

## Diagnóstico y tratamiento de hepatitis C

Francisco Álvarez-López, Nallely Deshired Castañeda-Huerta, José Luis Rodríguez-Chávez, Jorge Enrique Segura-Ortega y José Antonio Velarde-Ruiz Velasco.

### Autor para correspondencia

Nallely Deshired Castañeda Huerta, Servicio de Gastroenterología, 6to piso de la torre de especialidades, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde". Dirección: Hospital # 278 Col. El Retiro, CP 44280, Guadalajara, Jalisco, MX.

Contacto al correo electrónico: [nallely\\_des@hotmail.com](mailto:nallely_des@hotmail.com)

**Palabras clave:** Hepatitis C crónica, diagnóstico, tratamiento, interferón, ribavirina, boceprevir.

**Keywords:** Chronic hepatitis C, diagnosis, treatment, interferon, ribavirin, boceprevir.



## Diagnóstico y tratamiento de hepatitis C

Álvarez-López F, Castañeda-Huerta ND, Rodríguez-Chávez JL, Segura-Ortega JE, Velarde-Ruiz-Velasco JA.

### Resumen

Las infecciones virales son la causa más frecuente de cirrosis hepática en la población mexicana, después de la toxicidad por alcohol siendo la infección por VHC la más común. La infección por virus de hepatitis C afecta alrededor de 180 millones de personas en el mundo. Es la principal causa de hepatitis crónica, cirrosis y cáncer hepatocelular, así como la primera indicación de trasplante hepático en el mundo occidental. Este escenario debe ser considerado a detalle ya que la necesidad de trasplante hepático en este grupo de pacientes podría no ser factible en nuestro medio particularmente por motivos económicos. Se realiza una revisión con el objetivo de presentar la información basada en evidencia más actual y aceptada sobre el diagnóstico, tamizaje, evaluación inicial, medidas generales, tratamiento farmacológico actual, así como las contraindicaciones y efectos adversos del tratamiento. Se incluye por último un apartado sobre nuevas terapias en infección crónica por virus de hepatitis C, ya que a pesar de que la combinación de Peg-interferón y ribavirina permanece como la terapia estándar de tratamiento para la infección crónica por VHC independientemente del genotipo, recientemente se han desarrollado nuevos medicamentos y estrategias innovadoras para el tratamiento de la infección crónica por VHC genotipo 1, ya que la terapia estándar PR ofrece tasas de respuesta viral sostenida del 45 al 70% en el genotipo 1 en comparación con los genotipos 2 o 3 que alcanzan una RVS de hasta 80%.

**Palabras clave:** Hepatitis C crónica, diagnóstico, tratamiento, interferón, ribavirina, boceprevir.

## Diagnosis and treatment of hepatitis C

### Abstract

*The viral infections are the most frequent cause of liver cirrhosis in the Mexican population, after the toxicity by alcohol being the infection by VHC the most common. The infection by hepatitis C virus affects about a 180 million people worldwide. It is the main cause of chronic hepatitis, cirrhosis and hepatocellular cancer, as well as the first indicator of liver transplant in the west. This scenario must be thoroughly considered since the need of a liver transplant in this group of patients could not be feasible particularly for economical reasons. A revision in order to present the information based on current evidence and accepted about the diagnosis, screening, initial evaluation, general measures, current pharmacologic treatment as well as contraindications and side effects. Lastly, it includes a section about the new therapies on chronic infection by hepatitis C virus, since despite the combination of peg-interferon and ribavirin stands as the standard for the treatment of chronic VHC infection regardless of the genotype, recently has been developed new medicines and innovative strategies for the treatment of chronic infection VHC genotype 1, since the PR therapy offers 45-70% response rate to genotype 1 compared to the genotype 2 or 3 that reach a 80%.*

**Key words:** Chronic hepatitis C, diagnosis, treatment, interferon, ribavirin, boceprevir.

Servicio de Gastroenterología, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, MX.

#### Autor para correspondencia:

Nallely Deshires Castañeda Huerta, Servicio de Gastroenterología, 6to piso de la torre de especialidades, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde". Dirección: Hospital # 278 Col. El Retiro, CP 44280, Guadalajara, Jalisco, México.  
Contacto al correo electrónico: nallely\_des@hotmail.com

## Introducción

Las infecciones virales son la causa más frecuente de cirrosis hepática en la población mexicana, después de la toxicidad por alcohol siendo la infección por virus de Hepatitis C (VHC) la más común. Se calcula que entre el 20-30% de los mexicanos infectados por VHC progresarán a cirrosis.<sup>1</sup> Este escenario debe ser considerado a detalle ya que la necesidad de trasplante hepático en este grupo de pacientes podría no ser factible particularmente por motivos económicos.

Estas cifras y proyecciones alarmantes han puesto de manifiesto la necesidad de prevenir y controlar la infección por VHC. Aunque es poco probable que las vacunas para prevenir la infección por VHC sean de utilidad práctica, la virtual eliminación del virus del suministro de productos sanguíneos, gracias al escrutinio de los donadores y los cambios en el comportamiento que lleven a la prevención de la transmisión por el uso de drogas intravenosas, reducirán de manera dramática la frecuencia de nuevas infecciones. A pesar de ello, el acumulo de décadas de alta incidencia en individuos en riesgo, hace que en la actualidad exista un gran reservorio de sujetos con hepatitis C crónica. Afortunadamente, en fechas recientes se han logrado avances sustanciales en el tratamiento antiviral; de manera que esta infección viral crónica puede ser curada en una proporción sustancial de pacientes y el impacto ulterior será posiblemente minimizado por éste y futuros avances en el tratamiento.<sup>2</sup>

Se estima que la infección por VHC afecta alrededor de 180 millones de personas en el mundo. Es la principal causa de hepatitis crónica, cirrosis y cáncer hepatocelular, así como la primera indicación de trasplante hepático en el mundo occidental. El VHC es un virus de tipo ARN, que pertenece a la familia *Flaviviridae*.

