

GUÍA CLÍNICA DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE HEPATITIS C

Tratamiento

Coordinador: Dr. David Kershenovich Stalnikowitz

Participantes:

Dr. Luis Carlos Jurado Castelo

Dr. Eduardo Marín López

Dr. Juan Francisco J Rivera Ramos.

HEPATITIS C AGUDA

¿Por qué tratar la hepatitis c aguda?

Por su evolución potencialmente desfavorable, sólo 15 a 30% de los pacientes con hepatitis aguda tiene resolución espontánea de la infección. De 70 a 85% de los sujetos infectados muestra persistencia del virus, lo que en la mayor parte de los casos se manifiesta como hepatitis C crónica y porque 20% de estos enfermos podrá desarrollar cirrosis hepática en un lapso de 20 a 30 años después de adquirida la infección con un riesgo anual de 1 a 4% para desarrollar carcinoma hepático.

El tratamiento debe de iniciarse 12 semanas después de haber establecido el diagnóstico para permitir la posibilidad de depuración viral espontánea.¹

Este periodo de espera no modifica las posibilidades de respuesta viral sostenida al tratamiento.²

Los pacientes adultos con hepatitis C aguda deben de recibir tratamiento antiviral, independientemente del género, índice de masa corporal, genotipo, carga viral y los niveles de aminotransferasas. La respuesta al tratamiento estará enfocada a la negativización de la PCR HVC.

El tratamiento deberá de ser a base de interferón alfa estándar tres a cinco millones diarios (sc) o bien interferón pegilado alfa 2a 180 µg (sc) independientemente del peso o interferón alfa 2b 60-120 µg (sc) ajustados por peso corporal, una vez por semana por 20 semanas. No hay suficiente evidencia para recomendar el uso de ribavirina, ya que el añadirla no aumenta las posibilidades de respuesta virológica y sí aumenta las posibilidades de reacciones adversas.³ Se deben de repetir los marcadores de viremia a los seis meses y al año para descartar recaídas.

En caso de detectarse hepatitis C aguda en un paciente con HIV virgen a tratamiento para hepatitis C, se recomienda, interferón pegilado más ribavirina por 24 semanas.⁴

(Nivel de evidencia I. Grado de Recomendación: A).

¿Quién debe administrar el tratamiento?

El paciente con hepatitis C aguda debe de ser tratado por el médico especialista, siempre y cuando esté familiarizado con los fármacos que se van a utilizar.

(Nivel de evidencia I. Grado de Recomendación: A).

HEPATITIS C CRÓNICA

¿Cuál es el objetivo del tratamiento?

En estos casos el tratamiento tiene como objetivo mejorar el estado clínico del paciente, inhibir la replicación del virus, evitar la progresión a cirrosis y el desarrollo de hepatocarcinoma.

La indicación terapéutica de un paciente con hepatitis "C" crónica, menor de 70 años de edad, que nunca haya recibido tratamiento antiviral, debe de considerar el genotipo, carga viral, niveles de aminotransferasas, tiempo de evolución, estado de salud general del paciente, motivación a recibir el tratamiento, posibilidades económicas, afiliación institucional. Todos ellos factores de importancia en relación al tiempo y dosis de los antivirales y el esquema a utilizar.

En términos generales se recomienda iniciar tratamiento ante la presencia de carga viral positiva, aminotransferasas elevadas o bien fibrosis de la escala de Ishak, Knodell o Metavir mayor o igual a II, en la biopsia hepática.

(Nivel de evidencia I. Grado de Recomendación: A).

Se consideran contraindicaciones al tratamiento:

1. Hepatopatía descompensada.
2. Incapacidad para utilizar métodos anticonceptivos eficaces.
3. Embarazo.
4. Enfermedad autoinmune descontrolada.
5. Adicciones activas (alcoholismo, drogadicción, etcétera).

No se recomienda el tratamiento, si los pacientes presentan enfermedades psiquiátricas.

No se recomienda el tratamiento en caso de hemoglobinopatías como la talasemia u otras.

Son contraindicaciones relativas: La presencia de enfermedad autoinmune, anemia u otras comorbilidades que deberán evaluarse en cada caso en particular antes de indicar tratamiento.

