

Screening y selección de pacientes candidatos a un tratamiento frente al vhc en usuarios de drogas

Soledad López Calvo

Médico Adjunto del Servicio de Medicina Interna B.

Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (Antiguo Juan Canalejo)

As Xubias de Arriba 84, 15006. La Coruña

Resumen

El screening de la hepatitis C está indicado en cualquier población en la cual hay más riesgo del esperado para detectar la infección. Una de estas poblaciones es la formada por los usuarios de drogas intravenosas en cualquier periodo de sus vidas o la de los que inhalan cocaína. Los programas de Metadona son situaciones ideales para realizar este screening, reducir el riesgo de infección y aconsejar hábitos de vida saludables. Virtualmente todos los individuos que han estado expuestos al VHC, tendrán un test de anticuerpos positivo; los individuos que han resuelto la infección tendrán anticuerpos frente al virus pero no virus detectable. Sólo los test virológicos puede hacer esta determinación. Los test genotípicos se usan para identificar qué tipo de VHC está presente. Hay 6 genotipos diferentes y su distinción tiene implicaciones clínicas importantes desde el momento en que la respuesta al tratamiento varía según el mismo. El método ideal para medir la severidad de la afectación hepática es la biopsia del hígado. Existen otras alternativas no invasivas como la medida de la dureza del tejido hepático mediante el uso de ultrasonidos (FibroScan) o marcadores serológicos, pero no tienen la precisión de la biopsia.

Palabras Clave

Drogadicción, Hepatitis C, Diagnóstico, Selección para tratamiento antiviral.

— Correspondencia a: _____

Tfno: 981178394

Fax: 981283505

e-mail: slopcal@canalejo.org



Summary

Screening for hepatitis C is indicated in any population in which there is a greater than expected chance of finding infection. One of these populations is those who have injected drugs at any time in their lives or those who inhales cocaine. Methadone programs are ideal settings for screening, risk reduction counseling and additional health interventions. Virtually all individuals who have been previously exposed to HCV will have a positive antibody test; individuals with a resolved infection will have antibodies to the virus but no detectable virus. Only a virologic tests can make this determination. Genotype assays are used to identify what type of HCV is present. There are 6 different genotypes and have important clinical implications since response to hepatitis C treatment varies according to genotype. The gold standard method for assessing liver disease severity in hepatitis C is the liver biopsy. Also there are some noninvasive alternatives to liver biopsy as measurement of liver stiffness with ultrasound (FibroScan) o serological markers. However, these measures are not as accurate as biopsy.

Key Words

Drug addiction, Hepatitis C, Diagnosis, Selection for antiviral therapy.

INTRODUCCIÓN

La infección crónica del virus de la hepatitis C (VHC) constituye un problema de salud pública pues presenta una alta prevalencia y se asocia al desarrollo de una hepatitis crónica que en algunos casos podría evitarse con una adecuada prevención o con tratamiento. En este sentido, la labor de los distintos profesionales que trabajan en centros que atienden a drogodependientes, población de alto riesgo y cuyo cribado es altamente recomendable, es fundamental para detectar la enfermedad, ayudar a prevenirla, informar de las posibilidades terapéuticas y servir de apoyo a aquellos pacientes que sigan un tratamiento antivírico.

CANDIDATOS A SCREENING DEL VHC.

La infección por el virus de la hepatitis C se produce fundamentalmente por la exposición a sangre infectada por lo que el screening del VHC está indicado en aquellas poblaciones que por sus características tengan una alta probabilidad de tener la infección. (Tabla 1). Los usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) tienen una elevada prevalencia de hepatitis C (79%) que es el reflejo de la alta incidencia de hepatitis C entre UDVP en los años 80 e inicios de los 90. La prevalencia en la población general en países desarrollados está entre el 1-2% (Di Bisceglie, A., 1998). Diversos factores explican esa tasa de prevalencia en UDVP; la viabilidad del virus en diversas super-



ficies a temperatura ambiente durante 16-72 horas por lo que todos los utensilios que se usan en la inyección de droga pueden resultar contaminados, el intercambio de jeringuillas, y la inestabilidad en las dinámicas sociales de estos individuos que pueden facilitar el contacto con UDVPs infectados o dificultar el empleo de material estéril. (Villano et al 1997,

Thorpe LE et al 2002). Otro aspecto a tener en cuenta en la epidemiología de la infección por VHC es que esta se adquiere en fases tempranas del consumo de drogas y así se ha visto que en el primer año de consumo de drogas intravenosas el 64,7% de los pacientes se han infectado con el VHC. (Van Ameijden EJ, et al 1993).