La infección por VHC es una enfermedad de distribución mundial y con transmisión exclusiva humano-humano. Los principales factores de riesgo para su adquisición son las transfusiones sanguíneas y el uso de drogas intravenosas. Las transfusiones son responsables de un aumento en la incidencia en países en vías de desarrollo, mientras que en los países desarrollados el uso de drogas intravenosas es la causa más importante. En nuestro país, la infección parenteral es el principal mecanismo de contagio, siendo en primer lugar a través de transfusiones, seguido por el uso de drogas intravenosas. Sin embargo la transmisión sexual y perinatal podrían tener cierto impacto en la población. También se ha reportado la importancia del factor ocupacional, el riesgo por puncionarse con una aguja contaminada es cerca del 1% en poblaciones de alto riesgo como trabajadores de la salud.<sup>3</sup>

Se calcula que cerca del 3% de la población mundial está infectada. En Latinoamérica la prevalencia global es del 1.23%, existiendo variaciones por país. Entre los países latinoamericanos, México se encuentra con una prevalencia intermedia de 1.4-1.6% en diferentes series.<sup>3,4</sup> La prevalencia cambia según el grupo de edad, incrementando conforme envejece la población. En personas de 20-29 años se ha reportado del 1% y en aquellas de 60-69 hasta de 3.2%. Se estima que en México la edad promedio es de 42 ± 13 años.<sup>5</sup> A diferencia del resto del mundo, la infección en México por

VHC se presenta más en hombres que en mujeres en poblaciones >60 años, a diferencia de una mayor frecuencia en mujeres cuando la población es más joven (<60 años).<sup>4</sup>

La respuesta inmune determina notablemente si el VHC es erradicado espontáneamente o persiste (como sucede en la mayoría de los pacientes). Aunque la historia natural de la infección por VHC es altamente variable, se estima que en el 15-30% de los pacientes en quienes se desarrolla una infección crónica evolucionarán a cirrosis en las 3 próximas décadas. Los pacientes con cirrosis relacionada a VHC requieren vigilancia para el desarrollo de complicaciones, incluyendo carcinoma hepatocelular, el cual se presenta en 1 a 3% por año en este tipo de pacientes.

## Diagnóstico

El diagnóstico de la infección por VHC se realiza utilizando dos exámenes diferentes: detección de anticuerpos anti VHC y detección de ARN viral de VHC. El diagnóstico inicial se realiza a través del estudio en sangre de anticuerpos IgG anti VHC, por técnicas inmunoenzimáticas (ELISA) de tercera generación, las cuales detectan anticuerpos contra diferentes epítopes del VHC.

## Tamizaje

Se deben realizar estudios de detección específicos en todas las personas con factores de riesgo para infección por VHC. No se recomienda el tamizaje de la infección por virus de la hepatitis C en la población general. Se deben realizar pruebas de detección para infección por VHC como prueba inicial en poblaciones de alto riesgo:<sup>1,2</sup>

- Donadores de sangre/tejidos.
- Pacientes en hemodiálisis.
- Trabajadores de la salud que realizan procedimientos que los hacen proclives a riesgo de transmisión.
- Personal de salud expuesto a sangre infectada por vía percutánea o mucosa.
- Pacientes con elevación persistente e inexplicable de alanino-aminotransferasa (ALT).
- Personas con uso de drogas intravenosas.
- Portadores de VIH.
- Personas que recibieron transfusiones de sangre y hemoderivados antes de 1996.
- Personas que han tenido contacto sexual con portadores de VHC.
- Niños nacidos de una madre infectada con VHC.

La evaluación inicial de paciente con sospecha de infección con VHC debe incluir:

- Interrogatorio detallado con énfasis en factores de riesgo.
- Exploración física completa.
- Química sanguínea, biometría hemática completa (BH) y aminotransferasas. Aproximadamente el 25% (rango 10-40%) de los pacientes con infección crónica por VHC tiene nivel sérico de ALT persistentemente normal. Esta situación es más común en mujeres con enfermedad leve.
- Radiografía de tórax y ultrasonido abdominal.

El examen de elección para el diagnóstico inicial es la

determinación de anticuerpos contra el virus de hepatitis C. Su sensibilidad es de alrededor de 97% y su especificidad de 99%,<sup>3,4</sup> detectando la presencia de anticuerpos entre las 4 y 10 semanas post infección. Los anticuerpos anti VHC permanecen detectables de por vida en los pacientes inmunocompetentes que tienen una infección crónica. En aquellos que se recuperan espontáneamente de la infección, los títulos de estos anticuerpos pueden ir decreciendo paulatinamente pero siguen detectables por un periodo de tiempo de por lo menos 18-20 años post infección. Por lo anterior, la presencia de anti VHC sólo indica contacto con el agente infeccioso y no discrimina entre un caso agudo, crónico o una infección resuelta (espontáneamente o por tratamiento).