El tratamiento actual es a base de interferón pegilado y ribavirina. El tiempo de duración del tratamiento será de 48 semanas, en caso de genotipo 1 y de 24 meses en los otros genotipos. Están en evaluación criterios para permitir acortar el tiempo de tratamiento en el futuro.

Otras opciones terapéuticas cuya utilidad está aún en estudio deben de ser administradas en protocolos de investigación. Algunos medicamentos como la amantadina, la timosina, S-adenosilmetionina, silimarina o colchicina no han demostrado ser útiles.

Tratamientos

Genotipo 1

1. Interferón pegilado alfa 2 a 180 µg por semana (sc) + ribavirina (oral) ajustada por peso corporal (800 a 1,200 mg por día), por 48 semanas.
2. Interferón pegilado alfa 2 b 1.5 mg por kg de peso corporal por semana (sc) + ribavirina oral ajustada por peso corporal 800 a 1,200 mg por día, por 48 semanas.

Existen poblaciones especiales de pacientes con hepatitis C crónica en quienes hay que considerar las posibilidades de tratamiento. Dentro de los más frecuentes destacan los pacientes con carga viral positiva y aminotransferasas normales. En ellos el tratamiento antiviral a las dosis recomendadas para hepatitis C en general, deberá de prescribirse cuando se demuestre histológicamente fibrosis avanzada (grado II o más y aún cirrosis).

El tiempo de duración del tratamiento es el mismo que en la hepatitis C con aminotransferasas elevadas y las posibilidades de respuesta viral son también similares.⁵

En caso de genotipo 2 o 3 no se requiere biopsia hepática para indicar el tratamiento.⁶

Cuarenta por ciento de los pacientes infectados con VIH que están en tratamiento con HAART, están coinfectados con virus C.⁷ Los pacientes con virus HIV más virus C deberán de tener tratamiento de corrección para la cifra de leucocitos con CD 4 mayor de 200. En estos pacientes la sobrevida ha aumentado al disminuir las infecciones oportunistas de manera que la enfermedad hepática por virus C se ha convertido en una de sus principales causas de muerte. Los pacientes coinfectados con virus C y VIH deben de recibir tratamiento con interferón pegilado y ribavirina si no hay contraindicaciones mayores (mielosupresión, administración de retrovirales hepatotóxicos).⁸ Entre 27 y 40% de los pacientes logran respuesta viral sostenida.⁹ En el entendimiento de que la mayoría de los pacientes no logran respuesta viral sostenida, éste es un grupo de pacientes en el que se investiga en la actualidad la administración por largo plazo de interferón pegilado.

Otra población especial la constituyen los pacientes con hepatitis C que están en diálisis. En ellos está indicada la administración de interferón pegilado, sin ribavirina en el mismo esquema de administración que en un paciente con hepatitis C no complicada, pero con menor porcentaje de respuesta y mayores efectos secundarios,¹⁰ por lo que algunos grupos consideran disminuir la dosis de interferón pegilado en 25%.¹¹ El tratamiento se recomienda en candidatos a trasplante renal y sin evidencia de cirrosis hepática.¹⁰

En los casos de coinfección por hepatitis C y B, se deberá plantear en cada caso la conveniencia de iniciar tratamiento para alguno de los virus en particular. En estos casos la carga viral de ambos virus es muy importante para la toma de decisión. Se recomienda en estos casos utilizar interferón pegilado como tratamiento primario.

(Nivel de evidencia I. Grado de Recomendación: A).

TRATAMIENTO DE HEPATITIS C CON CIRROSIS CON Y SIN COMPLICACIONES

Los estudios epidemiológicos sugieren que la cirrosis hepática se desarrolla en promedio 20 años después de la infección activa con el virus C de la hepatitis y el hepatocarcinoma 30 años después.¹²

Las tasas de descompensación, hepatocarcinoma y muerte son 3.6-6%, 1.4-3.3% y 2.6-4%, respectivamente.

te. Una vez que la descompensación aparece, la tasa de supervivencia en los siguientes cinco años se reduce a 50%. La seguridad y la eficacia del tratamiento son aceptables para pacientes con una calificación de MELD menor a 18 puntos.¹³

