

---

## Tratamiento de la infección crónica por el VHC

### *Treatment of chronic hepatitis C virus infection*

---

I. Elizalde<sup>1</sup>, M. Iñarrairaegui<sup>1</sup>, C. Rodríguez Gutiérrez<sup>2</sup>, J. M. Zozaya<sup>1</sup>

---

#### RESUMEN

En la actualidad el tratamiento de la infección crónica por virus de hepatitis C se basa en la combinación de interferón pegilado (PEG-INF) y ribavirina (RBV) y pretende básicamente erradicar la infección viral (respuesta viral sostenida). La pauta depende sobre todo del genotipo viral y así, los pacientes con genotipo 1, 4 y 5 precisan 48 semanas de tratamiento y dosis altas de RBV y aquellos con genotipo 2 y 3, precisan 24 semanas de tratamiento y dosis bajas de RBV.

Todos los pacientes con infección crónica C son posibles candidatos a terapia antiviral. Sin embargo, dado que la respuesta al tratamiento es variable, que el tratamiento tiene efectos secundarios y que supone un coste económico elevado, se debe indicar principalmente en pacientes con hipertransaminasemia y hepatitis crónica moderada-severa en el estudio histológico, siempre que no existan contraindicaciones. Esto no excluye a otros grupos de pacientes que deben ser evaluados de forma individual. En los pacientes con cirrosis hepática compensada el tratamiento puede estabilizar la enfermedad y reducir el riesgo de aparición de complicaciones, aunque la tasa de respuesta es inferior y algunos efectos adversos son más frecuentes.

En pacientes que han recibido previamente tratamiento antiviral con interferón estándar, solo o asociado a RBV, sin respuesta al mismo o con respuesta y posterior recaída, la decisión de tratamiento debe individualizarse.

En los pacientes con coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se debe tener especialmente en cuenta el grado de evolución de la enfermedad por VHC y por VIH, así como la posible hepatotoxicidad de la terapia antirretroviral y el riesgo de los efectos secundarios.

**Palabras clave.** Infección crónica. Virus de hepatitis C. Interferón pegilado. Ribavirina.

#### ABSTRACT

At present the treatment of chronic hepatitis C virus infection is based on the combination of pegylated interferon (PEG-INF) and ribavirin (RBV) and basically attempts to eradicate the viral infection (sustained viral response). The pattern depends above all on the viral genotype, hence, patients with genotype 1, 4 and 5 require 48 weeks of treatment and high doses of RBV, while those with genotype 2 and 3 require 24 weeks of treatment and low doses of RBV.

All patients with chronic C infection are possible candidates for antiviral therapy. However, given that the response to treatment is variable, that the treatment has secondary effects and supposes a high economic cost, it is recommendable in patients with hypertransaminasemia and moderate-severe chronic hepatitis in the histological study, as long as there are no counter-indications. This does not exclude other groups of patients who should be evaluated individually. In those patients with compensated hepatic cirrhosis, treatment can stabilise the disease and reduce the risk of complications appearing, although the rate of response is lower and some adverse effects are more frequent.

In patients who have received previous antiviral treatment with standard interferon, alone or in association with RBV, without response to this or with response but later relapse, the decision on treatment must be individual.

In patients with coinfection by human immunodeficiency virus (HIV), special attention must be paid to the degree of evolution of the disease due to HCV and to HIV, as well as the possible hepatotoxicity of the antiretroviral treatment and the risk of secondary effects.

**Key words.** Chronic infection. Hepatitis C virus. Pegylated interferon. Ribavirin.

An. Sist. Sanit. Navar. 2004; 27 (Supl. 2): 81-90.

- 
1. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital de Navarra. Pamplona.
  2. Sección de Digestivo. Servicio de Medicina Interna. Hospital García Orcoyen. Estella. Navarra.

#### Correspondencia:

I. Elizalde  
Servicio de Aparato Digestivo  
Hospital de Navarra  
Irunlarrea, 3  
31008 PAMPLONA  
Tfno: 848 422478

## INTRODUCCIÓN

En la actualidad el tratamiento de la hepatitis crónica por virus de hepatitis C (VHC) se basa en la combinación de interferón pegilado (PEG-INF) y ribavirina (RBV). El interferón (INF) es una proteína con actividad antivírica e inmunomoduladora. La acción antivírica se basa en la capacidad para inhibir la síntesis de DNA y de proteínas víricas, mientras que el efecto inmunomodulador depende básicamente del aumento de la respuesta inmunitaria celular. El PEG-INF resulta de la unión mediante un enlace covalente de una molécula de interferón con un polietilenglicol. La pegilación reduce el aclaramiento renal, aumentando así la semivida plasmática, lo que se traduce en una acción más sostenida. Existen dos tipos de interferones pegilados: el PEG-INF alfa 2a, que se conjuga con un polietilenglicol de 40 kD y el PEG-INF alfa 2b que lo hace con uno de 12 kD. La ribavirina es un análogo de nucleósidos con efecto virostático intracelular y cierto efecto inmunomodulador<sup>1-6</sup>.