Tabla 1. Poblaciones de alto riesgo para la infección por VHC.

Transfusiones antes de 1992. Receptores de f. coagulación antes de 1987.	Institucionalizados en centros penitenciarios
(Ex) UDVP.	Hemodiálisis
Inhalación nasal de cocaína	Múltiples parejas sexuales.
Infección por VIH	Hijos de madres con VHC.
Hipertransaminasemia.	Exposición ocupacional.

HISTORIA NATURAL

El VHC produce una hepatitis aguda que en el 60-75% de los casos es subclínica. Únicamente el 20-30% de los pacientes presenta síntomas como mialgia, vómitos o ictericia y por ello es infrecuente el diagnóstico de una hepatitis C en la fase aguda. La hepatitis fulminante y la insuficiencia hepática aguda son situaciones excepcionales. (Orland, JR, et al 2001).

Tras la infección aguda la tasa de recuperación espontánea puede establecerse entre el 15-45%, el resto desarrollan una hepatitis crónica. (Shakil, AO., et al 1995; Wiese, M.,

et al 2000). Se desconocen los mecanismos responsables de la persistencia de la infección por el VHC. Se han implicado la variabilidad genética del virus, una respuesta inmunitaria deficiente y la existencia de posibles lugares de replicación extrahepática del VHC.

La mayoría de los pacientes con hepatitis crónica están asintomáticos por lo que el diagnóstico exige una elevada sospecha clínica. Dentro de este grupo, se estima que el 20% evolucionarán a una cirrosis y de estos el 15% desarrollarán un carcinoma hepatocelular. La tasa de progresión es variable de unos pacientes a otros oscilando entre 20 y 50 años y aunque se desconocen los mecanismos



de estas diferencias parecen influir factores dependientes del propio virus, del huésped o externos. (Poynard, T., et al 1997).

DIAGNÓSTICO DE LA HEPATITIS C

El diagnóstico de la hepatitis C se basa en la identificación de marcadores específicos del virus: anticuerpos y material genético (ARN) en suero. (NIH Consensus Statement on Management of Hepatitis C, 2002).

Detección de Anticuerpos anti-VHC:

Los anticuerpos se producen en respuesta a la infección por el virus VHC. Su presencia nos indica que ha habido contacto con el virus en algún momento de la vida pero no indica la presencia de virus en la sangre ni de enfermedad activa. Si la infección es muy reciente, pueden ser negativos (periodo ventana), por lo que se recomienda repetir la prueba pasadas unas semanas si existe riesgo de contacto reciente. No tienen relación con la gravedad de la enfermedad y no suelen desaparecer de la sangre aún cuando la hepatitis se cure espontáneamente o tras un tratamiento. Tampoco son protectores frente a nuevas reinfecciones.

Para la determinación de anticuerpos se dispone de varios procedimientos comercializados de inmunoensayo enzimático (ELISA) de tercera generación de alta sensibilidad y especificidad. Los anticuerpos anti-VHC pueden ser detectados por ELISA a las 7-8 semanas de haberse producido la infección. En los pacientes con infección crónica, la presencia de anti-VHC es prácticamente constante y sólo en algunos casos de inmunosupresión podrían no ser detectados. Los resultados falsamente

positivos son raros. Otro procedimiento para detectar anticuerpos es el , que es más específico que el ELISA y que tradicionalmente se usa para confirmar el resultado de esta última técnica (Erensoy, S., 2001)

Detección del ARN del VHC:

Para confirmar la existencia de una infección activa por elVHC, es imprescindible una determinación positiva del ARN del virus en la sangre. Ello se realiza mediante la reacción de la polimerasa en cadena (PCR). Existen Kits comercializados para la determinación cuantitativa del ARN-VHC de gran sensibilidad y especificidad. La viremia o carga vírica en la sangre se expresa en unidades internacionales (UI). Esta carga vírica suele permanecer estable a lo largo del tiempo en cada persona concreta y no existe relación directa con la gravedad de la enfermedad ni sirve para evaluar su progresión. Una carga vírica positiva siempre indica infección activa. Una única determinación negativa no nos permite descartar definitivamente una infección por VHC, especialmente en los momentos iniciales de la infección, porque pueden ocurrir fases de poca replicación (Erensoy, S., 2001).

En la Tabla 2 se resumen las características de los test serológicos y virológicos.

Determinación del Genotipo:

Otro aspecto importante en el estudio diagnóstico de la hepatitis VHC es la determinación del tipo de virus o genotipo que produce la infección y que también se realiza mediante técnicas de biología molecular. Se han descrito seis grandes tipos denominados con números con sus correspondientes subtipos denominados con letras (Ej 1a , 1b, 2a)

(Erensoy, S., 2001). El genotipo se determina una sola vez y tiene un interés fundamental en la toma de decisiones para el tratamiento

y en el grado de respuesta al mismo. No tiene relación con la gravedad de la enfermedad. (Hadziyannis, S.J., et al 2004).

Tabla 2. Test diagnósticos para la infección.

Especificaciones	Tipo de Test Diagnóstico	
	Serológicos	Viológicos
Objetivo	Anticuerpos	Virus
Sensibilidad	> 95%	> 98%
Especificidad	>95%	> 98%
Detección post-infección	2-6 meses	2-6 sem.
Uso	Screening	Confirmación

Test enzimáticos:ALT

La alanino aminotransferasa (ALT) es una enzima que se produce en los hepatocitos. Cuando las células hepáticas se dañan, la ALT es liberada a la sangre. Niveles elevados de ALT en sangre indican que existe inflamación hepática pero no existe correlación directa entre los niveles de ALT en sangre y la magnitud del daño hepático ni pueden predecir el grado de progresión de la enfermedad. Existen diferencias según el sexo y la raza a la hora de valorar los niveles de ALT y cifras normales no excluyen la existencia de infección por VHC activa. (Inglesby,TV., et al 1999).

DIAGNÓSTICO DE LA SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA

Una vez diagnosticada una infección activa por VHC nos interesa saber el grado de en-

fermedad hepática existente y el pronóstico de dicha enfermedad pues no todas las infecciones por VHC progresan igual. Para ello la medida clave es el grado de fibrosis hepática. A mayor fibrosis mayor grado de afectación hepática y mayor riesgo de progresión de la enfermedad a cirrosis por lo que la determinación de la misma nos ayuda a la hora de establecer la indicación de tratamiento. El método ideal para determinar el grado de fibrosis es la biopsia hepática que además nos descarta otras enfermedades concomitantes y nos informa de la actividad necroinflamatoria de la enfermedad, pues a mayor necroinflamación, mayor fibrosis. (Brunt, EM. et al, 2000). El problema de la biopsia hepática es su naturaleza invasiva y la consiguiente posibilidad de complicaciones. Además, para determinar con precisión el grado de fibrosis se deben cumplir unos requisitos mínimos de tamaño de muestra para que la interpretación por parte del patólogo sea correcta. Es motivo de debate la necesidad de realizar biopsia a



todo paciente con hepatitis C antes de decidir un tratamiento. Como norma general, puede decirse que debe realizarse biopsia si existen dudas diagnósticas y si el resultado de la misma va a influir de manera definitiva en la decisión de tratar o no a un paciente.

En los últimos años hay un interés creciente por desarrollar métodos no invasivos de valoración de la fibrosis hepática con la finalidad de evitar la realización de una biopsia (Rockey, DC, et al 2006; Carrión, J.A., et al 2007), y se han propuesto diferentes aproximaciones: pruebas de imagen y modelos serológicos.

