

Virus de la hepatitis C en usuarios de drogas por vía parenteral

Carmena Carmena, Jorge

Resumen

El virus de la hepatitis C (VHC) tiene actualmente una gran importancia, por su prevalencia 1,5% en la población en general, 82 a 92% en Usuarios de drogas vía parenteral, siendo estos el grupo que tiene mayor prevalencia del VHC, por presentar mayor contagio por vía sanguínea incluso que el VIH, siendo generalmente asintomático hasta la aparición de cirrosis hepática descompensada; produciendo esta en un 2,6% a los 10 años en los pacientes mono infectados con el virus de la hepatitis C y un 14,9% en los coinfectados con el VIH, la progresión es más rápida en los coinfectados con linfocitos CD4<200 células/ml y en pacientes que toman más de 50 gr de alcohol al día, los coinfectados con el VIH tienen una mayor mortalidad por cirrosis hepática descompensada y hepatocarcinoma que por el propio SIDA. En la actualidad disponemos de tratamiento con interferón pegilado y ribavirina con los que se puede obtener de forma global un 52% a 56% de respuestas sostenidas, que equivale a la erradicación del VHC y mejoría de la hepatitis crónica, en el genotipo 1 se obtiene un 42% a 46% de respuestas sostenidas, tratando durante 1 año; en los genotipos 2 y 3 se obtiene un 82% a 76% de respuestas sostenidas, tratando durante 6 meses, con el genotipo 4 se obtiene un 64% con tratamiento durante 1 año; en los enfermos que cumplen bien el tratamiento, la respuesta sostenida se puede incrementar hasta en un 72%. Los pacientes que no responden o que recidivan también mejora la fibrosis de la hepatitis crónica, pero en menor grado que los pacientes que obtienen la respuesta sostenida. Un problema importante son los efectos secundarios del tratamiento, que hacen que se tenga que retirar en un 14%, o que se tengan que bajar las dosis en un 42%.

Palabras Clave

Virus hepatitis C, Genotipos, Fibrosis, Tratamiento, Supervivencia, Pronóstico.

Summary

The virus of the hepatitis C has currently a great importance, by your prevalence 1,5% in the population as a rule, 82 to 92% in User of route drugs parenteral (UDVP), being generally well until the appearance of cirrhosis hepatic decompose (CHD); producing

Correspondencia a:

Unidad de enfermedades infecciosas. Hospital Universitario Dr Peset. C/ Gaspar Aguilar nº90.
46017 Valencia. Telefono y Fax: 963987559. Carmena_jor@gva.es



this in a 2,6% to 10 years in the patients VHC+ and a 14,9% in the patients with the HCV+ and HIV+, being the most rapid progression in the HCV+ and HIV+ with lymphocytes CD4<200 cells/ml, in patient that take more than 50 gr of alcohol to the day, being in the HCV+ and HIV+ greater the mortality by cirrhosis hepatic and hepatocarcinoma that by the own AIDS. At present we have treatment with interferón pegylate and ribavirin with those which can be obtained in a way 52% to 56% from sustained response (SR), that equals to the eliminate of the HCV and improvement of the chronic hepatitis, in the genotype 1 is obtained a 42% to 46% from sustained response with treatment during 1 year; in the genotype 2 and 3 is obtained a 82% to 76% from sustained response with treatment during 6 months, with the genotype 4 is obtained a 64% with treatment during 1 year, in the patient that fulfil well the treatment, the SR can be increased until a 72%, in patient that they do not answer also improves the chronic hepatitis, but in smaller degree. An important problem are the sound effects of the treatment, that cause that make withdrawn in a 14%, or that make decreased the dose in a 42%.

Key Words

Hepatitis C virus, Genotype, Fibrosis, Treatment, Survival.

Résumé

Le virus du C d'hépatite a actuellement une grande importance, par votre prevalence 1,5% dans la population en règle générale, 82 à 92% dans l'Utilisateur de parenteral de médicaments de route (UDVP), être généralement bien jusqu'à ce que l'apparence de cirrosis decompense hépatique (CHD); produire ceci dans un 2,6% à 10 années dans le VHC+ de malades et un 14,9% dans les malades avec le VHC + et VIH +, être la progression la plus rapide dans le VHC + et VIH + avec lymphocytes CD4<200 cellules ml, dans le malade qui prend plus que 50 gr d'alcool au jour, être dans le VHC + et VIH + plus grand la mortalité par cirrosis hépatique et hepatocarcinoma qui par le propre SIDA. En ce moment nous avons le traitement avec interferón pegilado et ribavirine avec ceux-là qui peut être obtenu dans une façon 52% à 56% des réponses soutenues (RS), cela égale à l'élimine du VHC et l'amélioration de l'hépatite chronique, dans le genotype 1 est obtenu un 42% à 46% des réponses soutenues (RS) essayer pendant 1 année; dans le genotype 2 et 3 sont obtenus un 82% à 76% de les réponses soutenues (RS) essayer pendant de 6 mois, avec le genotype 4 sont obtenus un 64% avec le traitement pendant 1 année, dans le malade qu'accomplir bien le traitement, le RS peut être augmenté jusqu'à ce qu'un 72%, dans le malade qu'ils ne répondent pas à aussi améliore l'hépatite chronique, mais dans le plus petit degré. Un problème important est les bruitages du traitement, qui cause que fait retiré dans un 14%, ou cette marque a diminué la dose dans un 42%.



Most Clé

Le virus C d'Hépatite, Genotype, la Fibrose, le Traitement, la Survie.