El objetivo básico del tratamiento es la erradicación de la infección viral y secundariamente la normalización analítica y la prevención, estabilización e incluso regresión del daño histológico hepático<sup>1,2</sup>.

## RESPUESTA AL TRATAMIENTO

La terapia antiviral va dirigida básicamente a lograr unos objetivos virológicos, bioquímicos e histológicos. La evaluación de la respuesta al tratamiento, por tanto, se basa en el efecto del mismo sobre el estado virológico, las transaminasas y la lesión histológica, no sólo al terminar el tratamiento sino, lo que es más importante, en el seguimiento después de finalizado el mismo (respuesta sostenida).

Así, se define como respuesta virológica sostenida (RVS) la negativización de la viremia (RNA viral negativo mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa -PCR-) que se mantiene al menos 24 semanas después de finalizado el tratamiento. La negativización de la viremia al final del tratamiento, con reaparición del RNA una vez terminado el mismo, define la respuesta virológica con recaída. La ausencia de negativización de la viremia al final

del tratamiento define la no respuesta virológica al tratamiento. La respuesta bioquímica define la normalización de las transaminasas al final del tratamiento y cuando ésta se mantiene seis meses después de finalizado se define como respuesta bioquímica sostenida. La persistencia de transaminasas elevadas define la no respuesta bioquímica al tratamiento. La respuesta histológica hace referencia a la regresión o mejoría de la lesión histológica, expresada globalmente o en aspectos concretos como la necrosis y la inflamación portal y/o lobulillar y especialmente la fibrosis. En la actualidad, es fundamentalmente el criterio virológico el que se utiliza para definir la respuesta al tratamiento<sup>1,2,7-9</sup>.

Generalmente la respuesta virológica se asocia a respuesta bioquímica, aunque en ocasiones existe discrepancia entre ambas. En estos casos lo más frecuentemente observado es la normalización de las transaminasas en pacientes que no han negativizado la viremia, por un efecto insuficiente del tratamiento sobre el virus. Con menos frecuencia se puede observar la persistencia de valores elevados de transaminasas a pesar de la negativización del RNA viral. Esto puede ser debido a la persistencia de bajos niveles de replicación del virus no detectables con los tests disponibles (límites de sensibilidad de la PCR), a un efecto directo del INF, o a otras causas de daño hepático, como la presencia de esteatosis. La respuesta virológica sostenida va unida generalmente a una mejoría histológica, aunque también ésta se ha observado en pacientes no respondedores<sup>2</sup>.

La tasa global de RVS tras tratamiento combinado se encuentra en torno al 55-63%. En los genotipos 2 y 3 el porcentaje de RVS se consigue en el 74-80%. En el genotipo 1 se han obtenido tasas de RVS en torno al 41-56%. El genotipo 4, aunque requiere una pauta de tratamiento similar al genotipo 1, puede alcanzar tasas de RVS similares a los genotipos 2 y 3<sup>3,5,7,10</sup>.

## FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA

La respuesta virológica al tratamiento varía de unos pacientes a otros. Esta variabilidad depende de factores depen-

dientes del paciente, de datos bioquímicos, de aspectos histológicos y sobre todo de factores virológicos (Tabla 1). En cuanto a los factores del paciente el antecedente de consumo de drogas por vía parenteral (CDVP) como factor de buena respuesta podría estar determinado por otros como la edad del paciente (generalmente pacientes jóvenes) y el genotipo implicado (generalmente 3a). El consumo elevado de alcohol, además de favorecer la progresión histológica, favorece la replicación viral, por lo que influye negativamente en la respuesta. Las cifras bajas de leucocitos y plaquetas influyen negativamente sobre la respuesta probablemente por actuar como factor limitante de dosis. Sin embargo, se ha observado que son los factores dependientes del virus los más influyentes en la respuesta antiviral y dentro de éstos el de mayor impacto es el genotipo, habiéndose observado claramente una peor respuesta al tratamiento en el genotipo 1<sup>2-6</sup>.

