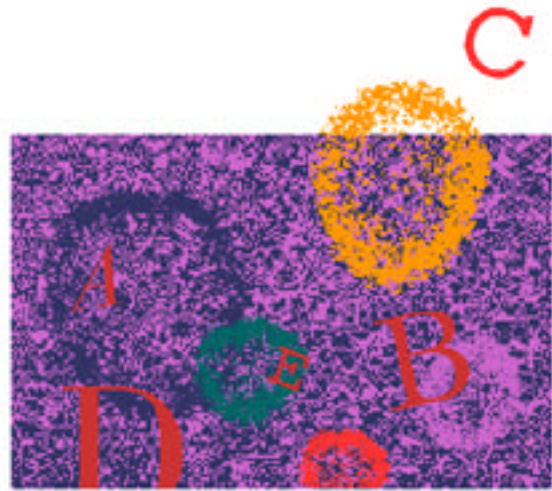


Declaración de Consenso del NIH

Volumen 15, Número 3
24-26 de marzo de 1997



Manejo de la Hepatitis C

INSTITUTOS NACIONALES DE LA SALUD
(National Institutes of Health—NIH)
Oficina del Director

Sobre el Programa de Desarrollo de Consenso del NIH

Las Conferencias de Desarrollo de Consenso del NIH se convocan para evaluar la información científica disponible sobre la seguridad y eficacia de una determinada tecnología biomédica. Las Declaraciones de Consenso del NIH resultantes de estas conferencias tienen por objeto mejorar nuestra comprensión de la tecnología o tema en cuestión y servir de ayuda a los profesionales de la salud y al público en general.

Las Declaraciones de Consenso del NIH son el fruto del trabajo independiente de grupos de expertos; estos grupos no están comprometidos con el Gobierno Federal ni con el apoyo o defensa de una idea o causa concreta. Las declaraciones se basan en (1) datos presentados por investigadores en áreas relevantes al tema en cuestión durante una sesión pública de dos días de duración, (2) preguntas e intervenciones de los asistentes a la conferencia durante los períodos de discusión abierta de la sesión pública, y (3) discusiones a puerta cerrada del grupo de expertos realizadas durante el resto del segundo día y la mañana del tercero. Esta declaración es un informe independiente emitido por el Grupo de Consenso y no una declaración política del Gobierno Federal.

Cómo citar este trabajo

Las citas bibliográficas de la presente declaración de consenso deben hacerse sin atribución de autoría; opcionalmente, la fuente de procedencia puede escribirse de forma abreviada. Se recomienda que las citas bibliográficas de esta declaración observen el siguiente formato:

Management of Hepatitis C. NIH Consensus Statement 1997 Mar 24-26; 15(3): 1-41.

Educación médica continuada

La actividad de educación médica continuada incluida en esta declaración ha sido diseñada y producida de acuerdo con las normas establecidas en el *Accreditation Council for Continuing Medical Education Essentials*.

Información sobre solicitud de publicaciones

Las Declaraciones de Consenso del NIH, las Declaraciones sobre Evaluación de Tecnologías del NIH y otros materiales relacionados pueden obtenerse solicitándolos por escrito al NIH Consensus Program Information Center, P.O. Box 2577, Kensington, MD 20891; llamando al número gratuito **1-888-NIH-CONSENSUS** (888-644-2667); o visitando la dirección en Internet del Programa de Desarrollo de Consenso del NIH: **<http://consensus.nih.gov>**.

Declaración de Consenso del NIH

Volumen 15, Número 3
24-26 de marzo de 1997

Manejo de la hepatitis C

Institutos Nacionales de la Salud
Educación Médica Continuada

INSTITUTOS NACIONALES DE LA SALUD
Oficina del Director

Sumario

Objetivo

Proporcionar a los proveedores de cuidados de la salud, a los pacientes y al público en general una evaluación responsable de los métodos actualmente disponibles para diagnosticar, tratar y manejar la hepatitis C.

Participantes

Un Grupo de Desarrollo de Consenso de 12 miembros no comprometido con el Gobierno Federal ni con la defensa de una idea o causa concreta, y representativo de los campos de la medicina interna, la hepatología, la gastroenterología, las enfermedades infecciosas, la ética médica, la medicina transfusional, la epidemiología y la bioestadística y del público en general. Además, 25 expertos provenientes de estos mismos campos que presentaron datos al Grupo de Desarrollo de Consenso, y una audiencia pública de 1600 personas.

