

La Hepatitis C, es una enfermedad grave que, contagiada en un centro hospitalario, es motivo de denuncia.
¡Jamás! un paciente lo debe asumir como algo normal

Todo lo que debes saber de la Hepatitis C

Diagnóstico y Tratamiento de la Hepatitis C

Fecha: Febrero de 2001

Introducción

El esclarecimiento del genoma del virus de la hepatitis C en 1989 implicó que se adquiriera conciencia de que este virus es un grave problema de salud en todo el mundo.(1a) La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es una de las causas más frecuentes de hepatopatía crónica en los Estados Unidos, y la enfermedad relacionada con el VHC es la primera causa de indicación de trasplante hepático. Se calcula que 3.9 millones de norteamericanos son portadores de anticuerpos contra el VHC, mientras que 2.7 millones poseen virus detectable en la sangre (es decir, infección activa). Esto significa que aproximadamente el 1% de la población de los Estados Unidos tiene hepatitis C. En el estudio NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey; Encuesta nacional de salud y nutrición),(2) se determinó que el 1.5% de los blancos, el 3.2% de los negros, y el 2.1% de los hispanos están infectados por VHC. Se ignora la prevalencia de la infección por hepatitis C en los norteamericanos asiáticos. En el momento de la realización de este estudio, la máxima prevalencia se observó en pacientes de 20 a 39 años de edad. Como ese trabajo se hizo hace aproximadamente 10 años, la edad de estos pacientes se ha desplazado en la actualidad a entre 30 y 49 años.

El virus de la hepatitis C posee muy poco en común con los virus de la hepatitis mejor conocidos, los de la hepatitis A y B. Es un miembro de la familia Flaviviridae, que comprende virus como los productores de la fiebre amarilla y el dengue. La partícula viral consta de una cubierta derivada de las membranas del huésped, en la cual se insertan las glucoproteínas E1 y E2 codificadas por el virus, que rodea a la nucleocápside, y un genoma ARN monocatenario de sentido positivo y una longitud aproximada de 9500 nucleótidos.(3)

El virus de la hepatitis C se ha clasificado en 6 genotipos importantes basados en los análisis filogenéticos. Los 6 genotipos principales se designan por números: 1,2,3,4,5 y 6.

Factores de Riesgo

Fundamento La hepatitis C se transmite por vía parenteral (véase Cuadro 1). El factor de riesgo más común de la hepatitis C es el consumo de drogas por vía intravenosa.(1b) Antes de 1992 - con anterioridad a la introducción de las pruebas de detección en donantes de sangre y las pruebas sustitutivas de hepatitis C la transfusión de sangre o productos derivados del plasma se acompañaba de un importante riesgo de transmisión de la hepatitis C.(4) Otros factores de riesgo de potenciales de hepatitis C son: el uso de cocaína intranasal, los tatuajes, los

“piercing” corporales, los pinchazos accidentales con agujas,(5) y el compartir utensilios del hogar como cortauñas, cuchillas de afeitar y cepillos de dientes.

Frecuentes	Infrecuentes
Consumo de drogas intravenosas	Cocaína intranasal
Transfusiones de sangre denunciadas se contagia por falta de controles	Piercing
Pinchazos accidentales con agujas denunciado si ha sido en un centro hospitalario	Tatuajes
Transmisión sexual	Compartir utensilios domésticos
Transmisión perinatal	Peleas a puñetazos con contacto con sangre
Diálisis, denunciado si el paciente es contagiado	
Transplante, es denunciado	
Hemofilia, denunciado, más de 1600 murieron por sangre contaminada, todavía están en los tribunales	

Cuadro 1. Factores de Riesgo Potenciales de Hepatitis C

También ha habido descripciones de casos de transmisión de hepatitis C entre pacientes sometidos a colonoscopia con un colonoscopio inadecuadamente desinfectado,[6] entre dos miembros de una familia que emprendieron una pelea a puñetazos en la que corrió la sangre,(7) y durante la cirugía cardiotorácica.(8)

Pinchazos con agujas

Además, los pinchazos accidentales con agujas que sufren los trabajadores sanitarios pueden transmitir del virus. La frecuencia de transmisión del virus de la hepatitis C como consecuencia de un pinchazo accidental es inferior a la observada con la hepatitis B, pero superior a la del VIH. Después de un pinchazo, la gammaglobulina o la globulina inmune contra hepatitis B carecen de valor en la prevención de la infección por hepatitis C. Desgraciadamente, la expectación vigilante es una estrategia importante para determinar si se va a desarrollar o no la enfermedad. Si es posible, resulta adecuado revisar la carga viral de hepatitis C en el paciente de origen con el fin de evaluar el riesgo de transmisión de hepatitis C. El riesgo de transmisión de hepatitis C es despreciable cuando el paciente carece de ARN de hepatitis C detectable. Sin embargo, si no se dispone del paciente de origen para realizarle las pruebas o la prueba de ARN de VHC es positiva en él, el receptor del pinchazo debe ser sometido periódicamente a pruebas de VHC y debe recibir tratamiento si se encuentra que es positivo para ARN de VHC.

Transmisión sexual

La transmisión sexual de la hepatitis C sigue siendo objeto de controversia y probablemente supone menos del 5% de los casos.(1b) Los factores de riesgo de transmisión sexual comprenden la promiscuidad sexual, las relaciones con prostitutas, el intercambio sexual rectal, y las relaciones sexuales traumáticas. Los

estudios en parejas casadas han indicado un riesgo mayor de transmisión al cónyuge a medida que se prolonga la duración del matrimonio.(9,10) Se ignora si este riesgo es secundario a transmisión sexual. Está por determinar el papel potencial de compartir con más frecuencia los enseres del hogar (cuchillas de afeitar, cepillos de dientes) u otros factores aún por determinar.

Transmisión perinatal

La transmisión perinatal de la hepatitis C se produce aproximadamente en el 3% al 5% de los lactantes nacidos de madres infectadas por VHC.(11) La transmisión perinatal se asocia a dos factores de riesgo independientes: elevada carga viral en el momento del parto y tener una madre VIH positiva.

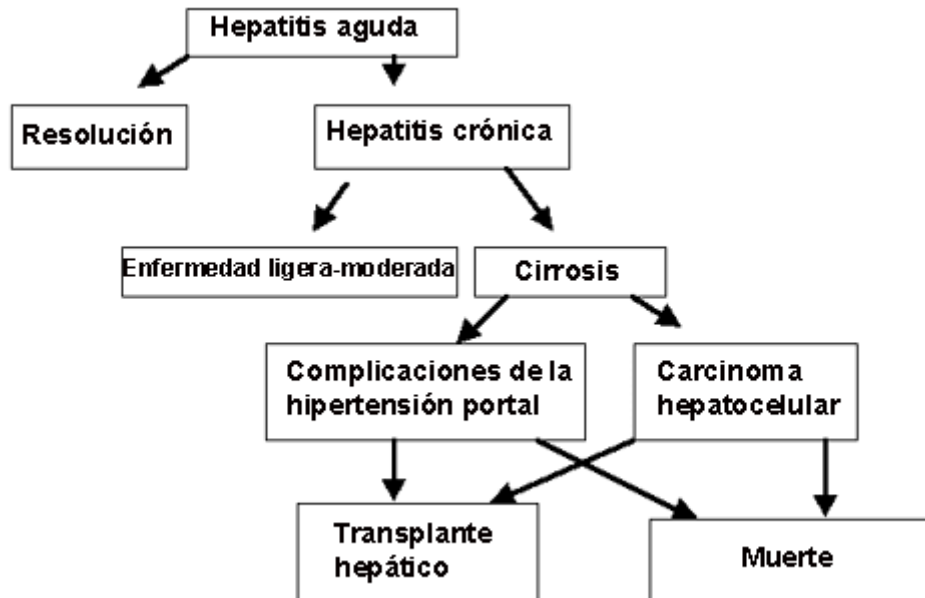
Los investigadores italianos describieron recientemente una disminución del riesgo de transmisión perinatal de hepatitis C en el parto por cesárea comparado con el vaginal.(12) El riesgo de transmisión perinatal de la hepatitis C en una mujer VIH positiva se estima en el 15% al 35%. Los niños nacidos de madres infectadas por hepatitis C pueden tener inicialmente anticuerpos positivos contra hepatitis por transferencia pasiva a través de la placenta. Este anticuerpo puede estar presente durante todo el primer año de vida de un neonato no infectado antes de desaparecer. Por lo tanto, para determinar si existe infección por hepatitis C en el recién nacido es necesario demostrar la positividad del ARN de VHC en el suero. La lactancia natural por madres con hepatitis C parece segura, y no se han descrito casos de transmisión del virus a los recién nacidos.(13)

Otros factores

Otros grupos de alto riesgo de infección por hepatitis C comprenden las personas que recibieron concentrados de factores de coagulación antes de 1987, personas sometidas a hemodiálisis, hemofílicos y sujetos que recibieron un trasplante de órgano sólido o de médula ósea antes de 1992.(1b) La contaminación de las membranas de ultrafiltración puede explicar la elevada tasa de infección por hepatitis C observada en unidades de diálisis.(14)

Evolución Natural de la Hepatitis C

Fundamento La historia natural precisa de la hepatitis C sigue siendo desconocida debido a la falta de datos prospectivos, la imposibilidad de determinar el momento de inicio de la enfermedad, y a las influencias variables de los numerosos cofactores que conducen a la progresión de la enfermedad. Lo que sí se ha determinado, sin embargo, es que un subgrupo de pacientes con hepatitis C progresará a la cirrosis y a las complicaciones que acompañan a ésta.



