
Tratamiento de la hepatitis crónica por VHC

J Hernández-Quero, J Parra-Ruiz, L Muñoz-Medina

Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínico San Cecilio.

RESUMEN

La infección por VHC (virus de la hepatitis C) constituye un problema sanitario de gran magnitud, que afecta aproximadamente al 2% de la población mundial, aunque existen diferencias de prevalencia en función del área geográfica, que es del 1-2% en Europa Occidental y llega al 10% en países como Egipto y algunos otros de Asia¹.

Palabras clave: Hepatitis C, Tratamiento, Prisión.

CHRONIC HEPATITIS C TREATMENT

ABSTRACT

HCV (hepatitis C virus) infection is a major health problem, affecting approximately 2% of the world's population, although there are differences in prevalence in terms of geographical area, with 1-2% in Western Europe and as much as 10% in countries such as Egypt and others in Asia¹.

Key words: Hepatitis C, Treatment, Prison.

Texto recibido: 1 de agosto de 2005

Texto aceptado: 1 de octubre de 2005

INTRODUCCIÓN

Como el VHC se transmite fundamentalmente a través de la sangre y comparte este mecanismo con el VIH (Virus de la inmunodeficiencia humana), con el que coexiste temporal y espacialmente, la coinfección VHC-VIH es muy frecuente, sobre todo en aquellos países en los que la práctica más frecuente para infección por VIH es la adicción a drogas por vía parenteral (ADVP) como ocurre en España, en donde alrededor del 45% de los pacientes con infección VIH está coinfectado por VHC².

Además de esta elevada prevalencia, el VHC tiene la característica de cronificarse en más del 80% de los casos. En estos, el 30% tendrán infección crónica por VHC sin desarrollar hepatopatía crónica (HC), mientras que un porcentaje similar evolucionará rápidamente a cirrosis hepática y otro 40% lo hará de forma más lenta. Así pues, puede afirmarse que el 56% de todos los pacientes infectados tendrá hepatopatía crónica con enfermedad terminal o hepatocarcinoma en el curso de 20 a 25 años desde la infección³.

En el paciente coinfectado por VIH la historia natural se acorta de forma considerable de forma que en menos de 7 años se desarrollará cirrosis, frente a más de 23 que son necesarios en los pacientes que tienen mono infección por VHC. De igual modo la incidencia de cirrosis a los 10 años de seguimiento se incrementa de un 2,6 al 14,9%⁴.

El consumo de alcohol, de igual modo acelera de forma considerable la progresión a cirrosis y este efecto es especialmente notable en los pacientes coinfectados VIH-VHC con menos de 200 linfocitos CD4⁵.

El VHC es un virus ARN que como el VIH tiene una elevada tasa de replicación siguiendo un modelo de cuasiespecies. Se han identificado 6 genotipos diferentes y más de 20 subtipos que se distribuyen geográficamente, lo que tiene interés desde el punto de vista epidemiológico y pronóstico. En los países occidentales predominan los genotipos 1, 2 y 3; el genotipo 4 y 5 es africano, aunque el primero ha penetrado en Europa, mientras que el 6 se ha identificado en Asia⁶.

Efectos adversos más frecuentes de la terapia combinada INF-PED+RBV

- Síndrome pseudogripal
 - Fiebre, mialgias, etc.
- Alteraciones hematológicas
 - Anemia: RBV
 - Leucopenia y trombopenia: INF-PEG
- Síntomas neuropsiquiátricos
 - Depresión
- Síntomas gastrointestinales
- Otros efectos adversos

Tabla I. Efectos adversos más frecuentes en el tratamiento con INF-PEG y RBV.

La respuesta al tratamiento es mucho mejor en los genotipos 2 y 3, por lo que su determinación, al igual que la carga viral (CV-VHC), tiene gran interés y debe determinarse sistemáticamente en todos los pacientes con HC por VHC.

Desde el punto de vista histológico el pronóstico viene determinado por el grado de fibrosis, que siguiendo la clasificación de METAVIR se establece entre F1 y F4 para la fibrosis mínima y la cirrosis respectivamente.

El tratamiento de la HC-VHC es reciente. Se inició en 1998, empleándose Interferon alfa (INF), con el que el ARN de VHC se mantenía indetectable en el 6 al 13% de los casos seis meses después de finalizar el tratamiento, lo que se conoce desde entonces como respuesta virológica sostenida (RVS) y se interpreta como curación. Posteriormente se mejoró la tasa de RVS al asociar Ribavirina (RBV) al INF, obteniéndose tasas globales de RVS de hasta el 41%. Sin embargo, el paso más importante dado hasta el momento actual ha sido la utilización del INF pegilado (INF-PEG) alfa asociado a RBV, con lo que se consiguen cifras de RVS global que oscilan entre el 54 y el 61%.