En estudios que han evaluado el tratamiento combinado con PEG-INF más RBV se han observado como factores predictivos de RVS el genotipo (diferente a genotipo 1), la carga viral basal (menor carga viral), la edad (pacientes jóvenes), el peso corporal (menor o igual a 75 kg) y la ausencia de cirrosis y/o fibrosis en puentes en el estudio histológico. También las dosis de interferón pegilado y RBV se han considerado predictores de RVS. En estos estudios además se ha puesto de manifiesto el valor

predictivo de la respuesta virológica temprana (negativización de la viremia o descenso mayor a 2 log<sub>10</sub> respecto al nivel basal en la semana 12 de tratamiento). Así, en el estudio realizado con interferón pegilado alfa 2a, se observó que el 65% de los pacientes que presentaban respuesta virológica temprana conseguían una RVS, mientras que el 97% de aquellos que no conseguían esta respuesta precoz no alcanzaban una RVS. De igual modo, en el realizado con alfa 2b se observó que el 75% de los pacientes con RNA negativo en la semana 12 conseguían una RVS<sup>3,5,6</sup>.

### TRATAMIENTO DE PACIENTES NAIVE

Las indicaciones generales de tratamiento se han ido perfilando en las diferentes reuniones de consenso llevadas a cabo. Inicialmente todos los pacientes con hepatitis crónica C son posibles candidatos a terapia antiviral. Sin embargo, dado que se trata de un tratamiento no eficaz en todos los pacientes, con efectos secundarios de diversa índole y de coste económico elevado, la tendencia general es recomendarlo en pacientes con riesgo de desarrollo de cirrosis, siempre y cuando no existan contraindicaciones para su administración. Esta política de tratamiento no excluye a otros grupos de pacientes, que por otras causas pueden recibir también tratamiento.

La indicación general de tratamiento incluye a pacientes con hipertransaminase-

**Tabla 1.** Factores que influyen en la respuesta antiviral.

	Buena respuesta	Mala respuesta
Factores del paciente	Edad joven (<40 años) Corta evolución de la enfermedad CDVP Sexo femenino	Obesidad Consumo de alcohol elevado
Factores bioquímicos	Cociente GOT/GPT bajo	GGT elevada Ferritina y sideremia altas Plaquetas y leucocitos séricos bajos
Factores virológicos	Genotipos 2 y 3 Viremia baja Mutaciones en NS5	Genotipo 1 Presencia de quasiespecies
Factores histológicos	Lesión histológica leve	Cirrosis establecida Índice de Knodell/grado de fibrosis elevado

mia (>1,5 los valores normales durante más de 6 meses), con serología positiva para el virus de la hepatitis C con RNA-VHC detectable por técnicas de PCR y con presencia de hepatitis crónica moderada-severa en el estudio histológico (fibrosis F2-F3-F4 en el sistema *METAVIR* y/o actividad necroinflamatoria moderada-severa)<sup>7,8,11</sup> (Tabla 2).

En pacientes con hipertransaminasemia y hepatitis leve en el estudio histológico (fibrosis F 0-1 y leve actividad necroinflamatoria) se debe valorar el tratamiento de forma individual, teniendo en cuenta los siguientes aspectos: presencia de síntomas y/o manifestaciones extrahepáticas, existencia de comorbilidad que aumente la probabilidad de progresión a fibrosis (obesidad, coinfección VIH-VHC, otras causas de hepatopatía), alta probabilidad de respuesta (pacientes con genotipos 2 y 3), pacientes con primoinfección (para evitar la progresión a cronicidad), mujeres con deseo de concepción (para evitar transmisión vertical), y los casos en los que existe una fuerte demanda por parte del paciente<sup>7,8</sup>.

La pauta de tratamiento se basa en el tipo de interferón administrado y en el genotipo viral. Así, el interferón pegilado alfa 2a se administra en dosis única de 180 µg/semana mientras que el interferón pegilado alfa 2b a dosis de 1,5 µg/kg de peso/semana. La duración del tratamiento y la dosis de ribavirina dependen del genotipo viral, de modo que los pacientes con genotipo 1, 4 y 5 requieren tratamiento

durante 48 semanas y dosis altas de ribavirina (1.000 mg/día si el peso corporal es < 75 kg ó 1200 mg/día si el peso es ≥75 kg). Por el contrario, en los pacientes con genotipos 2 y 3 se administra el tratamiento durante 24 semanas y con dosis bajas de ribavirina (800 mg/día). No obstante, en los estudios realizados con interferón pegilado alfa-2b la dosis recomendada de ribavirina se basa en el peso corporal, aconsejándose dosis de 10,6 mg/kg por peso/día<sup>1,3,4,6,7,10</sup>.