El sello de la infección por hepatitis C es la cronicidad. Aproximadamente el 15% al 30% de los pacientes expuestos a VHC se recuperan espontáneamente, mientras que el 70% a 85% restante desarrolla infección crónica.(15) La mayoría de los pacientes con infección crónica por hepatitis C parecen tener una enfermedad histológicamente leve a moderada.(16-20) Se puede desarrollar cirrosis hasta en el 15% a 30% de los pacientes infectados (Figura 1). Aunque en la hepatitis C es rara la infección fulminante, sí se han descrito casos.(21)

Figura 1. Historia natural de la hepatitis C

Varios estudios han tratado de determinar la velocidad de progresión histológica en la enfermedad adquirida por transfusión.(22-24) Tong y colaboradores encontraron un intervalo medio de 20.6 años desde el momento de la infección hasta el desarrollo de la cirrosis, y intervalo medio de 28.3 años desde el momento del diagnóstico y el desarrollo de carcinoma hepatocelular (CHC).

La infusión de inmunoglobulina anti-D contaminada con hepatitis C en Irlanda en 1977 y 1978 ha permitido evaluar de forma prospectiva 376 mujeres 17 años después de la exposición.(25) La mayoría de las mujeres infectadas por hepatitis C tenían datos de inflamación hepática moderada en la biopsia hepática, mientras que el 51% tenían fibrosis, y sólo el 2% cirrosis. Los resultados de un estudio similar realizado en Alemania con 152 mujeres infectadas con inmunoglobulina Rh0 contaminada con hepatitis C no encontraron datos de cirrosis 15 años después de la exposición.(26)

En un estudio reciente publicado en *Annals of Internal Medicine*, Seeff y colaboradores (27) realizaron un seguimiento de la infección por hepatitis C en adultos jóvenes sanos a lo largo de 45 años. En su estudio retrospectivo, se estudió la hepatitis C en sueros almacenados procedentes de 8568 reclutas de las Fuerzas Aéreas de EEUU en Wyoming extraídos entre 1948 y 1955. Se encontraron 10 pacientes positivos para hepatitis C. Basándose en sus hallazgos los autores concluyeron que los individuos con hepatitis C tuvieron una baja morbilidad y mortalidad relacionada con el hígado. Sin embargo, por el pequeño tamaño de la muestra, estas conclusiones son sospechosas.

Factores que influyen sobre la progresión de la enfermedad

Varios factores parecen influir sobre la velocidad de progresión de la hepatitis C a cirrosis.(28) Estos factores comprenden el consumo de alcohol, la edad en el momento de la exposición, el sexo, y la coinfección con hepatitis B o con VIH (véase Cuadro 2).(29)

Adversos	Sin efecto
Consumo de alcohol	Nivel de transaminasas séricas
Contagio de la enfermedad con más de 40 años	Carga viral
Sexo masculino	Genotipo
Coinfección con VHB	Forma de transmisión
Coninfección con VIH	

Cuadro 2. Factores que afectan a la progresión de la enfermedad

Alcohol. La ingestión de alcohol y la infección crónica por hepatitis C parecen actuar de forma sinérgica acelerando la progresión de la hepatopatía (véase Cuadro 3). (30,31) Si el consumo mantenido de alcohol es superior a 40 g/día existe un aumento del riesgo de cirrosis y de hepatopatía descompensada.(28) Otros efectos del empleo concomitante de alcohol en el contexto de la hepatitis C son niveles más elevados de transaminasas, cargas de virus de hepatitis C mayores,(30) y aumento de número de cuasiespecies de hepatitis C.(32) Se ha demostrado que estas elevaciones disminuyen de forma significativa al reducir el consumo de alcohol.(31)

Crioglobulemia mixta esencial
Linfoma
Glomerulonefritis
Porfiria cutánea tarda
Diabetes mellitus
Úlcera corneal
Fenómenos autoinmunitarios
Uveítis
Sialadenitis
Neuropatía periférica

Cuadro 3. Manifestaciones extrahepáticas de la hepatitis C

Se ignora el mecanismo a través del cual el alcohol acelera la progresión de la enfermedad. Se cree que la amplificación de las señales de citocinas desempeña un papel en ello, estimulando la células estrelladas y aumentando la fibrosis.(33) El consumo de alcohol aumenta también el riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular.

Edad y sexo. La adquisición de hepatitis C después de los 40 años de edad se acompaña de una progresión más rápida de la enfermedad. No están claras las razones de esto, pero pueden tener que ver con el envejecimiento del sistema inmunitario. También el sexo masculino experimenta una progresión más rápida de la enfermedad (véase Cuadro 2).(28)

Coinfección. La coinfección por hepatitis C y VIH parece llevar a una progresión rápida de la hepatopatía.(29) La progresión a cirrosis o fracaso hepático puede ocurrir en 10-15 años desde la infección por VHC, y la velocidad de esta progresión es aproximadamente doble que la que se da con la infección por hepatitis C aislada.(29) En la actualidad, la hepatitis C y la hepatopatía relacionada con ella son la primera causa de muerte no asociada a SIDA en pacientes con VIH.(34)

Papel de otros factores. Muchos factores considerados inicialmente como parámetros importantes de predicción de la enfermedad no parecen tener de hecho este valor predictivo. Estos factores comprenden la forma de transmisión, los niveles séricos de transaminasas, la carga viral, y el genotipo de hepatitis C. Sin embargo los autores de una publicación concluyeron que la enfermedad adquirida por transfusión progresaba de forma más rápida que la relacionada con otros factores de riesgo.(35)

Presentación Clínica

La mayoría de los pacientes con hepatitis C están asintomáticos. Cuando hay síntomas los más frecuentes son astenia, dolor abdominal, anorexia, pérdida de peso y prurito. La hepatitis C se diagnostica tras realizar una serie de pruebas específicas. En general el médico de atención primaria realiza estas pruebas si detecta factores de riesgo o encuentra alteraciones en la bioquímica hepática. Los bancos de sangre y las compañías de seguros de vida realizan sistemáticamente pruebas de hepatitis C a los donantes y a quienes solicitan un seguro. Las pruebas de la hepatitis C, a diferencia de las del VIH, no requieren consentimiento. La hepatitis C puede provocar una amplia gama de patología hepática. Los pacientes pueden desarrollar una enfermedad leve que se pone de manifiesto por inflamación leve, fibrosis o ambas. Otros desarrollan mayor grado de inflamación o fibrosis, capaz de provocar una fibrosis importante o una cirrosis.

Manifestaciones Extrahepáticas

Además de la hepatopatía, la hepatitis C se asocia a algunos efectos extrahepáticos, como son trastornos hematológicos, renales, dermatológicos, endocrinos y autoinmunitarios (véase Cuadro 3). **Trastornos hematológicos**
Crioglobulinemia mixta esencial. La crioglobulinemia mixta esencial (CME) es un trastorno cuya consecuencia es el depósito de inmunocomplejos circulantes en vasos sanguíneos de calibre pequeño o mediano. Los pacientes con CME se suelen presentar con exantema, artralgias y debilidad.

Una revisión de la literatura revela que se encuentra hepatitis C en el 95% de todos los pacientes con CME.(40-43) Varios investigadores han sugerido que la hepatitis C puede tener un papel causal en la CME. Se pueden detectar anticuerpos anti-VHC en las paredes vasculares de las biopsias cutáneas obtenidas de pacientes con CME y vasculitis crónica. Se ha demostrado que el tratamiento con interferón reduce el criocrito y permite el alivio sintomático del exantema y de los dolores articulares. Sin embargo la respuesta es de corta duración, porque los síntomas reaparecen de forma casi invariable al suspender el tratamiento.(44-48)

Linfoma. Varias publicaciones han descrito un aumento de la incidencia de linfoma de células B en pacientes con hepatitis C. Rasul y colaboradores[49] estudiaron 16 pacientes con hepatitis C crónica y crioglobulinemia buscando linfoma. Los resultados de la biopsia de médula ósea fueron compatibles con linfoma no hodgkin en 2 pacientes, y sospechosos de linfoma en 7. Aunque es preciso profundizar en este hallazgo con estudios mayores, el desarrollo de linfadenopatía o anemia crónica no explicada en un paciente con infección por hepatitis C debe suscitar la preocupación respecto a la existencia de un linfoma de base.

