

# Hepatitis C crónica

# Prevención y tratamiento

■ JUAN JOSÉ SEBASTIÁN DOMINGO • Doctor en Medicina y Cirugía. Especialista en Aparato Digestivo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

El autor efectúa una completa revisión de la infección por el virus de la hepatitis C, que afecta a cerca de 800.000 personas en España. El diagnóstico, las vías de transmisión y las opciones de tratamiento de esta enfermedad son objeto primordial de análisis en este trabajo.

**E**l virus de la hepatitis C (VHC) es un virus RNA de cadena sencilla que pertenece a la familia *Flaviviridae*. Actualmente se conocen seis genotipos del VHC, que se nombran mediante cifras arábigas, y un número variable de subtipos que se distinguen unos de otros mediante letras minúsculas (1a, 1b, 2a, 2b, etc.). La genotipificación es de gran interés, porque existen diferencias de patogenicidad en los diversos genotipos. Supuestamente, el genotipo 1b es más virulento, patogénico y resistente a la terapia con interferón que otros genotipos.

## PREVALENCIA Y CLÍNICA

El virus de la hepatitis C infecta a más de 170 millones de personas en el mundo y es responsable del 20% de las hepatitis agudas y más del 70% de las hepatitis crónicas. La hepatitis C es la causa más frecuente de hepatitis crónica en nuestro medio.

La prevalencia de la hepatitis C se incrementa con la edad, desde 0,1% en menores de 15 años hasta el 8% en mayo-



res de 55. En España afecta aproximadamente al 2% de la población. Existen, por tanto, alrededor de unos 800.000 portadores anti-VHC.

La infección aguda por VHC cursa de forma asintomática en un 80% de los casos. Por otro lado, se considera que el 85% de las hepatitis agudas C se cronicifican.

La infección crónica por virus C puede evolucionar con o sin alteración de las transaminasas. Se sabe que los pacientes con GPT (transaminasa glutámico pirúvico) persistentemente normal (hasta el 40% de los pacientes con infección crónica por VHC) exhiben un curso más benigno.

Una gran proporción de los pacientes infectados de forma crónica por el virus C muestran una forma leve de hepatitis crónica, permaneciendo estables durante décadas. Sin embargo, otros pacientes evolucionan de forma rápida, desarrollando fibrosis hepática que progresa hacia cirrosis, incluso con implantación posterior de un carcinoma hepático.

El tiempo medio calculado de progresión a cirrosis es de unos 30 años, si bien hay pacientes que evolucionan de forma más rápida (en menos de 20 años) y otros que no lo hacen nunca o de forma muy lenta (al menos hasta en 50 años).

El consumo de alcohol y la coinfección por el virus de la hepatitis B (VHB) o el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) aceleran de forma importante la progresión de la enfermedad.

La infección crónica por VHC es subclínica en la mayoría (70% a 80%) de los casos. La mayor parte de los pacientes están asintomáticos o presentan síntomas leves e inespecíficos, fundamentalmente astenia o molestias en el hipocondrio derecho.

### VÍAS DE TRANSMISIÓN DE LA ENFERMEDAD

Las vías de transmisión del VHC pueden ser parenterales y no parenterales. Son factores demostrados de riesgo de adquisición parenteral del VHC:

– *Transfusiones.* El VHC es el virus de las hepatitis postransfusionales (hepatitis no-A y no-B). La determinación del anti-VHC en las donaciones sanguíneas disminuyó el riesgo de hepatitis postransfusional de 10% antes de 1990 al 1% en la actualidad.

– *Hemodiálisis.* La prevalencia de VHC en hemodializados es del 20%. El número de transfusiones y el tiempo en hemodiálisis son factores directamente relacionados con la probabilidad de adquirir la infección.

– *Adicción a drogas parenterales (ADVP).* Este colectivo muestra prevalencias de anti-VHC de hasta el 90%, siendo la primera causa de infección en adultos jóvenes. Ésta se adquiere al compartir jeringuillas, habitualmente en los primeros 6 meses de adicción. La vía intranasal asociada al consumo de cocaína es también una posible vía de infección.