Se ha observado un elevado valor predictivo de la viremia en la 12ª semana de tratamiento como indicador de respuesta sostenida, de especial importancia en los pacientes con genotipo 1. En estos pacientes se valora la respuesta antiviral en la semana 12, de modo que en aquellos con PCR negativa o aún siendo positiva presenten un descenso significativo de la carga viral ( $\geq 2 \log_{10}$ ) se mantiene el tratamiento hasta completar 48 semanas. En los que la PCR sea positiva y no hayan conseguido tal reducción de la carga viral se aconseja suspender el tratamiento, debido a la baja probabilidad de RVS. En los pacientes con genotipos 4, 5 y 6 en general se sigue la misma pauta que en el genotipo 1. En los pacientes con genotipos 2 y 3 no es preciso realizar control de viremia a las 12 semanas, pues independientemente de los resultados de ésta, dado el alto porcentaje de respuesta el tratamiento se mantiene durante las 24 semanas indicadas. (Figura 1).

**Tabla 2.** Sistema *METAVIR* para la evaluación histológica.

<b>Grados de actividad A</b>	
- A0: no actividad histológica	
- A1: mínima actividad	
- A2: moderada actividad	
- A3: severa actividad	
<b>Estadio de fibrosis F</b>	
- F1: fibrosis portal	
- F2: fibrosis en septos (escasos)	
- F3: fibrosis en septos (numerosos)	
- F4: cirrosis	

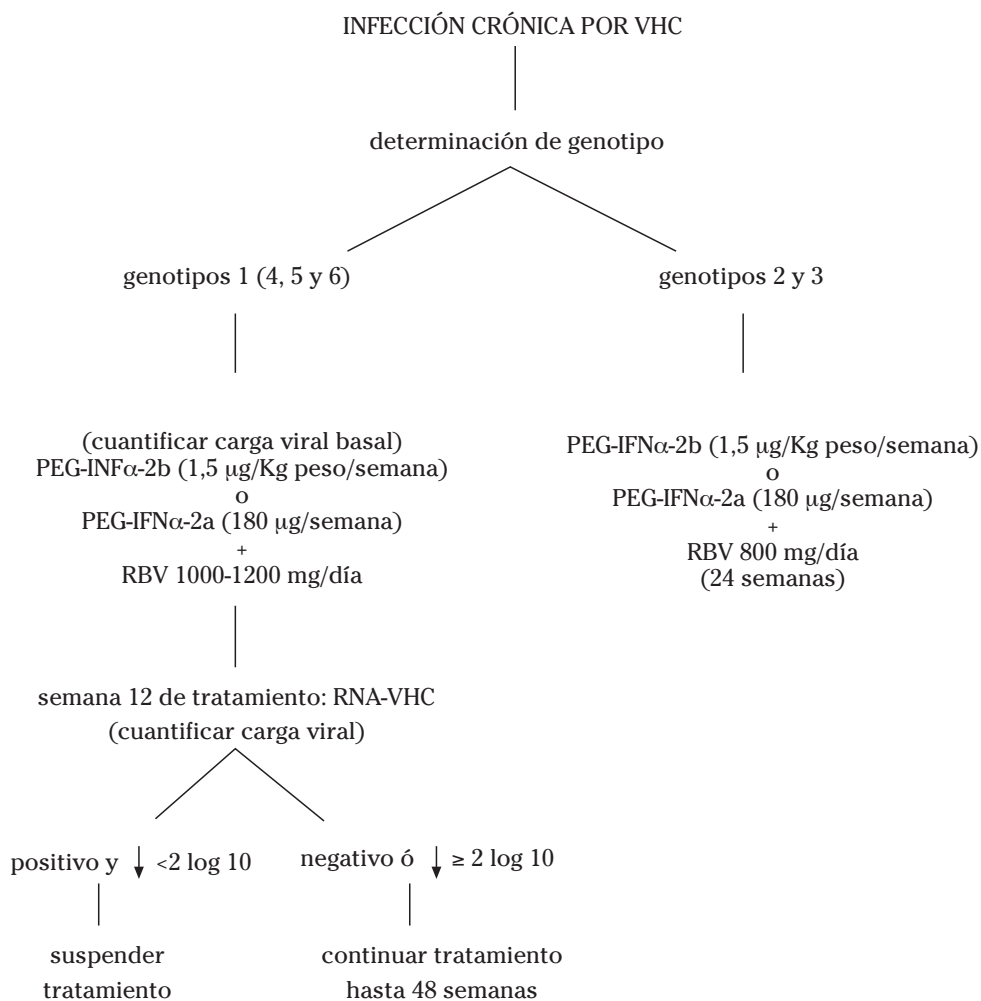
PMN	LN	A
0	0	0
	1	1
	2	2
1	0,1	1
	2	2
2	0,1	2
	2	3
3	0,1,2	3