Trastornos renales

Se ha relacionado la glomerulonefritis con la hepatitis C.(50,51) En estos pacientes se encuentra proteinuria, que puede ser importante y en rango nefrótico. La mayoría de los casos de glomerulonefritis se asocian a crioglobulinemia. La lesión histológica más frecuente es una glomerulonefritis membranoproliferativa. El tratamiento con interferón puede reducir la proteinuria, pero es raro lograr una respuesta mantenida en estos pacientes.(52,53) Se debe evitar la ribavirina en pacientes con deterioro de relevante de la función renal. Algunos pueden beneficiarse del empleo de la plasmaféresis, pero el alivio tiende a ser de corta duración.(54)

Trastornos dermatológicos

Se han descrito varios trastornos dermatológicos asociados a hepatitis C. Comprenden la porfiria cutánea tarda, liquen plano, y la vasculitis necrotizante cutánea.(36)

Porfiria cutánea tarda. La porfiria cutánea tarda (PCT) es la forma más común de porfiria. Se ha relacionado con la infección por hepatitis C, especialmente en pacientes con un grado importante de abuso de alcohol.(38,55, 56) Puede haber hepatitis C en un 58% al 71% de todos los pacientes con PCT. Este trastorno dermatológico tiende a presentarse en una edad más temprana en los pacientes con hepatitis C que en los no infectados por el virus. A pesar de esta asociación, las alteraciones clínicas que se observan en la PCT no parecen ser una consecuencia directa de la infección viral.

Liquen plano. Este trastorno se ha relacionado con la hepatitis C, pero no se ha demostrado que la hepatitis C sea el agente causal.(36)

Vasculitis necrotizante cutánea. También se la ha relacionado con la hepatitis C, si bien no se ha demostrado que este virus sea el agente causal.(36)

Trastornos endocrinos

Asimismo se ha relacionado la hepatitis C con la diabetes mellitus y con un aumento de la incidencia de anticuerpos antitiroideos.

Diabetes mellitus. Recientemente se ha demostrado una asociación entre la hepatitis C y la diabetes mellitus.(57-59) Mason y colaboradores (57) evaluaron de forma retrospectiva 1117 pacientes con hepatitis C, y encontraron que esta infección es un parámetro independiente de predicción de la diabetes.

Además, Mehta y colaboradores (58) encontraron que, en individuos de más de 40 años, la probabilidad de que los infectados por hepatitis C tuvieran diabetes tipo 2 era tres veces mayor que en los no infectados. No estaba aumentada la prevalencia de diabetes tipo 1. Es necesario investigar más el vínculo entre estos dos trastornos con el fin de tratar de mejorar los tratamientos disponibles.

Otras manifestaciones extrahepáticas

Finalmente se ha relacionado la hepatitis C con otros trastornos, como sialadenitis, uveítis, ulceración corneal, poliarteritis nudosa, neuropatía periférica y con el desarrollo de fenómenos autoinmunitarios. (37,38)

Pruebas Diagnósticas

Pruebas de anticuerpo contra hepatitis C Para detectar anticuerpo contra la hepatitis C (anti-VHC) se dispone de dos formas principales de análisis: los inmunoanálisis enzimáticos (EIA; enzyme immunoassays) y las determinaciones de inmunotransferencia recombinante (RIBA, recombinant immunoblot assays).(60,61) Estas pruebas de anticuerpos resultan útiles como instrumentos de detección sistemática de hepatitis C, pero tienen limitaciones.

Las dos pruebas de anticuerpos darán un resultado positivo tanto con la infección actual (activa) como con la resuelta. Las pruebas de anticuerpos pueden tardar 3-6 meses en volverse positivas desde de la exposición, lo que provoca un retraso del diagnóstico de la enfermedad aguda. Es posible que los pacientes inmunodeprimidos - como aquellos en insuficiencia renal, infectados por VIH o trasplantados - no expresen el anticuerpo contra hepatitis C y sin embargo sufran esta infección. En donantes de bajo riesgo puede haber falsos positivos en la prueba de anticuerpos.

EIA. Desde 1989 se han desarrollado tres generaciones de pruebas de anticuerpo por EIA. El EIA es la principal herramienta de detección de hepatitis C. El anticuerpo EIA de primera generación, que incorporaba el epítipo c100-3 de la región no estructural NS4, se empleó hasta 1992, en cuyo momento fue sustituido por el EIA de segunda generación (EIA-2). El EIA-2 contiene antígenos de hepatitis C del core viral y de las regiones no estructurales NS3 y NS4.(62) Recientemente la FDA de los Estados Unidos ha aprobado un EIA de tercera generación que contiene antígenos de core reconfigurado y NS3 así como un nuevo antígeno de la región NS5, destinado a detección en hemoderivados, pero que en la actualidad se emplea en algunos centros con fines diagnósticos (véase Figura 2). El EIA-3, con una sensibilidad del 97% mejora ligeramente la sensibilidad del 95% observada con EIA-2.(62, 63) La mayoría de los centros de Estados Unidos emplean las pruebas de EIA 2.

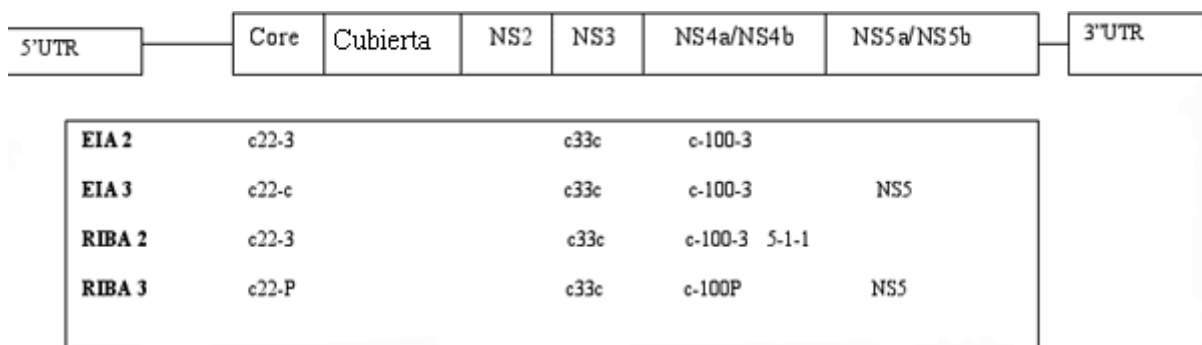


Figura 2. Pruebas de anticuerpos de hepatitis C agrupadas según los antígenos que detectan

Las pruebas de EIA ofrecen varias ventajas netas en el contexto del diagnóstico porque son fáciles de realizar, relativamente baratas, y de alta sensibilidad. Una prueba positiva de EIA requiere una determinación de confirmación para realizar el diagnóstico de hepatitis C. Puede haber falsos positivos en EIA en pacientes de bajo riesgo y en pacientes con procesos autoinmunitarios de base. Estos casos se pueden beneficiar de las pruebas de RIBA para diferenciar los falsos positivos de los positivos verdaderos.

RIBA. Estas pruebas complementan al EIA. Ambas clases de determinaciones de anticuerpos contienen los mismos antígenos de VHC. La prueba RIBA está en la actualidad en la tercera generación de desarrollo. RIBA-2 emplea los mismos antígenos recombinantes que EIA-2.

Los resultados de una determinación de RIBA-2 se pueden interpretar como positivos si son positivos dos antígenos o más, como indeterminados si sólo un antígeno es positivo, y como negativos si lo son todos los antígenos. La prueba RIBA no es más sensible que el EIA, pero se puede emplear una prueba RIBA-2 para diferenciar entre un falso positivo con EIA y una verdadera exposición anterior a la hepatitis C. Recientemente se ha aprobado en los Estados Unidos una prueba de tercera generación (RIBA-3). Esta determinación incorpora el antígeno NS5 a los antígenos estándar que se emplean en RIBA-2 (véase Figura 2). Esta prueba de tercera generación disminuye el número de resultados indeterminados y es más específica que la RIBA-2.(60-63)

Determinaciones moleculares

La demostración en la sangre de partículas del virus de hepatitis C confirma el diagnóstico de infección por hepatitis C (véase Figura 3). Los dos métodos principales que se emplean para detectar hepatitis C son la amplificación de diana y la amplificación de señal.

