NS5) que codifican distintas proteínas: NS1 regula la respuesta inmune, NS2 y NS3 codifican una helicasa y una proteasa, NS4 se desconoce su función y NS5A media la resistencia al interferón α mientras que NS5B codifica una ARN-polimerasa necesaria para el control de la replicación, siendo una diana para los fármacos antivíricos¹ (figura 1).

El genoma del VHC presenta una gran heterogeneidad, que se refleja en la existencia de cuasiespecies y genotipos. Es importante para la práctica clínica conocer el genotipo. Existen 6 genotipos y más de 30 subtipos, que muestran variaciones en cuanto a distribución geográfica, patogenicidad, pronóstico y respuesta al tratamiento. El genotipo más frecuente en nuestro medio y en Europa es el 1, con un pronóstico más desfavorable y una peor respuesta al tratamiento².

OBJETIVOS DE ESTE CAPÍTULO

- » Describir la epidemiología del virus de la hepatitis C y la historia natural de la hepatitis crónica C.
- » Conocer los métodos para establecer el diagnóstico de la hepatitis crónica C.
- » Proporcionar información en relación con el tratamiento actual y futuro de la hepatitis crónica C.

REFERENCIAS CLAVE

1. EASL International consensus conference on hepatitis C. Consensus statement. *J Hepatol* 1999;30:956-61.
2. National Institutes of Health Consensus Development Conference Management of Hepatitis C. *Hepatology* 2002;36 Suppl 1.
3. Pawlotsky JM. The results of phase III clinical trials with Telaprevir and Boceprevir presented in the Liver Meeting 2010: A new standard of care for hepatitis C virus genotype 1 infection, but with issues still pending. *Gastroenterology* 2011;140:746-760.

Epidemiología

El VHC afecta a más de 170 millones de personas en todo el mundo. Aunque existen variaciones en la prevalencia de anticuerpos anti-VHC, años atrás se comunicó que entre un 0,5-1,5% de los donantes voluntarios de sangre eran positivos. En cuanto a la población general, la positividad para anti-VHC se cifra en torno al 2-3%, siendo más prevalente a partir de los 30 años. La principal vía de transmisión del VHC es parenteral por exposición a sangre

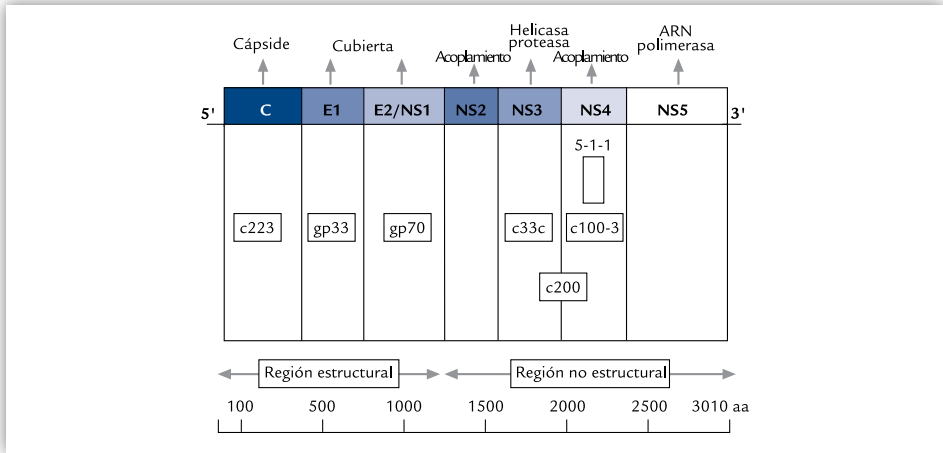


Figura 1. Estructura genómica del virus de la hepatitis C.

infectada. La transfusión de hemoderivados y las personas que comparten jeringuillas con adición a drogas por vía parenteral (ADVP) son los más prevalentes. Hasta 1990 la mayoría de las hepatitis post-transfusionales se debían al VHC, pero actualmente, gracias a las pruebas serológicas obligatorias en los bancos de sangre, la prevalencia de infección por VHC tras una transfusión es menor del 0,1%. La transmisión vertical del VHC es menor del 3% y no se contraindica el parto vaginal ni la lactancia^{3,4}.

En el momento actual, la causa más frecuente de infección crónica por VHC es idiopática. En estas formas esporádicas se incluyen pacientes hemodializados o sometidos a exploraciones invasivas, endoscopias, cirugía, tatuajes, tratamientos odontológicos, etc. Se estima igualmente que algunas características sociodemográficas se asocian a una mayor prevalencia de infección, entre ellas el etilismo crónico, la promiscuidad sexual, un nivel socioeconómico bajo y la descendencia de madres coinfectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)⁴ (tabla 1).

Métodos diagnósticos y marcadores de infección por el VHC

Se dispone de varios métodos eficaces para el diagnóstico de la infección por el VHC, basados en el reconocimiento del genoma (ARN VHC) y del antígeno del core, así como de anticuerpos.

