

# Tratamiento de las hepatitis víricas (II). Tratamiento de la hepatitis crónica C

Armando Sánchez-Quijano y Eduardo Lissen-Otero

Grupo de Estudio de la Hepatitis Vírica y SIDA. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

La infección crónica por el VHC es la principal causa de enfermedad crónica hepática, cirrosis y hepatocarcinoma en países occidentales. La hepatitis crónica por VHC transcurre a menudo de modo silente y sólo es descubierta con frecuencia al realizar estudios serológicos o bioquímicos rutinarios. Con frecuencia el intervalo de tiempo entre la infección y el desarrollo de cirrosis excede los 30 años y los síntomas durante todo este tiempo están ausentes hasta que la enfermedad está muy evolucionada. El tratamiento antiviral puede impedir la evolución de la enfermedad y el desarrollo de sus complicaciones. Actualmente el tratamiento estándar de esta infección se basa en la combinación de interferón alfa pegilado y ribavirina. En estos últimos años hemos aprendido también a entender mejor este tratamiento en "poblaciones especiales", como los pacientes infectados por el VIH o los que habían fracasado con otros intentos de tratamiento previo, debido a un mejor conocimiento de la enfermedad y a los ensayos realizados en estas poblaciones. En la actualidad están investigándose muchos fármacos nuevos que pueden tener acción frente al VHC. Es de esperar que en el futuro, todavía lejano, algunos de estos fármacos consigan la erradicación de este virus.

**Palabras clave:** VHC. Hepatitis crónica. Tratamiento de la hepatitis C.

Treatment of viral hepatitis (II). Treatment of chronic hepatitis C

**Hepatitis C virus infection is the principal cause of chronic liver disease, cirrhosis and hepatocellular carcinoma in the Western World. Chronic hepatitis C is often silent, most of the times discovered only by routine serologic or biochemical testing and the interval between infection and the development of cirrhosis exceed 30 years. Interestingly the complications of chronic hepatitis C virus infection can be prevented by antiviral therapy. At present, the**

**combination of pegylated interferon-alfa and ribavirina has become the standard treatment of chronic hepatitis C. The management of HCV infection in "special populations" (HIV coinfection and HCV therapy-experienced patient) has improved significantly over the past few years, through a better knowledge of the disease and the publication of several clinical trials performed in these patients. At presents, a number of new anti-HCV therapies are in development. Future drugs for HCV infection might make possible to eradicate HCV in future.**

**Key words:** HCV. Chronic hepatitis. Treatment of Chronic Hepatitis C.

## Aspectos epidemiológicos

Se estima que en la actualidad unos 170-190 millones de personas padecen en el mundo una infección crónica por el VHC. La prevalencia de la infección no es homogénea entre las distintas áreas geográficas, sino que hay zonas como Egipto donde la prevalencia supera el 22% de la población, mientras que en otras, como ocurre en los países occidentales, la prevalencia se sitúa entre el 1 y el 3%<sup>1-3</sup>. En estos países la mayoría de los casos se relacionan con los antecedentes de haber sufrido una transfusión de sangre o hemoderivados antes de 1990 y con el de haber sido usuario de drogas por vía parenteral. Sin embargo, un importante número de sujetos infectados no reconocen ninguna práctica de riesgo, y en ellos quizá la existencia de microinoculaciones parenterales que hayan podido pasar inadvertidas puedan ser la causa de la infección<sup>4,5</sup>. Tras el descubrimiento de los marcadores séricos del VHC se estima que en la actualidad el riesgo de infección por una transfusión sanguínea es muy bajo, inferior a 1 caso por cada 100.000 unidades transfundidas<sup>6</sup>. En cuanto al riesgo de infección que soporta el personal sanitario que sufre un pinchazo accidental con sangre de un paciente infectado también es bajo, y se estima que puede ocurrir en entre el 1 y el 3% de las ocasiones.

El VHC puede transmitirse por vía sexual y se ha descrito mayor tasa de infección en colectivos de alta promiscuidad sexual, aunque esta vía no es particularmente eficaz para su transmisión. También es posible la transmisión madre-hijo. En ambos tipos de contagio la coinfección con el VIH parece incrementar el riesgo de transmisión en relación con las concentraciones más elevadas de viremia C que se detectan en esta situación de coinfección<sup>7,8</sup>.

Se han descrito seis genotipos, y muchos subtipos de ellos, para el VHC. El más frecuentemente encontrado en

Correspondencia: Dr. A. Sánchez-Quijano.  
Departamento de Medicina Interna.  
Hospital Universitario Virgen del Rocío.  
Avda. Manuel Siurot, s/n. 41013 Sevilla. España.  
Correo electrónico: aquijano@cica.es

España es el genotipo 1 (1a y 1b), seguido de los genotipos 2 y 3, aunque en la última década se ha incrementado el número de casos de infección por genotipo 4<sup>9</sup>, un genotipo descrito inicialmente como muy prevalente en Egipto. Los escasísimos casos que obedecen a los genotipos 5 y 6 son generalmente importados de las zonas donde la infección por ellos es muy prevalente (Sudáfrica y Sureste asiático). Determinar el genotipo, como veremos, tiene importancia en el tratamiento de estos pacientes.

## Historia natural de la enfermedad

La infección aguda por el VHC generalmente pasa inadvertida, no sólo suele ser anictérica, sino que lo habitual es que sea totalmente asintomática. Pese a ello el número de sujetos adultos que tras infectarse logran aclarar la infección es escaso y la mayoría de ellos permanecerán infectados por este agente a lo largo de toda su vida. Esta enfermedad progresa muy lentamente, con pocos o ningún síntoma, marcando la progresión el aumento de la fibrosis que va acumulándose en el hígado<sup>10</sup>. En un 15-20% de los casos la fibrosis llegará a ser tan importante que permite al patólogo el diagnóstico de cirrosis hepática, lo que ocurre generalmente tras 20 o 30 años de infección. El consumo del alcohol, ser de sexo masculino, adquirir la infección por encima de los 40 años, la coinfección con otros virus hepatotropos y la existencia de alguna forma de inmunosupresión subyacente son factores que se asocian a una más rápida progresión hacia la cirrosis hepática<sup>10-13</sup>. Por último, como final de esta historia natural, entre el 1 y el 4% de estos pacientes desarrollará por año un carcinoma hepatocelular sobre la cirrosis<sup>14</sup>. Pese a que este curso parece bastante indolente, y a que en realidad sólo una parte pequeña de los infectados llegarán a presentar las complicaciones finales de la enfermedad, la infección por este agente es en los países desarrollados la primera causa de muerte por insuficiencia hepática y por hepatocarcinoma y es también la causa más frecuente por la que se realiza un trasplante hepático<sup>15,16</sup>. La infección crónica por el VHC está además involucrada en el desarrollo de algunos procesos extrahepáticos como la crioglobulinemia mixta y algunos casos de glomerulonefritis y de porfiria cutánea tarda. La vinculación descrita con otros procesos como el liquen plano, el síndrome de Sjögren, enfermedades tiroideas autoinmunes y el desarrollo de algunos linfomas B, aunque muy evidente en algunos casos, no está suficientemente demostrada.