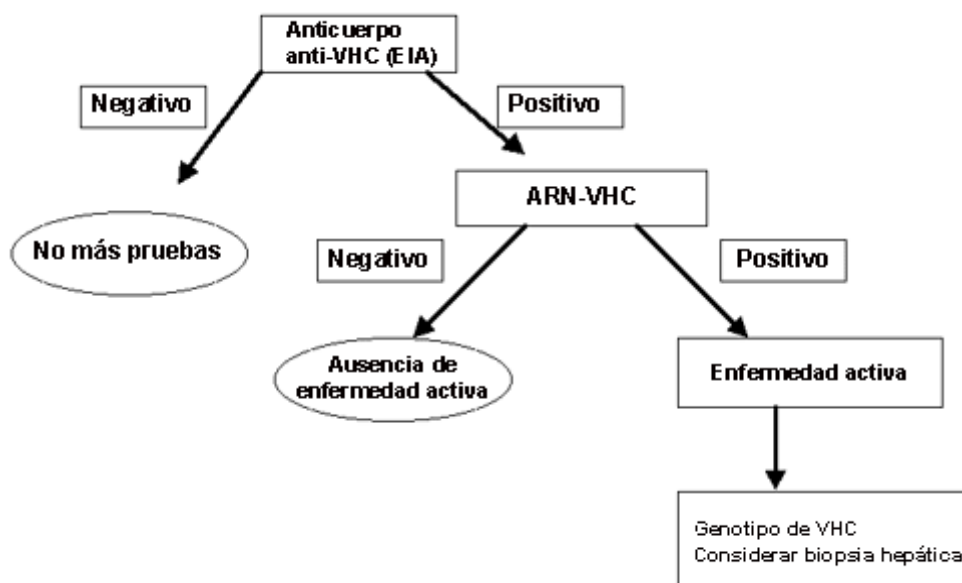


Figura 3.

Algoritmo de diagnóstico de pruebas diagnósticas de hepatitis C

Las determinaciones de amplificación de diana como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se basan en cebadores específicos de secuencia y una polimerasa de ADN termoestable para generar un gran número de copias de una porción del genoma viral. La amplificación de señal, como la empleada en las determinación de ADNb, emplea una serie de reacciones de hibridación entre sondas específicas de determinadas regiones de la molécula diana y la posterior hibridación con un amplificador de ADN.(64)

La carga viral se puede medir de forma cualitativa o cuantitativa. La prueba cualitativa es la más sensible y específica, y por lo tanto es la más precisa cuando se emplea para el diagnóstico inicial. Tanto las determinaciones cualitativas de la carga viral como las cuantitativas tienen su papel en la valoración y tratamiento de los pacientes con hepatitis C. Las pruebas cualitativas son importantes para confirmar una prueba positiva anti-VHC y para evaluar si existe una respuesta sostenida al tratamiento. Las pruebas cuantitativas son útiles para determinar el diagnóstico, predecir la respuesta al tratamiento y vigilar la respuesta durante el mismo.

Se dispone de muchas "marcas" diferentes de pruebas cuantitativas y hasta hace poco no era posible comparar sus resultados por falta de estandarización. En año 2000, los resultados de todas las determinaciones cuantitativas se estandarizan en unidades internacionales por mililitro. Las determinaciones de la carga viral son útiles al evaluar un paciente en el que se sospecha infección aguda por hepatitis C, porque estas pruebas deberían ser positivas en 1 ó 2 semanas desde la exposición inicial. No obstante estas pruebas no guardan correlación con la gravedad o la velocidad de progresión de la enfermedad.

Los inmunoanálisis del antígeno core de hepatitis C, en fase de prueba en la actualidad, pueden aproximarse a la sensibilidad de las pruebas de ARN de VHC.(65)

Genotipo

El análisis genético del VHC revela la existencia de numerosas secuencias virales, denominadas genotipos. Estos diferentes genotipos varían hasta en un 35% en su composición genética. Se han identificado seis genotipo principales, que se pueden subdividir a su vez en más de 100 subtipos.(66,67) La distribución de los genotipos es mundial. Sin embargo, 1a y 1b son los tipos más frecuentes en Estados Unidos, y suponen más del 75% de todas las infecciones.(68) El genotipo 1b es la especie viral de mayor prevalencia en Japón. El genotipo 3, infrecuente en Estados Unidos, a excepción de los consumidores jóvenes de drogas intravenosas, tiene una elevada prevalencia en el subcontinente indio. El genotipo 4 es responsable de la mayoría de la infección por VHC en Egipto y también se ve en otras áreas de Africa. El genotipo 5 es frecuente en Sudáfrica y supone más del 50% de los casos de hepatitis C que se observan en esa región. Finalmente, el genotipo 6 se encuentra fundamentalmente en el Sudeste Asiático. (67)

El genotipo de la hepatitis C no parece afectar a la velocidad de progresión de la enfermedad, sin embargo, sí es un dato de predicción de la respuesta al tratamiento.(69-71) Es más probable que los pacientes con los genotipos 2 ó 3 respondan al tratamiento y, basándose en los datos publicados, pueden ser tratados con un ciclo de 6 meses de interferón combinado con ribavirina.(70) Por el contrario, los pacientes infectados con los genotipos 1 y 4 es menos probable que

respondan al tratamiento y debe recibir tratamiento combinado con interferón y ribavirina durante 1 año. Se debe realizar la genotipificación en todos los pacientes con hepatitis C en los que se contempla la posibilidad de tratamiento. Obtener los resultados del genotipo puede permitir un enfoque más rentable del tratamiento.(72)

Biopsia Hepática

En los pacientes con hepatitis C, la determinación de los grados y estadios de la hepatopatía es crucial para ayudar a dirigir el tratamiento. Desgraciadamente los niveles séricos de transaminasas, la carga viral de VHC, y el genotipo de hepatitis C son malos parámetros de predicción de la histología de base. Por lo tanto, a pesar del coste y las molestias que conlleva la biopsia hepática, se recomienda su realización en la valoración inicial de todos los pacientes con hepatitis C, si no existen contraindicaciones evidentes. La información obtenida con la biopsia puede ayudar a excluir otras causas de hepatopatía, ayudar a calibrar la velocidad de progresión de la enfermedad, y colaborar a que el médico que realiza el tratamiento ajuste o suspenda los tratamientos si el paciente está sufriendo efectos secundarios importantes.[20]

Tratamiento

El objetivo fundamental del tratamiento del paciente con hepatitis C es lograr una respuesta virológica sostenida, que se define como ARN de VHC indetectable 6 meses después de la terminación del tratamiento antiviral. Los objetivos secundarios son mejorar la histología y la calidad de vida, y la prevención del carcinoma hepatocelular (véase Cuadro 4). Los pacientes con alteraciones persistentes de las enzimas hepáticas, ARN de VHC detectable, y biopsia hepática anormal son candidatos al tratamiento antiviral.

Primario
Erradicación del virus
Secundario
Frenar la progresión de la enfermedad
Mejorar la histología
Evitar del desarrollo de carcinoma hepatocelular
Mejorar la calidad de vida después del tratamiento

Cuadro 4. Objetivos del tratamiento

En Estados Unidos están aprobadas tres pautas para tratar la hepatitis crónica por virus C. Estas pautas comprenden los tres interferones (IFN) aprobados: IFN-alfa-2a, IFN-alfa-2b, IFN-alfa con (consenso)-1, y la combinación de IFN-alfa-2b con ribavirina.

El paciente virgen del tratamiento

La monoterapia con interferón fue el primer tratamiento antiviral aprobado para tratar la hepatitis C crónica. Las tasas de respuesta a la monoterapia con IFN eran similares con los tres IFN aprobados. Las tasas de respuesta sostenida para el IFN-

alfa-2b administrado a una dosis de 3 millones de unidades 3 veces por semana durante 6 a 12 meses fueron de 8% y 12% respectivamente.(73) La tasa de respuesta sostenida obtenida con IFN-alfa-con-1 administrado a una dosis de 9 mcg 3 veces por semana durante 6 meses era del 12.1%. Las dosis mayores de monoterapia con IFN obtenían más respuestas al final del tratamiento, sin lograr mejoría alguna en la frecuencia de respuesta sostenida. Los ensayos clínicos de inducción empleando monoterapia con IFN no han demostrado ningún aumento de la eficacia sobre la pauta habitual de 3 dosis por semana. Por lo tanto, en la actualidad sólo se recomienda monoterapia con IFN en aquellos pacientes que no toleran el tratamiento combinado de IFN con ribavirina.

El tratamiento de mantenimiento debe hacerse con IFN en monoterapia, realizando determinaciones seriadas de alanina aminotransferasa y niveles de ARN de VHC. El tratamiento se debe suspender en los pacientes en los que no se demuestran niveles indetectables del virus a las 12 semanas de tratamiento.