– *Trasplante de órganos.* Se han encontrado prevalencias de anti-VHC hasta en el 96% de receptores de órganos de donantes anti-VHC positivos, quienes desarrollan mayoritariamente enfermedad hepática sin que se haya demostrado que ello influya en la supervivencia de estos pacientes ni en las tasas de rechazo.

– *Personal sanitario.* Enfermería es el colectivo de mayor riesgo, sobre todo en las unidades de hemodiálisis. En estudios españoles, tras una punción accidental con material contaminado VHC positivo el riesgo de transmisión es del 1%.

– *Hospitalización.* A pesar de estar controladas las transfusiones y utilizar material desechable, se siguen comunicando casos de hepatitis C tras hospitalización y brotes tras estancia en una sala común. Estos casos se relacionan con la utilización de viales multidosis o

### Tabla I. Conclusiones y recomendaciones sobre el manejo de la hepatitis C

– La hepatitis C es una infección común con un curso variable que puede conducir a la hepatitis crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular. El curso de la enfermedad puede ser afectado adversamente por varios factores, especialmente el consumo de alcohol, por lo que se recomienda la abstinencia alcohólica.

– El ELISA de segunda generación debe ser el test inicial para el diagnóstico de la hepatitis C. En poblaciones de bajo riesgo debe realizarse el RIBA-2 suplementario y/o la PCR para RNA del VHC. En pacientes con clínica de enfermedad hepática puede usarse como test confirmatorio la PCR cualitativa.

– La biopsia hepática está indicada cuando los hallazgos histológicos pueden ayudar a tomar la decisión sobre el mejor manejo del paciente. En pacientes que no hayan sido tratados inicialmente con terapia antiviral, la biopsia hepática puede ser repetida para valorar la progresión de la enfermedad.

– Conocer el genotipo del virus VHC puede proporcionar una información pronóstica útil.

– A causa de la variabilidad del ensayo, la PCR para RNA del VHC debe ser interpretada con cautela.

– El tratamiento actualmente disponible para la hepatitis crónica C está claramente indicado en pacientes que tienen la GPT persistentemente elevada durante más de seis meses, RNA del VHC positivo y evidencia por biopsia hepática de fibrosis septal y/o cambios necroinflamatorios moderados-severos. Los pacientes con una enfermedad histológica leve, cirrosis compensada y edad inferior a 18 años o superior a 60 años deben manejarse en función de su situación individual o en el contexto de ensayos clínicos. Los pacientes con cirrosis descompensada no deben de ser tratados con interferón, sino sólo considerados para trasplante hepático. Los pacientes con GPT persistentemente normal no deben ser tratados fuera de ensayos clínicos. El tratamiento con interferón está contraindicado en pacientes con historia de depresión mayor, citopenia, consumo activo de alcohol o ADVP y de otras drogas ilícitas, hipertiroidismo, trasplante renal o enfermedad autoinmune. El tratamiento no debe limitarse por el modo de adquisición, el grupo de riesgo, la condición de VIH positivo, los niveles de RNA del VHC o el genotipo viral.

– La vacunación para la hepatitis A y B está recomendada en todos los pacientes VHC+

con transmisión paciente a paciente si no se aplican estrictas medidas de asepsia. Se han documentado algunos casos tras endoscopia digestiva.

– *Otras vías parenterales.* Tatuajes, acupuntura, pendientes, *piercings* y otras punciones percutáneas son posibles vías de infección de la hepatitis C.

Las vías de transmisión no parenteral comprenden:

– *Intrafamiliar.* La mayoría de estudios en familiares de pacientes anti-VHC positivos muestran prevalencias de anti-VHC similares a la población general.

– *Vertical.* La transmisión vertical es aquella que acontece de madre a hijo durante el parto. La coinfección por el VIH y la carga viral C elevada son factores que se relacionan de forma directa con la posibilidad de transmisión vertical. Se estima que es de un 5% en madres VIH negativas y de un 20% en madres VIH positivas o con una carga viral elevada.