PREVALENCIA

El virus de la hepatitis C (VHC) tiene aproximadamente una prevalencia mundial de 200 millones, mientras con el VIH están contagiados 42 millones, en Europa están infectados con elVHC unos 5 millones, en España un 1 a 2% de su población tiene el VHC. El problema en un futuro próximo puede llegar a ser mayor que el SIDA, por su prevalencia 4,7 veces mayor y por sus consecuencias, la cirrosis hepática que se produce en un 20% a los 20 años.

ElVHC se contagia por vía parenteral, por vía sexual o por transmisión vertical (embarazada a recién nacido). La vía parenteral, es la vía principal de contagio del VHC, contagiándose por transfusión de sangre de donantes sin control, en la actualidad muy raro al realizar serología a las bolsas de sangre, por plasma o productos derivados no inactivados, en la actualidad muy raro al realizar inactivación y serología delVHC en las bolsas de plasma o derivados, continua siendo muy importante por compartir jeringas y agujas desechables, la inadecuada esterilización de agujas y jeringas u otros equipos, equipo contaminado, medicina alternativa con acupuntura, tatuajes, rituales; estando contagiados el 55% al 85% de usuarios de drogas vía parenteral (Alter M y cols, 1999).

La vía sexual contagia elVHC, por promiscuidad sin utilizar el preservativo, en la prostitución se contagian un 6% (rango: 1%-19%), dependiendo del número de parejas, ETS, duración, sexo sin preservativo, sexo con traumatismo; en heterosexuales se contagian

un 4% (rango: 1%-10%), dependiendo también del número de parejas, sexo sin preservativo, promiscuidad y la precocidad en el primer coito, no se aconseja actualmente el preservativo en las relaciones sexuales de parejas estables con un paciente con VHC+, en relaciones sexuales entre hombres se contagia en un 3% (rango: 1%-18%), dependiendo también del número de parejas, sexo sin preservativo y promiscuidad. Un 16% se ha contagiado por vía sexual (Alter M y cols, 1999).

La transmisión vertical se produce en un 6%, aumentando el contagio en un 17% en pacientes coinfectados VIH+ y VHC+.

La transmisión ocupacional, después de pincharse con una aguja de un enfermo VHC positivo, se tiene un riesgo de contagio del 1.8% al 3%.

VHC

El VHC es un flavivirus, siendo un virus RNA, que se puede erradicar al no integrarse en el DNA de las células como DNA provirico, su genoma esta compuesto de un core(RNA), proteínas estructurales o de la envoltura(E1, E2: se une al receptor CD81 del hepatocito para entrar en él) y proteínas no estructurales (NS2, NS3, NS4a, NS4b, NS5a, NS5b= RNA polimerasa) (figura 1), dichas proteínas al multiplicarse el virus sufren varias mutaciones, que producen casi especies, siendo estas las responsables del escape a los anticuerpos neutralizantes, linfocitos CD4 y linfocitos CD8 citotóxicos,



Genoma del VHC

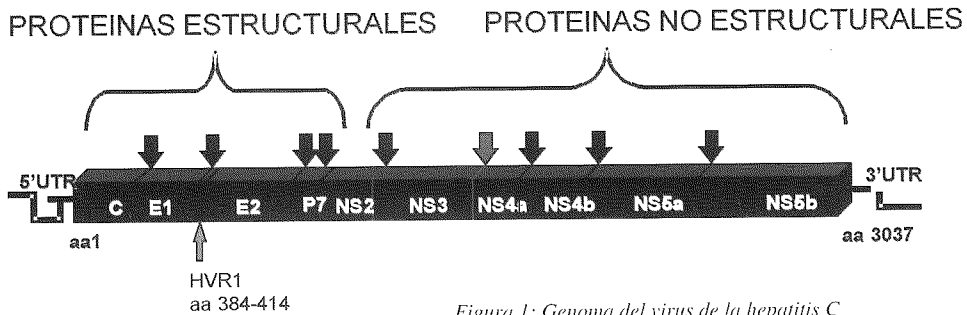


Figura 1: Genoma del virus de la hepatitis C

fenómeno conocido como escape inmune, ocurriendo como en el VIH, pero del todo no se escapa de la inmunidad, porque hay un 15% de enfermos que eliminan el VHC espontáneamente, siendo enfermos con test de detección de anticuerpos antiVHC: ELISA y RIBA positivos y test de detección del virus: PCR de VHC repetidamente negativos; los coinfectados con VIH lo eliminan espontáneamente en un 5%.

GENOTIPOS

El VHC presenta 6 genotipos, que tienen importancia clínica, los 4 primeros se presentan en los países desarrollados, presentando el genotipo 1a el 32% de los infectados, el genotipo 1b el 26%, ambos genotipos producen más cirrosis hepática y peor respuesta al tratamiento con interferón pegilado más ribavirina, siendo necesario el tratamiento durante 12 meses; presentan el genotipo 2a

y 2b el 15% de los infectados, el genotipo 3a el 13%, los genotipos 2 y 3 tienen muy buena respuesta al tratamiento con interferón pegilado más ribavirina, tratándose solo durante 6 meses; el genotipo 4 lo tienen el 13%, con una respuesta al tratamiento intermedia y necesitando tratamiento durante 12 meses, el genotipo 6 se presenta en el sudeste asiático y se comporta en el tratamiento muy parecido al genotipo 4.

PRUEBAS DIAGNOSTICAS

Pruebas de detección de anticuerpos: Como prueba de screening se realiza primero un ELISA, que al poder presentar falsos positivos, se debe de confirmar con RIBA.