Los pacientes con cirrosis hepática en tratamiento para hepatitis C requieren una estricta vigilancia de posibles efectos secundarios. Es recomendable que sean tratados por el Gastroenterólogo o el Hepatólogo. Cuando el paciente cirrótico con hepatitis C está en espera de trasplante de hígado deben de ser considerados para tratamiento en instituciones y por especialistas con experiencia clínica. Este grupo de pacientes deben de estar compensados antes de iniciar tratamiento.^{14,15}

Los pacientes cirróticos menores de 70 años con cirrosis hepática compensada pueden recibir tratamiento médico con:

1. En genotipos 2 y 3 tratar con interferones pegilados alfa 2a o 2b en dosis similares a las empleadas en hepatitis C crónica, pero con dosis de 800 mg diarios de ribavirina por 24 semanas.
2. Los genotipos 1 y 4 pueden recibir tratamiento con interferones pegilados en dosis similares a las empleadas en hepatitis C crónica combinado con ribavirina 800 a 1,200 mg ajustados por peso por 48 semanas.¹⁶⁻¹⁸

(Nivel de evidencia II. Grado de Recomendación: B).

¿CUÁLES SON LOS RIESGOS DE TRATAMIENTO ANTIVIRAL Y COMO EVITAR LOS EFECTOS SECUNDARIOS?

Los tratamientos para la infección aguda o crónica por virus de la hepatitis C inducen reacciones adversas en grado variable, que pueden llevar a ajustarlas o bien suspenderlos. Estas reacciones son detectables y son reversibles al modificar el esquema de tratamiento, no dan lugar a complicaciones crónicas.

Las reacciones más frecuentes relacionadas con el tratamiento con interferón son:

1. Reacción local de dolor en el sitio de la inyección.
2. Fatiga.
3. Mialgias.
4. Cefaleas.
5. Escalofríos.
6. Fiebre.
7. Náuseas.

8. Insomnio.
9. Depresión.

Se han reportado otras menos frecuentes como tiroiditis y retinopatía y algunas excepcionales como hemorragia cerebral.¹⁹ Las reacciones relacionadas con la ribavirina son mayormente de tipo hematológico, siendo las más frecuentes:

1. Anemia.
2. Anemia hemolítica.
3. Neutropenia.
4. Trombocitopenia..

Éstas son las causas más frecuente de modificación, suspensión o abandono de los esquemas terapéuticos.

Tanto el interferón como la ribavirina tienen efecto teratogénico, por lo que se deben de extremar las medidas anticonceptivas en ambos sexos, hasta por un periodo de seis meses después de haber suspendido el tratamiento.

El interferón deberá disminuirse a la mitad de la dosis cuando las plaquetas estén en cifras entre 25,000 y 50,000 y suspenderse cuando la cifra de plaquetas fuera menor a 25,000.²⁰

La dosis de ribavirina deberá de disminuirse a la mitad cuando la hemoglobina disminuya de 10 y hasta 8.5 g/dL y deberá de ser suspendida si después de haber disminuido la dosis durante cuatro semanas la hemoglobina fuera de 8.5 g/dL o menor. En pacientes con enfermedad cardiovascular asociada, deberá disminuirse la dosis al 50% si la hemoglobina disminuye 2 gramos por debajo de la basal. Y en estos pacientes deberá de suspenderse si después de cuatro semanas de haber disminuido la dosis, la hemoglobina es menor de 12 g/dL.

La administración de eritropoyetina puede ayudar a evitar la suspensión del tratamiento en presencia de anemia, independientemente si ésta es causada por el interferón o la ribavirina. Se ha demostrado la utilidad de completar el esquema de tratamiento en 80% del tiempo con 80% de la dosis de interferón y 80% de la dosis de ribavirina. Es importante mantener la ribavirina las primeras 12 semanas, asociada al uso de eritropoyetina también por esas 12 semanas.²¹

La neutropenia mayor de 700 no requiere modificar el esquema de tratamiento. Esta complicación debe de valorarse en forma individual de acuerdo con las condiciones de salud general del paciente. Puede requerirse del apoyo de factores estimuladores de colonias que permitan al paciente completar su esquema de tratamiento.