En un paciente inmunocompetente una prueba de ELISA negativa, es suficiente para excluir el diagnóstico de infección crónica por VHC. Los resultados falsos negativos de una prueba de ELISA para VHC, se presentan en pacientes con inmunosupresión grave (VIH y post-trasplante).

Se debe solicitar PCR RNA-VHC en pacientes con enfermedad hepática inexplicable quienes tienen una prueba anti-VHC negativa, están inmunocomprometidos (infección por VIH/SIDA con cuentas de CD4 + <200 células/ml) o tienen sospecha de infección aguda por VHC.

#### Pruebas confirmatorias

En la práctica, la confirmación de una infección activa por VHC se realiza estudiando la presencia de ARN de VHC en sangre (viremia). La detección cualitativa de ARN viral utiliza métodos de biología molecular, la mayoría de los cuales se basan en el principio de amplificación de la molécula blanco (ARN), ya sea a través de una reacción en cadena de polimerasa (RPC) clásica, en tiempo real o una amplificación mediada por transcripción (TMA). Los ensayos para la detección cualitativa de ARN VHC deben tener una sensibilidad de al menos 50 UI/ml e igual sensibilidad para la detección de todos los genotipos.<sup>5</sup> El ARN viral puede detectarse en el suero o plasma de un paciente a partir de la semana dos post infección.<sup>4</sup> El estudio de ARN VHC está indicado en todos los pacientes con estudio de ELISA VHC positivo. El VHC tiene una gran variabilidad genómica y se reconocen al menos 6 genotipos y más de 90 subtipos. La determinación del genotipo es de utilidad para la predicción de una respuesta viral sostenida post tratamiento y para definir la duración de éste. El genotipo no cambia durante el curso de una infección, por lo que su estudio se realiza por una sola vez, en cualquier momento, pero previo al inicio de la terapia. La determinación del genotipo viral y la carga viral se solicita en pacientes en que se esté considerando el inicio de tratamiento antiviral.

La prueba de genotipo debe realizarse en todas las personas infectadas por VHC, para determinar la duración del tratamiento. En México, la prevalencia del genotipo 1 es de 72.2%, la del genotipo 2 es de 18% y la del 3 es de 9.8%. Las personas con infección por el genotipo 1, requieren administración del tratamiento durante un tiempo mayor en comparación a las personas con infección por los genotipos 2 y 3.

### Evaluación inicial y medidas generales

En pacientes con infección crónica por VHC es necesario solicitar previo al inicio de tratamiento:

- Marcadores bioquímicos de lesión y función hepática (ALT, AST, albúmina, bilirrubinas, tiempo de protrombina) biometría hemática completa.
- Creatinina sérica, ultrasonido abdominal y pruebas de función tiroidea.
- Investigar coinfección con VHB y VIH.
- Glucosa o hemoglobina glucosilada ante el antecedente de diabetes.
- Electrocardiograma en aquellos con enfermedad cardíaca.
- Se debe obtener una prueba de embarazo en mujeres en edad fértil, cabe recordar que el embarazo constituye una contraindicación para recibir ribavirina, debido a que es un fármaco teratogénico.
- En pacientes sin factores de riesgo para enfermedad de retina es recomendable realizar una evaluación oftálmica basal previa al inicio de tratamiento.
- En pacientes con factores de riesgo de enfermedad retiniana (diabetes e hipertensión) las revisiones por el oftalmólogo deberán ser basal y durante el tratamiento con la finalidad de identificar cualquier alteración mientras reciban interferón.

El desarrollo de complicaciones de la enfermedad ocurre principalmente en pacientes con cirrosis hepática, siendo importante evaluar la magnitud de la fibrosis hepática en los pacientes infectados. La manera más directa de establecer el grado de avance de la enfermedad es mediante una biopsia hepática. La biopsia hepática proporciona información histológica de utilidad sobre el grado y extensión de lesiones hepáticas. La biopsia hepática debe de ser de al menos 25 mm de longitud, con el fin de reportar la etapa de fibrosis con un 75% de exactitud, con un mínimo de 11 espacios portales para su adecuada evaluación.

Este procedimiento invasivo permite obtener información sobre el grado de fibrosis (Tabla 1), inflamación, necrosis, esteatosis, depósito de hierro o cobre. Las limitaciones de este procedimiento incluyen: ser invasivo, proporciona información estática, causa dolor (84%), implica riesgo de hemorragia (1 de cada 500), muerte (0.09%), costo (hospitalización) y está sujeta a errores de interpretación.

Se debe considerar realizar biopsia hepática en pacientes con infección crónica por VHC, toda vez que el paciente y médico deseen información sobre el grado de fibrosis, el cual es marcador pronóstico, o bien, para apoyar la toma de decisiones con respecto al tratamiento. La biopsia hepática no debe ser considerada como una prueba esencial previo al inicio de tratamiento antiviral especialmente en pacientes con genotipo 2 y 3.