Pruebas serológicas

Las pruebas serológicas detectan anticuerpos frente a los diferentes polipéptidos del VHC. Así, el enzimoimmunoanálisis (EIA) detecta polipéptidos C 100-3 de la región NS4, C 22-3, C 33-c, C 200 y NS5, que continúan perfeccionándose para alcanzar una sensibilidad y especificidad del 100%. El inmunoblot (RIBA I, II y III) se utiliza fundamentalmente para confirmar la infección, y utiliza antígenos recombinantes (C 33c, NS5) y péptidos sintéticos (C 100-3 y C 22-3) adheridos a una tira de nitrocelulosa que son reconocidos por los anticuerpos del suero del paciente. El principal problema de estas técnicas es que no diferencian entre infección activa o contacto previo con el virus. Además, los pacientes inmunodeprimidos pueden presentar resultados falsos negativos. Finalmente, no son útiles para detectar la hepatitis por VHC en su fase aguda, ya que la seroconversión puede producirse pasadas 6-8 semanas⁵.

Detección del ARN viral

El ARN del virus puede detectarse en suero, hígado, células mononucleares de sangre periférica y en otros tejidos mediante técnicas de amplificación génica como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La PCR detecta ARN-VHC genómico, indicando infección, y antigenómico como expresión de replicación activa del virus. Es muy precoz, siendo positiva a los 3 días de exposición al VHC y muy sensible, con un umbral de detección de

20 a 50 UI/ml. Su especificidad se cifra en un 99%. Existen numerosos métodos cuantitativos con PCR que se utilizan rutinariamente. La PCR más usada es la que utiliza la hibridación en reverso mediante sondas específicas para cada genotipo. Actualmente están disponibles diversas técnicas capaces de cuantificar el ARN viral con niveles de detección menor, como la PCR en tiempo real, técnica que se halla implantada ya en un número importante de hospitales en España. Los genotipos y subtipos del VHC también se determinaron mediante técnicas de PCR⁶.

En el tejido hepático el ARN-VHC se puede detectar por PCR y también por hibridación in situ (HIS). La detección del VHC por PCR en el tejido hepático constituye, sin duda, el marcador más específico de infección. De hecho, en algunas ocasiones es positivo cuando las pruebas serológicas han resultado negativas.

Detección de antígenos del VHC

La detección de antígenos del VHC se puede realizar en suero, mediante EIA y en tejido hepático mediante inmuno-histoquímica, pero aún no se ha establecido claramente su utilidad en la práctica clínica habitual.

Polimorfismos de nucleótido simple (SNP) de la interleucina 28B

Recientemente se ha descrito una asociación entre los polimorfismos del gen de la interleucina 28B (IL-28) y la posibilidad de responder o no al tratamiento antiviral combinado de PEG-IFN más ribavirina. Así, Ge *et al.* en el año 2009⁷ describieron que los pacientes con HCC genotipo 1 que presentaban el polimorfismo rs12979860 de la IL-28 CC alcanzaban tasas más elevadas de respuesta viral sostenida (RVS). Thompson *et al.*⁸ analizaron estos polimorfismos de la IL-28 en pacientes incluidos en el estudio IDEAL, y apreciaron que presentar el genotipo CC otorgaba una mayor probabilidad de presentar RVS (*Odds ratio* de 5,1), siendo de mayor peso incluso que el ARN-VHC basal del paciente.

Manifestaciones clínicas de la enfermedad

Hepatitis aguda C

La hepatitis aguda C presenta un curso asintomático en más del 85% de los casos, con elevación de

TABLA 1. Factores de riesgo de infección por el virus de la hepatitis C

- › Transfusión de sangre anterior a 1991
- › Exposición frecuente a hemoderivados
 - hemofilia
 - hemodiálisis
 - trasplante de órganos
 - insuficiencia renal crónica
 - gammaglobulinas
 - quimioterapia antitumoral
- › Inyección de drogas por vía parenteral
- › Pinchazos y heridas en personal sanitario
- › Descendencia de madres coinfectadas con el VIH
- › Promiscuidad sexual
- › Infección por el virus del herpes simple tipo 2
- › Cirugía mayor y cuidados odontológicos
- › Tatuajes y perforaciones (*piercing*)
- › Inyecciones con material no desechable
- › Uso de cocaína intranasal compartiendo aplicador
- › Nivel socioeconómico bajo

las transaminasas al menos diez veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN). Un 15% de los pacientes presentan ictericia y síntomas inespecíficos. La hepatitis de curso fulminante es excepcional. El análisis del ARN-VHC por PCR es el método diagnóstico más sensible y precoz, puesto que puede ser positivo incluso durante el periodo de incubación (de 6 a 8 semanas). Solo en contados casos (menos de un 5%), la infección se resuelve de forma definitiva con normalización de las transaminasas y desaparición del ARN-VHC del suero, hablando entonces de una "curación espontánea"^{9,10}.