Si bien se ha detectado RNA-VHC en la leche de madres VHC positivo, no se han detectado casos en los cuales la vía de transmisión pueda ser atribuida a la lactancia materna.

– *Sexual.* Las relaciones sexuales no se consideran una vía efectiva de transmisión de la hepatitis C en parejas heterosexuales estables.

Las hepatitis C en las que no se reconoce un contagio parenteral se denominan hepatitis C esporádicas o adquiridas en la comunidad.

### PREVENCIÓN

Para prevenir la posible transmisión por vías diferentes a la parenteral, la Conferencia de Consenso de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL), celebrada en París en febrero de 1999, estableció los siguientes puntos:

1. No está justificado el uso del preservativo en parejas estables.

2. Se recomienda el uso del preservativo en pacientes VHC positivos con múltiples parejas sexuales.

3. El embarazo no está contraindicado en mujeres VHC positivas.

4. No se desaconseja la lactancia materna (no hay asociación entre ésta y transmisión madre/hijo).

5. No se recomienda realizar detección de VHC en embarazadas.

**Tabla II. Recomendaciones para intentar evitar la transmisión de la hepatitis C**

- El personal sanitario y los pacientes deberán seguir las precauciones generales de protección.
- Los individuos VHC-positivos deben abstenerse de donar sangre, órganos, tejidos o semen. Deben desarrollarse estrategias para identificar prospectivamente a los donantes de sangre con alguna historia previa de ADVP para no aceptarlos como donantes de sangre.
- Para evitar la transmisión en personas con múltiples parejas sexuales, las prácticas sexuales seguras, incluyendo el uso de preservativos, deben ser recomendadas. En parejas estables con una larga convivencia la transmisión del VHC es muy improbable, recomendándose que no haya cambios en las prácticas sexuales. Se recomienda que a las parejas sexuales de los pacientes infectados se les realice un test de anti-VHC.
- En familias con un miembro VHC-positivo debe evitarse compartir la maquinilla de afeitar y los cepillos de dientes. Se recomienda cubrir las heridas abiertas. No es necesario evitar el estrecho contacto con los miembros de la familia o evitar compartir las comidas u otros utensilios.
- El embarazo no está contraindicado en las mujeres infectadas por VHC. A los recién nacidos de madres VHC+ se les debe realizar un test para anti-VHC al año de vida.
- No hay evidencias que justifiquen la exclusión de los adultos o niños VHC-positivos para participar en actividades sociales, educativas y empleo.

6. El tipo de parto (cesárea/vaginal) no influye en la tasa de transmisión vertical.

Extremar las medidas higiénicas en los centros sanitarios es necesario, sobre todo en hemodiálisis, cateterismos, cirugía y administración parenteral de fármacos.

Conocer a los portadores de VHC contribuye a la prevención. Se recomienda

realizar tests anti-VHC a la población de especial riesgo: consumidores de drogas por vía parenteral, hemodializados, receptores de sangre, hemoderivados y trasplantados antes de 1990.

En caso de pinchazo contaminado con material VHC positivo debe hacerse seguimiento de VHC y transaminasas inicialmente y hasta pasados 6 meses de la inoculación.

La tabla I recoge recomendaciones importantes sobre el manejo de la hepatitis C y la tabla II resume algunos consejos decisivos para evitar su transmisión.

**DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico de la infección por VHC es fundamentalmente virológico. Se basa en la detección de anticuerpos anti-VHC mediante un test de ELISA (inmunoanálisis). Actualmente se puede determinar de forma cuantitativa y cualitativa la presencia de ARN del VHC mediante técnica de PCR (*Polymerase Chain Reaction*; reacción en cadena de la polimerasa). La figura 1 muestra el algoritmo diagnóstico de la infección crónica por VHC.