Entre las pruebas de imagen, el método que está teniendo mayor aceptación es el que utiliza la técnica de la elastografía de transición para medir la elasticidad tisular (Sandrin, L, et al 2003). Consiste en una sonda con un transductor de ultrasonidos montada en el eje de un vibrador que produce una onda que se propaga a través del tejido hepático. La velocidad de propagación de esta onda está directamente relacionada con la rigidez hepática, de forma que a mayor rigidez hepática, mayor es la velocidad de propagación. La elastografía de transición mide la rigidez hepática en un volumen al menos 100 veces mayor que la muestra que se obtiene en una biopsia hepática y, por lo tanto, es más representativo del parénquima del hígado. Los resultados se expresan en kilopascales (kPa). Los valores de rigidez hepática oscilan entre 2,5 y 75 kPa, estando los resultados disponibles inmediatamente y pudiendo ser realizada la exploración por una enfermera, después de un corto período de aprendizaje (alrededor de 100 exámenes). (Kettaneh, A. et al 2007).

Se han descrito diversos modelos serológicos (Patel, K. et al 2004; Cales, P. et al 2005),

utilizados mayoritariamente en pacientes con hepatitis C crónica, que combinan diferentes variables analíticas (en algunos también demográficas y clínicas) y calculan, con una fórmula matemática obtenida mediante análisis multivariante, una puntuación. En general, los modelos serológicos descritos ofrecen una capacidad predictiva aceptable para distinguir entre fibrosis ausente o escasa y fibrosis significativa. La eficacia diagnóstica de estos modelos parece aumentar si se utilizan en combinación o de forma secuencial. Los más conocidos son los de APRI, FORNS y FIBROTEST.

SELECCIÓN DE PACIENTES CANDIDATOS A TRATAMIENTO

Una vez que hemos diagnosticado a un paciente de ser un portador de una hepatitis crónica VHC y con los métodos anteriormente mencionados hemos estimado el grado de fibrosis en su hígado debemos tener también en cuenta otros aspectos clínicos y analíticos a la hora de establecer una indicación del tratamiento antivírico ya que pueden existir patologías concomitantes que contraindiquen o dificulten dicho tratamiento. En las Tablas 3 y 4 se resumen los datos de la anamnesis y de laboratorio que debemos realizar. (López Calvo, S. et al 2008).

Potencialmente todo paciente con hepatitis C crónica es candidato al tratamiento antivírico. Es altamente recomendable en aquellos pacientes en los cuales el riesgo de progresión a cirrosis es mayor. En las tablas 5, 6 y 7 se clasifican los distintos grupos de pacientes en función de si el tratamiento está claramente indicado, si debe individualizarse para cada caso o si está contraindicado. (Strader, DB., et al 2004).

**Tabla 3.** Contenido básico de la anamnesis en pacientes con hepatitis crónica víricas.

ANTECEDENTES FAMILIARES
ANTECEDENTES PERSONALES <ol style="list-style-type: none">1. Transfusiones y hemoderivados2. Intervención quirúrgica mayor/menor o ingreso hospitalario3. Exposiciones de riesgo
HÁBITOS <ol style="list-style-type: none">1. Consumo de drogas ilegales2. Uso de drogas por vía parenteral o nasal3. Promiscuidad sexual4. Tatuajes o piercing5. Consumo de alcohol y/o fármacos6. Riesgo laboral
PATOLOGÍA CONCOMITANTES <ol style="list-style-type: none">1. Obesidad2. Enfermedades tiroideas3. Diabetes4. Hiperlipidemia5. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana6. Enfermedades autoinmunes7. Insuficiencia cardíaca
SÍNTOMAS Y/O SIGNOS DE DAÑO HEPÁTICO <ol style="list-style-type: none">1. Astenia y anorexia. Fiebre o febrícula2. Náuseas o vómitos3. Prurito4. Dolor en hipocondrio derecho5. Arañas vasculares u otros estigmas de hepatopatía crónica6. Edemas



Tabla 4. Estudio básico complementario en paciente diagnosticado de una hepatitis crónica vírica.