Independientemente del INF-PEG utilizado, de 12 ó 40 Kd de peso molecular, los ensayos que permitieron su comercialización, demostraron una me-

Nº casos	APRICOT 289	Chung et al 66	RIBAVIC 205	Laguno et al 52	IT78047 144
RVS					
ITT	40%	27%	27%	44%	43%
OT				59%	35%
RVS		14%			
Genotipo 1,4	29%		17%	38%	29%
Genotipo 2,3	62%		44%	53%	50%
Predictores					
No AVDP vs AVDP	NS	OR 2.08	NS	NS	NS
TARGA	NS	NS	NS	NS	NS
CV VIH >50 vs < 50	NS	OR 3.5	NS	NS	NS
↓ dosis (SI vs NO)	NS	NS	NS	NSOR 3,2	NS
Histología	NS	NS	NS	NS	NS
Genotipo no 1 vs 1	OR 3,37	OR 15.8	OR 3,77	OR 4,2	OR 2,48
CV VHC (baja vs alta)	OR 3,56	NS	NS	NS	NS
CD4	NS	NS	NS	NS	NS
ALT elevada	NS	NS	OR 2,07	NS	NS
Peso	NS	NS	NS	NS	NS
dosis RBV	NS	NS	NS	NS	NS

Torriani et al. N Engl J Med 2004; 351: 438-450

Chung et al. N Engl J Med 2004; 351: 451-9

Carrat F, et al. JAMA 2004; 292: 2839-48

Laguno et al. AIDS 2004; 18: F27-36

Hdez-Quero et al. IT78047 study. Abstract # 27th WCIM Granada 2004.

Tabla II. RVS en diferentes estudios en coinfectado, en función del genotipo. Factores predictivos de respuesta.

	Genotipo 1 y 4 o CV>800.000 UI	Genotipo 2 y 3	VIH: Genotipo 1 y 4 o CV>800.000 UI	VIH: Genotipo 2 y 3
INF-PEG α 2a *	180 μ g/semana	180 μ g/semana	180 μ g/semana	180 μ g/semana
INF-PEG α 2b*	1,5 μ g/Kg/sem	1,5 μ g/Kg/sem	1,5 μ g/Kg/sem	1,5 μ g/Kg/sem
Dosis de RBV**/24h:	1000-1200*** mg/24h	800 mg	1000-1200*** mg/24h	800 mg
Tiempo Tto.***	48 semanas	24 semanas	48 semanas	48 semanas

*En el curso del tratamiento monitorizar plaquetas y leucocitos para ajustar dosis, o administrar filgastrim.

** Reducción de dosis en función de la Hb o administración de EPO.

*** Si el peso >75 Kg.

**** En la semana 12 sin RNA-VHC no se negativiza o desciende mas de 2 log. Suspender tratamiento.

Tabla III.

por respuesta para el genotipo 2 y 3, así como para CV-VHC inferiores a 2.000.000 de copias (equivalente a 800.000 U.I./ml actuales)^{7, 8}.

En el estudio de Manns MP et al⁷ con INF-PEG alfa de 12 Kd, se pone de manifiesto la importancia de la dosis de RBV, de forma que existen diferencias significativas en la respuesta si es inferior a 10.6 mg/kg en los genotipos 1 y 4, también cuando las CV-VHC son superiores a 2 millones de copias y cuando la histología se corresponde con formas histológicas avanzadas F3 y F4. Por otra parte el estudio de Fried MW et al⁸, en este caso con INF-PEG alfa de 40 Kd, demuestra que los pacientes que en la semana 12 de tratamiento no negativizaron el ARN-VHC o presentaron un descenso en la CV-VHC inferior a 2 logaritmos, la tasa de RVS fue solamente de un 3%, lo que permite suspender precozmente el tratamiento en estos pacientes. Por otra parte, Hadziyannis SJ et al⁹ con INF-PEG alfa de 40 Kd demuestran que la RVS en pacientes con genotipo 2 y 3 es igual de buena con 24 semanas de tratamiento que con 48. La administración de 800 ó 1000 mg de RBV tampoco modificó la respuesta.