Desde finales de la década de 1980 la incidencia de nuevos casos de esta enfermedad ha entrado en un rápido declive<sup>12,15</sup>. Por un lado, como consecuencia del descubrimiento de su agente causal y el consiguiente desarrollo de técnicas analíticas que posibilitan su detección en sangre y hemoderivados. Por otro, por la introducción masiva de material médico desechable y en menor grado por los cambios de hábitos en los usuarios de drogas, que sólo en parte han abandonado la práctica de compartir el material de inyección. Sin embargo, las predicciones en cuanto a la morbimortalidad que esta infección va a deparar en las próximas décadas son desalentadoras. Se estima que dado el número de pacientes que en la actualidad tienen una infección por VHC con más de 20 años de duración y que van acercándose lentamente, por lo general sin estar diagnos-

ticados, hasta los estadios más avanzados de la enfermedad, la mortalidad por este virus va a seguir incrementándose de momento y puede llegar a ser en los años 2020-2025 hasta tres veces superior a la actual<sup>17</sup>. El alto coste económico y el consumo de recursos sociosanitarios que esta predicción vaticina sólo podrá ser reducido si somos capaces de poner en marcha una serie de campañas destinadas a identificar a esta gran masa de pacientes asintomáticos infectados por el VHC, de manera que pueda ofrecérseles la posibilidad de recibir un diagnóstico y tratamiento específico para su enfermedad.

## Tratamiento de los pacientes infectados por el VHC

### Evaluación inicial

El diagnóstico de la infección por el VHC suele hacerse en un paciente asintomático al que se le realizan análisis durante un examen de salud laboral, durante un embarazo o al realizar una donación sanguínea. En otros casos su descubrimiento es consecuencia de su búsqueda en un paciente con antecedentes de riesgo de infección por el VHC. Las personas o situaciones en las que está indicada la realización de una prueba diagnóstica encaminada a la detección de la infección por el VHC se recogen, siguiendo los criterios de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD) que aparecen en la tabla 1<sup>18</sup>. La evaluación inicial de estos pacientes debe ir encaminada a investigar la fase en que se encuentra la infección y la coexistencia de otras posibles enfermedades víricas (VHB, VIH), metabólicas, por consumo de tóxicos (principalmente etanol) o de naturaleza autoinmune, que pueden coexistir y estar contribuyendo al desarrollo de la enfermedad hepática.

La determinación de los marcadores séricos del VHC, incluyendo concentraciones de ARN viral y genotipo, de alfa-fetoproteína y la realización de una ecografía abdominal deben realizarse de forma habitual. El paciente debe ser informado acerca de las posibles vías de contagio de la enfermedad a otras personas<sup>17</sup> y vacunado frente al VHA y VHB si no presenta anticuerpos que indiquen exposición

**TABLA 1. Personas en las que debe investigarse la posibilidad de infección por el VHC\***

- Personas que se han inyectado, aunque sea una sola vez, drogas ilícitas
- Individuos con situaciones asociadas a tasa de infección elevada por el VHC
  - Sujetos infectados por el VIH
  - Hemofílicos que recibieron concentrados de factores antes de 1987
  - Hemodializados
  - Personas con elevación no explicada de las concentraciones de transaminasas
- Receptores de transfusiones de sangre o hemoderivados y receptores de trasplantes de órganos antes de julio de 1992
- Niños nacidos de madre infectada por el VHC
- Personal sanitario y trabajadores de seguridad que por su trabajo hayan sufrido inoculación accidental percutánea o contacto mucoso con sangre HCV-positiva
- Parejas sexuales de pacientes infectados por el VHC

\*AASLD Practice Guidelines<sup>18</sup>.

previa a estos virus, ya que se ha descrito más complicaciones, un curso más acelerado de la enfermedad y más frecuencia de hepatitis aguda fulminante por VHA en pacientes con enfermedad hepática crónica por VHC subyacente.

La decisión de realizar o no una biopsia hepática como parte del estudio de estos pacientes depende de numerosos factores. La biopsia hepática sigue siendo el método más fiable para conocer el grado de actividad necroinflamatoria y el de fibrosis hepática, aunque es una técnica molesta y no exenta de complicaciones. Sigue siendo una técnica recomendada en las guías terapéuticas sobre el tratamiento de la hepatitis crónica por VHC<sup>16,18,19</sup>. Probablemente, y con independencia de que su realización pueda poner de manifiesto la existencia de otras causas coexistentes de enfermedad hepática que no hubieran sido sospechadas en el paciente, la mayor utilidad actual de la biopsia consiste hoy día en que ayuda a delimitar una subpoblación de pacientes, nada despreciable en términos numéricos, en las que el tratamiento pueda ser diferido con seguridad durante años, a la espera de futuras opciones de tratamiento que presenten menos efectos indeseables que las que utilizamos actualmente. Para obviar su realización se viene investigando en los últimos años la fiabilidad de diversos métodos de imagen y distintos marcadores séricos como posibles alternativas para medir el grado de fibrosis<sup>20</sup>. Adicionalmente, en pacientes infectados por genotipos 2 o 3, la alta eficacia y la menor duración de la terapia actual ha llevado a que en este subgrupo de pacientes cada vez sea menor el número de biopsias hepáticas realizadas. La negativa por parte del paciente a la realización de la biopsia, o la imposibilidad de obtenerla por la causa que fuere, no debe ser considerada como motivo para rechazarlo como candidato para recibir tratamiento. No obstante, debe informársele que de esta actitud podrían derivarse riesgos, tal vez tan importantes como innecesarios.

### Objetivos del tratamiento

El objetivo del tratamiento consiste en la prevención de las complicaciones tardías de la enfermedad. Esto se consigue fundamentalmente cuando se logra la erradicación de la infección. Actualmente, y aunque algunos trabajos sugieren que puede detectarse ocasionalmente material genético del VHC en sujetos teóricamente curados de la infección<sup>21</sup>, ésta puede considerarse erradicada cuando se alcanza una situación de respuesta virológica sostenida (RVS), definida como la ausencia de ARN del VHC en el suero de un paciente 6 meses después de haber finalizado el tratamiento. Los beneficios a largo término de esta situación de RVS son evidentes, y se ha demostrado que ocasiona mejoría de las lesiones histológicas hepáticas, incluyendo el grado de fibrosis<sup>22</sup>. Recientes comunicaciones sugieren que incluso los sujetos con grado avanzado de enfermedad hepática que logran erradicar la infección experimentan una mejoría en los parámetros de función hepática<sup>23</sup>, y que a largo plazo se traduce en una disminución del número de hepatocarcinomas y en una reducción de la mortalidad por causa hepática<sup>24</sup>.