Hepatitis crónica C (HCC)

El 85% de las hepatitis agudas C cronifican^{9,10}. En tal caso, la viremia persiste positiva y las transaminasas fluctúan, llegando en algunos casos a mantenerse en niveles normales. Casi siempre el curso de la HCC es asintomático, aunque se han referido síntomas como astenia, dolor sordo en hipocondrio derecho o manifestaciones extrahepáticas. Éstas aparecen en el 20% de los casos y, menudo son la primera manifestación de la enfermedad, permitiendo de este modo su descubrimiento (véase más adelante)¹¹.

Sección 6. Hígado

La historia natural de la HCC varía mucho de unos casos a otros, así como su pronóstico. El 80% de los pacientes mantiene un curso estable (hepatopatía crónica compensada), mientras que el 20% restante evoluciona de forma más o menos acelerada hacia la cirrosis en un intervalo de 20-30 años. El desarrollo de fibrosis, sin embargo, fluctúa de unos pacientes a otros, habiéndose descrito diversos patrones evolutivos: algunos pacientes tardan 20-30 años, pero existen otros “fibrosadores rápidos”, que en menos de 10 años ya muestran un hígado cirrótico.

Durante esta fase, el procedimiento diagnóstico considerado como patrón oro es la biopsia hepática que confirma la presencia de nódulos de regeneración y fibrosis (tabla 2). Las figuras 2-5 muestran las distintas fases evolutivas de una hepatitis crónica desde su comienzo hasta el desarrollo de cirrosis. La aparición de signos de descompensación cons-

TABLA 2. Información proporcionada por la biopsia hepática en hepatitis crónica por VHC

- ▶ Permite asegurar el diagnóstico de hepatitis crónica y excluye o confirma la presencia de cirrosis
- ▶ Define el tipo de hepatitis crónica, grado de inflamación y estadio de fibrosis (valor pronóstico)
- ▶ Proporciona información sobre posible etiología y/o patogenia
- ▶ Permite evaluar los efectos del tratamiento antiviral

tituye una señal inequívoca de enfermedad avanzada. En esta fase, el paciente puede presentarse con cualquiera de las manifestaciones propias de la insuficiencia hepática y de la hipertensión portal, incluyendo ictericia, ascitis, hidrotórax, encefalo-

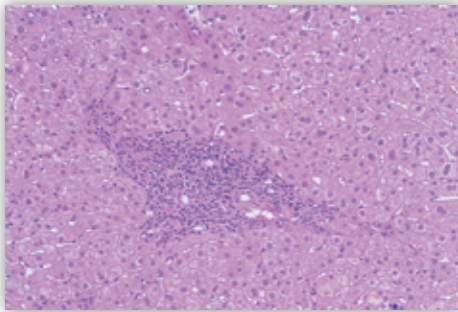


Figura 2. La imagen muestra un espacio porta infiltrado por células linfoplasmocitarias que no rebasan la membrana limitante.

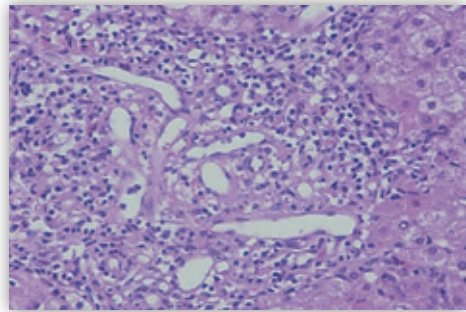


Figura 3. La biopsia muestra un denso infiltrado linfoplasmocitario que ha rebasado la membrana limitante del espacio porta, apreciando necrosis paracelular periférica (*piecemeal necrosis*) como expresión de una hepatitis crónica con moderada actividad.

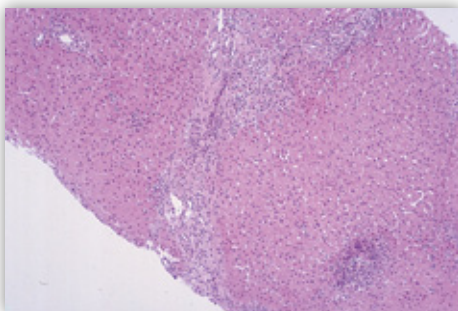


Figura 4. La imagen revela la presencia de un puente de necrosis porto-porta, como expresión de un grado más intenso de actividad que implica un peor pronóstico.

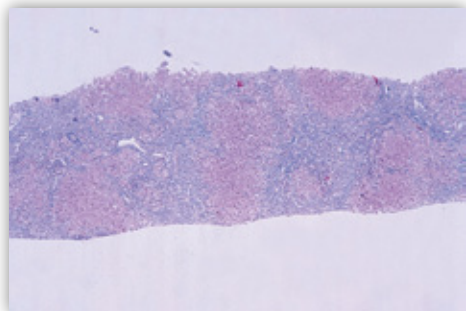


Figura 5. La biopsia muestra neobulbillos de regeneración delimitados por septos fibrosos, claramente indicativos de la presencia de una cirrosis establecida.

patía hepática y hemorragia por varices esofago-gástricas. Otras complicaciones como la peritonitis bacteriana espontánea o el síndrome hepatorenal agravan el pronóstico de los pacientes, siendo necesario el trasplante hepático, puesto que la supervivencia esperada sin el mismo a los 2 años es menor del 20%. También hay que tener en cuenta que aproximadamente el 20% de los pacientes cirróticos desarrollará un hepatocarcinoma (figura 6) (capítulo 67).