Varios factores se asocian a una respuesta favorable a la monoterapia con IFN. Los más importantes son la ausencia de cirrosis en la biopsia hepática, la presencia de genotipo 2 ó 3 de VHC, y los bajos niveles de ARN de VHC antes del tratamiento.(73,74)

El interferón se acompaña de numerosos efectos secundarios. El más frecuente es un cuadro de tipo gripal que ocurre en las primeras 4 semanas de tratamiento y que después se resuelve en general por sí solo. Al cabo de un mes de tratamiento, pueden aparecer los efectos secundarios tardíos como fatiga, cefalea y alteraciones neuropsiquiátricas. La depresión es un efecto secundario frecuente del IFN, y todos los pacientes con antecedentes de depresión deben ser cuidadosamente vigilados. Otros sucesos adversos menos frecuentes pueden ser hipotiroidismo, hipertiroidismo, artralgias, erupción cutánea y alopecia reversible. En pacientes tratados con IFN puede ocurrir neutropenia, y especialmente trombocitopenia, que puede ser manejada con disminución de la dosis.

Tratamiento combinado: paciente sin tratamiento previo. Dos grandes ensayos clínicos aleatorizados, controlados, compararon el tratamiento combinado con IFN-alfa-2b más ribavirina con la monoterapia con IFN-alfa-2b, administrados durante 24 a 48 semanas a pacientes con hepatitis C no tratados previamente (véase Figura 4).(69,70) Los individuos que recibieron el tratamiento combinado tuvieron respuestas virológicas sostenidas con 24 y 48 semanas de tratamiento del 33% y el 41% respectivamente. Este resultado se resulta ventajoso en comparación con las frecuencias de respuesta sostenida del 6% y el 16% logradas con 24 y 48 semanas de tratamiento con interferón en monoterapia.

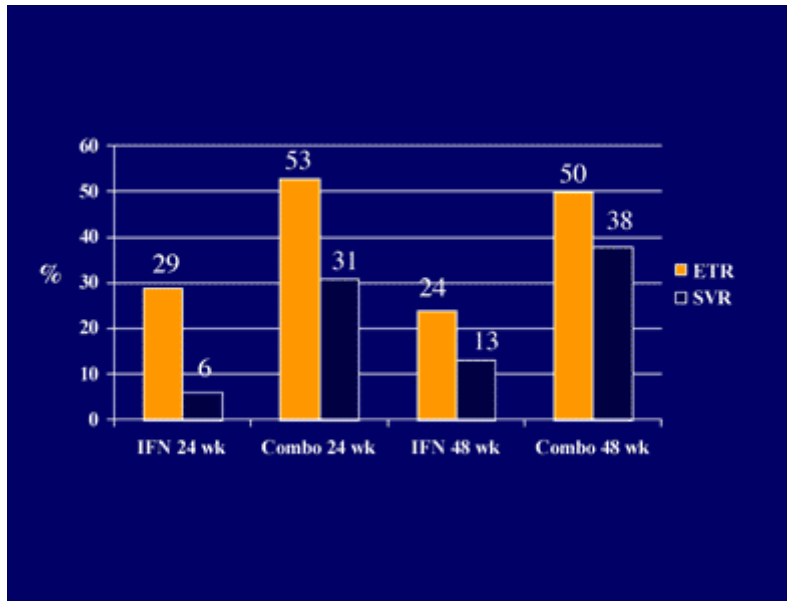


Figura 4. Respuesta virológica sostenida en el US Combination Therapy Trial.[69]

ETR = respuesta al final del tratamiento

SVR = respuesta virológica sostenida

El análisis cuidadoso de estos ensayos clínicos puso de manifiesto la importancia del genotipo, tanto para predecir la respuesta al tratamiento como para determinar la duración del mismo. Los pacientes con genotipo 1 que recibieron tratamiento combinado tuvieron tasas de respuesta sostenida a las 24 y 48 semanas del 17% y 29% respectivamente. Los pacientes con los genotipos 2 y 3 tuvieron tasas de respuesta a las 24 y 48 semanas del 66% y el 65% respectivamente. Basándose en estos datos, parece razonable tratar a los pacientes con los genotipos 2 y 3 durante un total de 24 semanas. La presencia de fibrosis en puente o cirrosis redujo las tasas de respuesta al tratamiento combinado durante 6 meses, pero no en quienes recibieron el tratamiento combinado durante 12 meses. Los pacientes con genotipo 1 y cargas virales elevadas tenían la probabilidad más baja de respuesta al tratamiento combinado.

Se evaluó la respuesta a las 24 semanas de tratamiento combinado con IFN más ribavirina comparada con la monoterapia en 112 pacientes no cirróticos con hepatitis C infectados con el genotipo 4. La tasa de respuesta sostenida en el grupo de tratamiento combinado fue del 42%, comparada con sólo el 8% en el grupo que recibió monoterapia.(75)

Aunque la prevalencia del anticuerpo de hepatitis C es dos veces mayor en los negros que en los blancos de Estados Unidos, (1b) los negros han estado insuficientemente representados en muchos grandes ensayos de tratamiento de la hepatitis C publicados.(76) En estos ensayos, se describe que la tasa de respuesta a la monoterapia con IFN es menor en los pacientes de raza negra. De los 1744 enfermos incluidos en los dos grandes ensayos clínicos multicéntricos que evaluaban IFN con ribavirina en el tratamiento de pacientes con hepatitis C no tratados previamente, sólo 53 eran de raza negra.(69,70) De estos 53 pacientes, el 96% tenían el genotipo 1. La respuesta sostenida de estos pacientes a 24 y 48 semanas de tratamiento combinado fue del 20% y 23% respectivamente.(77)

Ninguno de los pacientes de raza negra tratados con monoterapia con IFN obtuvo una respuesta sostenida.

Se han identificado cinco factores independientes que predicen la respuesta sostenida en pacientes sometidos a tratamiento combinado. Estos factores son genotipo 2 ó 3, carga viral inicial < 3.5 millones de copias/mL, fibrosis mínima, sexo femenino y edad < 40 años.(78) También puede predecir una respuesta sostenida la negativización precoz en el curso del tratamiento del ARN de VHC.(79)

Entre los efectos secundarios comunes de la ribavirina se encuentran la anemia, depresión, fatiga, irritabilidad, erupción cutánea, tos, disnea e insomnio. La anemia es consecuencia de una hemólisis de los hematíes dependiente de la dosis y ocurre en casi el 100% de los pacientes, siendo frecuente que la hemoglobina caiga 2-3 g/dL con respecto a la basal. Por lo tanto, es necesario tener precaución al tratar con ribavirina a pacientes con anemia, diabetes o cardiopatía isquémica preexistentes. También es importante señalar que la ribavirina es teratógena, de forma que es necesario orientar con cuidado a los pacientes y sus parejas sexuales antes de iniciar el tratamiento.

Tratamiento de las recidivas

Se define la recidiva como la reaparición en el suero de ARN del VHC en un paciente que tenía previamente niveles indetectables al término de su tratamiento antiviral. La recidiva es más frecuente después de la monoterapia con interferón que tras el tratamiento combinado de IFN más ribavirina.

Si bien resulta ineficaz volver a tratar a los pacientes que sufren una recidiva tras monoterapia con IFN con una pauta de tratamiento similar(80), el tratamiento con dosis mayores puede mejorar las tasas de respuesta sostenida.(81) Un gran ensayo multicéntrico evaluó el empleo de interferón de consenso a dosis altas (IFN-alfa con-1) en pacientes con recidiva al cabo de un tratamiento de 24 semanas con dosis estándar de IFN-alfa-2b o IFN-alfa con-1.(81) Se distribuyó aleatoriamente a los pacientes a recibir 15 mcg de IFN-alfa con-1 durante 24 ó 48 semanas. La respuesta virológica sostenida fue del 28% a las 24 semanas y del 58% a las 48 semanas. El nuevo tratamiento a esta dosis más elevada no se acompañó de efectos secundarios más importantes que el tratamiento con la pauta estándar. Los factores que predijeron una respuesta virológica sostenida en este estudio incluían una carga viral baja inicial, el genotipo 2 ó 3 de VCH, y la ausencia de cirrosis.

Un segundo estudio de gran tamaño estudió la combinación de IFN y ribavirina en pacientes con recidiva tras monoterapia con IFN.(82) Los pacientes fueron tratados durante un total de 6 meses y se les distribuyó aleatoriamente a recibir la dosis estándar de IFN-alfa-2b con o sin ribavirina. Se observó una respuesta virológica sostenida en el 49% de los tratados con terapia combinada, frente a tan solo el 8% en quienes recibieron monoterapia con IFN. En este ensayo, los parámetros que predecían una respuesta positiva sostenida fueron un genotipo distinto de 1 y bajos niveles de ARN de VHC previos al tratamiento. El 12% de los sujetos tratados con ribavirina requirieron una disminución o suspensión de la dosis como consecuencia de la anemia, mientras que sólo el 3% de los tratados con monoterapia con interferón precisaron disminuir la dosis.