La combinación de métodos de estudio no-invasivos (imagen, séricos) para evaluar fibrosis hepática puede reducir entre el 50 y el 80% la realización de biopsias hepáticas para clasificar de forma correcta el grado de fibrosis. Se puede sugerir combinar con las pruebas no-invasivas como la elastografía (Fibroscan®) y marcadores serológicos directos e indirectos para incrementar la exactitud diagnóstica del grado

de fibrosis en pacientes con hepatitis C crónica (Fibrotest®, APRI (índice AST/plaquetas)).<sup>7,8</sup>

Dado que el consumo de alcohol es un factor que acelera la progresión de la fibrosis hepática en los pacientes infectados,<sup>9</sup> se recomienda la abstinencia absoluta de alcohol. Aparte de todos los efectos nocivos para la salud del tabaco, hay estudios que muestran un riesgo aumentado de hepatocarcinoma en los infectados que fuman.<sup>10</sup> Otro factor que se ha asociado a un peor curso de la enfermedad es el hígado graso, habitualmente asociado a resistencia a la insulina, sobrepeso y obesidad.<sup>11</sup> El curso de la hepatitis aguda por virus A parece ser más agresivo, con mayor riesgo de cursar hacia hepatitis fulminante en personas con hepatitis crónica por virus C.<sup>12</sup> Los pacientes infectados con virus de hepatitis C deben ser examinados para inmunidad para hepatitis A y B con anticuerpos totales contra VHA, HBsAg y anti-HBc total, y recibir la vacuna respectiva en caso de no ser inmunes (Figura 1).

### Tratamiento farmacológico

La terapia actual para la infección crónica por VHC es con terapia estándar (Peg-interferón y ribavirina) y en pacientes con genotipo 1 se ha propuesto a la terapia triple como el tratamiento ideal (inhibidores de proteasa). La decisión del tratamiento antiviral deberá ser individualizada, considerando la gravedad de la enfermedad hepática, efectos secundarios del tratamiento, respuesta al tratamiento, presencia de comorbilidades y el grado de aceptación del paciente (Cuadro 1).<sup>20</sup>

En la práctica, la respuesta viral sostenida, que se define como ARN viral indetectable 6 meses después de terminada la terapia, se considera equivalente a erradicación viral. Todas las personas infectadas con VHC son potencialmente tratables, salvo que existan contraindicaciones formales. La terapia se considera especialmente indicada en aquellos pacientes con fibrosis hepática más avanzada (fibrosis etapa 2 o mayor en el sistema Metavir).<sup>13</sup> El tratamiento es seguro en pacientes con hepatitis crónica y cirrosis hepática compensada (Child-Pugh A) pero se considera contraindicada en pacientes con cirrosis descompensada

**Tabla 1.** Sistemas histológicos para la estratificación de fibrosis

Fibrosis	METAVIR	ISHAK
Ausente	0	0
Fibrosis portal (algunos espacios porta)	1	1
Fibrosis portal (la mayoría de los espacios porta)	1	2
Fibrosis en puente (ocasional)	2	3
Fibrosis en puente (marcada)	3	4
Cirrosis incompleta	4	5
Cirrosis	4	6

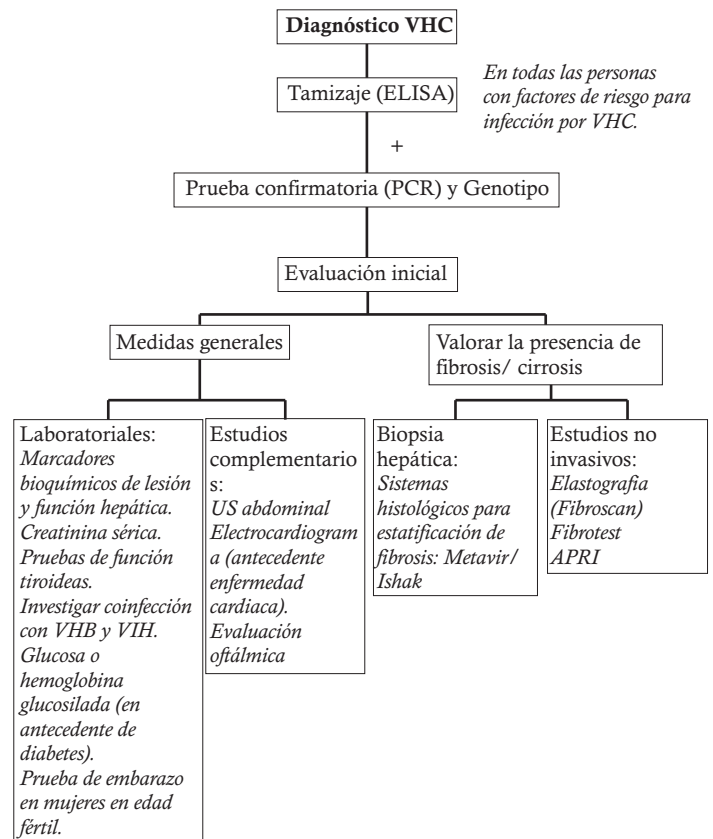


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de VHC.