HEMOGRAMA COMPLETO
BIOQUÍMICA CON FUNCIÓN HEPÁTICA Y OTRAS
• AST Y ALT
• FOSFATASA ALCALINA Y GGT
• ALBÚMINA
• PROTROMBINA
• BILIRRUBINA TOTAL Y DIRECTA
• SIDEREMIA, FERRITINA Y SATURACIÓN DE LA TRANSFERRINA
• GLUCOSA, UREA/CREATININA, TRIGLICÉRIDOS, COLESTEROL
• CERULOPLASMINA Y CUPRURIA
• TSH, T3,T4
• ANTICUERPOS ANTITIROIDEOS: ANTIPEROXIDASA (TPO) Y ANTIROGLOBULINA ¹
• AUTOANTICUERPOS: ANA, AML, AMA Y LKM
• Hb GLICOSILADA ¹
• ALFA-1 ANTITRIPSINA
MARCADORES SEROLÓGICOS VHB (HBsAg, anti-HBc, anti-HBs, HBeAg, HBeAc)
MARCADORES VIROLÓGICOS VHB (DNA-VHB por PCR)²
MARCADORES SEROLÓGICOS VHC (VHC)
MARCADORES VIROLÓGICOS VHC (RNA-VHC por PCR) Si anti-VHC +
MARCADORES SEROLÓGICOS VHD (IgG e IgM-VHD)²
MARCADORES SEROLÓGICOS VHA (IgG-VHA)
SEROLOGÍA VIH
MARCADORES TUMORALES: ALFA-fetoproteína
PRUEBA DE EMBARAZO¹

¹ Parámetros a incluir sólo en la analítica previa al inicio del tratamiento con Interferón pegilado más Ribavirina.

² Sólo si existe un marcador de hepatitis B positivo (HBsAg)



Tabla 5. Pacientes en los que el tratamiento está claramente indicado.

Edad superior a 18 años.
Hipertransaminemia persistente
Biopsia hepática con fibrosis significativa (Metavir>2)
Enfermedad hepática compensada
Buenos índices hematológicos y bioquímicos.
Deseo de ser tratado.

Tabla 6. Pacientes en los que el tratamiento está contraindicado.

Depresión mayor no controlada
Trasplante renal, cardíaco o pulmonar.
Hepatitis autoinmune
Embarazo
Hipertiroidismo no tratado.
Comorbilidad grave: HTA, IC, Enf. Coronaria, DM mal controlada, EPOC
Edad < 3 años
Hipersensibilidad a alguno de los medicamentos

Tabla 7. Pacientes en los que el tratamiento debe ser individualizado.

Transaminasas persistentemente normales
Fracaso de un tratamiento previo
Drogadictos o alcohólicos en programa de deshabitación
Hepatitis aguda C
Coinfección por VIH
I. Renal Crónica en hemodiálisis
Cirrosis hepática descompensada
Receptor de trasplante hepático
Edad < 18 años



RESUMEN

Ante pacientes con elevado riesgo de estar infectados por el VHC, como pueden ser los pacientes UDVP, se debe solicitar una serología de virus hepatotropos: VHA, VHB, VHC. Si la serología de VHA y VHB es negativa, los pacientes deben vacunarse frente a estas hepatitis. Si la serología VHC es negativa, debe aconsejarse al paciente sobre las medidas a seguir para evitar un futuro contagio. Si la serología VHC es positiva, tenemos que confirmar la presencia de una infección activa, para lo que realizaremos un test virológico, es decir, una PCR. Si esa PCR es negativa podemos descartar una infección actual por VHC y si es positiva estamos ante una hepatitis crónica. El siguiente paso es determinar el genotipo, el grado de fibrosis y las enfermedades concomitantes para plantear la indicación del tratamiento y posibilidades de erradicación de la infección.

BIBLIOGRAFÍA

Brunt, EM. (2003). Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis: the Knodell histology activity index and beyond. 241-6.

Cales, P., Oberti, F., Michalak, S. Hubert-Fouchard, I., Rousselet, MC., Konaté, A., Gallois, Y., Ternisien, C., Chevailler, A., Lunel, F. (2005). **A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis.** 1373-81.