### Fármacos actualmente disponibles

El tratamiento con interferón alfa en monoterapia fue la primera posibilidad de tratamiento para la hepatitis crónica

por VHC, al que se sumó años después el tratamiento combinado con ribavirina<sup>25</sup>. Con esta combinación se elevó la tasa de RVS hasta el 35-43%<sup>26,27</sup>. Pese al avance que supuso la terapia de combinación, casi el 60% de los pacientes no conseguían con ella una RVS. La razón de muchos de estos fracasos se encontraba fundamentalmente en la corta vida media del interferón, 8 o 10 h por término medio, que ocasionaba fuertes fluctuaciones en sus concentraciones séricas y permitía el desarrollo de mutantes de escape. Este problema pudo ser en gran parte resuelto con el desarrollo de los interferones pegilados. La unión de polietilenglicol a la molécula de interferón consigue un aumento llamativo de su semivida y de su biodisponibilidad sin pérdida de su actividad biológica y esto se traduce en un aumento significativo de la tasa de RVS. En la actualidad, están comercializados dos interferones pegilados, uno basado en interferón alfa-2b unido a una cadena de lineal polietilenglicol de 12 kD, y otro por interferón alfa-2a unido a una cadena ramificada de 40 kD. En ambos casos su prolongada semivida permite administrarlos en una sola dosis semanal por vía subcutánea.

La mayor eficacia de los interferones pegilados, tanto del alfa-2b (12 kD) como del alfa-2a (40 kD), asociados a ribavirina ha logrado el más alto índice de RVS que cualquier otro intento terapéutico ensayado hasta la fecha. Por ello, esta asociación está considerada el tratamiento estándar actual de la hepatitis crónica por VHC. Globalmente, la tasa de RVS con esta terapia combinada alcanza el 55%, y es más baja, alrededor del 45%, en los pacientes con genotipo 1 y más elevada, alrededor del 80%, en los infectados por los genotipos 2 y 3<sup>28,29</sup>. Desde los primeros estudios de registro se demostró que el tratamiento podría retirarse por ineficaz si a las 12 semanas no se había hecho indetectable el ARN del VHC, o si su nivel no había descendido al menos 2 log<sub>10</sub> UI/ml, lo que tiene importantes implicaciones clínicas y económicas. Mantener un tratamiento pasadas las 12 semanas cuando no se ha conseguido esta respuesta inicial sólo debería realizarse en casos muy concretos. Estos estudios confirmaron también la importancia que tiene el buen cumplimiento terapéutico y el haber recibido una dosis adecuada de ribavirina para lograr las mejores tasas de RVS. En un estudio posterior aleatorizado a cuatro brazos y en el que se analizó para cada genotipo la duración óptima del tratamiento y la dosis más apropiada de ribavirina, se confirmó que la duración del tratamiento, como se había demostrado ya con los interferones convencionales, debía ser de 48 semanas para el genotipo 1 y que bastaban sólo 24 semanas para los genotipos 2 y 3<sup>30</sup>. En cuanto a la dosis, los pacientes con genotipo 1 requieren 1.000-1.200 mg/día para obtener las más altas tasas de respuesta, mientras que los pacientes con genotipo 2 o 3 la alcanzaban con tan sólo 24 semanas de tratamiento y con 800 mg al día de ribavirina. Otros estudios posteriores han confirmado estos hallazgos e incluso han sugerido que para este subgrupo de pacientes y para los que muestra una negativización muy rápida de la carga viral, quizá podría reducirse la duración de la terapia sin sacrificar la eficacia, pero esto debería demostrarse sólidamente antes de llevarse a la práctica clínica diaria<sup>31</sup>. La duración y pautas de tratamiento para los genotipos del 1 al 4 del VHC (para los genotipos 5 y 6 existe mucha menor información), se resumen en la tabla 2.

Ambos interferones pegilados son seguros y muestran un perfil de efectos indeseables parecido al de los interferones no pegilados (tabla 3). El síndrome seudogripal es el más frecuente de ellos, y desaparece habitualmente en 36-48 h. Los cuadros de matiz depresivo, fundamentalmente en el último trimestre del tratamiento, son menos frecuentes que con los interferones convencionales<sup>32</sup>. La neutropenia y la trombocitopenia muestran, por el contrario, una incidencia similar, aunque el efecto suele ser menos intenso a partir del tercer mes de tratamiento. La dosis recomendada en el adulto de interferón pegilado alfa-2a (40 kD) es de 180 µg por semana, independientemente del peso corporal del paciente. La dosis del interferón alfa-2b (12 kD) debe ajustarse al peso, de modo que se administren 1,5 µg/kg a la semana (en términos prácticos la dosis semanal será de 100 µg en pacientes de menos de 65 kg, de 100-120 µg para pacientes de 65 a 85 kg y de 120-150 µg para aquellos con más de 85 kg).

**Selección de pacientes candidatos a recibir tratamiento: ¿tratar la infección por VHC o la enfermedad hepática?**

Aunque inicialmente toda persona infectada por el VHC podría ser considerada candidata a recibir tratamiento antiviral, no debe olvidarse que el tratamiento puede acarrear efectos indeseables no sólo molestos, sino también en ocasiones potencialmente graves. Debe tenerse también en cuenta que el tratamiento actual no logra la erradicación de la infección en un porcentaje muy elevado de pacientes, alrededor del 40% de los casos, y que es un tratamiento costoso. Si a todo lo anterior unimos que tan sólo una parte de los pacientes no tratados alcanzará una situación avanzada de la enfermedad que le ocasione síntomas o reduzca sus expectativas de vida, se explica que desde hace años se venga intentando definir cuál es la subpoblación de pacientes infectados por el VHC que deben recibir tratamiento y quiénes pueden demorarse su prescripción. A medida que los tratamientos sean más eficaces, mejor tolerados y mejor aún si son también más económicos, la indicación de tratamiento se irá universalizando sin duda a todos los pacientes infectados por el VHC, pero ésta no es la situación actual.

Se suele sugerir que los mejores candidatos para recibir tratamiento para una hepatitis crónica por VHC, que no haya sido tratada previamente, son aquellos que manteniendo ARN detectable en suero presentan fibrosis y actividad necroinflamatoria en la biopsia, sobre todo si tienen transaminasas elevadas de forma permanente o fluctuante. Diversos estudios han mostrado que el riesgo de progresión de la enfermedad a fibrosis avanzada o cirrosis en pacientes con transaminasas normales y fibrosis de grado 0 (ausencia de fibrosis) en la biopsia hepática es mínimo en 10 a 15 años. Este riesgo es del 5 al 10% en los que tienen transaminasas elevadas con ausencia de fibrosis y se eleva hasta entre el 30 y el 40% en aquéllos con transaminasas elevadas y fibrosis 1 (fibrosis portal) en la biopsia<sup>33</sup>. Según estas observaciones, y en ausencia de otras indicaciones paralelas, como pueden ser la existencia de manifestaciones extrahepáticas de la infección, los pacientes sin evidencia de fibrosis y escasa actividad inflamatoria y con valores normales de transaminasas, podrían ser considerados como candidatos a recibir tratamiento solamente en el contexto de ensayos clínicos o cuando el propio