PMN = piecemeal necrosis

LN = necrosis lobular

A = actividad

0 = ninguna, 1 = leve, 2 = moderada, 3 = severa



**Figura 1.** Tratamiento de la infección crónica por VHC.

**TRATAMIENTO EN PACIENTES CON TRANSAMINASAS NORMALES O DISCRETAMENTE ELEVADAS (<1,5-2 VECES EL VALOR NORMAL)**

En la mayor parte de los estudios este grupo se define por la presencia de valores de transaminasas normales determinadas en dos o tres ocasiones separadas al menos un mes durante los últimos seis meses. Aproximadamente un 30% de los

pacientes con hepatitis crónica C tienen valores normales de transaminasas y un 40% menos de dos veces el valor normal. Aunque en este momento no se conoce la historia natural a largo plazo, este grupo habitualmente presenta leves cambios necroinflamatorios en el estudio histológico y se cree que su pronóstico probablemente es bueno<sup>4,12</sup>.

La presencia de cambios histológicos significativos en algunos pacientes (se ha

descrito la presencia de fibrosis grado 3-4 en un 1-29% de pacientes e incluso de cirrosis), la posibilidad de progresión a lesiones más severas, y/o la posibilidad de una mayor tasa de respuesta (en relación a una menor viremia, lesiones histológicas más leves y menor edad de los pacientes), son razones que pueden llevar a recomendar el tratamiento. Por el contrario, el desconocimiento de la progresión de la enfermedad hepática y dado que el tratamiento antiviral actual es caro y no está exento de efectos secundarios y que la posibilidad de mayor respuesta es especulativa (las tasas de RVS observadas son equivalentes a las de los pacientes con transaminasas elevadas), son factores que llevarían a no recomendarlo<sup>2,8,12</sup>.

Se han realizado pocos estudios de tratamiento combinado de interferón y ribavirina en este grupo, observándose tasas de RVS similares a las de pacientes con transaminasas elevadas. Más recientemente se ha presentado un estudio multicéntrico, randomizado y controlado de tratamiento combinado con interferón pegilado alfa 2 a (180 µg/semana) y ribavirina (800 mg/día) en el que se ha observado una tasa de RVS del 40% para el genotipo 1 con 48 semanas de tratamiento y del 72% para los genotipos 2 y 3 con 24 semanas de tratamiento<sup>13</sup>.

Aunque el tratamiento antiviral en este grupo es controvertido en el momento actual, se aconseja valorar cada caso de modo individual y muy cuidadosamente, teniendo en cuenta factores como la edad del paciente, su motivación, la presencia de síntomas y/o manifestaciones extrahepáticas, condiciones de comorbilidad (infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, enfermedad renal que en un futuro podría contraindicar el uso de ribavirina o requerir trasplante renal), la posibilidad de transmisión de la infección (por la profesión, el riesgo de transmisión materno-fetal), la duración de la infección, el genotipo, la lesión histológica y la existencia de contraindicaciones al tratamiento. Por otra parte, hay que tener en cuenta que el nivel de transaminasas puede fluctuar espontáneamente y además está influenciado por el sexo, el peso corporal, el consumo de alcohol, enfermedades vira-

les intercurrentes, fármacos, otras enfermedades hepáticas, la variabilidad técnica y otros factores<sup>12</sup>.

## TRATAMIENTO EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA

En los pacientes con cirrosis hepática compensada el tratamiento no sólo tiene el objetivo de conseguir la erradicación del virus, sino también estabilizar la enfermedad y reducir el riesgo de complicaciones, especialmente el desarrollo de carcinoma hepatocelular.

La presencia de cirrosis es un factor que influye negativamente en la respuesta virológica al tratamiento, habiéndose observado tasas de RVS inferiores a los pacientes sin cirrosis (43-52%). Además, muchos de estos pacientes presentan un menor recuento celular debido a la hipertensión portal, por lo que los efectos adversos hematológicos como la neutropenia, trombopenia y anemia son más notorios, requieren reducción de dosis con mayor frecuencia y precisan una monitorización más estrecha. Sin embargo, el tratamiento antiviral puede mejorar la función hepática y la actividad histológica, reduciendo el riesgo de complicaciones, incluso en pacientes que no consiguen una RVS. Por ello, se ha sugerido que los pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis sin respuesta virológica podrían beneficiarse de un tratamiento de mantenimiento con interferón pegilado<sup>7,14-16</sup>.

En este momento, en los pacientes con cirrosis descompensada el tratamiento antiviral está contraindicado.