Carrión, J.A., Colmenero, J., Bataller, R., Forn, X. (2007). **Diagnóstico no invasivo de la fibrosis hepática.** 106-112.

Di Bisceglie, A. (1998). **Hepatitis C.** 351-55.

Erensoy, S. (2001). Diagnosis of hepatitis C virus (HCV) infection and laboratory monitoring of its therapy. J. 271-81.

Hadziyannis, SJ., Sette, H. Jr, Morgan, TR., Balan, V., Diago, M., Marcellin, P., Ramadori, G., Bodenheimer, H. Jr, Bernstein, D., Rizzetto, M., Zeuzem, S., Pockros, PJ., Lin, A., Ackrill, AM.; PEGASYS International Study Group (2004). Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. 346-55.

Inglesby, TV., Rai, R., Astemborski, J., Gruskin, L., Nelson, KE., Vlahov, D., Thomas, DL. (1999). A prospective, community-based evaluation of liver enzymes in individuals with hepatitis C after drug use. 590-96.

Kettaneh, A., Marcellin, P., Douvin, C., Poupon, R., Zioli, M., Beaugrand, M., de Lédinghen, V. (2007). **Features associated with success rate and performance of FibroScan measurements for the diagnosis of cirrhosis in HCV patients: A prospective study of 935 patients.** 628-34.

López Calvo, S., Castro Iglesias, A., Vázquez Rodríguez, P., Pedreira Andrade, JD. (2008). . Badalona, E.U.R.O.M.E.D.I.C.E., Ediciones Médicas, S.L.

National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C: 2002-June 10-12, 2002. (2002). 3-20.

Orland, JR., Wright, TL., Cooper, S. (2001). Acute Hepatitis C. 321-27.

Patel, K., Gordon, S.C., Jacobson, I., Hézode, C., Oh, E., Smith, KM., Pawlotsky, JM., McHutchison, JG. (2004). **Evaluation of a panel of non-invasive serum markers to differentiate mild from moderate-to-advanced liver fibrosis in chronic hepatitis C patients.** 935-42.

Poynard, T., Bedossa, P., Opolon, P., de los grupos OBSVIRC, METAVIR, CLINIYIR Y



DOSVIRC. (1997). Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. 825-32.

Rockey, DC., Bissell, D.M. (2006). **Noninvasive measures of liver fibrosis.** 113-120.

Sandrin, L., Fourquet, B., Hasquenoph, JM., Yon, S., Fournier, C., Mal, F., Christidis, C., Ziol, M., Poulet, B., Kazemi, F., Beaugrand, M., Palau, R. (2003). **Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis.** 1705-13.

Shakil, AO., Conry-Cantinel, C., Alter, HJ., Hayashi, P., Kleiner, DE., Tedeschi, V., Krawczynski, K., Conjeevaram, HS., Sallie, R., Di Bisceglie, AM. (1995). Volunteer blood donors with antibody to hepatitis C virus: clinical, biochemical, virologic and histologic features. 330-37.

Strader, DB., Wright, T., Thomas, DL., Seef, LB., American Association for the Study of Liver Diseases. (2004). **Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C.** 1147-71. Thorpe, LE., Ouellet, LJ., Hershov, R., Bailey, SL., Williams, IT., Williamson, J., Monterroso, ER., Garfein, RS. (2002). Risk of hepatitis C virus infection among young adult injection drug users who share injection equipment. 645-53.

Van Ameijden, EJ., Van den Hoek, JA., Mientges, GH., Continho, RA. (1993). A longitudinal study of the incidence and transmission patterns of HIV, HBV and HCV infection among drug users in Amsterdam. 255-62

Villano, SA., Vlahov, D., Nelson, KE., Lyles, CM., Cohn, S., Thomas, DL. (1997). Incidence and risk factors for hepatitis C among injection drug users in Baltimore, Maryland. 3274-7.

Wiese, M., Berr, F., Lafrenz, M., Porst, H., Oesen, U. (2000). Low frequency of cirrosis in a hepatitis C (genotype 1b) single-source outbreak in Germany: a 20 year multicenter study. 91-6.