**TABLA 2. Recomendaciones para el tratamiento inicial de la hepatitis crónica por VHC\***

- El tratamiento de elección es el uso de interferón pegilado y ribavirina
- La decisión de tratar debe ser individualizada en función de la gravedad de la enfermedad hepática, la posible aparición de efectos indeseables de importancia, la probabilidad de respuesta al tratamiento y la presencia de otras enfermedades concurrentes
- Genotipo 1 y 4
  - Duración inicialmente prevista de 48 semanas, usando ribavirina en dosis de 1.000 mg al día para aquellos cuyo peso sea ≤ 75 kg y 1.200 mg al día para aquellos con más de 75 kg de peso
  - Se debe determinar basalmente y a las 12 semanas la carga viral C por método sensible
  - El tratamiento puede ser interrumpido en pacientes que no hayan negativizado o no hayan logrado una caída de 2 log<sub>10</sub> UI/ml de la carga viral C, aunque la decisión de continuar puede individualizarse en función de la gravedad de la enfermedad hepática, de la tolerancia y de la presencia de algún grado de respuesta
  - Las personas que finalizan las 48 semanas de tratamiento con ARN del VHC indetectable en suero deben volver a ser analizadas 24 semanas más tarde para establecer si se ha logrado o no RVS
- Genotipo 2 y 3
  - El tratamiento con interferón y ribavirina debe ser administrado durante 24 semanas. Una dosis de 800 mg de ribavirina al día puede ser suficiente
  - Las personas que finalizan las 24 semanas de tratamiento con ARN del VHC indetectable en suero deben volver ser analizadas 24 semanas más tarde para establecer si se ha logrado o no RVS

\*Referencias: 18, 26, 30, 34.

**TABLA 3. Efectos indeseables del tratamiento con interferón alfa y ribavirina**

Frecuencia	Interferón	Ribavirina
Muy frecuentes (> 25%)	Síndrome seudogripal Mialgias Cefaleas Leucopenia Trombocitopenia Astenia Anorexia Irritabilidad	Anemia hemolítica
Frecuentes (1-25%)	Pérdida de peso Alopecia Labilidad emocional Depresión Eritema local	Prurito Exantemas
Raras (< 1%)	Desarrollo enfermedades autoinmunes Diabetes mellitus Retinopatía Neuritis óptica Cardiotoxicidad Ideas suicidas Neumonitis intersticial	Gota Tos, disnea Teratogenicidad

paciente lo solicitara asumiendo las posibles complicaciones derivadas de esta actitud. En este sentido debe informarse al paciente de que su situación, si bien permite demorar el inicio del tratamiento, no supone una contraindicación para él mismo ni tampoco predice una menor tasa de respuesta. La realización de una biopsia he-

**TABLA 4. Situaciones en las que el tratamiento inicial de la hepatitis crónica por VHC está habitualmente contraindicado o debe ser individualizado\***

A. Habitualmente contraindicado
– Enfermedad psiquiátrica-depresión no controlada
– Receptores de trasplante renal, cardíaco o pulmonar
– Hepatitis autoinmune y otras situaciones en las que se sepa que pueden sufrir exacerbaciones por el uso de interferón y ribavirina
– Hipertiroidismo no tratado
– Embarazo o falta de disposición de usar métodos anticonceptivos considerados como seguros
– Enfermedad grave concomitante como hipertensión arterial grave, insuficiencia cardíaca, insuficiencia coronaria, diabetes no controlada, enfermedad pulmonar obstructiva crónica
– Edad inferior a 3 años
– Hipersensibilidad a alguno de los fármacos
B. Situaciones en las que la indicación de tratamiento debe ser individualizada
– Consumidores de drogas en activo o que participan en programas de deshabituación de drogas (metadona), incluido alcohol
– Edad menor de 18 años
– Insuficiencia renal crónica con o sin hemodiálisis
– Cirrosis con antecedente de descompensación

\*Modificado de AASLD Practice Guidelines<sup>18</sup>.

pática unos 5 años después de la inicial para evaluar si hay progresión de la enfermedad podría ser una alternativa para estos pacientes<sup>33,34</sup>. Los pacientes con cirrosis hepática compensada no deben ser excluidos como candidatos al tratamiento, aunque la tasa de RVS que presentan es más baja que la de los pacientes no cirróticos<sup>28,35</sup>. Sin embargo, a medida que progresa la enfermedad, el tratamiento de estos pacientes se complica, especialmente por la aparición de trombocitopenia, y el tratamiento llega a estar contraindicado, excepto en casos muy concretos, en pacientes con antecedentes de cirrosis descompensada. Las características de las personas en las que el tratamiento está contraindicado habitualmente y de aquellas en las que se requiere una evaluación individual mas detenida se recogen en la tabla 4.

### ¿Cómo mejorar la eficacia del tratamiento?

Al igual que se intentó cuando disponíamos solamente del interferón convencional en monoterapia o asociado a ribavirina, se ha intentado aumentar la eficacia del tratamiento actual utilizando diversas pautas de inducción, aumentando la duración del mismo o asociándolo a otros fármacos. En general, el aumento logrado de la eficacia ha sido pobre y fuertemente cuestionado en términos económicos o por el aumento de los efectos indeseables producidos por el incremento posológico del interferón. Probablemente, la manera más rentable que tenemos en la actualidad para conseguir ese aumento de eficacia sea utilizar mejor los recursos de los que disponemos a través de una disminución de la tasa de abandono del tratamiento. Esta tasa, que en algunos estudios de registro supera el 25%, puede reducirse significativamente si el paciente conoce antes de recibir él mismo los efectos adversos que previsiblemente puede presentar, tiene un apoyo adecuado por su médico y se emplean con él todos los recursos disponibles para minimizar estos efectos. El buen cumplimiento terapéutico es clave para el éxito del tratamiento, y esto es particularmente importante en las primeras

10-20 semanas del mismo. Modificaciones precoces en la dosis de los fármacos o incumplimientos parciales en este momento reducen de manera importante las posibilidades de RVS. La anemia, fundamentalmente en relación con el uso de la ribavirina, es frecuente. La mayoría de los pacientes la experimentan y obliga a modificar la dosis de la ribavirina en casi un tercio de los casos. El tratamiento convencional de la misma consiste en la reducción progresiva de la dosis, reduciéndola cada vez en saltos de 200 mg, a partir de los 10 g/dl de Hb y suspendiendo el tratamiento si no se consigue mantener cifras de Hb por encima de 8,5 g/dl (10 g/dl en cardiopatas). En los últimos años, a medida que se ha ido haciendo cada vez más evidente la relación entre RVS y las concentraciones séricas de ribavirina, especialmente en pacientes infectados por el genotipo 1, se ha ido adoptando una actitud más activa tratando de evitar en lo posible la reducción de la dosis a expensas de utilizar estimuladores de la eritropoyesis. En algunos estudios se ha comunicado que los pacientes que reciben eritropoyetina en dosis de 40.000 a 60.000 UI/semana consiguen mantener la dosis inicial de ribavirina en casi un 90% de los casos. La neutropenia aparece en un 20% de los tratados, no suele asociarse al desarrollo de enfermedades bacterianas infecciosas y generalmente se controla reduciendo la dosis del interferón. Se evalúa en la actualidad el uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos en poblaciones muy concretas como coinfectados con VIH y trasplantados que reciben tratamiento frente al VHC. Los resultados hasta la fecha parecen indicar que son eficaces y bien tolerados pero hacen falta más estudios que lo corroboren. La trombocitopenia es menos frecuente, generalmente no se asocia a cuadros hemorrágicos y obliga a menos modificaciones y abandonos excepto en pacientes cirróticos con hiperesplenismo. La disminución de la dosis de interferón se recomienda cuando las plaquetas descienden por debajo de 50.000/ml y la suspensión del tratamiento cuando alcanzan las 30.000/ml. El desarrollo de síntomas depresivos es otro de los efectos adversos más frecuentes, ya que aparece en entre el 20 y el 45% de los tratados. Su detección precoz y el inicio de tratamiento antidepresivo es importante para mejorar la calidad de vida del paciente, su adherencia terapéutica y, en último término, la tasa de RVS.