Pruebas de detección del virus de la hepatitis C: se utiliza la PCR cualitativa y cuantitativa, las PCR nos dicen en primer lugar si el VHC persiste o ha sido eliminado (15% en coinfectados 5%), la PCR cuantitativa nos da



información sobre la respuesta posterior al tratamiento, responden mejor los enfermos con carga viral (CV) menor de 2.000.000 de copias de RNA/ml, que los enfermos con cargas vírales mayores; predice también la respuesta sostenida (RS) o mantenida que es la persistencia de la carga viral negativa a los 6 meses de terminar el tratamiento, que equivale a la eliminación del virus, la disminución de la carga viral en 2 log 10 copias/ml (equivalente a quitar dos ceros a la carga viral basal) en la semana 12 predice la respuesta sostenida con un valor predictivo positivo del 100% y un valor predictivo negativo del 80% (Davis y cols, 2002).

CLÍNICA

EIVHC es responsable de la hepatitis aguda icterica (10%-16%), aunque la mayoría de pacientes permanece asintomático al infectarse con el VHC, posteriormente un 15% elimina el virus espontáneamente por su inmunidad y un 85% presenta hepatitis crónica activa, observándose en la biopsia hepática un infiltrado principalmente de linfocitos en el espacio porta, que rompen su membrana limitante, para posteriormente producir fibrosis hepática; generalmente están también asintomáticos, excepto casos aislados de astenia y anorexia, un 15% no tiene daño hepático y permanece sin fibrosis más de 3 años, en los coinfectados la fibrosis 0 la presenta solo el 5%, la mayoría con linfocitos CD4 normales. La fibrosis va progresando a lo largo de los años, calculándose el ritmo de progresión de 0,1 unidades de fibrosis por año, en bebedores de más de 50 g al día de alcohol y coinfectados con el VIH es de 0,15 unidades de fibrosis por año, se define fibrosis 1 la que llega hasta el tercio proximal del espacio comprendido entre el espacio porta y la

vena central hepática u otro espacio porta, se define fibrosis 2 la que llega a la mitad de los anteriores espacios, fibrosis 3 la que llega hasta los dos tercios o une el espacio porta con la vena central hepática u otros espacios portales, llamándoles puentes de unión y fibrosis 4 o cirrosis hepática cuando la fibrosis es muy importante y evidente, separando parenquima hepático en islas (fibrosis 5 y 6), presentando al mismo tiempo nódulos de regeneración.

La muerte de los hepatocitos se produce por la propia infección del VHC y por apoptosis o muerte programada. Hay casos aislados de hepatitis crónica activa mixta: vírica y autoinmune (LKM1 y GOR+) por el daño producido por el virus en los antígenos del hepatocito, que se pueden tratar con corticoides, IFN pegilado y ribavirina.

La cirrosis hepática se produce a los 20 o 30 años de infección, en un 20%, dependiendo de donde se realicen los estudios, por el sesgo de selección de pacientes, la cirrosis hepática se da en el 4% de pacientes con VHC en estudios con donantes de sangre, 7% en estudios realizados en la comunidad, 22% en estudios hospitalarios, y 25% en estudios de pacientes con hepatitis posttransfusional. La cirrosis hepática es al principio asintomática y se descubre solo por biopsia hepática (estadio A de Child), al progresar presenta hipertensión portal con esplenomegalia, hiperesplenismo que produce primero unas plaquetas bajas, luego de leucocitos y posteriormente anemia, con varices esofágicas con posibilidad de hemorragia digestiva alta, disminuyendo esta posibilidad con el tratamiento con propranolol; posteriormente o previamente hace la aparición la ascitis y los edemas maleolares (estadio B de Child); al final el paciente presenta insuficiencia hepática con encefalopatía he-



pática que produce alteraciones de la conciencia desde la somnolencia al coma (estadio C de Child).

El VHC es responsable del 50% de todos los hepatocarcinomas, produciéndose este en el 5% de todos los pacientes con VHC, generalmente el tiempo de producción de la cirrosis hepática es de 21 años y el del hepatocarcinoma es de 30 años (Kiyosawa K y cols. 1990; Tong y cols. 1995). La prevención del hepatocarcinoma (HC) se consigue con el tratamiento del VHC, siendo mayor en pacientes con respuesta sostenida, en estudios con IFN en pacientes con fibrosis 3 en la biopsia hepática, presentan HC el 10% de los tratados y un 40% de los no tratados a los 10 años, $p=0,001$;

En cirrosis hepática estadio A, presentan HC a los 5 años, con IFN vs sin tratamiento: RR 0,25; IC95%: 0,12-0,52 (Yoshida y cols. 1995)

Otras manifestaciones clínicas producidas por el VHC de forma evidente son la crioglobulinemia mixta esencial, las glomerulonefritis membranoproliferativa y membranosa y la porfiria cutánea tardía. Se han relacionado con el VHC: la poliarteritis nodosa, el sdr Sjögren, el liquen plano, la artritis reumatoidea, la polimiositis, la tiroiditis autoinmune, la fibrosis pulmonar y la diabetes mellitus, de forma controvertida se ha relacionado también con el linfoma no Hodgking.