Como se ha señalado anteriormente, los pacientes que recidivan después de la monoterapia con interferón pueden volverse a tratar eficazmente con monoterapia con IFN a dosis mayor o con la combinación de IFN y ribavirina. Pero un problema que cada vez se plantea más a los médicos en la actualidad es qué hacer con el

paciente que recidiva después de un tratamiento combinado. En la actualidad no existen grandes estudios publicados que respondan a este interrogante. Hay varios estudios en marcha con el interferón pegilado (peginterferón) alfa-2a o peginterferón alfa-2b en pacientes que han recidivado después de tratamiento combinado con IFN más ribavirina.

Tratamiento del paciente que no responde

La ausencia de respuesta al tratamiento antiviral se define como la persistencia de ARN de VHC detectable a lo largo de todo el tratamiento, con ARN de VHC detectable en el suero al final del tratamiento. Ha resultado desalentadora la tasa de respuesta sostenida al nuevo tratamiento con cualquier forma de terapia antiviral de los pacientes que no responden.

Varios estudios pequeños han estudiado el tratar de nuevo a los pacientes que no responden a la monoterapia con IFN. En el ensayo del interferón de consenso, se encontró una tasa de respuesta virológica sostenida del 13% de los pacientes que no habían respondido anteriormente cuando se les administraron 48 semanas del IFN-alfa-con-1.(81) El empleo de la combinación de IFN y ribavirina en los pacientes sin respuesta al IFN ha logrado tasas de respuesta sostenida que oscilan entre el 0% y el 15%.(83-85) Tiene interés el hecho de que un ensayo clínico reciente encontró una respuesta sostenida del 42% al IFN-beta recombinante intravenoso en pacientes que previamente no habían respondido a IFN.[86]

Aproximadamente el 60% de todos los pacientes tratados con la combinación de IFN con ribavirina no responden. Este grupo supone un reto para el clínico. Aunque parece razonable que dosis más elevadas de IFN más ribavirina o una posología de la ribavirina basada en el peso debería mejorar la respuesta de estos pacientes,(87) son pocos los datos publicados, si es que hay alguno, que apoyen este enfoque. Sin embargo los peginterferones pueden revelarse útiles en combinación con el IFN y la ribavirina, y están en marcha estudios diseñados para poner a prueba este concepto.

Los pacientes sin respuesta virológica al tratamiento antiviral pueden obtener algún beneficio de un nuevo tratamiento orientado a evitar la progresión histológica de la enfermedad. Los pacientes con fibrosis en puente o cirrosis tienen más riesgo de desarrollar las complicaciones de la cirrosis que los que no presentan fibrosis. Además de su efecto antiviral, se demostró que el IFN posee actividad antiproliferativa y antifibrótica por su regulación por disminución del factor beta transformador del crecimiento.(88,89) Estudios recientes mostraron una mejoría histológica en los pacientes que no habían respondido al tratamiento antiviral.(90,91) Varios estudios han demostrado también una reducción significativa del riesgo relativo de desarrollar carcinoma hepatocelular entre los pacientes que no responden a la monoterapia con IFN.(92-94)

Estos estudios han puesto en primer plano la cuestión del tratamiento de mantenimiento con IFN para prevenir la progresión fibrótica. Shiffman y colaboradores(95) describieron que un ciclo de tratamiento de 2 años con monoterapia con IFN administrada a pacientes que no respondieron estabilizó la fibrosis y mejoró la inflamación en biopsias seriadas. Este concepto ha inducido a que los National Institutes of Health patrocinen un estudio, el HALT-C (Hepatitis C Antiviral Long-term Treatment Against Cirrhosis; Tratamiento antiviral a largo plazo de la hepatitis C contra la cirrosis) con el fin de evaluar el efecto a largo plazo del tratamiento con peginterferón alfa-2a en pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis que no habían respondido a la combinación de IFN pegilado con ribavirina.

Tratamiento del postrasplante hepático

La hepatitis C es la primera indicación de trasplante hepático en los Estados Unidos. En pacientes sometidos a trasplante hepático como consecuencia de la hepatitis C, la reaparición del ARN de VHC después del trasplante es un suceso casi universal.(96)

La historia natural de la hepatitis C postrasplante parece rápida, y hasta el 20% de los receptores desarrollan cirrosis en el plazo de 5 años desde el trasplante.(97) En este contexto, los estudios con monoterapia con IFN han descrito respuestas bioquímicas hasta en el 25% de los pacientes, pero la respuesta virológica es rara.(98) Un estudio describió una frecuencia de respuestas sostenidas del 24% con un ciclo de 6 meses de tratamiento combinado con IFN y ribavirina.(99) Después de la pérdida del ARN de VHC con el tratamiento combinado, se ha empleado la monoterapia con ribavirina como mantenimiento.(100) Aunque el tratamiento combinado no se asocia a rechazo, es frecuente una anemia hemolítica importante. Son necesarios estudios más amplios para abordar mejor la cuestión de la recidiva de la hepatitis C tras el trasplante.

El Papel del Interferón

En la actualidad se están investigando los interferones pegilados, y en este momento no está aprobado su empleo en el tratamiento de la hepatitis C en los Estados Unidos. El concepto que subyace a la pegilación del IFN es obtener una molécula que pueda mantener concentraciones terapéuticas más duraderas, optimizando tanto la absorción como la distribución, a la vez que se disminuye la eliminación y se reduce al mismo tiempo la proteólisis. Esto se logra añadiendo, por medio de un enlace covalente, una molécula de polietilenglicol (PEG) al IFN estándar. Esta molécula de PEG es un polímero no tóxico que se excreta con facilidad por la orina, y puede ser lineal o ramificada. Las moléculas de PEG de mayor tamaño disminuyen la eliminación renal y proporcionan una mayor absorción subcutánea. El IFN pegilado se metaboliza fundamentalmente en el hígado,(101) y los trastornos renales no influyen en su excreción.(102) **Ensayos clínicos**

En la actualidad dos formulaciones de interferón pegilado son objeto de investigación en los Estados Unidos: un peginterferón alfa-2b (PegIntron) lineal de 12 kD, y un peginterferón alfa-2a de cadena ramificada de 40 kD (Pegasys).

En la reunión del 2000 de la Asociación Europea para el Estudio del hígado se presentó un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y controlado que comparaba tres pautas de peginterferón alfa-2b (0.5, 1.0 y 1.5 mcg/kg por semana) con el IFN-alfa-2b estándar (3 millones de unidades tres veces por semana) en pacientes con hepatitis C no tratada previamente. Las tasas de respuesta sostenida en los pacientes que recibieron 0.5, 1.0 y 1.5 mcg/kg del IFN pegilado fueron del 18%, 25% y 23% respectivamente, en comparación con las tasas de 12% de respuesta sostenida que se encontraron en los pacientes que recibieron en IFN convencional. La tasa global de respuesta del genotipo 1 fue del 14%, tanto en los grupos de 1.0 como 1.5 mcg/kg (véase Figura 5).(103)

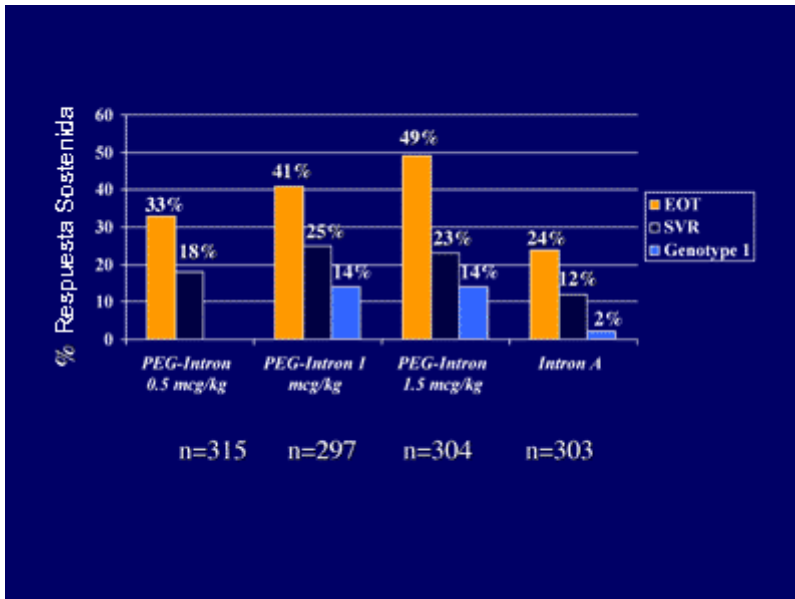


Figura 5. Respuesta virológica al final del tratamiento, respuesta virológica sostenida, y respuesta por genotipo al PegIntron.(103)