## Hepatitis crónica por VHC en situaciones especiales

### Tratamiento de no respondedores y sujetos que recidivan

Los pacientes que no responden o recidivan tras recibir un tratamiento con interferón convencional en monoterapia son candidatos a recibir tratamiento con interferón pegilado y ribavirina por la baja tasa de respuesta que se obtenía con la primera pauta de tratamiento y la aceptable tasa de eficacia que el interferón pegilado asociado a ribavirina ha mostrado en diversos estudios en estos pacientes (del 25 al 40% de RVS). Los pacientes que no han respondido o que han recidivado tras recibir tratamiento previo con interferón convencional asociado a ribavirina constituyen una población que ha ido incrementándose en los últimos años y que plantea importantes problemas te-

rapéuticos. Mayoritariamente, está integrada por sujetos infectados por el genotipo 1, habitualmente con mucha carga viral y muchos de ellos con lesiones de fibrosis avanzada o cirrosis. Por cuanto esta situación parece asociarse a un mayor riesgo a largo plazo de hepatocarcinoma y a una mayor mortalidad<sup>24,36</sup>, y a la espera de otras futuras opciones de tratamiento, se están evaluando diversas estrategias reutilizando en ellos de varias formas el interferón pegilado y la ribavirina. La tasa de aclaramiento de la infección se sitúa en entre el 18 y el 20% para el total de estos pacientes, pero la eficacia no es igual en los que recidivaron que en los que fracasaron en el intento previo. En los que habían presentado previamente una recidiva, los resultados son mucho mejores, ya que se consiguen tasas de RVS que pueden llegar a superar el 40%<sup>37-40</sup>. Los pacientes con nula respuesta al tratamiento combinado previo tienen menor probabilidad de respuesta<sup>37-42</sup>. Y cuando se analizan los resultados en aquellos pacientes con enfermedad hepática más avanzada, no respondedores previos y con genotipo 1, la tasa de respuesta, como la obtenida, por ejemplo, en el HALT-C (ensayo Hepatitis C Against Cirrhosis Antiviral Long-term Treatment), es aun más baja, situándose por debajo del 10%<sup>41</sup>. Estos resultados se confirman en otro estudio amplio que se está llevando a cabo, el EPIC 3 (Evaluation of Peg-intron in Control of Hepatitis C Cirrhosis)<sup>42</sup>. En él el 21%, por término medio, de los pacientes incluidos lograron una RVS, pero la tasa en cirróticos, no respondedores y con infección por VHC del genotipo 1 fue de tan sólo el 12%. Así, la decisión de volver a tratar a estos pacientes debe ser de nuevo individualizada, atendiendo a los potenciales riesgos y beneficios, al grado de enfermedad hepática del enfermo y al comportamiento que mostró el paciente en el intento previo de tratamiento.

Se ha especulado que el mantenimiento a largo plazo, durante años o por tiempo indefinido con interferón podría reducir el riesgo de descompensación y de desarrollo de hepatocarcinoma en estos pacientes cirróticos que no consiguen aclarar la infección. Estos dos estudios mencionados, y otros similares que se están llevando a cabo, tratan de dar respuesta a esta pregunta. Aunque los datos finales aún no están disponibles, los iniciales sugieren que el mantenimiento de la terapia podría ser beneficiosa, pero son pocos los pacientes que lo toleran: Sólo una minoría de los pacientes en estadio B o C de Child-Pugh alcanzan las 24 semanas de tratamiento. La mayoría debe abandonarlo precozmente por la aparición de efectos adversos.

### Tratamiento de la hepatitis C en coinfectados por el VIH

La coinfección con el VIH es bastante frecuente por compartir ambos virus algunas de sus vías de transmisión. Un 30% de los pacientes infectados por el VIH presentan positividad de anti-HCV y en la mayoría de ellos, sobre todo en los hemofílicos y en los que tienen antecedentes de consumo de drogas ilícitas, se detecta ARN del VHC en suero. La coinfección por ambos virus plantea interrogantes acerca de la influencia que cada uno de ellos puede ejercer sobre la historia natural de la infección por el otro. Existe mucha información y es bastante uniforme en el sentido de que el VIH modifica la historia natural de la infección por el VHC, pero la información disponible es más escasa y con resultados mucho menos claros en sentido contrario.

Parece evidente que la coinfección por el VIH induce un curso más rápido y agresivo de la hepatopatía producida por el VHC, con mayores concentraciones de carga viral C, mayor progresión de la fibrosis<sup>43</sup> y, en definitiva, con un curso acelerado hacia estadios cirróticos de la enfermedad<sup>44</sup>. Así, la tasa de cirrosis es de 2 a 5 veces más alta en pacientes coinfectados que en los mono infectados por el VHC para un mismo intervalo de tiempo desde el momento de la infección. Otros factores como la hepatotoxicidad por fármacos y el consumo de alcohol se suman al efecto que ocasiona el VHC, ocasionando que en la actualidad la muerte por insuficiencia hepática sea una de las primeras causas de muerte en los sujetos infectados por el VIH, mortalidad que se ha puesto más de manifiesto tras la introducción del HAART<sup>45-47</sup>. Recientes observaciones sugieren que quizás esto pueda estar empezando a cambiar. Así, se ha comunicado que los pacientes que no han realizado previamente tratamientos antirretrovirales subóptimos, sino que desde el principio han recibido tratamiento HAART como único tipo de terapia frente al VIH, pueden tener una historia natural de la infección por VHC similar a la que se observa en los mono infectados por el VHC; mejor evolución que no se observó en los que no habían recibido HAART o lo habían recibido tras otras pautas previas de tratamiento antirretroviral<sup>48</sup>. Si esto está ocurriendo será algo que veremos en el futuro, pero ahora la alta mortalidad de causa hepática que se observa en estos pacientes demanda una actitud activa por parte del médico encaminada a tratar la infección por el VHC y así se recoge en la primera conferencia-consenso europea realizada al respecto<sup>49</sup>.

En los dos últimos años se han comunicado los resultados de tres grandes estudios de tratamiento de la infección por el VHC en coinfectados por el VIH: El estudio APRI-COT<sup>50</sup>, el RIBAVIC<sup>51</sup> y el ACTG A5071<sup>52</sup>. Con diferencias en tasas de RVS, tipo de poblaciones incluidas y en algunos otros aspectos, los resultados de estos estudios muestran de manera bastante uniforme que la infección por VHC en los coinfectados es tratable y que el tratamiento es aceptablemente tolerado. Las tasas de RVS son en todo caso inferiores a las observadas en sujetos mono infectados y es mayor el número de interrupciones del tratamiento debido a la aparición de efectos adversos. El tratamiento no induce deterioro de la situación inmune de los pacientes ni parece interferir de manera importante con la medicación antirretroviral. No obstante, debe evitarse la asociación de ribavirina con zidovudina por potenciarse la anemia que producen ambos fármacos y se ha observado un mayor riesgo de toxicidad mitocondrial con la asociación con ddI, especialmente en pacientes cirróticos, por lo que su uso está contraindicado en esta situación.