FACTORES PRONÓSTICOS

Los pacientes con VHC según el grado de progresión de su fibrosis en la biopsia hepática, se pueden clasificar como: fibrosadores rápidos que van a presentar cirrosis hepática

en unos 10 años, representa al 33% de pacientes, son los pacientes que toman más de 50 g al día de alcohol y los pacientes coinfectados con VIH, sobretodo los SIDA muy avanzados, con linfocitos $CD4 < 200$ células/ml. Los fibrosadores intermedios que van a progresar a cirrosis hepática en unos 20 años, siendo fibrosadores intermedios un 36% de los pacientes. Los fibrosadores lentos que nunca van a progresar a cirrosis hepática, siendo fibrosadores lentos un 31% de los pacientes, que no se tendrían que tratar pues su supervivencia no estaría comprometida por el VHC. (Poynard y cols. 1997).

La supervivencia a los 5 años de la cirrosis hepática, depende de su estadio, siendo en el estadio A de Child del 84 al 92%; en el estadio B de Child del 50%. (Fattovich y cols. 1997)

La respuesta sostenida tiene una supervivencia del 100% a los 5 años, en pacientes tratados con interferón presentan cirrosis hepática a los 5 años: con respuesta sostenida el 16%, con respuesta completa el 35%, sin respuesta el 64%. (Kasahara y cols. 1998).

El VHC es la principal causa de trasplante hepático en EEUU, habiéndose trasplantado por VHC en el año 2001, 3.886 pacientes, representando un 36% de todos los trasplantes hepáticos. La supervivencia del trasplante hepático a los 5 años, en la comunidad valenciana es del 70% en total, en los pacientes con VHC+ es del 61% y en el resto de pacientes, por otras causas es del 76%, presentando otra vez cirrosis hepática por recidiva del VHC, un 30% a los 5 años y un 51% a los 7 años; aumentando la progresión de la fibrosis de 0,2 unidades/año a 0,3 unidades/año en el paciente trasplantado (Berenguer y cols. 2002)



Se espera para el año 2008 en EEUU, un incremento del 61% de cirrosis hepática, del 68% de hepatoma y del 233% de mortalidad por el VHC (Davis y cols. 2002), mientras en FRANCIA se espera para el año 2020, un incremento de mortalidad por HC, del 150% en hombres y del 233% en mujeres.

TRATAMIENTO:

El objetivo de todo tratamiento es obtener la respuesta sostenida (RS), que se define como la carga viral del VHC negativa a los 6 meses de dejar el tratamiento, que equivale a la eliminación del virus y a la máxima mejoría de la histología, la RS se mantiene en el 93-96% a los 4 años, con mejoría histológica en el 94%, (Kowdley y cols. 1998)

La respuesta al tratamiento de la hepatitis aguda por VHC es mejor que la respuesta al tratamiento en la hepatitis crónica; en un estudio se trataron 44 pacientes con hepatitis aguda, definida como hepatitis de menos de 4º meses de evolución, con IFN 5MU al día por 4 semanas y 3MU tres veces por semana por 20 semanas, 43 pacientes se curan, 1 paciente no se cura y 1 paciente se pierde su seguimiento.

En ensayos clínicos comparando IFN+RBV con IFN solo, con 228 pacientes y 225 pacientes en cada rama de randomización, se obtiene respuesta sostenida con IFN+RBV en el 38% y con IFN solo en un 13%, $p < 0,05$, (McHutchison y cols. 1998) y en el otro ensayo clínico importante con 227 pacientes en la rama de IFN+RBV y 278 pacientes en la rama de IFN, se obtiene respuesta sostenida con IFN+RBV en el 43% y con IFN solo en un 19%, $p < 0,05$, (Poynard y cols. 1998).

El tratamiento con IFN pegilado ha demostrado que es más eficaz que el IFN, disponiendo en la actualidad de dos IFN pegilados: el IFN a-2b pegilado de 12 KD y el IFN a-2a pegilado 40 KD, ambos tienen la ventaja de que sus niveles plásmaticos duran 7 días y se pueden administrar cada semana; en ensayos clínicos con el IFN pegilado de 12 KD a dosis de 1,5µg/Kg/ semana se obtiene una respuesta sostenida (RS) del 23%, con el Genotipo I se obtiene una respuesta sostenida del 14%, con el genotipo 2 y 3 se obtiene una respuesta sostenida del 49% y con el genotipo 4,5 y 6 se obtiene una respuesta sostenida del 60% (Lindsay y cols. 2001).

En ensayos clínicos con el IFN pegilado 40 KD se obtiene una respuesta sostenida (RS-ITT) por intención de tratar (la pérdida del paciente se considera fallo al tratamiento) del 39% en total, con el genotipo 1 y $CV > 2$ Millones se obtiene una RS-ITT del 14%, mientras con el genotipo 1 y $CV < 2M$ se obtiene una RS-ITT del 44%, con los genotipo 2 y 3 y $CV > 2M$ se obtiene una RS-ITT del 48%, mientras que con genotipo 2 y 3 y $CV < 2M$ se obtiene una RS-ITT del 67%, siendo estadísticamente significativos superiores al IFN (Heathcote y cols. 2000).