Se han descrito varios factores cuya presencia comporta mayores posibilidades de un curso grave de la HCC, entre ellos el consumo excesivo de alcohol, la coinfección con otros virus, una mayor edad en el momento de adquirir la infección, la existencia de inmunodeficiencia y el genotipo 1b, el más frecuente en nuestro medio.

Algunos pacientes con HCC muestran una variante caracterizada por la presencia de transaminasas normales. En la conferencia de consenso de 2002 sobre HCC¹⁰ se establecía que no era necesario tratar a este subgrupo de pacientes. Investigaciones posteriores dieron a conocer que hasta un 20% de estos pacientes presentaban fibrosis avanzada en el tejido hepático. Por ello, todo paciente, incluido el que porta transaminasas normales es candidato a realizar tratamiento antiviral.

Manifestaciones extrahepáticas de la infección por el VHC

Son muchas las manifestaciones extrahepáticas relacionadas con el VHC, que a menudo permiten sospechar el diagnóstico de una infección hasta entonces inadvertida¹¹. Sin embargo, las únicas en la que se ha establecido una clara relación etiopatogénica son la crioglobulinemia mixta esencial (CME), la formación de autoanticuerpos, la glomerulonefritis asociada a CME y la vasculitis cutánea necrotizante asociada a CME (tabla 3).

La **crioglobulinemia mixta esencial** es una enfermedad multisistémica de carácter linfoproliferativo mediada por inmunocomplejos: éstos se adhieren a los vasos sanguíneos de pequeño o mediano calibre produciendo las características lesiones purpúricas (figura 7). Entre el 60% y el 90% de los pacientes con CME están infectados por el VHC. El VHC interviene etiopatogénicamente en las CME tipos II y III, produciendo, vasculitis necrotizante, artralgias, neuropatía periférica, glomerulonefritis, púrpura, fenómeno de Raynaud y síndrome de Sjögren. El paradigma clínico sería una mujer de edad avanzada con cirrosis hepática, púrpura en miembros inferiores y presencia de crioglobulinas en suero.

La presencia de autoanticuerpos en pacientes con HCC, principalmente en el sexo femenino, es la segunda manifestación extrahepática relaciona-

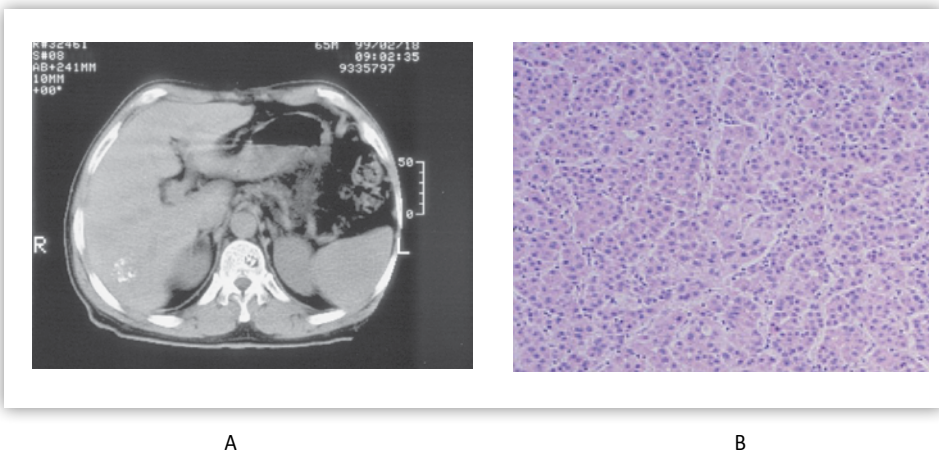


Figura 6. El hepatocarcinoma puede complicar la evolución de la hepatopatía crónica por VHC. A) Imagen de un hepatoma en el lóbulo derecho del hígado obtenida por TAC. B) El examen histológico se corresponde con un hepatocarcinoma bien diferenciado.

TABLA 3. Manifestaciones extrahepáticas de la infección crónica por el virus de la hepatitis C

- 1 Relación causal probada
 - Crioglobulinemia mixta esencial (CME)
 - Glomerulonefritis asociada a CME:
 - Membranosa /- membranoproliferativa
 - Vasculitis cutánea necrotizante asociada a CME
 - Autoanticuerpos
- 1 Asociación probable o coincidental
 - Hematológicas:
 - Linfoma no-Hodgkin de células B
 - Trombocitopenia idiopática
 - Anemia hemolítica
 - Síndrome antifosfolípido
 - Gammapatía monoclonal asociada a CME
 - Renales:
 - Glomerulonefritis sin CME
 - Dermatológicas:
 - Porfiria cutánea tarda
 - Liquen plano
 - Eritema multiforme
 - Eritema nudoso
 - Malacoplaquia / urticaria / prurito
 - Endocrinológicas:
 - Tiroiditis autoinmune
 - Hipotiroidismo
 - Diabetes mellitus
 - Oculares/salivales:
 - Sialoadenitis crónica linfocítica
 - Úlcera corneal de Mooren
 - Uveítis
 - Musculoesqueléticas:
 - Debilidad muscular
 - Polimiositis/fibromialgia
 - Artralgias/artritis
 - Artritis reumatoide
 - Pulmonares:
 - Fibrosis idiopática pulmonar
 - Vasculitis pulmonar asociada a CME
 - Neurológicas:
 - Síndrome de Guillain-Barré
 - Leucoencefalopatía multifocal progresiva
 - Miscelánea:
 - Poliarteritis nudosa
 - Síndrome de CRST
 - Lupus eritematoso sistémico