(Child-Pugh B y C).<sup>19</sup> Los pacientes que son sometidos a un tratamiento efectivo tienen mayor beneficio clínico a largo plazo que los no tratados en relación a letalidad y desarrollo de cirrosis, necesidad de trasplante y desarrollo de hepatocarcinoma.<sup>14,15</sup>

Los factores que influyen en la efectividad del tratamiento antiviral son: edad, género y etnia. La efectividad es menor en pacientes con genotipo 1, carga viral alta, mayores de 40 años, sexo masculino y etnia afroamericana e hispana. Se ha demostrado que los pacientes con hepatitis C crónica que reciben tratamiento estándar y tienen un peso mayor a 75 kilogramos, presentan una menor respuesta viral sostenida en comparación con aquellos que pesan menos de 75 kilogramos. La combinación de interferón pegilado (Peg-interferón) alfa 2a o alfa 2b y ribavirina es el tratamiento estándar para el manejo de pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C. La efectividad y perfil de efectos adversos de las dos formulaciones disponibles de Peg-interferón es similar.<sup>16,17</sup> La adherencia al tratamiento se ha demostrado como un factor fundamental en la efectividad del tratamiento, por lo que deben hacerse todos los esfuerzos por lograr que el paciente mantenga las dosis y duración de tratamiento.<sup>18</sup> La dosis de ribavirina determina en gran parte el éxito de la terapia.

En pacientes con genotipo 1 y 4, el tratamiento con Peg-interferón más ribavirina deberá administrarse durante 48 semanas.<sup>3</sup> Pacientes con genotipo 2 y 3 deberán ser tratados con Peg-interferón más ribavirina durante 24 semanas. La

**Cuadro 1.** Predictores de respuesta favorable al tratamiento con Peg-interferón y ribavirina

<b>Características generales</b>	
Genotipo diferente al 1	
Carga viral baja	
Raza blanca	
Interleucina 28B	
Ausencia de fibrosis	
Peso menor a 85 kg	
Edad menor a 40 años	
Sexo femenino	
Cociente de ALT igual o mayor a 3 (ALT sérica entre el límite superior del rango normal).	
<b>Antes del tratamiento</b>	
Ausencia de esteatosis y resistencia a la insulina	
Uso de estatinas	
<b>Durante el tratamiento</b>	
Respuesta al tratamiento. En base a la respuesta virológica rápida y respuesta virológica temprana.	
Adherencia al tratamiento	
Dosis utilizada de ribavirina.	

dosis de Peg-interferón alfa 2a, será de 180 µg semanal, vía subcutánea en combinación con ribavirina vía oral diario. La dosis de ribavirina será de 1,000 mg para aquellos con peso menor o igual a 75 kilogramos y de 1,200 mg en aquellos con peso mayor a 75 kilogramos.<sup>3</sup>

En el caso de Peg-interferón alfa 2b la dosis óptima es de 1.5 µg/kg por semana, vía subcutánea en combinación con ribavirina vía oral diaria, de acuerdo al peso del paciente. La dosis de ribavirina, será de 800 mg en pacientes con peso menor a 65 kg, de 1,000 mg en aquellos con peso entre 65 a 85 kg, de 1,200 mg en pacientes con peso de 85 kg a 105 kg y de 1,400 mg para aquellos con peso mayor a 105 kilogramos y menor de 125 kilogramos.

Los pacientes que no alcanzaron una respuesta virológica temprana completa (RNA-VHC indetectable a la semana 12 de tratamiento) deben ser reevaluados a la semana 24, si el RNA del VHC continúa positivo, el tratamiento debe ser suspendido. Para pacientes infectados con VHC genotipo 1 en quienes tienen retraso en la eliminación del virus (prueba de RNA VHC que puede ser negativa entre la semana 12 y 24) se deberá considerar extender el tratamiento por 72 semanas. En pacientes con infección por virus de hepatitis C y genotipo 1 que continuaron el tratamiento entre 48 a 72 semanas y tuvieron prueba de RNA VHC negativa, se deberá realizar prueba de RNA para VHC 24 semanas después de terminado el tratamiento para evaluar la respuesta virológica sostenida. En pacientes con RNA-VHC indetectable después de 4 semanas de tratamiento y con una carga viral basal <600,000 IU/ml, se ha observado que un tratamiento acortado es igualmente efectivo (12 a 16 semanas para genotipo 2 y 3 y de 24 semanas para el genotipo 1 y 4).

En pacientes con infección por virus de hepatitis C, genotipos 2 y 3, que recibieron el tratamiento por 24 semanas y tienen una prueba de RNA-VHC negativa, se recomienda realizar otra prueba de RNA para VHC, 24 semanas después, con la finalidad de evaluar respuesta virológica sostenida.

Aquellos pacientes con cirrosis relacionada con infección por el VHC que alcanzan respuesta virológica sostenida, independientemente del genotipo, deben continuar su

vigilancia a intervalos de 6 a 12 meses, debido al riesgo de desarrollar hepatocarcinoma.

**Precaución, contraindicaciones y efectos adversos del tratamiento**

La depresión es común en pacientes que reciben tratamiento estándar para infección por VHC. Los pacientes con problemas de salud mental estables, podrían no ser excluidos del tratamiento. Deben vigilarse sus síntomas psiquiátricos, antes y durante el tratamiento con interferón. Los trastornos psiquiátricos no controlados, constituyen una contraindicación para el tratamiento antiviral, específicamente, el uso de interferón. A los pacientes quienes desarrollan depresión se les debería considerar tratamiento con antidepresivos y referirse con psiquiatría de ser necesario.