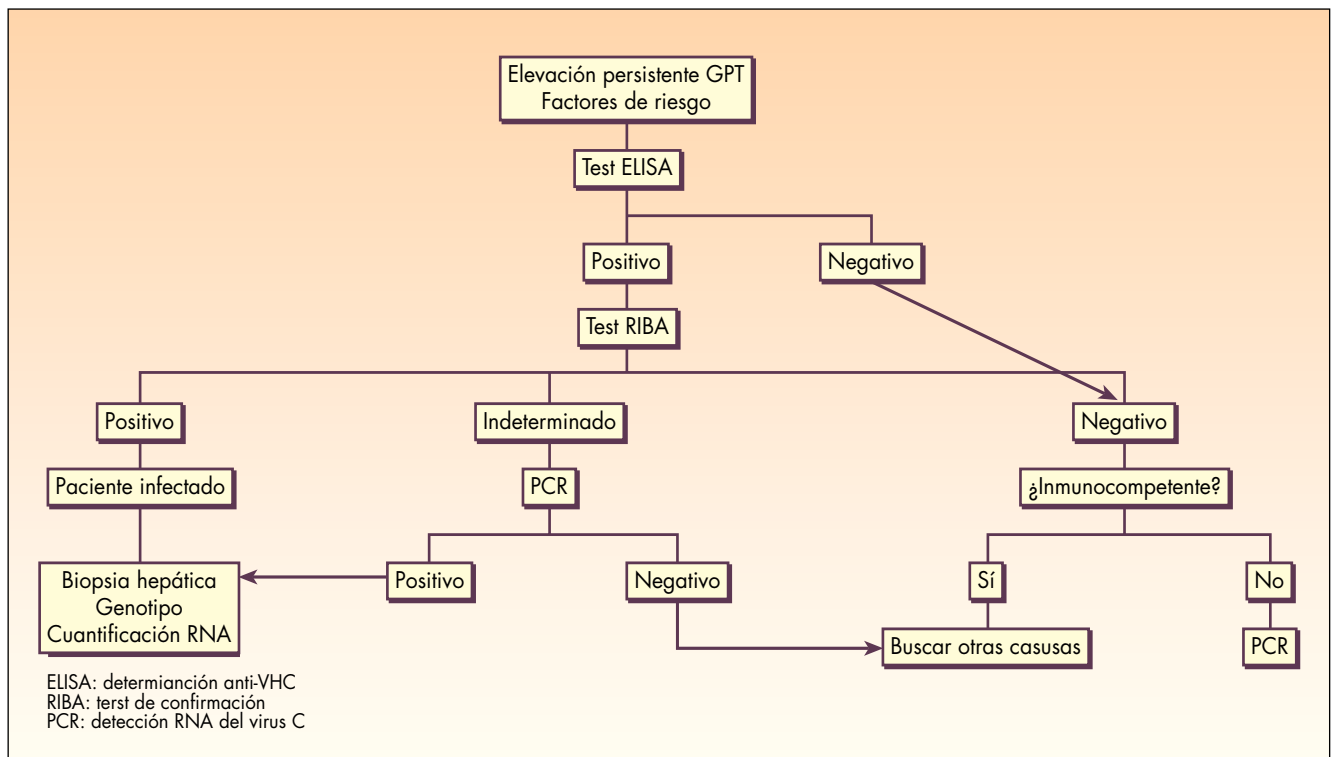
La cuantificación (carga viral) y la determinación del genotipo del VHC son útiles con miras al tratamiento.

La biopsia hepática (fig. 2) permite precisar un diagnóstico, establecer un pronóstico y, en ocasiones, puede influir en el planteamiento terapéutico.

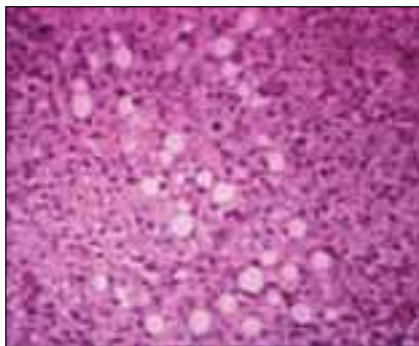
**TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO**

Actualmente el tratamiento de la hepatitis crónica C está indicado en aquellos pacientes que presentan transaminasas persistentemente elevadas, positividad

**Fig. 1. Algoritmo diagnóstico de la infección crónica por VHC**



**Fig. 2. Biopsia hepática**



de los anticuerpos anti-VHC y del RNA del VHC en el suero y lesiones de hepatitis crónica en la biopsia hepática.