Los resultados de estos ensayos confirman que el tratamiento con interferón pegilado y ribavirina es también en esta población el estándar actual del tratamiento y que los pacientes con genotipo 2 o 3 tienen, como en los mono infectados, mejor tasa de RVS. Observaciones posteriores sugieren, sin embargo, que a diferencia de lo que ocurre en los mono infectados por el VHC, la duración del tratamiento para los infectados genotipos 2 y 3 en esta situación de coinfección debe ser de 48 semanas. Los factores predictivos de respuesta (principalmente genotipos 2 y 3 y carga viral C < 800.000 UI/ml), son similares a los descritos en los mono infectados, y también en estos pacientes la falta

de negativización o de una caída de al menos 2 log<sub>10</sub> UI/ml de la carga viral C en la semana 12 es un factor que predice fuertemente la falta de respuesta al tratamiento.

En sentido inverso la situación permanece más confusa. Numerosos estudios han intentado aclarar el papel que el VHC puede ejercer en la evolución de la infección por el VIH, pero los resultados son muy discordantes y contradictorios. En algunos se ha sugerido que la coinfección por VHC incrementa el riesgo de progresión a sida y la mortalidad de estos pacientes, aparte de inducir una menor y más lenta respuesta al tratamiento antirretroviral. En otros, por el contrario, no se ha observado ni una ni otra cosa, y en muchos sólo se ha sugerido que la recuperación inmune puede estar comprometida sin un claro efecto sobre la evolución clínica. Es posible que esta influencia exista, quizá no de un modo tan llamativo como ocurre con el VIH sobre el VHC, y que esté sujeta a numerosas variables. Así se ha comunicado que podría vincularse a determinados genotipos del VHC, al antecedente de drogadicción, a la edad o duración de la infección, al consumo de tóxicos, etc., variables que no siempre son tenidas todas en cuenta en cada uno de los ensayos.

## Nuevos fármacos y dianas terapéuticas para el VHC

Pese a los importantes avances logrados en el tratamiento de esta enfermedad, no debe olvidarse que más del 40% de los pacientes con hepatitis crónica C no responden actualmente al mismo y que este tratamiento presenta a veces importantes efectos indeseables. Los avances en el desarrollo de replicones y otros sistemas que permiten analizar *in vitro* la acción antiviral de nuevas moléculas han dado un impulso importante a la investigación de nuevos productos con actividad frente al VHC. El objetivo de la misma es encontrar tratamientos más eficaces, mejor tolerados y que promuevan menos resistencias. En el momento actual son muchos los fármacos en desarrollo que se encuentran en distintas fases de ensayo clínico<sup>53</sup>. Se investigan fármacos que puedan ser eficaces bloqueando la entrada del VHC en la célula, inhibiendo enzimas como las proteasas, polimerasas y ribonucleasas celulares, terapias basadas en ARN, moléculas que bloquean el ensamblamiento viral, o que poseen actividad inmunomoduladora (nuevos interferones, agonistas de receptores Toll-like, inhibidores de la IMPDH) y también análogos de la ribavirina sin acción anemizante. Otras líneas de investigación siguen un curso totalmente distinto y van encaminadas al desarrollo de fármacos de acción antifibrótica, o a lograr distintos tipos de vacunas, ya sean terapéuticas o profilácticas. Es posible que, siguiendo el ejemplo de lo que ocurrió con el VIH, en el futuro el tratamiento se base en el uso conjunto distintos fármacos que actúen a través de distintos mecanismos y en distintos puntos del ciclo replicativo viral. El enorme incremento de los fondos económicos dedicados a la investigación de fármacos activos frente al VHC, las alianzas entre distintas compañías que investigan estos agentes y el aumento de comunicaciones que se van presentando en distintos foros internacionales sobre el desarrollo preclínico y clínico de muchos de estos fármacos, debe hacernos contemplar con optimismo el futuro del tratamiento de la hepatitis crónica por VHC.

## Bibliografía

1. World Health Organization. Hepatitis C global prevalence. Weekly Epidemiological Record. 1997;72:341-8.
2. Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO consultation organized with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium. J Viral Hepat. 1999;6:35-47.
3. World Health Organization. Hepatitis C global prevalence (update). Weekly Epidemiological Record. 2000;3:18-9.
4. Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K, Jutson FN, Mares A, Alexander WJ, et al. The natural history of community acquired hepatitis C in the United States. N Engl J Med. 1992;327:1899-905.
5. Roudot-Thoraval F, Bastie A, Pawlotsky JM, Dhumeaux D. Epidemiological factors affecting the severity of hepatitis C virus-related liver disease: a French survey of 6664 patients. Hepatology. 1997;26:485-90.
6. Schreiber GB, Bush MP, Kleinman SH, Korelitz JJ. The risk of transfusion-transmitted viral infections. N Engl J Med. 1996;334:1685-90.
7. Soto B, Rodrigo L, García-Bengochea M, Sánchez-Quijano A, Riestra S, Arenas JI, et al. Heterosexual transmission of hepatitis C virus and the possible role of coexistent human immunodeficiency virus infection in the index case: a multicentre study of 423 pairings. J Intern Med. 1994;236:515-9.
8. Ohto H, Terazawa S, Sasaki N, Hino K, Ishiwata C, Kako M, et al. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. The Vertical Transmission of Hepatitis C Virus Collaborative Study Group. N Engl J Med. 1994;330:744-50.
9. Sánchez-Quijano A, Abad MA, Torronteras R, Rey C, Pineda JA, Leal M, et al. Unexpected high prevalence of hepatitis C virus genotype 4 in Southern Spain. J Hepatol. 1997;27:25-9.
10. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. Lancet. 1997;349:825-32.
11. Seeff LB, Miller RN, Rabkin CS, Buskell-bales Z, Straley-Eason KD, Smok BL, et al. 45-years follow-up of hepatitis C virus infection in healthy young adults. Ann Intern Med. 2000;132:105-11.
12. Massard J, Ratziu V, Thabut D, Mousalli J, Lebray P, Benhamou Y, et al. Natural history and predictors of disease severity in chronic hepatitis C. J Hepatol. 2006;44:19-24.
13. Feld JJ, Liang TK. Hepatitis C – Identifyin Ptiens with Progressive Liver Injury. Hepatology. 2006;43 Suppl 1:194-206.
14. Brechot C, Jaffredo F, Lagorce D, Gerken G, Meyer zum Buschenfelde K, Papakonstantinou A, et al. Impact of HBV, HCV and GBV/HGV on hepatocellular carcinomas in Europe. Results of a European concerted action. J Hepatol. 1998;29:173-83.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for prevention and control of Hepatitis C (HCV) Virus Infection and HCV related chronic disease. MMWR. 1998;47(RR-19):1-30.
16. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Management of hepatitis C: 2002. June; 10-12, 2002. Final Statement. Revisions made on September 12, 2002. Disponible en: <http://consensus.nih.gov/2002/2002HepatitisC2002116html.htm> Visitado el 6 de abril 2006.
17. Armstrong GL, Alter MJ, McQuillan GM, Margolis HS. The past incidence of hepatitis C virus infection: implications for the future burden of chronic liver disease in the United States. Hepatology. 2000;31:777-82.
18. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seef LB. AASLD Practice Guideline. Diagnosis, Management and Treatment of Hepatitis C. Hepatology. 2004;39:1147-71.
19. National Hepatitis C Program Office Hepatitis C Technical Advisory Group. Department of Veterans Affairs. Treatment Recommendations for Patients with Chronic hepatitis C. September 2003. Version 5.0. Disponible en: <http://www.hepatitis.va.gov/vahep?page=tp03-01-04-32>. Visitado el 5 de abril de 2006.
20. Rockey DC, Bissel M. Noninvasive Mesasures of Liver Fibrosis. Hepatology. 2006;43:113-20.
21. Radkoski M, Gallegos-Orozco JE, Jablonska J, Colby TV, Walewsa-Zielecka B, Kubicka J, et al. Persistence of hepatitis C virus in patients successfully treated for chronic hepatitis C. Hepatology. 2005;41:106-14.
22. Poynard T, McHutchison J, Manns M, Trepo C, Lindsay K, Goodman Z, et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology. 2002;122:1303-13.
23. Everson GT, Shiffman M, Hoefs JC, Sterling RK, Timothy RM, DeSanto J, et al. Hepatic function improves after sustained virologic response in hepatitis C patients with advanced fibrosis and cirrhosis: results of the lead-in phase of the HALT-C trial. Program and abstract of the 56<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; November 11-15, 2005; San Francisco, California. Abstract 1265.
24. Bruno S, Stroffoline T, Bollani S, Benvenuto L, Persico M, Ascione A, et al. Long term outcome of patients with HCV-related Child's class A cirrhosis treated with interferon alpha (IFN). The impact of sustained virologic response (SVR) on hepatocellular carcinoma (HCC) occurrence and mortality. Program and abstract of the 56<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Associa-