En la actualidad el tratamiento más eficaz es con IFN pegilado más ribavirina, demostrando su eficacia en los siguientes ensayos clínicos:

Ensayo clínico, abierto, internacional con 1530 pacientes, randomizados a tres tratamientos: 1- IFN pegilado 12KD a 1,5mcg/Kg/semana +RBV, $n=511$, 2- IFN pegilado 12KD a 0,5mcg/Kg/semana +RBV, $n=514$ y 3- IFN+RBV, $n=574$, con las siguientes RS totales: 1- 54%*, 2- 47%, 3- 61%, IFN pegilado 1.5+RBV 800 vs. IFN+RBV, $p=0.01$; en los pacientes con genotipo 1, las RS fueron: 1-



42%*, 2- 34%, 3- 33%, IFN Peg 1.5+RBV 800 vs. IFN+RBV, $p=0.02$; con los genotipos 2 y 3, las RS fueron: 1- 82%, 2- 80%, 3- 88%, no había diferencias estadísticas. Haciendo un subestudio, la RS era superior en pacientes con CV inferior a 2.000.000 copias/ml (<2M: 78% vs >2M: 42%), en pacientes con poca fibrosis (0-2: 57% vs 3-4: 44%), en pacientes que reciben más de 10,6 mg/Kg de peso de RBV (61% vs 50%). Mejoran la fibrosis el 26% de los pacientes que obtienen RS, mejorando una media de -0,3 unidades de fibrosis; y los pacientes que no obtienen RS mejoran en el 14%, con una media de -0,2 unidades de fibrosis. Recidiva el VHC o se hace otra vez positiva la CV, en el 14%, siendo más frecuente en el genotipo 1 (21%). En cuanto a seguridad, el tratamiento tiene que ser retirado en un 14%, tiene que disminuirse la dosis por efectos secundarios en un 42%, siendo los efectos secundarios más frecuentes: la astenia (64%), cefalea (62%), mialgias (56%), depresión (31%), irritabilidad (35%), anemia, neutropenia, trombocitopenia y otros como pérdida de peso, alopecia... (Manns y cols. 2001).

El otro ensayo clínico importante es el de IFN pegilado 40KD +RBV, con 1459 pacientes, se randomizan $n=1121$, 2.2.1, estratificado por el genotipo 1, randomizándose a: 1- IFN a-2a pegilado 40KD a 180mcg/semana +RBV, $n=453$, 2- IFN a-2a pegilado 40KD a 180mcg/semana + placebo, $n=444$ y 3- IFN a-2a +RBV, $n=224$, con las siguientes RS totales: 1- 56%*, 2- 29%, 3- 44%, en los pacientes con genotipo 1, las RS fueron: 1- 46%*, 2- 21%, 3- 36%; con los genotipos 2 y 3, las RS fueron: 1- 76%*, 2- 45%, 3- 61%, * $p<0.05$. Haciendo un subestudio, la RS era superior en pacientes con genotipo 1 y CV inferior a 2.000.000

copias/ml (<2M: 56% vs >2M: 41%), en pacientes con cirrosis hepática presentan RS: 1- 43%*, 2- 21%, 3- 33%, * $p<0.05$. (Fried y cols. 2002).

En la actualidad necesitamos ensayos clínicos que enfrenten al IFN a-2b pegilado 20KD más RBV con el IFN a-2a pegilado 40KD más RBV, para conocer cual de los dos es más eficaz.

El tratamiento con IFN pegilado +RBV, ambos IFN pegilados tienen un coste parecido, con un genotipo 1 o 4 tratados durante 1 año, cuesta por paciente: 15.434 € (2.567.916 pts), con un genotipo 2 y 3 tratados durante 6 meses, cuesta: 7.717 € (1.283.973 pts), siendo menos costoso el tratar a los enfermos que el dejarlos evolucionar, pues la cirrosis hepática, el hepatocarcinoma y el trasplante hepático tienen un mayor coste.

La adherencia en este tratamiento es fundamental, pues cumpliendo más del 80% de las dosis de IFN pegilado, más del 80% de las dosis de RBV y más del 80% del tiempo total del tratamiento (80/80/80) se obtiene una RS del 72%, mientras si se cumple menos se obtiene una RS del 57%, siendo más evidente el efecto de la adherencia en el genotipo 1: cumplimiento del 80/80/80 obtienen una RS del 63% mientras con un cumplimiento menor se obtiene una RS del 34%, $p=0.008$. (McHutchison y cols. 2002).

Estudios del tratamiento sobre la fibrosis hepática (Poynard y cols. 2002), realizando una segunda biopsia a los 20 meses, con 3010 pacientes, se observa que la fibrosis puede revertir; pudiendo revertir incluso la cirrosis hepática, sobre todo en pacientes con respuesta sostenida: mejoran la fibrosis un 25%,



se estabilizan en la fibrosis un 68% y empeoran la fibrosis un 7%, pero también aunque en menor grado en pacientes recidivantes: mejoran la fibrosis un 16%, se estabilizan en un 67% y empeoran un 17%, e incluso mejoran la fibrosis en los pacientes que no responden al tratamiento: mejoran la fibrosis un 17%, se estabilizan un 62% y empeoran un 21%. En el análisis con regresión logística son factores explicativos del retroceso de la fibrosis hepática, la fibrosis basal mínima, la respuesta sostenida, la edad menor de 40 años, el índice de masa corporal menor de 27, poca actividad inflamatoria basal y la carga viral menor de 3.5 millones. La cirrosis hepática también puede revertir; en el mismo estudio se analizaron 153 pacientes con cirrosis hepática, de los cuales revierten 75 pacientes, siendo solo significativo en la reversión la respuesta sostenida, revierte la cirrosis hepática en el 33% de pacientes con respuesta sostenida, comparado con solo el 15% que revierte sin respuesta sostenida.

Pacientes que no respondieron a IFN o a IFN más ribavirina, responden a IFN pegilado y ribavirina, siendo su respuesta a las 24 semanas, en un 53% si no respondieron solo a IFN y en un 31% si no respondieron a IFN más ribavirina. Los pacientes que recidivaron con IFN más ribavirina responden al IFN pegilado más ribavirina en un 61% (Afdhal, 2002).