El tratamiento actual de la hepatitis crónica C es la combinación de interferón (IFN) y ribavirina. La pauta recomendada es 3 millones de unidades de interferón recombinante administrado por vía subcutánea, tres veces por semana, asociado a 1.000-1.200 mg/día de ribavirina por vía oral, dependiendo del peso corporal.

Recientemente se ha incorporado el interferón *pegilado* (Peg-IFN) que requiere una administración única semanal por vía subcutánea. Administrado a dosis de 1,5 µg/kg/semana produce una respuesta sostenida similar al tratamiento combinado estándar.

El interferón pegilado, una vez administrado por vía subcutánea, se absorbe de forma más lenta, tiene una aclaramiento sérico hasta 10 veces más lenta, una vida media de eliminación mucho más larga y alcanza niveles plasmáticos más prolongados y estables que el IFN normal. Por todo ello puede administrarse una sola vez a la semana, con la mejora que ello supone del cumplimiento terapéutico. En estos momentos hay disponibles dos tipos de Peg Interferón bien diferenciados y con propiedades farmacocinéticas distintas. Uno es de cadena ramificada y mayor peso molecular y el otro de cadena lineal.

Diferentes ensayos clínicos han identificado una serie de *factores pre-tratamiento predictores de respuesta sostenida*. Entre los factores positivos destacan el sexo femenino, ausencia de fibrosis en la biopsia hepática, genotipo viral 2 o 3, edad menor de 40 años y viremia (carga viral) baja.

La duración del tratamiento depende de dichos factores predictores, fundamentalmente el genotipo y la carga viral.

La respuesta al tratamiento se define según:

– Criterios bioquímicos: normalización de las transaminasas.

– Criterios virológicos: negativización del RNA-VHC.

– Criterios histológicos: mejoría en el índice de actividad inflamatoria hepática.

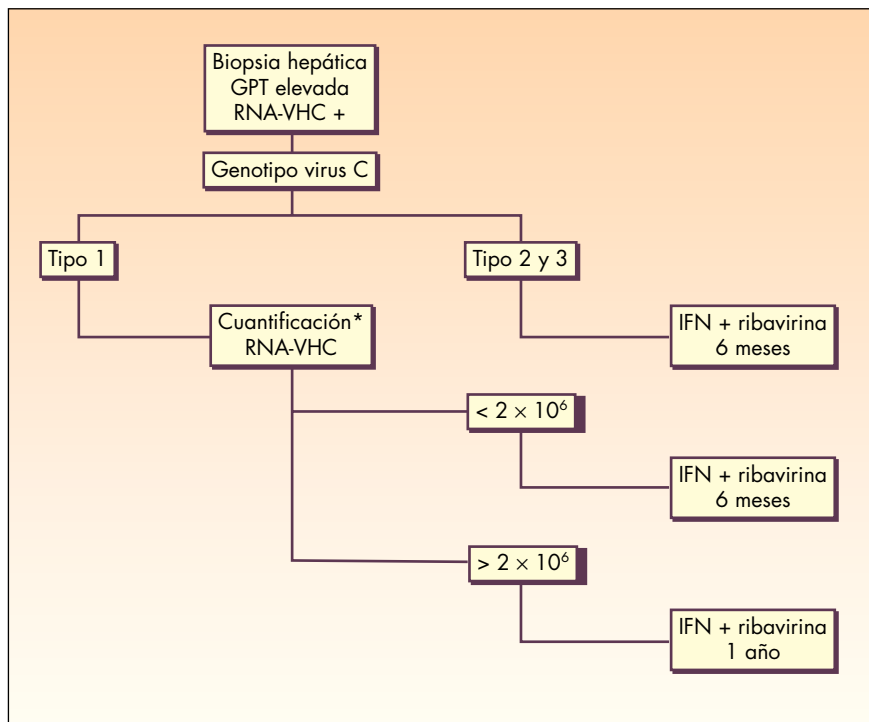
La respuesta más utilizada es la virológica y se valora al terminar el tratamiento y pasados 6 meses. Si el paciente presenta una respuesta virológica sostenida, aquélla se prolongará como mínimo durante 10 años.