- tion for the Study of Liver Diseases; November 11-15, 2005; San Francisco, California. Abstract 85.
25. Brillanti S, Garson J, Folli M, Whitby K, Deaville R, Masci C, et al. A pilot study of combination therapy with ribavirin plus interferon for interferon alpha-resistant chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 1994;107:812-7.
  26. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Mitchell L, Lee Wm, Rustgi VK, et al. Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med*. 1998;339:1485-92.
  27. Poynard T, Marcelli P, Lee S, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, et al. Randomised trial of interferon alpha-2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet*. 1998;353:1426-32.
  28. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncalves FL Jr, et al. Peginterferon alpha 2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002;347:976-82.
  29. Manns MP, McHutchison JG, Gordon S, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*. 2001;358:958-65.
  30. Hadziyannis SJ, Sete H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. PEGASYS International Study Group. Peginterferon-alfa2a and Ribavirin Combination therapy in Chronic hepatitis C. A randomized Study of Treatment Duration and Ribavirin Dose. *Ann Intern Med*. 2004;140:346-55.
  31. Mangia A, Santoro R, Minerva N, Ricci GL, Carreta V, Pérsico M, et al. Peginterferon Alfa-2b and Ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV Genotype 2 or 3. *N Engl J Med*. 2005;325:1609-17.
  32. Hassanein TI, Cooksley G, Sulkowski M, Smith C, Marinos G, Lay MG, et al. The impact of peginterferon alpha-2a plus ribavirin combination therapy on health-quality of life in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2004;40:675-83.
  33. Alberti A, Benvegua L, Boccatto A, Ferrria G. Natural History of Initially Mild Chronic hepatitis C. *Dig Liver Dis*. 2004;36:646-54.
  34. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C: Paris 26-28, February 1999, consensus statement. *J Hepatol*. 1999;30:956-61.
  35. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J Med*. 2001;345:41-52.
  36. Cecil BD, Lavelle M. Sustained viral response improves survival in patients with either compensated or decompensated hepatitis C. *J Hepatol*. 2005;42 Suppl 2:A21.
  37. Ahmed F, Jacobsen IM. Treatment of relapsers after combination therapy for chronic hepatitis. *Infect Dis Clin North Am*. 2006;20:37-53.
  38. Sherman M, Yoshida E, Deschenes M, Kradjen M, Bain V, Peltekian K, et al. Peginterferon alpha-2a (40 kD) plus ribavirin in chronic hepatitis C patients who failed previous interferon-based therapy: results of a multicentre open-label expanded access program in Canada. *J Hepatol*. 2005;42 Suppl 2:A603.
  39. Nevens F, Van Vlierberghe H, D'Heygere F, Delwaide J, Adler M, Henrion J, et al. Peginterferon alpha-2a (40 kD) plus ribavirin is as effective in patients relapsing after conventional interferon based therapy than in naive patients: results from the BERNAR-1 trial. *J Hepatol*. 2005;42:A588.
  40. Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, Hoefs J, Gordon SC, Trepo C, et al. International Hepatitis Interventional therapy Group. Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. *N Engl J Med*. 1998;339:1493-9.
  41. Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KL, Morishima C, Wright EC, Everson GT, et al. Hepatitis C Antiviral Long-term Treatment Against Cirrhosis Trial Group. Peginterferon alpha-2a and Ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology*. 2004;126:1015-23.
  42. Poynard T, Schiff E, Terg R, Goncalves M, Diago M, Reichen J, et al. Sustained virologic response (SVR) in the EPIC3 trial: week twelve virology predicts SVR in previous interferon/ribavirin treatment failures receiving peg-intron/rebetol (PR) weight-based dosing (WBD). *J Hepatol*. 2005;42 Suppl 2:A96.
  43. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutelier A, et al. Liver fibrosis progression in HIV-HCV coinfecting patients. The Multi-virc Group. *Hepatology*. 1999;30:1054-8.
  44. Soto B, Sánchez-Quijano A, Rodrigo L, Del Olmo JA, García-Bengochea M, Hernández-Quero J, et al. Humman immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. *J Hepatol*. 1997;26:1-5.
  45. Salmon-Cerón D, Lewden C, Morlat P, Bevilacqua S, Jongla E, Bonnet F, et al. Liver disease as a major cause of death among HIV infected patients: role of hepatitis C and B viruses and alcohol. *J Hepatol*. 2005;42:799-805.
  46. Anderson KB, Guest JL, Rimland D. Hepatitis C virus co-infection increases mortality in HIV patients in the highly active antiretroviral therapy era: data from the HIV Atlanta cohort study. *Clin Infect Dis*. 2004;39:1507-13.
  47. Vallet-Pichard A, Pol S. Natural History and predictors of severity of chronic hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV) co-infection. *J Hepatol*. 2006;44:28-34.
  48. Verma S, Wang CH, Govindarajan S, Kanel G, Squires K, Bonacini M. Do type and duration of antiretroviral therapy attenuate liver fibrosis in HIV-hepatitis C virus-coinfecting patients? *Clin Infect Dis*. 2006;42:26-70.
  49. Alberti A, Cumeck N, Collins S, Gerlich W, Lundgren J, Palù G, et al. (The ECC Jury). Short Statement of the First European Consensus Conference on the Treatment of Chronic Hepatitis B and C in HIV Co-Infected Patients. *J Hepatol*. 2005;42:615-24.
  50. Torriani FJ, Rodríguez-Torres M, Rockstroch JK, Lissen E, Gonzalez-García J, Lazzarin A, et al. for the APRICOT Study Group. Peginterferon alpha-2a plus Ribavirin for Chronic hepatitis C Virus infection in HIV-Infected Patients. *N Engl J Med*. 2004;351:438-50.
  51. Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel-Fabiani F, Benzekri A, et al. for the ANRS HC02 RIBAVIC Study Team. Pegylated interferon alpha-2b vs standard interferon alpha-2b plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. A randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292:2839-48.
  52. Chung RT, Andersen J, Volperding P, Robbins GK, Liu T, Sherman KE, et al. Peginterferon alpha-2a plus ribavirin versus interferon alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfecting persons. *N Engl J Med*. 2004;351:451-9.
  53. Hepatitis C. New Drugs Pipeline. Drugs specific for Hepatitis C. Disponible en: <http://www.frontiernet.net/~monty/hcvpipel.html>. Visitado el 11 de abril de 2006.