Los pacientes que no respondan a IFN pegilado y ribavirina, si la fibrosis es avanzada se puede continuar el tratamiento para ver si mejora la fibrosis, o añadir al tratamiento amantadina aunque esto último con poca evidencia.

VHC Y EMBARAZO.

No se tiene que tratar ninguna embarazada con VHC+ por los efectos secundarios del tratamiento. 27 niños nacidos de 28 madres que reciben IFN durante el embarazo: 4 (15%) nacen prematuros, 6 (22%) presentan retraso del crecimiento intrauterino y ninguno presenta malformaciones. La ribavirina está clasificada por la FDA como X, pues es embriotóxica y neurotóxica, siendo indicación de aborto terapéutico las embarazadas tratadas con ribavirina. Todas las mujeres en tratamiento con ribavirina deben de saber que no se pueden quedar embarazadas hasta 3 a 6 meses después de terminar el tratamiento.

COINFECCIÓN VIH-VHC.

La mortalidad por cirrosis hepática por el VHC es mayor en la actualidad que la mortalidad por el propio SIDA, en pacientes coinfectados, en algunas series; pues son dos virus que se potencian y se correlacionan sus dos cargas víricas, siendo mayor la carga viral del VHC en pacientes con linfocitos $CD4 < 200$ cels/ml, estos pacientes, si además toman más de 50g de alcohol al día, tienen un tiempo (mediana) de progresión a cirrosis hepática de 16 años, mientras que enfermos coinfectados con linfocitos $CD > 200$ cels/ml y pacientes con solo la infección por VHC y que toman alcohol, tienen un tiempo de progresión a cirrosis hepática de 36 años, los pacientes con solo la infección por VHC y que no toman alcohol tienen un tiempo de progresión a cirrosis hepática de 40 años (Benhamou y cols. 1999).

La respuesta sostenida con el tratamiento, en pacientes coinfectados es parecida a la de



los pacientes monoinfectados solo por elVHC, si los coinfectados al tratarse presentan linfocitos CD4 mayores de 300 cels/ml y mejor si tienen más de 500 cels/ml, siendo estadísticamente menor en pacientes coinfectados con linfocitos CD4 <200 cels/ml (Mauss y cols. 1998). En otros estudios la mediana del tiempo de progresión a cirrosis hepática en coinfectados es de 6,9 años y en monoinfectados es de 23,2 años, dándose la cirrosis hepática en el 14,9% de los coinfectados y en el 2,6% de monoinfectados (Soto y cols. 1996).

Los pacientes coinfectados presentan más progresión de la fibrosis, presentando fibrosis 4 o cirrosis hepática en el 18%, mientras los monoinfectados solo por elVHC la presentan en el 5%, y al contrario no presentan fibrosis hepática el 4% de coinfectados y el 51% de monoinfectados (Forns y cols. 1997). Los coinfectados tienen un ritmo de progresión de la fibrosis de 0,15 unidades al año y los monoinfectados de 0,1 unidades año.

La mortalidad de la cirrosis hepática en coinfectados comparado con monoinfectados, tiene un RR de 3,4 (IC 95%: 1,5-7,9), $p=0,005$, siendo la mediana de supervivencia de la cirrosis hepática en coinfectados con linfocitos CD4+ <200 cells/ μ L de 7 meses, siendo también la supervivencia de 7 meses en pacientes con cirrosis hepática en estadio C de Child.

Hemos realizado un metaanálisis de efectos aleatorios (Dersimonian-Larian) con los artículos encontrados en la revisión bibliográfica con Medline con las palabras HIV y HCV, cuyo resultado es que la cirrosis hepática en coinfectados se da en 4,2 veces (IC 95%: 2,4-7,2), $p=0,0001$, comparado con los monoinfectados solo con elVHC, Figura 2.

En cuanto al tratamiento los coinfectados se comportan igual que los monoinfectados solo por elVHC si tienen los linfocitos CD4 normales, siendo inferior el numero de RS si tienen los linfocitos CD4 disminuidos, siendo más evidente si tienen los linfocitos CD4 inferiores a 300 cels/ml, en estudios con monoterapia con IFN la RS fue en pacientes VIH+ del 23% y en VIH- del 26%, (Soriano y cols. 1996), en estudios posteriores fue del 18% en coinfectados.

El tratamiento con IFN pegilado más ribavirina es también igual de eficaz en coinfectados que en monoinfectados; en el estudio ACTG A5071 con 133 pacientes, randomizados a: PEGIFN 180mcg/semana + RBV vs IFN 6MU al día por 12 semanas y luego 3MU 3 veces a la semana por 36 semanas + RBV, la respuesta completa (CV negativa) a las 24 semanas es de

44% con PEGIFN+RBV y 15% con IFN+RBV, $p=0,0003$; en el análisis multivariante de la respuesta completa eran factores explicativos de la respuesta completa el tratamiento con IFN pegilado, la raza blanca, KarnS=100 y la baja fibrosis basal (Chung y cols. 2002).