La adherencia al tratamiento es un factor determinante en la RVS, a este respecto se puede observar en el estudio de McHutchinson et al¹⁰, como la cumplimentación del tratamiento más del 80% del tiempo previsto y más del 80% de las dosis de los dos fármacos mejora significativamente la RVS en el genotipo 1. Estos datos son especialmente importantes porque ponen de manifiesto la importancia de una adecuada cumplimentación terapéutica en los genotipos difíciles, así como cuando la CV-VHC es

muy elevada, lo que a veces es difícil conseguir debido a la necesidad de reducir dosis e incluso suspender el tratamiento por los efectos adversos (EA) de la RBV y el INF, que se resumen en la tabla I. El manejo adecuado de los EA, especialmente los hematológicos, mediante la administración eritropoyetina o factores estimulantes de colonias^{11, 12}, así como el control de los trastornos depresivos¹³ permitirá mantener en muchos casos las dosis completas de INF-PEG y de RBV, lo que mejorará las tasas de RVS en los genotipos 1 y 4 y cuando las cargas virales son elevadas. Contrariamente a lo que se observaba con los INF convencionales, se ha comprobado la eficacia de INF-PEG alfa más RBV con niveles normales de ALT¹⁴, aspecto éste de gran importancia porque no existe correlación entre ésta y la gravedad de la HC.

En el paciente coinfectado VHC-VIH hay que tener en cuenta un escenario más desfavorable que en los mono infectados, lo que determina una tasa de RVS considerablemente más baja. Ello es debido a la existencia de una más elevada CV-VHC, determinada por la inmunodeficiencia; más rápida progresión a estadios avanzados de fibrosis; mayor incidencia de EA, lo que determina reducciones y suspensiones de dosis; interacciones entre la RBV y los análogos de nucleósidos (ANs) empleados en el tratamiento de la infección VIH y una cinética de aclaramiento viral más lenta. En la actualidad, con INF-PEG alfa y RBV se obtienen tasas de RVS globales que oscilan entre el 27 y el 44% observadas en diferentes estudios, como puede verse en la tabla II, en la que se analizan además los factores predictivos de RVS.

En general se admite que el tratamiento de la coinfección VIH-VHC debe iniciarse precozmente. A este respecto existe alguna controversia, pero debe tenerse en cuenta que en estadios más avanzados de la enfermedad la RVS es más pobre. Además, el riesgo de complicaciones de la hepatopatía aumenta con su progresión en el tiempo. El momento ideal para iniciar el tratamiento es cuando todavía no es preciso tratamiento antirretroviral (TAR) para controlar su infección VIH, porque así se evitan las interacciones de éste con el de la hepatitis. En cualquier caso es preceptivo el adecuado control viro-inmunológico de la infección VIH, con cifras de CD4 superiores a 300 cel/ μ l y CV-VIH controlada.

En la tabla III se resumen las dosis y tiempo de tratamiento en pacientes con HC-VHC, coinfectados y no coinfectados¹⁵.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Hepatitis C-global prevalence (update). *Wkly Epidemiol Rec.* 2000 21; 75(3): 18-9.
- Nelson MR, Matthews G, Brook MG, Main J. British HIV Association. BHIVA guidelines: coinfection with HIV and chronic hepatitis C virus. *HIV Med.* 2003 Oct; 4 Suppl 1: 52-62.
- Alter HJ, Seeff LB. Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: a perspective on long-term outcome. *Semin Liver Dis.* 2000; 20: 17-35.
- Soto B, Sánchez-Quijano A, Rodrigo et al. Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. *J Hepatol.* 1997 Jan; 26(1): 1-5.
- Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C coinfecting patients. *Hepatology* 1999; 30: 1054-58.
- Fang JW, Chow V, Lau JY. Virology of hepatitis C virus. *Clin Liver Dis.* 1997 Nov; 1: 493-514.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002 Sep 26; 347(13): 975-82.
- Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet.* 2001 Sep 22; 358: 958-65.
- Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med.* 2004 2; 140: 346-55.
- McHutchison JG, Manns M, Patel K, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2002; 123(4): 1061-9.
- Sulkowski Ms, Dieterich DT, Bini EJ et al. Epopetin Alfa Once Weekly Improves Anemia in HIV/Hepatitis C Virus-Coinfected Patients Treated With Interferon/Ribavirin: A Randomized Controlled Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005; 39, 504-505.
- Talal AH, Weisz K, Hau T, Kreiswirth S, Dieterich DT. A preliminary study of erythropoietin for anemia associated with ribavirin and interferon-alpha. *Am J Gastroenterol.* 2001, 9: 2802-4.
- Schaefer M, Schwaiger M, Garkisch A.S et al. Prevention of nterferon-alpha associated depression in psychiatric risk patients with chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology* 2005; 42: 793-798.
- Zeuzem S, Diago M, Gane E, et al. Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. *Gastroenterology.* 2004; 127: 1724-32.
- Alberti A, Clumeck N, Collins S, et al. Short Statement of the first European consensus conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV coinfecting patients. *J Hepatol.* 2005; 42: 615-624.

CORRESPONDENCIA

J Hernández Quero, J Parra Ruiz y
L Muñoz Medina.
Unidad de Enfermedades Infecciosas.
Hospital Clínico San Cecilio.
Avda del Dr O'Loriz, s/n.
18012 Granada.