Figura 7. Lesiones de púrpura vasculítica por crioglobulinemia mixta esencial en una paciente con hepatitis crónica C.

da etiopatogénicamente con el VHC. Se trata de anticuerpos no órgano específicos de órgano: antinucleares (ANA) y anti-músculo liso (SMA) principalmente y en ocasiones los antimitocondriales (AMA) y autoanticuerpos séricos anti-microsomas de hígado/riñón tipo 1 (LKM-1). Todos ellos pueden estar presentes en los sueros de algunos pacientes infectados por el VHC sin que exista una clara evidencia de enfermedad autoinmune.

Otras manifestaciones que pueden ser coincidentes, sin que haya podido establecerse una clara relación patogénica con el VHC incluyen: linfoma no-Hodgkin de células B, liquen plano, tiroiditis autoinmune, sialoadenitis crónica linfocítica y lupus eritematoso sistémico, entre otras.

Tratamiento de la HCC (estado actual y perspectivas futuras)

El objetivo fundamental del tratamiento es erradicar del organismo el VHC^{9,10}. Actualmente, el tratamiento de elección para la hepatitis crónica por VHC es el interferón pegilado (PEG-IFN) combinado con la ribavirina (RBV). El PEG-IFN tiene como principales acciones la inmunomodulación, capacidad antiviral y actividad antiproliferativa. Como análogo sintético de los nucleósidos, la RBV tiene actividad antivírica e inmunomoduladora.

Definición de las respuestas

Para poder valorar si un paciente está respondiendo al tratamiento es necesario conocer el tipo de respuesta que está obteniendo. Se considera **respuesta virológica rápida** (RVR) a la negativización del ARN-VHC en la semana 4 de tratamiento. **Respuesta virológica precoz** (RVP) se considera aquella

en la que el ARN-VHC desciende al menos 2 log respecto del basal (RVP parcial) o es indetectable (RVP completa) en la semana 12 de tratamiento; hay autores que actualmente prefieren denominarla RVR extendida. La normalización de estos parámetros al finalizar el tratamiento se define como **respuesta al final del tratamiento (RFT)**.

El objetivo del tratamiento es conseguir una **respuesta virológica sostenida (RVS)**, que se define como la ausencia de ARN-VHC en el suero y normalización de las transaminasas seis meses después de haber finalizado el tratamiento. La mayoría de recaídas ocurren entre la RFT y la RVS. Con la combinación de PEG-IFN más RBV se obtiene una tasa de RVS del 55-65%, si bien este porcentaje se ve influido por factores individuales del paciente tratado^{9,10,12}.

Esquema terapéutico y optimización del mismo

Hasta hace pocos años, sólo existía la formulación del IFN recombinante o convencional, que obligaba a los pacientes a inyectarse tres veces por semana para mantener los niveles adecuados del fármaco. Gracias a la pegilación (adición de una molécula de polietilenglicol) del IFN, se consigue una vida media más larga y una farmacocinética más favorable, permitiendo la administración de una sola dosis semanal. Con ello se facilita el cumplimiento terapéutico¹².

Existen dos tipos de PEG-IFN: el α -2a, con una molécula ramificada de polietilenglicol (40 kD) y el α -2b, cuya cadena es lineal y de menor peso molecular (12 kD). La diferencia fundamental es que el α -2a no requiere ajuste de dosis en función del peso (180 μ g/semana), mientras que el α -2b sí, debiendo ajustarse a 1,5 μ g/kg de peso/semana. Las dosis de la ribavirina debe ser ajustadas al genotipo de VHC y al peso: los pacientes con genotipo 2-3, la mayoría de ellos sólo requerirán dosis de 800 mg/día; los pacientes con genotipo 1 y 4 requieren ajustar la dosis al peso (1.000 mg/día para aquellos con menos de 75 kg, y 1.200 mg/día para los que pesan más de 75 kg).

El esquema de tratamiento varía en función del genotipo del VHC; así los genotipos 2 y 3 requieren tratamiento sólo durante 6 meses en la mayoría de situaciones, con dosis de PEG-IFN estándar o ajustada al peso y de 800 mg/día de ribavirina. Los pacientes con genotipo 1 y 4, deberán tratarse durante 48 semanas, ajustando la dosis de ribavirina

y PEG-IFN al peso. Todos ellos deberán continuar un seguimiento de 6 meses tras la finalización del tratamiento, para valorar las tasas de RVS^{9,10,12,13}.