El tratamiento estándar para hepatitis C está contraindicado en mujeres embarazadas, en pacientes con historia de algún tipo de cáncer, depresión severa, aplasia medular e insuficiencia hepática descompensada. El tratamiento antiviral está contraindicado en pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido (riñón, corazón o pulmón), hepatitis autoinmune, enfermedad tiroidea no controlada, hipertensión arterial grave, insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial coronaria, diabetes mellitus pobremente controlada, EPOC, edad menor de 2 años e hipersensibilidad a los fármacos empleados en el tratamiento

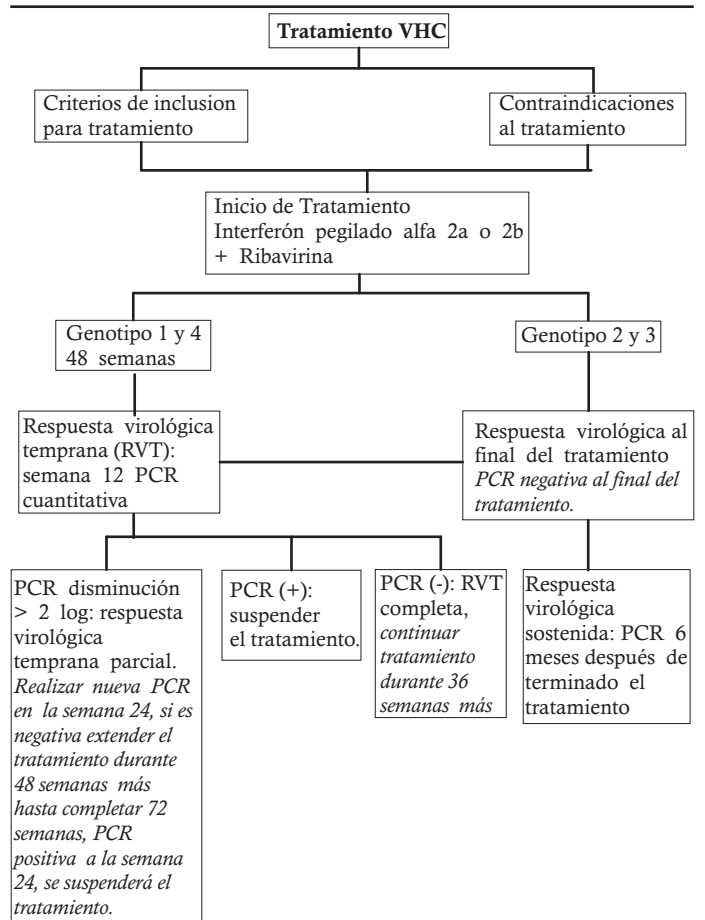


Figura 2. Algoritmo de tratamiento para VHC.

de infección por VHC. En aquellas parejas, en la que uno de ellos reciba el tratamiento estándar, se sugiere el uso de dos métodos anticonceptivos hasta seis meses después de terminado el mismo.

Se debe advertir a los pacientes que reciben tratamiento estándar que pueden experimentar síntomas parecidos a gripe, tales como fiebre, mialgias, escalofrío, artralgia y cefalea, los cuales son menos graves después del primer mes de tratamiento. Otras manifestaciones frecuentes (1 – 30%) asociados con interferón incluyen: anorexia, eritema en el sitio de inyección, insomnio, alopecia, alteración en la concentración, irritabilidad, agitación, inestabilidad emocional, depresión, diarrea, enfermedad autoinmune (tiroiditis, enfermedad de Sjögren), neutropenia y alteración en el gusto. Se debe advertir a los pacientes sobre la pérdida del cabello informándole que es reversible al concluir el tratamiento.

Los principales efectos adversos de la ribavirina son anemia, hemólisis y náusea, seguidos por obstrucción nasal, prurito, diarrea, y eczema.

Se desconoce el mecanismo de acción por medio del cual la ribavirina produce alteraciones hematológicas. Un tercio de los pacientes desarrollan anemia, la cual es dosis dependiente. Los niveles de hemoglobina (Hb) deberán mantenerse en un nivel mayor a 9 g/dl, requiriendo el ajuste de la dosis de ribavirina cuando exista un descenso de los niveles de Hb permitidos, se recomiendan hasta 200 mg de ribavirina por cada gramo de descenso en los niveles de Hb, hasta una dosis no inferior de 400 mg al día. El uso de eritropoyetina recombinante se ha sugerido para el tratamiento de la anemia con Hb menor a 9.0 g/dl, para evitar en lo posible el ajuste en el uso de la dosis de ribavirina. El factor estimulante de colonia de granulocitos-macrófagos (G-CSF) filgrastim, puede resultar en mejoría de la neutropenia inducida por el tratamiento estándar, cuando la cuenta de neutrófilos totales es menor a  $1,500 \text{ mm}^3$ .

Se debe investigar la función tiroidea antes del empleo de Peg-interferón, a las 12 semanas de tratamiento y en cualquier momento en que exista la sospecha clínica, en tal caso, deberá referirse a endocrinología. El tratamiento con Peg-interferón se ha asociado con alteración tiroidea (hipotiroidismo e hipertiroidismo) hasta en el 6% se los pacientes que reciben tratamiento antiviral, el riesgo es mayor en mujeres, especialmente en aquellas que tienen auto anticuerpos tiroideos previo a recibir tratamiento.

Aquellos pacientes que reciben Peg-interferón y ribavirina; y refieran disnea que no se relaciona a anemia, deberán ser evaluados para investigar problemas cardiopulmonares. La presencia de retinopatía durante el tratamiento con interferón pegilado es común pero generalmente leve y transitoria, ésta se resuelve de manera espontánea o al suspender el medicamento. Cualquier paciente que refiera alteraciones visuales mientras esté recibiendo Peg-interferón deberá suspenderlo hasta la resolución de los síntomas y deberá ser evaluado por oftalmología para investigar lesión retiniana.