## RETRATAMIENTO DE PACIENTES NO RESPONDEDORES O CON RECAÍDA A TERAPIA PREVIA

En la actualidad no existe una pauta de actuación claramente establecida en estos pacientes. La decisión de retratamiento debe individualizarse teniendo en cuenta aspectos como el régimen de tratamiento previo (interferón en monoterapia, interferón más RBV ó PEG-INF más RBV), el patrón de respuesta (nula respuesta si no disminuyen los niveles de RNA viral durante el tratamiento o la disminución es menor a 2 log<sub>10</sub> o respuesta parcial si es



igual o mayor a dicho valor), la tolerancia y la adherencia previas, el consumo de alcohol, factores virológicos como el genotipo y la carga viral y la lesión histológica.

La respuesta al retratamiento es más probable en los no respondedores a interferón en monoterapia, en los que con tratamiento combinado con PEG-INF y RBV durante 48 semanas se han observado tasas de RVS del 20–50%, mientras que en los no respondedores a tratamiento combinado con INF estándar y RBV las tasas de RVS con PEG-INF y RBV no superan el 10–20%. En los pacientes con recaída tras interferón en monoterapia se han observado tasas de RVS de hasta un 60% cuando se han tratado con PEG-INF y RBV. También la probabilidad de respuesta es mayor en los pacientes con recaída y en los no respondedores con respuesta parcial (respecto a los que tuvieron una respuesta nula), en los pacientes con genotipos 2 y 3 y en aquellos con menor carga viral. La tolerancia y la adherencia también se deben tener en cuenta, puesto que es esperable que el paciente presente los mismos efectos secundarios y la influencia de éstos en la adherencia pueda ser similar. El consumo de alcohol aumenta la carga viral y reduce la probabilidad de respuesta. La lesión histológica, además de ser un factor predictivo de respuesta, es importante en la decisión de retratamiento, ya que la necesidad de una terapia es mayor en los pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis, debido al mayor riesgo de progresión y complicaciones<sup>1,3,4,7,9,14,17</sup>.

Teniendo en cuenta dichos factores y aunque no existe una pauta de actuación generalizada, en los pacientes no respondedores o con recaída tras interferón en monoterapia se podría indicar tratamiento combinado con PEG-INF y RBV durante 48 semanas, independientemente del genotipo viral. En los que no han respondido o han recaído tras tratamiento combinado con interferón estándar y ribavirina no existe una pauta validada por lo que en este momento no está claramente establecida la indicación de retratamiento. En los no respondedores o con recaída tras tratamiento combinado con PEG-INF y RBV no se considera indicado un nuevo tratamiento en este momento.

## TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COINFECCIÓN POR VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

La infección por el VHC es frecuente en pacientes con infección por VIH. Además, tras la aparición de la terapia antirretroviral de alta eficacia (HAART) que consigue controlar la infección por el retrovirus, la hepatopatía en estos pacientes ha pasado a ser una importante causa de morbimortalidad, debido a que la infección VIH se asocia a una mayor carga viral del VHC y a una rápida evolución a la cirrosis hepática y sus complicaciones. Por otra parte, la HAART produce con frecuencia hepatotoxicidad, en ocasiones tan severa que ha llevado a situaciones de fallo hepático o descompensación grave de una cirrosis. Por ello, salvo en los pacientes con un deterioro inmunológico severo y una enfermedad hepática leve-moderada, se considera prioritario el tratamiento de la infección por VHC<sup>7,18-20</sup>.

No obstante, un importante número de pacientes ha iniciado ya el tratamiento antirretroviral cuando se plantea iniciar el dirigido a la infección por VHC, lo cual puede dificultar su manejo por varios motivos. En primer lugar, por el riesgo de hepatotoxicidad de la HAART, que puede producirse tanto con los análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa (NRTI) como con los no análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa (NNRTI). En segundo lugar, porque el tratamiento combinado con interferón y ribavirina aumenta el riesgo de desarrollar el síndrome de depleción mitocondrial en pacientes que reciben NRTIs. Este síndrome se puede manifestar por síntomas como disnea, taquicardia, astenia y pérdida de peso, dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos, alteraciones analíticas hepáticas (elevación de GOT, GPT, GGT y fosfatasa alcalina) y pancreáticas (aumentos de amilasa y lipasa séricas), y cuadros de pancreatitis aguda, neuropatía periférica, miopatía, miocardiopatía, acidosis láctica con acidosis metabólica y descompensación de la cirrosis. Por ello, estos pacientes deben ser estrechamente monitorizados clínicamente y analíticamente incluyendo mediciones periódicas de los niveles de lactato sérico

y del mtDNA en linfocitos de sangre periférica mediante técnicas de PCR. Además, la ribavirina puede interactuar con otros análogos de nucleósidos y producir efectos secundarios sinérgicos como la anemia<sup>18-21</sup>.