Con el advenimiento de las nuevas técnicas de análisis genómico (GWAS: *Genome Wide Association Studies*), el análisis de los polimorfismos de la IL-28B se está implantando en la práctica clínica habitual. Con el estudio de los posibles genotipos de la misma, podremos plantear las posibilidades de obtener una RVS al paciente antes de iniciar el tratamiento^{7,8,14}.

Los datos proporcionados por numerosos estudios que han evaluado los diferentes tipos de respuesta y sus porcentajes, en relación con determinadas variables, han permitido optimizar el tratamiento, planteando propuestas terapéuticas ajustadas a las previsiones de respuesta "tratamiento a la carta". Se establecen las siguientes recomendaciones:

- 】 A las 4 semanas se evalúa la RVR: si el ARN-VHC es indetectable, y la carga viral basal era baja (menor de 400-600.000 UI/ml), se puede reducir el tiempo de tratamiento a 24 semanas cuando se trate del genotipo 1 y a 14-16 semanas para el caso de los genotipos 2/3.
- 】 A la semana 12 de tratamiento se evalúa la RVP: si persiste detectable el ARN-VHC y no éste no ha descendido más de 2 log respecto del ARN basal, las posibilidades de respuesta son muy bajas (menos de un 3%, o lo que es lo mismo, un valor predictivo negativo del 97%), por lo que se recomienda suspender el mismo, catalogando al paciente de no respondedor.
- 】 Si el paciente ha presentado una RVP parcial, se vuelve a evaluar la carga viral en la semana 24. Si es indetectable, el paciente es considerado como un respondedor lento, y podría beneficiarse de prolongar el tratamiento con PEG-IFN más ribavirina durante 72 semanas en lugar de 48 semanas, para el genotipo 1, y 48 semanas en lugar de 24 para el caso de los genotipos 2/3, sobre todo aquellos con una carga viral (ARN-VHC) basal elevada.

Factores predictivos de respuesta

Del resultado de diversos ensayos clínicos multicéntricos, aleatorizados y doble ciego, se desprende que las tasas de respuesta son mejores en aquellos pacientes que nunca han sido tratados (*naïve*) o que han recaído tras una monoterapia con IFN, frente a los que no han respondido a un tratamien-

to combinado previo. Así mismo, se ha comprobado que los pacientes que negativizan precozmente la viremia tienen mayores posibilidades de obtener una RVS. Así, los pacientes genotipo 1 que consiguen negativizar el ARN-VHC o disminuir más de 2 logaritmos la carga viral a la semana 12, tienen un 57% de posibilidades de erradicar el VHC.

Otras variables que se han relacionado con una mayor tasa de RVS son: sexo femenino, edad inferior a 40 años, bajo estadio de fibrosis (F0, F1 de la escala METAVIR), carga viral baja (inferior a 800.000 UI/ml) y genotipo 2 ó 3. Su conocimiento nos puede ayudar a una mejor y pertinente indicación del tratamiento del VHC. Otros factores predictivos que parecen asociados a mejores tasas de respuesta son la presencia de niveles bajos de sideremia y ferritina, niveles bajos de gammaGT y la ausencia de cirrosis. Entre los factores moleculares, cabe destacar un mejor pronóstico para aquellos pacientes con múltiples mutaciones en la región NS5A.

Recientemente se ha descrito que la expresión genética y la variación genética de la IL-28B pueden predecir la respuesta al tratamiento^{7,8,14}. Los polimorfismos más analizados hasta la fecha en pacientes con HCC tratados con PEG-IFN más ribavirina son: rs12979860, rs8099917. Los pacientes con el genotipo CC del rs12979860 presentan una *odds ratio* de 5 de alcanzar una RVS frente a los pacientes que sean TT o CT. Se empieza a plantear en la comunidad científica la necesidad de estratificar a los pacientes y su tratamiento en función de estos polimorfismos.

Efectos secundarios

Los efectos adversos son frecuentes y constituyen una causa frecuente de interrupción del tratamiento. El médico debe informar al paciente de la posible aparición de los mismos. La mayoría de estos efectos secundarios están relacionados con el PEG-IFN. El más frecuente es un cuadro seudogripal, que aparece entre las 2 y 12 horas posteriores a la inyección y suele ceder con paracetamol. Otros, como la pérdida de peso, leucopenia y trombopenia, alteraciones neuropsiquiátricas, y alteraciones endocrinológicas son menos frecuentes. La RBV presenta pocos efectos secundarios, el más frecuente es la anemia hemolítica. En la mayoría de los pacientes es leve, y sólo en un 5% es clínicamente significativa (inferior a 10 g/dl). Las tablas 4 y 5 reflejan con más detalle las contraindicaciones y efectos secundarios del tratamiento. La toxicidad

farmacológica obliga en ocasiones a reducir las dosis y excepcionalmente a interrumpir el tratamiento. La tabla 6 muestra algunas recomendaciones sobre el uso combinado de PEG-IFN más RBV y las reducciones de dosis aconsejadas en función de los parámetros consignados. Algunos pacientes con buena respuesta bioquímica y virológica pueden beneficiarse de un tratamiento antidepresivo o de la administración de estimulantes de las colonias de neutrófilos para evitar la interrupción del tratamiento cuando la depresión o la neutropenia grave constituyen un hándicap para mantener la adherencia al mismo. Finalmente, debe recordarse que la ribavirina y el interferón pueden ser teratógenos y embriocidas. De ahí que los pacientes en edad fértil deban usar un método anticonceptivo eficaz hasta seis meses después de haber completado la pauta de tratamiento combinado^{9,10,12}.