### Nuevas terapias en infección crónica por virus de hepatitis C

A pesar de que la combinación de Peg-interferón y

ribavirina (PR) permanece como la terapia estándar de tratamiento para la infección crónica por VHC independientemente del genotipo, recientemente se han desarrollado nuevos medicamentos y estrategias innovadoras para el tratamiento de la infección crónica por VHC genotipo 1, ya que la terapia estándar PR ofrece tasas de respuesta viral sostenida (RVS) del 45 al 70% en el genotipo 1 en comparación con los genotipos 2 o 3 que alcanzan una RVS de hasta 80%. En mayo de 2011 los inhibidores de proteasa sérica no estructural (NS3/4A) boceprevir y telaprevir fueron los primeros antivirales de acción directa (AAD) aprobados, y muchos más se están desarrollando. Esto ha llevado a la triple terapia para la infección por VHC genotipo 1, uno de estos dos inhibidores de proteasa en combinación con PR. En México solo se encuentra disponible boceprevir y al combinarlo con PR alcanza tasas significativas de RVS tanto en pacientes *naïve* como en pacientes con falla a la terapia previa. Los estudios que demuestran la eficacia de boceprevir son Sprint 2 y Respond 2.

En pacientes *naïve* o sin tratamiento previo, boceprevir se administrará 4 semanas después de iniciar PR y se extenderá hasta la semana 12 de tratamiento a dosis de 800 mg vía oral 3 veces al día con los alimentos; si el RNA de VHC se encuentra indetectable de la semana 8 a la 24 se continuará la triple terapia hasta la semana 28 y se suspenderá el tratamiento, pero si el RNA es detectable a la semana 8 e indetectable a la semana 24, la triple terapia se extenderá a la semana 36, se suspenderá el boceprevir y completará PR hasta la semana 48 de tratamiento. En pacientes con recaída previa o respuesta parcial se iniciará boceprevir 4 semanas después de iniciar PR y se extenderá hasta la semana 12 a dosis de 800 mg vía oral 3 veces al día; si el RNA de VHC se encuentra indetectable de la semana 8 a la 24 se continuará la triple terapia hasta la semana 36 y se suspenderá el tratamiento, pero si el RNA es detectable a la semana 8 e indetectable a la semana 24, la triple terapia se extenderá a la semana 36, se suspenderá el boceprevir y completará PR hasta la semana 48 de tratamiento.

En pacientes sin respuesta previa a tratamiento, boceprevir se administrará 4 semanas después de iniciar PR y continuará con la triple terapia hasta completar 48 semanas de tratamiento. Las reglas para suspender la triple terapia con boceprevir son: RNA de VHC  $>1,000 \text{ UI/ml}$  a la semana 4, RNA de VHC  $>100 \text{ UI/ml}$  a la semana 12 y RNA de VHC detectable a la semana 24. Boceprevir no deberá administrarse solo ni reducir la dosis ya que la resistencia puede surgir rápidamente y no está aprobado para otros genotipos diferentes al genotipo 1.

Aunque la triple terapia es más eficaz que el régimen PR sin inhibidor de proteasa, existen efectos adversos adicionales y es complejo que el paciente se adhiera al tratamiento por el número de cápsulas al día cada 8 horas. Los efectos secundarios más comunes del boceprevir son anemia, neutropenia y disgeusia. La anemia (Hb menor a 10g/dl) ocurre en 36 a 50%, es la complicación más difícil de manejar y son de ayuda los agentes estimulantes de eritrocitos (eritropoyetina 40,000 UI SC semanalmente con monitoreo semanal de la Hb) y el ajuste de la dosis de ribavirina. La neutropenia se presenta hasta en el 7% con riesgo de infecciones severas, por lo que se deberá monitorizar a la

semana 4, 8 y 12 y se deberá ajustar, reducir o interrumpir las dosis de PR en estos casos. Las interacciones medicamentosas constituyen otra preocupación; el boceprevir es metabolizado en el hígado por CYP3A4/5, enzima que puede estar reducida en enfermedades hepáticas avanzadas y que está involucrada en el metabolismo de otros fármacos, aumentando la exposición del boceprevir lo cual puede aumentar o prolongar sus efectos terapéuticos y adversos. Las estatinas, los antidepresivos, analgésicos, anticonvulsivos (carbameceptina, fenitoína) y sedantes (midazolam, alprazolam, triazolam) están contraindicados al administrar boceprevir. Existen pocos datos de la eficacia de boceprevir en coinfección por VIH, cirrosis o en pacientes sometidos a trasplante.

Las indicaciones para la triple terapia serán las mismas que para el régimen con PR. El paciente deberá ser portador de genotipo 1, con viremia documentada, sin contraindicaciones y sin comorbilidades graves coexistentes. Se deberá iniciar de manera rápida en pacientes con estadio de fibrosis avanzada ya que estos pacientes tienen el mayor riesgo de progresión de la enfermedad.