#### NOTA

Los artículos publicados en la sección "Formación Médica Continuada" forman parte de grupos temáticos específicos (antibiograma, antimicrobianos, etc.). Una vez finalizada la publicación de cada tema, se irán presentando al Sistema Español de Acreditación de la Formación Médica Continuada (SEAFORMEC) para la obtención de créditos.

Una vez concedida la acreditación, esta se anunciará oportunamente en la Revista y se abrirá un período de inscripción gratuito para los socios de la SEIMC y suscriptores de la Revista, al cabo del cual se iniciará la evaluación, durante un mes, que se realizará a través de la web de Ediciones Doyma.

## ANEXO. Tratamiento de la hepatitis crónica (II). Hepatitis crónica C

---

- 1. ¿En cuáles de las siguientes situaciones está indicado, según las guías de la asociación americana para el estudio de las enfermedades del hígado, investigar la posibilidad de infección por el VHC?**
    - a) Niños nacidos de madre infectada por el VHC.
    - b) Receptores de hemoderivados antes de julio de 1992.
    - c) Personas que se han inyectado, aunque sea una vez, drogas ilícitas.
    - d) Sujetos infectados por el VIH.
    - e) Todas las anteriores son ciertas.
  
  - 2. El genotipo del VHC más frecuentemente encontrado en España es:**
    - a) El 3A.
    - b) El 2 o el 3 indistintamente.
    - c) El 1 (A o B).
    - d) El 4.
    - e) Ninguna de las anteriores es cierta.
  
  - 3. Dado que ha descendido el número de sujetos que se infectan por el VHC desde el descubrimiento de métodos serológicos que permiten su detección y por el uso de material sanitario desechable, es esperable que en los próximos 15 años:**
    - a) Descienda drásticamente la mortalidad atribuible a este virus.
    - b) No haya cambios significativos en relación con la actual.
    - c) Sólo se incremente en los sujetos coinfectados por el VIH.
    - d) Se incremente la mortalidad hasta tres veces sobre la actual.
    - e) Ninguna de las anteriores es cierta.
  
  - 4. ¿Qué impacto produce la infección por el VIH sobre la infección por el VHC?**
    - a) Eleva la carga viral C.
    - b) Acelera la progresión de la enfermedad hepática.
    - c) Aumenta el riesgo de descompensación de la enfermedad hepática.
    - d) Reduce la tasa de respuestas sostenidas al tratamiento.
    - e) Todas las anteriores son ciertas.
  
  - 5. En la hepatitis crónica por VHC genotipo 1 la duración óptima del tratamiento recogida en las Guías terapéuticas de la AASLD es de:**
    - a) Siempre 24 semanas, independientemente de la carga viral.
    - b) La duración aconsejada es de 48 semanas.
    - c) Varía en función de la duración (en años) estimada de la infección.
    - d) Debe fijarse en función de la dosis de ribavirina.
    - e) Ninguna de las anteriores es cierta.
  
  - 6. La ausencia de negativización de la carga viral C a las 12 semanas de tratamiento con interferón pegilado y ribavirina:**
    - a) Tiene un fuerte valor predictivo de ausencia de respuesta virológica sostenida al tratamiento.
    - b) No se relaciona con la probabilidad de respuesta virológica sostenida al tratamiento en ningún caso.
    - c) Sólo tiene valor predictivo en los pacientes coinfectados con el VIH.
    - d) Sólo tiene valor predictivo en los pacientes cirróticos sin descompensaciones previas de su enfermedad.
    - e) Ninguna de las anteriores es cierta.
  
  - 7. En los pacientes que no lograron una respuesta virológica sostenida con interferón convencional y ribavirina, un nuevo intento terapéutico con interferón pegilado y ribavirina tiene más probabilidades de éxito en aquellos:**
    - a) Que recidivaron tras finalizar el tratamiento.
    - b) Que no mostraron ningún tipo de respuesta.
    - c) En ambas situaciones es esperable la misma tasa de respuesta.
    - d) Que no toleraron el tratamiento anterior por la aparición de efectos adversos.
    - e) Pacientes con cirrosis hepática avanzada estadio B o C de Child-Pugh.
  
  - 8. En los pacientes con infección crónica por el VHC debe investigarse si han tenido contacto previo con los virus A y B de la hepatitis y en consecuencia:**
    - a) Proceder a la vacunación frente a ambos virus si no tienen anticuerpos que expresen contacto previo con ellos.
    - b) Está contraindicada la vacunación por riesgo de inducir una descompensación de la enfermedad hepática.
    - c) Sólo deben vacunarse frente al VHB.
    - d) Sólo deben vacunarse frente al VHA.
    - e) La vacunación no está contraindicada pero es innecesaria en todos los casos.
  
  - 9. El tratamiento combinado con interferón y ribavirina en los pacientes cirróticos:**
    - a) Está siempre formalmente contraindicado.
    - b) Solamente es eficaz en los infectados por los genotipos 2 o 3.
    - c) Sólo debe utilizarse en la infección por los genotipos 1 y 4.
    - d) No está contraindicado en principio, pero se acompaña de más efectos adversos y de tasas de respuesta virológica sostenida más bajas.
    - e) Se tolera igual que en los no cirróticos y la tolerancia es independiente de lo avanzada que esté la hepatopatía.
  
  - 10. La administración de interferón pegilado debe realizarse:**
    - a) En días alternos.
    - b) Cada 72 h.
    - c) Una vez a la semana.
    - d) Una vez a la semana en la infección por genotipos 2 o 3 y en días alternos para la infección por los genotipos 1 o 4.
    - e) Ninguna de las respuestas anteriores es correcta.
-