Nuevos tratamientos

Desde hace aproximadamente 8-10 años se vienen desarrollando numerosos ensayos clínicos con distintos agentes directos antivirales, como los inhibidores de la proteasa o los inhibidores de la polimerasa. Estas nuevas terapias especialmente diseñadas frente al VHC (STAT-C: *Specific targeted antiviral therapy against* HCV) representan una gran esperanza no sólo para los pacientes *naïve*, sino sobre todo, para los pacientes no respondedores a tratamientos¹⁵ (tabla 7).

TABLA 4. Contraindicaciones del tratamiento combinado con interferón α más ribavirina

- › Psicosis
- › Depresión grave
- › Alcoholismo y drogadicción activos
- › Neutropenia y trombopenia graves
- › Cirrosis descompensada
- › Coronariopatía
- › Enfermedad cardiovascular grave
- › Epilepsia no controlada
- › Insuficiencia renal grave
- › Embarazo y contracepción no seguros
- › Hemolisis y anemia grave (Hb < 10 g/dl)
- › Hemoglobinopatías
- › Diabetes
- › Enfermedades autoinmunes no controladas

TABLA 5. Efectos secundarios del tratamiento antiviral combinado

	IFN	RIB
Graves	Depresión Hipotiroidismo Intento de suicidio	Anemia Acción teratogena
Comunes	Síndrome gripal Alopecia Mialgias/artralgias Cefaleas Irritabilidad/ansiedad	Anemia Insomnio Disnea/tos Prurito/ Náuseas/anorexia
Raros	Patología autoinmune Infecciones bacterianas graves Neutropenia Retinopatía Pérdida de capacidad auditiva/tinnitus Convulsiones	

TABLA 6. Esquema de reducción de dosis y suspensión del tratamiento combinado

	Reducir dosis: IFN a 1,5 MU/L, X, V RIB a 600 mg/día	Suspender tratamiento
Hemoglobina	< 10 g/dl	< 8,5 g/7 dl
Leucocitos	< $1,5 \times 10^9/l$	< $1,0 \times 10^9/l$
Neutrófilos	< $0,75 \times 10^9/l$	< $0,5 \times 10^9/l$
Plaquetas	< $50 \times 10^9/l$	< 25×10^9
Bilirrubina directa	—	2,5 sobre VN
B. indirecta	> 5 mg/dl	> 4 mg/dl (durante > 4 semanas)

IFN: interferón α ; RIB: ribavirina; VN: valor normal.

Los ensayos clínicos en fase III con boceprevir y telaprevir, muestran unas tasas de RVS del 70-75% en pacientes genotipo 1 frente al tratamiento estándar con PEG-IFN más RBV, que es del 55%¹⁶. Su comercialización mejorará aún más las expectativas de estos pacientes. Además, se están llevando a cabo otros ensayos clínicos con diferentes moléculas dirigidas a otras etapas del ciclo vital del VHC. Así ocurre con el filibuvir, un inhibidor de la polimerasa y el Debio-025®, inhibidor de la ciclofilina (tabla 7) que se encuentran en fases más preliminares.

HCC y poblaciones especiales

La tabla 8 muestra otros grupos de pacientes difíciles de tratar. La infección por VHC en pacientes

seropositivos para VIH es muy frecuente ya que la vía de transmisión de ambos virus es similar. Actualmente en España se calculan unas 80.000 personas coinfectadas por VIH y VHC. Gracias al tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), la esperanza de vida de los pacientes VIH positivos ha aumentado, por lo que se plantea la necesidad de tratar otras afecciones asociadas tales como la HCC. El manejo terapéutico de la HCC en estos pacientes tiene algunas peculiaridades. Así, la eficacia del tratamiento es inferior a la observada en pacientes no infectados por VIH y la progresión hacia la cirrosis es mucho más rápida y supone una creciente tasa de mortalidad entre los pacientes VIH. Por tanto, los pacientes infectados por VIH, con enfermedad estable, CD4 en sangre superior a 350, carga viral

TABLA 7. Nuevos fármacos frente al VHC

Inhibidores VHC	Fármacos
Inhibidores proteasa NS3/4A	Telaprevir (VX-950) Boceprevir (SCH 503034) TMC435 R7227 (ITMN-191) MK-7009 BI201335 SCH 900518
Inhibidores de la polimerasa (RdRp) Análogos de nucleós(t)idos	R7128 IDX184
Inhibidores de la polimerasa (RDRP)	GS-9190 ANA598
Inhibidores no nucleósidos	BI207127 VCH-916 Filibuvir (PF-00868554)
Inhibidores ciclofilina	DEBIO-025 SCY-635 NIM811

de VIH baja o indetectable y coinfectados por VHC deben ser tratados con PEG-IFN más RBV bajo un estrecho seguimiento. Varios estudios multicéntricos y aleatorizados han obtenido tasas de RVS cercanas al 50%. La pauta de tratamiento, de momento, es similar a la de los pacientes con HCC no infectados por VIH y la tolerabilidad del mismo es similar al resto de los pacientes con HCC¹⁷.