En el estudio observacional de tratamiento con IFN pegilado más ribavirina (Perez-Olmeda y cols. 2003) con 68 enfermos, con linfocitos CD4>300 células/ml y carga viral delVIH<5000 copias de RNA/ml, presentando genotipo3:35%, se observaron respuestas sostenidas en el 35% por datos observados y en el 28% por intención de tratar (perdida de paciente igual a fallo del tratamiento), con respuestas completas (CV negativa al terminar el tratamiento) en el 50%,

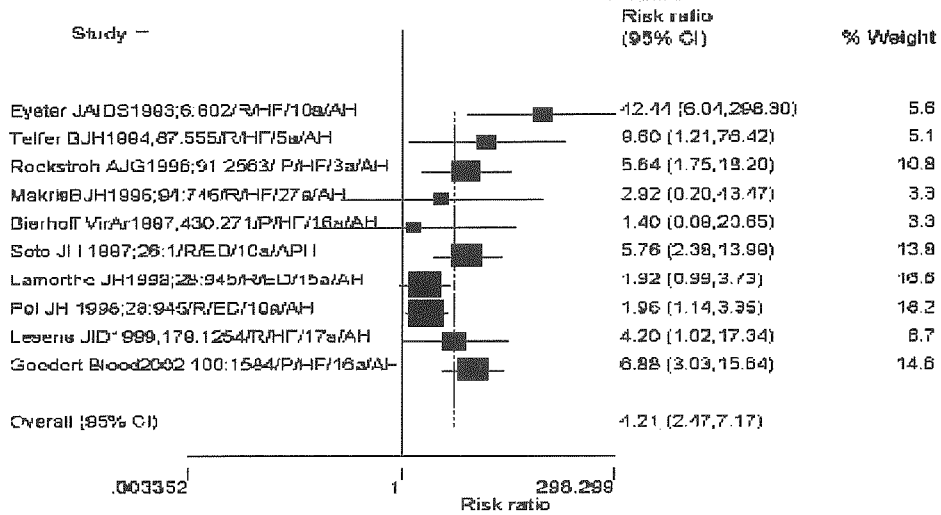


Figura 2. Metaanálisis de efectos aleatorios de cirrosis hepática en coinfectados (VH1+ y VHC+) comparado con los mono infectados solo con el VHC.

(genotipo 1: 30% y con genotipo 3: 81%), presentando una recidiva tardía (de 1 a 6 meses posttratamiento): 30%, con efectos secundarios el 15% de los pacientes, con caída de los linfocitos CD4 en el 3% y pérdida de peso > 10% en el 70%.

El consenso de expertos aconsejan tratar a los coinfectados, cuando tienen linfocitos CD4 > 300 cells/ml, carga viral del VIH < 10,000 copias/ml y transaminasas GPT elevadas (Soriano y cols. 2002), pero en nuestra unidad, un 18% de coinfectados presentan las transaminasas GPT normales, con fibrosis avanzada en la biopsia hepática, que también se tienen que tratar; en nuestra unidad hemos tratado pacientes con linfocitos CD4 < 500 cels/ml con cargas virales de VIH altas con buena respuesta.

En resumen el paciente coinfectado si está avanzado el VIH, hay que tratar primero este y cuando recupere los linfocitos CD4, tratar el VHC con IFN pegilado más ribavirina; y a la inversa pacientes con inmunidad normal tratar primero el VHC.

Hay que tratar a todos los pacientes con VHC para mejorar su expectativa de vida, cuando esta en la actualidad es buena en el paciente VIH+ con el tratamiento antirretroviral que disponemos en la actualidad.

Necesitamos tratamientos más eficaces y con menos efectos secundarios para el tratamiento del VHC.

Se tienen que evitar practicas de riesgo en los usuarios de drogas vía parenteral, como compartir jeringuillas, pues la principal vía de cotangio del VHC.



BIBLIOGRAFIA

- Afdhal Nezam Virahep-C. *Hepatology* 2002;36:3-10.
- Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, McQuillan GM, Gao F, Moyer LA, Kaslow RA, Margolis HS. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med.* 1999;341:556-62.
- Benhamou Yves, Marie Bochet, Vincent Di Martino, Frederic Charlotte, Felipe Azria, Anne Coutellier, Michel Vidaud, François Bricaire, Pierre Opolon, Christine Katlama, Thierry Poynard, for the MULTIVIRC Group. Liver Fibrosis Progression in Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus Coinfected Patients. *Hepatology* 1999;30:1054-1058.
- Berenguer Marina, Martín Prieto, Fernando San Juan, José M. Rayón, Fernando Martínez, Domingo Carrasco, Angel Moya, Francisco Orbis, José Mir, Joaquín Berenguer Contribution of donor age to the recent decrease in patient survival among HCV-infected liver transplant recipients. *Hepatology* 2002;36:202-210.
- Chung et al. 9 CROI 2002; Abs LB15.
- Davis GL. Monitoring of viral levels during therapy of hepatitis C. *Hepatology.* 2002;36(5 Suppl 1):S145-51.
- Fattovich G, G Giustina, F Degos et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: A retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997;112:463-72.
- Forns Xavier, Sergi Ampurdanès, Josep M. Llovet, John Aponte, Llorenç Quintó, Eva Martínez-Bauer, Miquel Bruguera, Jose Maria Sánchez-Tapias, Juan Rodés. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002;36:986-992.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncalves FL Jr, Haussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002; 347:975-82.
- Heathcote E. J., Shiffman M. L., Cooksley W. G. E., Dusheiko G. M., Lee S. S., Balart L., Reindollar R., Reddy R. K., Wright T. L., Lin A., Hoffman J., De Pamphilis J. Peginterferon Alfa-2a in Patients with Chronic Hepatitis C and Cirrhosis. *N Engl J Med* 2000; 343:1673-1680.
- Jaeckel E., Cornberg M., Wedemeyer H., Santantonio T., Mayer J., Zankel M., Pastore G., Dietrich M., Trautwein Ch., Manns M.P, for the German Acute Hepatitis C Therapy Group. Treatment of Acute Hepatitis C with Interferon Alfa-2b. *N Engl J Med.* 2001; 345:1452-1457.
- Kasahara Akinori, Norio Hayashi, Kiyoshi Mochizuki, Masahide Takayanagi, Kentaro Yoshioka, Shinichi Kakumu, Akihiro Iijima, Akihiko Urushihara, Kendo Kiyosawa, Michiari Okuda, Keisuke Hino, Kiwamu Okita. Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma and Its Incidence After Interferon Treatment in Patients With Chronic Hepatitis C. *Hepatology* 1998;27:1394-1402.
- Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, Gibo Y, Yoshizawa K, Nakano Y, Furuta S, Akahane Y, Nishioka K, Purcell RH, et al. Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: analysis by



detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology*. 1990 ;12:671-5.

- Kowdley K.V. Interferon alfa for chronic hepatitis C: How do we define cure?. *Gastroenterology* 1998;115:501.

- Lindsay Karen L., Christian Trepo, Tobias Heintges, Mitchell L. Shiffman, Stuart C. Gordon, John C. Hoefs, Eugene R. Schiff, Zachary D. Goodman, Mark Laughlin, Ruji Yao, Janice K. Albrecht, for the Hepatitis Interventional Therapy Group. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;34:395-403.

- Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M, Albrecht JK. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*. 2001;358:958-65.

- Mauss S, Klinker H, Ulmer A, Willers R, Weissbrich B, Albrecht H, Haussinger D, Jablonowski H. Response to treatment of chronic hepatitis C with interferon alpha in patients infected with HIV-1 is associated with higher CD4+ cell count. *Infection*. 1998;26:16-9.

- McHutchison John G., M.D., Stuart C. Gordon, M.D., Eugene R. Schiff, M.D., Mitchell L. Shiffman, M.D., William M. Lee, M.D., Vinod K. Rustgi, M.D., Zachary D. Goodman, M.D., Ph.D., Mei-Hsiu Ling, Ph.D., Susannah Cort, M.D., Janice K. Albrecht, Ph.D., for The Hepatitis Interventional Therapy Group Interferon Alfa-2b Alone or in Combination with Ribavirin as Initial Treatment for Chronic Hepatitis C. *N Engl J Med*. 1998;339:1485-1492

- McHutchison JG, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay KL, Trepo C, Dienstag J, Lee WM, Mak C, Garaud JJ, Albrecht JK. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2002;123:1061-9.

- Perez-Olmeda M, Nunez M, Romero M, Gonzalez J, Castro A, Arribas JR, Pedreira J, Barreiro P, Garcia-Samaniego J, Martin-Carbonero L, Jimenez-Nacher I, Soriano V. Pegylated IFN-alpha2b plus ribavirin as therapy for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS*. 2003 ;17:1023-1028.

- Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet*. 1997;349:825-32.

- Poynard Thierry, Patrick Marcellin, Samuel S Lee, Christian Niederau, Gerald S Minuk, Gaetano Ido, Vincent Bain, Jenny Heathcote, Stefan Zeuzem, Christian Trepo, Janice Albrecht, for the International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT)* Randomised trial of interferon 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998;352:1426.

- Poynard T, McHutchison J, Manns M, Trepo C, Lindsay K, Goodman Z, Ling MH, Albrecht J. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2002 May;122:1303-13.

- Soriano V, Garcia-Samaniego J, Bravo R, Gonzalez J, Castro A, Castilla J, Martinez-



Odriozola P, Colmenero M, Carballo E, Suarez D, Rodriguez-Pinero FJ, Moreno A, del Romero J, Pedreira J, Gonzalez-Lahoz J. Interferon alpha for the treatment of chronic hepatitis C in patients infected with human immunodeficiency virus. Hepatitis-HIV Spanish Study Group. Clin Infect Dis. 1996 ;23:585-91.

- Soriano V, Sulkowski M, Bergin C, Hatzakis A, Cacoub P, Katlama C, Cargnel A, Mauss S, Dieterich D, Moreno S, Ferrari C, Poynard T, Rockstroh J. Care of patients with chronic hepatitis C and HIV co-infection: recommendations from the HIV-HCV International Panel. AIDS. 2002 ;16:813-28.

- Soto B, Sanchez-Quijano A, Rodrigo L, del Olmo JA, Garcia-Bengoechea M, Hernandez-Quero J, Rey C, Abad MA, Rodriguez M, Sales Gilabert M, Gonzalez F, Miron P, Caruz A, Relimpio F, Torronteras R, Leal M, Lissen E. Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. J Hepatol. 1997;26:1-5.

- Sylvie D., Buffat L., Poynard T, Valleron A J. Modeling the Hepatitis C Virus Epidemic in France. Hepatology 1999;29:1596-1601.

- Tong CY, Gilmore IT, Hart CA. HCV-associated liver cancer. Lancet. 1995;345:1058-9.

- Yoshida H., Y. Shiratori, M. Moriyama, Y. Arakawa, T. Ide, M. Sata, O. Inoue, M. Yano, M. Tanaka, S. Fujiyama, S. Nishiguchi, T. Kuroki, F. Imazeki, O. Yokosuka, S. Kinoyama, G. Yamada, and M. Omata, for the IHIT Study Group. Interferon Therapy Reduces the Risk for Hepatocellular Carcinoma. National

Surveillance Program of Cirrhotic and Noncirrhotic Patients with Chronic Hepatitis C in Japan. Ann Intern Med. 1999;131:174-181.