ETR = respuesta al final del tratamiento

SVR = respuesta virológica sostenida

Zeuzem y cols(104) comunicaron los resultados de un ensayo que comparó el peginterferón alfa-2a una vez por semana a una dosis de 180 mcg con el interferón alfa-2a a dosis estándar tres veces por semana durante 48 semanas en pacientes con hepatitis C no tratados previamente. Se evaluó la respuesta virológica sostenida a las 72 semanas en todos los pacientes. Estos investigadores obtuvieron una tasa de respuesta sostenida del 39% con el interferón pegilado, comparada con el 19% en el grupo de IFN estándar. En pacientes infectados con el genotipo 1 del VHC que recibieron peginterferón alfa-2a se encontró una tasa de respuesta sostenida del 28% (véase Figura 6). La frecuencia y gravedad de los sucesos adversos fueron similares en ambos grupos terapéuticos. Los factores previos al tratamiento asociados a una respuesta sostenida fueron, por orden de importancia, genotipo diferente del 1, cociente de alanina aminotransferasa > 3, ARN de VHC < 2 millones de copias con la PCR de VHC de Cobas Amplicor (version 2.0; Hoffmann-La Roche, Basilea, Suiza), superficie corporal < 2 m², ausencia de fibrosis en puento o cirrosis y edad < 40 años.

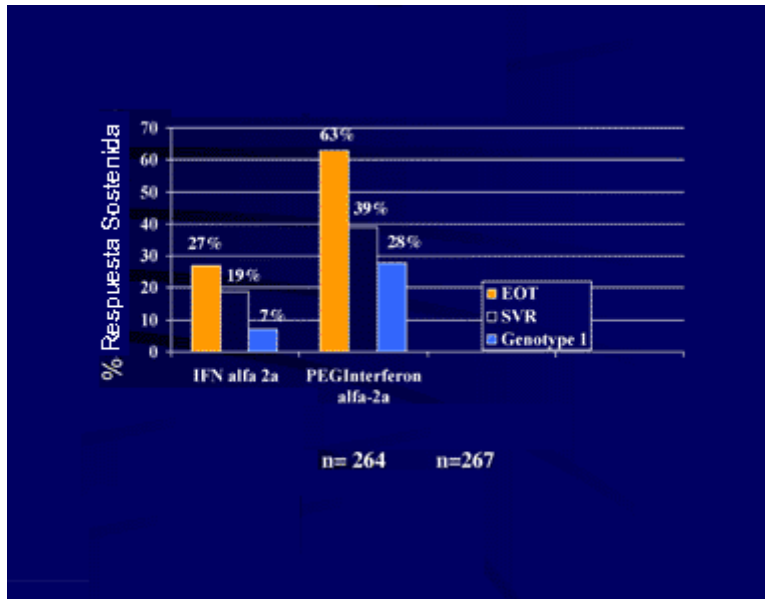


Figura 6. Respuesta virológica al final del tratamiento, respuesta virológica sostenida, y respuesta por genotipo al Pegasys. (104)

ETR = respuesta al final del tratamiento

SVR = respuesta virológica sostenida

En el mayor ensayo con pacientes cirróticos con hepatitis C tratados con IFN realizado hasta la fecha, Heathcote y colaboradores(205) describieron el uso de IFN-alfa-2a pegilado en el tratamiento de pacientes con fibrosis en puente o cirrosis (véase Figura 7). Se distribuyó aleatoriamente a los pacientes a recibir IFN-alfa 2a, 3 M U tres veces por semana, 90 mcg semanales de peginterferón alfa-2a, o 180 mcg semanales de peginterferón alfa-2a semanales, durante un total de 48 semanas, con un seguimiento de hasta 24 semanas. En un análisis por intención de tratar, se observó una respuesta sostenida (respuesta a la semana 72) en el 8%, el 15% y el 30% de los pacientes tratados con IFN-alfa-2a estándar, 90 mcg de peginterferón alfa-2a, y 180 mcg de penginterferón alfa-2a, respectivamente. La diferencia de tasa de respuesta entre el IFN estándar y el grupo de 180 mcg de peginterferón fue estadísticamente significativa. La respuesta sostenida de los pacientes infectados con los genotipos 1 y diferentes de 1 tratados con la dosis alta de peginterferón fue del 13% y 51%, respectivamente.

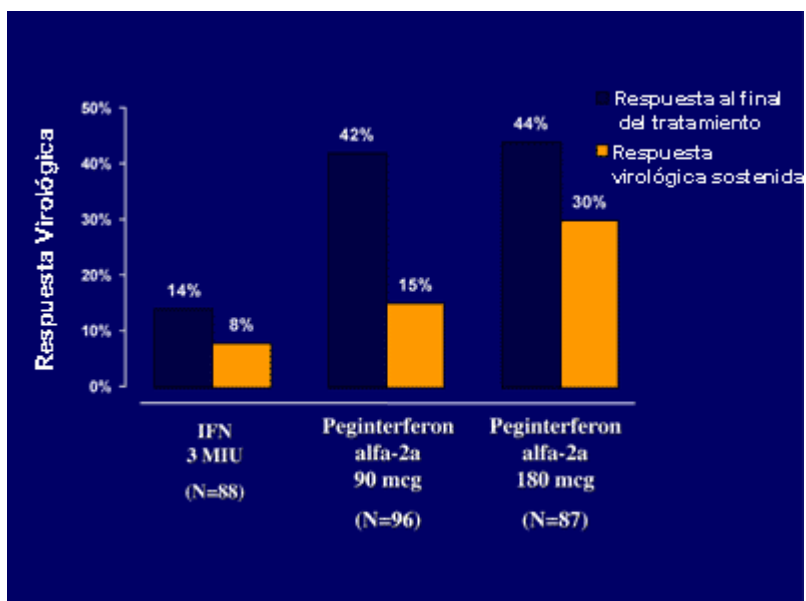


Figura 7. Respuesta virológica al final del tratamiento, respuesta virológica sostenida, en el Pegylated IFN-alfa-2a Cirrhotic Trial.(105)

ETR = respuesta al final del tratamiento

SVR = respuesta virológica sostenida

Un pequeño estudio anterior, de búsqueda de dosis, realizado por Glue y cols(106) mostró que el peginterferón-alfa-2b y la ribavirina eran seguros cuando se usaban en combinación. En la reunión anual de la American Association for the Study of Liver Disease (AASLD), celebrada en Dallas, Texas, en octubre del 2000, se comunicaron los resultados de un ensayo clínico importante de peginterferón alfa-2b más ribavirina en pacientes con hepatitis C no tratados previamente. Los resultados mostraron que la respuesta sostenida global de los pacientes al peginterferón-alfa-2b administrado a una dosis de 1.5 mcg/kg por semana, más 1000-1200 mg/día de ribavirina, fue del 54%. La respuesta de los pacientes con virus del genotipo 1 a esta pauta fue del 42%, frente al 82% en los genotipos diferentes de 1.(82)

La FDA aprobó la monoterapia con IFN-alfa-2b pegilado en enero del 2001. El empleo del tratamiento combinado de IFN pegilado con ribavirina todavía está siendo objeto de investigación, y están en marcha varios estudios de gran tamaño para determinar la eficacia de esta pauta.

Rentabilidad

Detección sistemática La detección sistemática (screening) masiva de la hepatitis C por medio de las pruebas de anticuerpos contra la hepatitis no parece ser una estrategia rentable. Sin embargo, en un resumen presentado en la reunión de la AASLD en octubre se comunicó que el screening de hepatitis C crónica con la determinación de alanina aminotransferasa es rentable en sujetos de entre 15 y 58 años de edad (es decir, en espectro muy amplio de edades). Se puede mejorar la rentabilidad a través de la identificación de factores de riesgo de VHC antes de las pruebas de detección.(107)

Tratamiento

Se han desarrollado varios modelos para estimar la rentabilidad de la monoterapia con IFN y del tratamiento combinado de la hepatitis C con IFN/ribavirina.(72,108,109) Bennett y colaboradores(108) describieron que, con una tasa de descuento del 5%, el cociente de rentabilidad marginal de 6 meses de monoterapia con IFN en pacientes no tratados con afectación histológica leve se encontraba dentro del orden de magnitud de otras intervenciones médicas bien aceptadas. Kim y cols,(109) empleando una tasa de descuento del 3%, estimaron el cociente de rentabilidad marginal de 6 meses de monoterapia con IFN en 4000 dólares por cada año de vida ganado, ajustado a la calidad de vida, y de 5000 dólares en el caso del tratamiento de 12 meses con IFN en monoterapia. Estas cifras se encuentran en el rango de lo aceptable para nuestra sociedad, y por lo tanto el tratamiento se considera rentable. Este estudio encontró también que la monoterapia con IFN no es rentable en pacientes de más de 60 años.