Las indicaciones de tratamiento son similares a las generales de pacientes sin coinfección, siempre y cuando no existan contraindicaciones al tratamiento, la enfermedad por VIH no esté muy evolucionada y no exista inmunodepresión severa. Generalmente la indicación de tratamiento puede establecerse en pacientes con carga viral de VIH inferior a 20.000-35.000 y cifras de CD4+ superiores a 350-500 células/ml<sup>19,20</sup>.

## **EFFECTOS SECUNDARIOS DEL TRATAMIENTO**

El tratamiento combinado produce con mucha frecuencia efectos secundarios. La mayoría son leves y se controlan mediante la reducción de la dosis o con tratamiento adicional, pero en algunos casos obligan a suspender el tratamiento. Los efectos secundarios del interferón pueden ser de diversos tipos. Los más frecuentes son los sistémicos, con aparición de un síndrome pseudogripal (fiebre, mialgias, artralgias), astenia, anorexia, pérdida de peso, cefalea y febrícula. Los efectos hematológicos son relativamente frecuentes e incluyen leucopenia, neutropenia y trombopenia, y con menor frecuencia anemia. Los efectos endocrinológicos pueden ser en forma de hipertiroidismo, hipotiroidismo, diabetes mellitus e hiperlipidemia. Las manifestaciones psiquiátricas más frecuentes incluyen irritabilidad, insomnio, falta de concentración, ansiedad, labilidad emocional y depresión, en ocasiones graves. También se ha descrito un aumento del riesgo de infecciones, sobre todo urinarias y respiratorias, aunque se han observado otras de mayor gravedad, favorecidas sobre todo por la presencia de neutropenia. Los efectos cutáneos pueden manifestarse en forma de alopecia, exantema, prurito, sequedad y eritema en el punto de punción, entre otros. Es frecuente la aparición de autoanticuerpos de diversos

tipos, generalmente sin relevancia clínica, y con menos frecuencia el desarrollo (o exacerbación) de enfermedades autoinmunes, siendo la más frecuente la tiroiditis. Pueden producirse trastornos digestivos como náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea. Se han descrito también lesiones oftalmológicas, auditivas y neurológicas. Entre los efectos secundarios de la ribavirina cabe destacar la anemia hemolítica (reversible, generalmente leve, que suele producirse en las primeras 4-8 semanas de tratamiento, permaneciendo posteriormente estable) y el potencial efecto teratogénico. También puede producir alteraciones gastrointestinales leves, vértigo, acúfenos, tos irritativa seca, prurito y exantema cutáneo entre otros<sup>1-3,5-7</sup>.

## **CONTRAINDICACIONES AL TRATAMIENTO**

Se consideran contraindicaciones al tratamiento con interferón la presencia de cirrosis hepática descompensada, la neutropenia y/o trombopenia severa, la epilepsia grave o mal controlada, la enfermedad cardíaca sintomática, el trasplante de órganos (excepto el trasplante hepático), el antecedente o existencia de depresión u otro trastorno psiquiátrico grave (en pacientes con enfermedad psiquiátrica no se debe proponer tratamiento salvo en presencia de una hepatopatía severa y siempre que la enfermedad psiquiátrica esté estabilizada y bajo seguimiento estrecho del psiquiatra), el embarazo y la lactancia y cuando no se emplean métodos de anticoncepción eficaz. También se consideran contraindicaciones, aunque relativas, la existencia de diabetes mellitus y enfermedades autoinmunes mal controladas (especialmente la tiroiditis autoinmune), enfermedades tiroideas (salvo que se puedan controlar con tratamiento médico), neutropenias y trombopenias moderadas y cuando el paciente padece enfermedades extrahepáticas graves. Respecto a la ribavirina se consideran contraindicaciones la presencia de anemia (Hb <11 g/dl) y/o hemoglobinopatías, la insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <50 ml/min), la hemodiálisis, el embarazo y ausencia de anticon-



cepción eficaz y relativamente la enfermedad cardíaca y/o cardiovascular y la hipertensión arterial<sup>1,7,8</sup>.

Existe cierta controversia en cuanto a la contraindicación del tratamiento por el abuso de alcohol y las toxicomanías. En general se aconseja no tratar salvo en casos de abstinencia o reducción máxima del consumo mayor a 6 meses en el caso del alcohol y la abstinencia mayor a 1 año en el caso de las drogas.