La vigilancia de estos efectos secundarios se recomienda que se haga cada 15 días durante los primeros dos meses y más espaciadas a partir de entonces. La periodicidad de las pruebas debe de ser flexible de acuerdo con las condiciones clínicas y tolerabilidad que demuestre el paciente. Los estudios de laboratorio comprenden biometría hemática con cuentas de plaquetas, examen general de orina y pruebas de funcionamiento hepático completas. La carga viral deberá de repetirse a los 12 y 48 semanas de inicio del tratamiento en caso de genotipo 1 y a los seis meses en caso de otros genotipos. En caso de respuesta viral en ambos casos se deberá repetir la carga viral seis meses después de suspendido el tratamiento, para valorar respuesta viral sostenida.

(Nivel de evidencia I. Grado de Recomendación: A).

REFERENCIAS

1. Wiegand J, Buggisch P, Boecher W, Zeuzem S, Gelbmann CM, Berg T, et al. Early monotherapy with pegylated interferon alpha-2b for acute hepatitis C infection: the HEP-NET acute-HCV-study. *Hepatology* 2006; 43: 250-6.
2. Weigand K, Stremmel W, Encke J. Treatment of hepatitis C virus infection. *World Gastroenterol* 2007; 13: 1897-1905.
3. Zekry A, Patel K, McHutchison JG. Treatment of acute hepatitis C infection: more pieces of the puzzle? *J Hepatol* 2005; 42: 293-6.
4. Dominguez S, Ghosn J, Valantin MA, Schruniger A, Simon A, Bonnard P, et al. Efficacy of early treatment of acute hepatitis C infection with pegylated interferon and ribavirin in HIV-infected patients. *AIDS* 2006; 20: 1157-61.
5. Zeuzem S, Alberti A, Rosenberg W, Marcellin P, Diago M, Negro F, et al. Review article: management of patients with chronic hepatitis C virus infection and "normal" alanine aminotransferase activity. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1133-49.
6. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39: 1147-71.
7. Tien PC. Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program; National Hepatitis C Program Office. Management and treatment of hepatitis C virus infection in HIV-infected adults: recommendations from the Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and National Hepatitis C Program Office. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2338-54.
8. Chung RT, Andersen J, Volberding P, Robbins GK, Liu T, Sherman KE, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N Engl J Med* 2004; 351: 451-9.
9. Adeyemi OM. Hepatitis C in HIV-positive patients-treatment and liver disease outcomes. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 75-87.
10. Chan TM, Ho SK, Tang CS, Tse KC, Lam MF, Lai KN, Yung S. Pilot study of pegylated interferon-alpha 2a in dialysis patients with chronic hepatitis C virus infection. *Nephrology* 2007; 12: 11-17.
11. Mousa DH, Abdalla AH, Al-Shoail G, Al-Sulaiman MH, Al-Hawas FA, Al-Khader AA. Alpha-interferon with ribavirin in the treatment of hemodialysis patients with hepatitis C. *Transplant Proc* 2004; 36: 1831-4.
12. National Institutes of Health National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C. June 10-12, 2002. *Hepatology* 2002; (Suppl. 1): S1-20.
13. Everson GT. Treatment of hepatitis C in the patient with decompensated cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; (Suppl. 2): S106-112.
14. Everson GT, Kulig CC. Antiviral therapy for hepatitis C in the setting of liver transplantation. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2006; 6: 520-9.
15. Wiesner RH. Patient selection in an era of donor liver shortage: current US policy. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005; 2: 24-30.
16. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, Heathcote EJ, Lai MY, Gane E, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000; 343: 1666-72.
17. Foster GR, Fried MW, Hadziyannis SJ, Messinger D, Freivogel K, Weiland O. Prediction of sustained virological response in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40KD) and ribavirin. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 247-55.
18. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. 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.
19. Perry CM, Jarvis B. Peginterferon-alpha-2a (40 kD): a review of its use in the management of chronic hepatitis C. *Drugs* 2001; 61: 2263-88.
20. Ong JP, Younossi ZM. Managing the hematologic side effects of antiviral therapy for chronic hepatitis C: anemia, neutropenia, and thrombocytopenia. *Clin J Med* 2004; 71(Suppl. 3): S17-21.
21. McHutchison JG, Manns MP, Brown RS Jr, Reddy KR, Shiffman ML, Wong JB. Strategies for managing anemia in hepatitis C patients undergoing antiviral therapy. *Am J Gastroenterol* 2007; 102(4): 880-9.