La pauta referida, en pacientes no tratados previamente, consigue una respuesta sostenida del 33% a los 6 meses de tratamiento y del 41% al año (frente al 5-15% en pacientes tratados con interferón en monoterapia durante 6-12 meses).

La respuesta al tratamiento es distinta según el genotipo del VHC. Los pacientes con genotipo 1 presentan una respuesta del 29% con tratamiento combinado durante 1 año. Por otro lado, en los pacientes con genotipos 2 o 3 la respuesta al tratamiento es la misma, en torno al 65%, con independencia de que se prolongue 6 o 12 meses. Por tal motivo, se recomienda que los pacientes con genotipo 1 sean tratados durante 12 meses, mientras que los pacientes con genotipos 2 o 3 es aconsejable que reciban tratamiento durante 6.

Otro factor que predice la respuesta al tratamiento es la carga viral. En pacientes con altos niveles de viremia

**Fig. 3. Algoritmo terapéutico de la hepatitis crónica C**



**Tabla III. Efectos adversos del tratamiento combinado**

|        | Interferón  | Ribavirina   |
|--------|---|--|
| Leves  | Síntomas pseudogripales<br>Neuropsiquiátricos: insomnio, depresión<br>mareo, irritabilidad, cambios de humor<br>Digestivos: náuseas, diarrea, dolor abdominal<br>Laboratorio: leucopenia, trombocitopenia | Insomnio<br>Dermatológicos: erupción cutánea, prurito<br>Tos |
| Graves | Neuropsiquiátricos: depresión mayor, psicosis, delirio, suicidio, convulsiones<br>Inmunológicos: exacerbación de enfermedad<br>Mielosupresión<br>Retinopatía  | Anemia hemolítica autoinmune<br>Teratogénico                 |

(más de 2 millones de copias/ml) el tratamiento combinado durante 1 año produce una tasa de respuesta del 48%, frente al 28% si se prolonga durante 6 meses. Por dicha razón estos pacientes deberán recibir tratamiento durante 1 año.

Por el contrario, en los pacientes con bajos niveles de viremia (menos de 2 millones de copias/ml) el tratamiento combinado durante 6 meses ofrece la misma eficacia que durante 1 año, por lo que en ellos se aconseja el tratamiento durante 6 meses.

Los efectos adversos del tratamiento combinado son frecuentes, aunque generalmente leves y en raras ocasiones obligan a suspenderlo (tabla III). □

## La infección aguda por VHC

### curso de forma asintomática

### en un 80% de los casos

#### BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- Bellentani S, Pozzato G, Saccoccio G, Crovatto M, Croce L, Mazzoran L et al. Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related liver disease in the general population: report from the Dionysos study. *Gut* 1999;44:874-80.
- Hernández E, Bruguera M, Puyuelo T, Barrera JM, Sánchez Tapias JM, Rodes J. Risk of needle-stick injuries in the transmission of hepatitis C virus in hospital personnel. *J Hepatol* 1992;16:56-8.
- Manns M, McHutchison JC, Gorgon S et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared to interferon alfa-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C: 24 week treatment analysis of a multicenter multinacional phase III randomised controlled trial. *Hepatology* 2000;32:297A.
- McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK et al. Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339: 1485-1492.
- Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niderau C, Minuk GS, Ideo G et al. Randomised trial of interferon alpha-2b plus ribavirin for 48 weeks or 24 weeks versus interferon alpha-2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998;352: 1426-32.
- Poynard T, McHutchison J, Goodman Z, Ling M-H, Albrecht J. Is an à la carte combination interferon alpha-2b plus ribavirin regimen possible for the first line treatment in patients with chronic hepatitis C? *Hepatology* 2000;31:211-8.
- 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; 351:1660-4.
- Van der Poel CL. Hepatitis C virus and blood transfusion: past and present risks. *J Hepatol* 1999; 31(Supl 1):101-6.