## OTROS TRATAMIENTOS EN ESTUDIO

Otros tratamientos que se están evaluando y se encuentran en diferentes fases de estudio son la combinación de Timosina a-1 con interferón pegilado, la combinación de PEG-INF más RBV más amantadina, nuevas moléculas de interferón, variantes de la ribavirina (como la viramidina y la levovirina), inhibidores de proteasas y helicasas, inhibidores de la inosina 5'-monofosfato deshidrogenasa (IMPDH), interleuquinas (como la IL-12 y la IL-10) y modelos de terapia génica, entre otros. La posibilidad de vacuna, igualmente está en fase de investigación. También se está valorando el tratamiento de mantenimiento con PEG-INF en monoterapia en pacientes con fibrosis avanzada (F3) o cirrosis que han tenido respuesta bioquímica pero no virológica o en pacientes con recaída para disminuir la fibrosis o la progresión a cirrosis<sup>14,22</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. KEATING GM, CURRAN MP. Peginterferon-a-2 a (40 kD) plus ribavirin. A review of its use in the management of chronic hepatitis C. *Drugs* 2003; 63: 701-730.
2. OLASO PEIRÓ V, CÓRDOBA CORTIJO J, PRIETO CASTILLO M. Tratamiento de la hepatitis crónica C. *Rev Esp Enf Digest* 1997; 89: 621-637.
3. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C: 2002-june 10-12, 2002. *Hepatology* 2002; 36 (Suppl 1): S3-S15.
4. ALBERTI L, BENGEGNÜ. Management of hepatitis C. *J Hepatol* 2003; 38: S104-S118.
5. FRIED MW, SHIFFMAN ML, REDDY R, SMIH C, MARIÑOS G, GONCALES F et al. Peginterferón alfa 2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-982.
6. MANNS MP, McHUTCHISON JG, GORDON SC, RUSTGI VK, SHIFFMAN M, REINDOLLAR R et al. Peginterferon alfa2b plus ribavirin compared with interferon alfa2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001; 338: 958-965.
7. Conférence de consensus traitement de l'hépatite C. París 27-28 février 2002.
8. EASL International consensus conference on hepatitis C. París, 26-28 February 1999. Consensus Statement. *J Hepatol* 1999; 30: 956-961.
9. SHIFFMAN ML. Retreatment of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36 (Suppl 1): S128-134.
10. HADZIYANNIS SJ, SETTE H, MORGAN TR, BALAN V, DIAGO M, MARCELLIN P et al. Peginterferon alfa2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140: 346-355.
11. BEDOSSA P, POYNARD T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996; 24: 289-293.
12. BACON BR. Treatment of patients with hepatitis C and normal serum aminotransferase levels. NIH Consensus Development Conference Statement: Management of Hepatitis C 2002. *Hepatology* 2002; 36 (Suppl 1): S179-184.
13. ZEUDER S, DIAGO M, GANE E, REDDY R, POCKROS P, FARCI P et al. International, multicenter, randomized, controlled study for the treatment of patients with chronic hepatitis C and persistently normal ALT levels with peginterferon alfa-2a (40 KD) (PEGASYS®) and ribavirin (COPEGUS®). AASLD Annual Meeting and postgraduate Course, Boston
14. SHIFFMAN M, HALT-C Trial Investigators. Retreatment of HCV non-responders with peginterferon and ribavirin: results from the lead against cirrhosis (HALT-C) trial. *Hepatology* 2002; 36: 295 A.
15. HEATHCOTE EJ. Treatment considerations in patients with hepatitis C and cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 395-398.
16. WRIGHT TL. Treatment of patients with hepatitis C and cirrhosis. *Hepatology* 2002; 36 (Suppl 1): S185-194.
17. JACOBSON IM, RUSSO MW, BROWN RS, LEBOVICS E, MIN A, ESPOSITO S et al. Pegylated interferon alfa-2b in patients with chronic hepatitis C: a trial in prior nonresponders to interferon monotherapy or combination therapy and in combination therapy relapsers. *Gastroenterology* 2002; 36 (Suppl 1): A626.
18. MORENO L, QUEREDA C, MORENO A, PEREZ-ELÍAS MJ, ANTELA A, CASADO JL et al. Pegylated interferon a2b plus ribavirin for the treatment of

- chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 2004; 18: 67-73.
19. BRÄU N. Update on chronic hepatitis C in HIV/HCV - coinfectad patients: viral interactions and therapy. *AIDS* 2003; 17: 2279-2290
20. SÁNCHEZ-QUIJANO A, LEAL M, LISSEN E. Hepatitis crónica por virus C en pacientes coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Gastroenterol Hepatol* 2002; 25: 423-431.
21. LAFEUILLADE A, HITTINGER G, CHADAPAUD S. Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV coinfection. *Lancet* 2001; 357: 280-281.
22. MCHUTCHISON JG, PATEL K. Future therapy of hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36 (Suppl 1): S245-252.