Dudas frecuentes en relación al VHC

¿La presencia de anti-VHC es sinónimo de enfermedad?

La presencia de anti-VHC únicamente refleja un contacto previo con el VHC, pero no indica necesariamente la presencia del virus en la sangre. Únicamente la demostración del ARN-VHC constituye una prueba irrefutable de la presencia de infección activa por el VHC.

TABLA 8. Pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C "difíciles de tratar"

- › Pacientes en edad pediátrica
- › Cirróticos compensados
- › Coinfectados con el VIH
- › Transaminasas normales
- › Trasplante de órganos sólidos
- › Trasplantados de médula ósea
- › Hemodializados
- › Crioglobulinemia mixta esencial
- › Enfermedades autoinmunes asociadas

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

HCC: hepatitis crónica C

¿Debe indicarse una biopsia hepática antes de tratar a los pacientes con hepatitis crónica por VHC?

Hasta una fecha reciente las autoridades sanitarias exigían la demostración histológica de la presencia de una hepatitis crónica para indicar un tratamiento antiviral. En el momento actual, este requisito no es necesario. No obstante, la biopsia hepática sigue proporcionando información de interés en determinadas situaciones (tabla 2).

¿Están contraindicados el embarazo o la lactancia en mujeres seropositivas para el VHC?

Tanto el embarazo como la lactancia no están contraindicados en mujeres positivas para anti-VHC. El tipo de parto no influye en la tasa de transmisión vertical.

Bibliografía

1. Choo QL, Richman KH, Han JH, Berger K, Lee C, Dong C, Gallegos C, Coit D, Medina-Selby R, Barr PJ *et al.* Genetic organization and diversity of the hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:2451-5.
2. Simmonds P, Holmes EC, Cha TA, Chan SW, McOmish F, Irvine B, Beall E, Yap PL, Kolberg J, Urdea MS. Classification of hepatitis C virus into six major genotypes and a series of sub-

- types by phylogenetic analysis of the NS-5 region. *J Gen Virol* 1993;74(Pt 11):2391-9.
3. Esteban JI, Esteban R, Viladomiu L, López-Talavera JC, González A, Hernández JM, Roget M, Vargas V, Genesca J, Buti M *et al.* Hepatitis C virus antibodies among risk groups in Spain. *Lancet* 1989;2:294-7.
 4. Kim WR. The burden of hepatitis C in the United States. *Hepatology* 2002;36:S30-4.
 5. Morishima C, Gretch DR. Clinical use of hepatitis C virus tests for diagnosis and monitoring during therapy. *Clin LiverDis* 1999;3:717-40.
 6. Pawlotsky JM. Molecular diagnosis of viral hepatitis. *Gastroenterology* 2002;122:1554-68.
 7. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianina KV, Urban TJ, Heinzen EL, Qiu P *et al.* Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009;461(7262):399-401.
 8. Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS, Ge D, Fellay J, Shianna KV *et al.* Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterology* 2010 Jul;139:120-9.
 9. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C 2002. *Gastroenterology* 2002; 123:2082-99.
 10. EASL International consensus conference on hepatitis C. Consensus statement. *J Hepatol* 1999;30:956-61.
 11. Medina J, García-Buey L, Moreno-Otero R. Hepatitis C virus-related extra-hepatic disease-aetiopathogenesis and management. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:129-41.
 12. Fried M, Shiffman M, Reddy R, Smith C, Marinós G, Gonçalves F *et al.* Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
 13. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, Nyberg LM *et al.* IDEAL Study Team. Peginterferon α -2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009(6);361:580-93.
 14. Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS, Patel K, Tillmann HL, Clark PJ, Naggie S *et al.* Hepatitis C trials that combine investigational agents with pegylated interferon should be stratified by interleukin-28B genotype. *Hepatology* 2010; 52:2243-4.
 15. Jensen DM, Marcellin P, Freilich B, Andreone P, Di Bisceglie A, Brandão-Mello CE, Reddy KR *et al.* Re-treatment of patients with chronic hepatitis C who do not respond to peginterferon-alpha2b: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009(21);150:528-40.
 16. Pawlotsky JM. The results of phase III clinical trials with Telaprevir and Boceprevir presented in the Liver Meeting 2010: A new standard of care for hepatitis C virus genotype 1 infection, but with issues still pending. *Gastroenterology* 2011;140:746-760.
 17. Soriano V, Miró JM, García-Samaniego J, Torre-Cisneros J, Núñez M, del Romero J, Martín-Carbonero L *et al.* Consensus conference on chronic viral hepatitis and HIV infection: updated Spanish recommendations. *J Viral Hepat* 2004;11:2-17.