El tratamiento combinado con IFN y ribavirina es significativamente más caro que la monoterapia con IFN. Wong y cols(72) compararon la rentabilidad del tratamiento combinado con la de la monoterapia, para una duración del tratamiento de 24 y 48 semanas. Tanto 24 como 48 semanas de IFN más ribavirina fueron más rentables que 48 semanas de monoterapia con IFN. Se encontró que el tratamiento combinado durante 24 semanas era más rentable en la enfermedad por los genotipos 2 y 3. En todos los demás parámetros evaluados, incluida la carga viral y la histología de base, el tratamiento combinado durante 48 semanas era más rentable que la pauta de 24 semanas.(72)

El advenimiento del IFN pegilado suscita interrogantes respecto a su rentabilidad relativa. En este momento es difícil analizar este concepto, porque el IFN pegilado acaba de ser aprobado en los Estados Unidos, y se ignora su precio. Sin embargo, asumiendo que los IFN pegilados mejoran significativamente las tasas de respuesta sostenida, se puede estimar la rentabilidad en ausencia de precio. Basándose en esta suposición, Wong estimó que si el peginterferón-alfa-2b aumenta al tasa de respuesta sostenida en un 10% a 30% y aumenta los costes relativos en un 10% a 30%, un ciclo de 48 semanas debería prolongar la vida y también ser rentable.(110)

Biopsia hepática

Uno de los dilemas a los que se enfrenta el clínico es si tratar o no a un paciente con hepatitis C y enfermedad leve en la biopsia hepática. Wong y cols(111) estudiaron esta situación desde la perspectiva de la rentabilidad. En un modelo matemático, compararon el coste del tratamiento inmediato con IFN y ribavirina con una espera vigilante en los pacientes con enfermedad leve desde el punto de vista histológico. Aunque este modelo sugería que la realización periódica de biopsias evitaría instaurar el tratamiento en muchos pacientes, se encontró que el tratamiento inmediato de estos pacientes era rentable, erradicando el virus y por lo tanto evitando potencialmente la progresión de la enfermedad.

Calidad de Vida

Empieza a surgir como parámetro importante al evaluar los pacientes infectados por hepatitis C su efecto sobre la calidad de vida. Los médicos tienen la percepción de que los pacientes con hepatitis C están en gran parte asintomáticos, y que es infrecuente que padecer esta enfermedad tenga consecuencias sobre sus vidas .

Sin embargo, los estudios realizados con gran número de pacientes con hepatitis C sí que demuestran que la enfermedad afecta negativamente a la calidad de vida.(112-114) Hasta hace poco, no estaban validados para la hepatitis C crónica los instrumentos de medida de calidad de vida. Actualmente están validados en este contexto varios instrumentos, como el cuestionario de calidad de vida en la hepatitis (HQLQ) y el formulario breve 36 (SF-36; short form)(véase Figura 8). El SF-36 es un cuestionario simple de 36 preguntas que valoran 8 aspectos del bienestar general. Puntuaciones más altas indican mejor calidad de vida.

Aspectos físicos		Aspectos mentales	
Funcionamiento físico		Vitalidad	
Rol - físico		Funcionamiento social	
Dolor corporal		Rol - emocional	
Salud general		Salud mental	

Figura 8. Aspectos representados en el SF-36

Foster y colaboradores(113) evaluaron la calidad de vida en pacientes no cirróticos antes de iniciar el tratamiento. En la totalidad de los 8 aspectos del SF-36, los pacientes con hepatitis C describían una calidad de vida significativamente peor que los controles. El subgrupo de pacientes con hepatitis C que habían consumido drogas intravenosas en el pasado tenía los mayores índices de deterioro de la calidad de vida. La cantidad de inflamación en la biopsia hepática no guardaba correlación con el grado de deterioro de la calidad de vida.

Bonkovsky y colaboradores(114) confirmaron en un estudio sobre 642 pacientes que los individuos con hepatitis obtienen puntuaciones más bajas en la calidad de vida que los controles sanos. Además, los hallazgos demostraron que los pacientes con una respuesta sostenida a la monoterapia con IFN experimentaron mejorías significativas en el bienestar percibido y estado funcional, que se tradujeron en mejoras significativas de la calidad de vida. Ware y colaboradores(115) emplearon el HQLQ para evaluar las variaciones en la calidad de vida en pacientes con recidiva tras monoterapia con IFN tratados con la combinación de IFN y ribavirina. La respuesta virológica sostenida se acompañó de mejoras en la vitalidad, el funcionamiento social y la preocupación por la salud.

Los tratamientos antivirales se acompañan de una disminución de la calidad de vida durante el tratamiento.(116) Esta disminución vuelve a los niveles anterior con el cese del tratamiento.(115) Recientemente se ha demostrado que esta tendencia es similar con los nuevos medicamentos, como el peginterferón alfa-2a.(117)

Los pacientes con hepatitis C tienen puntuaciones más bajas en la calidad de vida que la población general y, por lo tanto, la valoración de la calidad de vida gana importancia en la atención a estos pacientes. Las alteraciones de la calidad de vida

no son totalmente atribuibles a la gravedad histológica del proceso. Los nuevos tratamientos, como los IFN pegilados, pueden ayudar a mejorar la calidad de vida tanto en el transcurso del tratamiento como después del mismo.

Medicina Alternativa

Se calcula que el 60% de los pacientes con hepatitis C, insatisfechos con los fármacos convencionales, recurren como complemento a la medicina alternativa.(118) Los remedios y enfoques utilizados son variados, y comprenden el cardo lechal (cardo borriquero), vitaminas, hierbas medicinales chinas, acupuntura, y técnicas de modificación del estilo de vida. A pesar del empleo generalizado de estas modalidades, son pocos los ensayos clínicos bien diseñados que evalúen la eficacia de estos tratamientos en la hepatitis C, si es que hay alguno. El cardo lechal (*Sylibum marianum*) es el medicamento alternativo más frecuentemente empleado por los pacientes con hepatitis. Dado que exhibe ciertas propiedades antioxidantes y pueden funcionar como eliminador de radicales libres, se ha empleado desde hace más de 2000 años en el tratamiento de todas las formas de hepatopatía. Parece seguro en este contexto.(119) Sin embargo, sus efectos sobre el VHC nunca se han estudiado formalmente en ensayos controlados. Recientemente un ensayo controlado no mostró beneficio alguno con el empleo del cardo lechal en pacientes con cirrosis biliar primaria.(120)

El empleo generalizado de estos productos sí que presenta algunos riesgos graves para la salud. Muchos pacientes que emplean terapias alternativas no buscan o demoran los tratamientos convencionales, que podrían haber sido eficaces. Además, muchos medicamentos alternativos se acompañan de un importante toxicidad hepática. Ejemplos frecuentes de productos hepatotóxicos son la hoja de chaparral, la valeriana, el solideo, el muérdago, germandrina (plantas del género *Teucrum*), Jin Bu Huan, y los alcaloides de pirrolizidina.(121) Estos productos se dispensan sin receta. Por lo tanto, los remedios alternativos deben emplearse con precaución.

El creciente uso de la medicina alternativa en hepatología ha sido alimentado por la insatisfacción de los pacientes con los tratamientos convencionales. Los médicos han de tener una mente abierta y familiarizarse con la pretendida eficacia y la toxicidad potencial de los remedios alternativos para poder orientar eficazmente a sus pacientes. Estos deben informar a sus médicos de todos los medicamentos, convencionales o alternativos, que consumen. Pacientes, farmacéuticos y médicos deben colaborar para evitar que se ingieran agentes hepatotóxicos.

Conclusiones

Los progresos en el conocimiento de la historia natural y el tratamiento de la hepatitis C han experimentado un crecimiento explosivo desde el descubrimiento del anticuerpo contra hepatitis C en 1989. Esta enfermedad viral se transmite fundamentalmente por vía parenteral, y los mayores factores de riesgo son los antecedentes de consumo de drogas y las transfusiones de sangre o hemoderivados. El diagnóstico de la hepatitis C se realiza por la detección de partículas del virus en la sangre, y la biopsia hepática es esencial para evaluar la magnitud del daño causado por el virus. Los tratamientos actuales se basan en el tratamiento combinado con interferón y ribavirina. Recientemente se ha aprobado en los Estados Unidos un nuevo IFN pegilado de acción prolongada para su empleo en monoterapia, y están en fase de desarrollo nuevos agentes para tratar la hepatitis C. Cabe esperar que la próxima década traerá avances todavía mayores en nuestros conocimientos de esta frecuente hepatopatía.