Los pacientes sin tratamiento previo, sin cirrosis y en pacientes con respuesta parcial y recaída al tratamiento previo son las poblaciones en las cuales se han observado las más altas tasas de respuesta viral sostenida con la triple terapia (63 a 83%). La evaluación de IL28B y biopsia hepática así como

pruebas no invasivas para el estadio de la fibrosis hepática serán opcionales en estos pacientes. Pacientes con cirrosis y quienes no tuvieron respuesta previa, tendrán tasas más bajas de RVS (29 a 38%). Los predictores de respuesta a boceprevir son similares a los ya conocidos para la terapia con PR agregándose genotipo 1a/1b, carga viral <800,000 UI, uso de estatinas y respuesta al tratamiento inicial con PR.

Sofosbuvir es un inhibidor de la polimerasa análogo nucleótido que recientemente ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de la infección crónica por VHC genotipo 1. El ensayo en fase II ELECTRON lo ha evaluado y ha revelado tasas del 100% de RVS administrado junto con ribavirina durante 12 semanas. Ha recomendado la doble terapia (Sofosbuvir/ribavirina) para genotipos 2 y 3 y terapia triple PR/Sofosbuvir para pacientes *naïve* con genotipo 1, 4, 5 y 6 durante 12 semanas a dosis de 400 mg al día, ya que la biterapia en genotipo 1 no es eficaz y aún menos si el paciente no respondió a tratamiento previo. Las tasas de RVS 12 semanas después de terminar el tratamiento se reportan en el 100% de los pacientes *naïve* como en no respondedores a tratamiento previo sin cirrosis. La monoterapia con Sofosbuvir por 12 semanas lleva a una RVS de 60% en paciente *naïve* infectados con genotipo 2 o 3. Los efectos secundarios más habituales son cefalea, fatiga y náuseas. Se ha anunciado la probable autorización de comercialización en México en el primer semestre del 2014.

## Referencias bibliográficas

1. Testing for HCV Infection: An Update of Guidance for Clinicians and Laboratorians. *MMWR* May 10, 2013 / 62(18);362-365
2. CDC. Recommendations for the identification of chronic hepatitis C virus infection among persons born during 1945–1965. *MMWR* 2012; 61(No. RR-4).
3. Guía de Práctica Clínica, Diagnóstico y Tratamiento de Hepatitis C, México: Secretaría de Salud; 2009.
4. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV related chronic disease. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 1998; 47:1-39.
5. Screening for hepatitis C virus infection in adults: recommendation statement. *Ann Intern Med* 2004; 140:462-464.
6. Chevaliez S and Pawlotsky JM. Interferon-based therapy of hepatitis C. *Adv Drug Deliv Rev* 2007; 59:1222-1241.
7. Shaheen AA, Wan AF and Myers RP. FibroTest and FibroScan for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: a systematic review of diagnostic test accuracy. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:2589-2600.
8. Shaheen AA and Myers RP. Diagnostic accuracy of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: a systematic review. *Hepatology* 2007; 46:912-921.
9. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Ferri S, Castiglione A, Lenzi M, Croce LS, et al. Natural course of chronic HCV and HBV infection and role of alcohol in the general population: the Dionysos Study. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:2248-2253.
10. Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, Di Bisceglie AM, Sterling RK, Curto TM, Everson GT, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology* 2009; 136:138-148.
11. Cheung O and Sanyal AJ. Hepatitis C infection and nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2008; 12:573-585, viii-ix.
12. Vento S, Garofano T, Renzini C, Cainelli F, Casali F, Ghironzi G, Ferraro T, et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 338:286-290.
13. Seeff LB and Hoofnagle JH. National Institutes of Health Consensus Development Conference: management of hepatitis C: 2002. *Hepatology* 2002; 36:S1-2.
14. Butt AA, Wang X, Moore CG. Effect of hepatitis C virus and its treatment on survival. *Hepatology* 2009; 50:387-392.
15. Aronsohn A and Reau N. Long-term outcomes after treatment with interferon and ribavirin in HCV patients. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43:661-671.
16. Sulkowski M, Lawitz E, Shiffman ML, et al. Final results of the ideal (individualized dosing efficacy versus flat dosing to assess optimal pegylated interferon therapy) phase IIIB study. *J Hepatol* 2008; 2:S370.
17. Di Bisceglie AM, Ghalib RH and Hamzeh FM, Rustgi VK. Early virologic response after peginterferon alpha-2a plus ribavirin or peginterferon alpha-2b plus ribavirin treatment in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2007; 14:721-729.
18. McHutchison JG, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay KL, Trepo C, Dienstag J, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 123:1061-1069.
19. Roffi L, Colloredo G, Pioltelli P, Bellati G, Pozzpi M, Parravicini P, Bellia V, et al. Pegylated interferon-alpha2b plus ribavirin: an efficacious and well-tolerated treatment regimen for patients with hepatitis C virus related histologically proven cirrhosis. *Antivir Ther* 2008; 13:663-673.
20. Rosen H, Chronic Hepatitis C Infection, *N Engl J Med* 2011, 364; 25.
21. Kwo PY. Boceprevir and Treatment of Chronic Hepatitis C. *Clin Liver Dis* 2013 63-72.
22. Dabbouseh N.M, Jensen D.M. Future therapies for chronic hepatitis C. *Nat Rev Gastroenterology & Hepatology*. 10, 26
23. Jazwinski A.B, Muir A.J. Direct-Acting Antiviral Medications for Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Gastroenterology and Hepatology*. Vol 7, March 2011.
24. Barrit A.S., Fried M.W. Maximizing Opportunities and Avoiding Mistakes in Triple Therapy for Hepatitis C Virus. *Gastroenterology* 2012; 142:1314-1323