Evidencia

Se realizó una búsqueda bibliográfica sobre el tema mediante *Medline*, y se proporcionó una extensa bibliografía al Grupo de Desarrollo de Consenso y a los asistentes a la conferencia. Los expertos prepararon sumarios con citas bibliográficas relevantes. Se dió prioridad a la evidencia científica sobre las experiencias clínicas anecdóticas.

Proceso de consenso

En respuesta a una serie de preguntas preestablecidas, los miembros del Grupo de Desarrollo de Consenso desarrollaron sus conclusiones basándose en la evidencia científica presentada en sesión abierta y la literatura científica disponible sobre el tema. El Grupo de Desarrollo de Consenso redactó un borrador de la declaración que fue leído en su integridad y distribuido a los expertos y a la audiencia para que pudieran comentarlo. Posteriormente, el Grupo de Desarrollo de Consenso discutió y resolvió las recomendaciones conflictivas, y, al final de la conferencia, emitió una declaración revisada. El Grupo de Desarrollo de Consenso concluyó la revisión de su declaración unas pocas semanas después de la Conferencia.

Conclusiones

La hepatitis C es una infección común caracterizada por un curso variable que puede conducir a hepatitis crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular. El curso de la enfermedad puede verse agravado por varios factores, especialmente por el consumo de bebidas alcohólicas. Por tanto, se recomienda enérgicamente que los pacientes con hepatitis C no beban más de un trago al día, y, si es posible, se abstengan totalmente del consumo de bebidas alcohólicas. El tratamiento inicial de la hepatitis C debe consistir en 3 millones de unidades de interferón alfa (o su equivalente) administradas tres veces a la semana durante 12 meses. En pacientes que no responden tras 3 meses de tratamiento, este debe ser interrumpido y debe considerarse la instauración de terapia combinada con interferón y ribavirina o la inclusión del paciente en un protocolo de investigación. Los individuos infectados por el virus de la hepatitis C no deben donar sangre, órganos, tejidos o semen. Se recomienda enérgicamente que los individuos con múltiples parejas sexuales adopten prácticas sexuales seguras, incluyendo el uso de condones. Debería considerarse la expansión de los programas de intercambio de agujas en un esfuerzo por reducir la tasa de transmisión de la hepatitis C entre usuarios de drogas por vía parenteral.

Introducción

El virus de la hepatitis C (VHC) es uno de los seis virus (A, B, C, D, E y G) que, en conjunto, causan la mayoría de los casos de hepatitis vírica. Se han hecho estimados de la incidencia y prevalencia de la hepatitis C basándose en la Encuesta Nacional sobre Salud y Estado Nutricional de 1988-94 y otras encuestas realizadas en la población general. Casi 4 millones de estadounidenses están infectados por el VHC. La infección por el VHC es más común en poblaciones minoritarias (3,2% de afroamericanos y 2,1% de mexicoamericanos) que en blancos no hispanos (1,5%). La incidencia de hepatitis C parece haber estado declinando desde 1989, año en que alcanzó un pico máximo. Actualmente, se estima que cada año ocurren aproximadamente 30.000 nuevos casos de infección aguda, de los cuales tan sólo un 25-30% son diagnosticados. La hepatitis C representa el 20% de todos los casos de hepatitis aguda. Se estima que en la actualidad la hepatitis C es responsable de entre 8.000 y 10.000 muertes anuales, y se postula que sin intervención efectiva este número se triplicará en los próximos 10 a 20 años. Hoy por hoy, la hepatitis C es la causa principal de trasplante de hígado en Estados Unidos.

El paso de la donación de sangre remunerada a la voluntaria y el desarrollo a principios de los años 70 de una prueba serológica para el diagnóstico de la hepatitis C hicieron posible el cribaje de donantes de sangre y, consiguientemente, produjeron una reducción de la incidencia de hepatitis C tras múltiples transfusiones de un 30% a un 10%. Los restantes casos de hepatitis postransfusional fueron denominados hepatitis no A, no B. En 1989, Michael Houghton y colaboradores inauguraron una nueva era en el descubrimiento de agentes infecciosos al utilizar técnicas de biología molecular para clonar el VHC, el agente responsable del 80-90% de los casos de hepatitis no A, no B. La clonación del VHC fue un verdadero logro científico, ya que permitió la identificación de un agente que hasta entonces no había podido ser visualizado, cultivado o definido inmunológicamente. Después de la introducción de pruebas serológicas sensibles y efectivas para detectar la hepatitis C, el riesgo de contraer esta infección a partir de una transfusión sanguínea se sitúa actualmente en torno a 1 por cada 100.000 unidades de sangre transfundidas.

La hepatitis C se transmite primariamente por vía parenteral. Las fuentes de infección incluyen uso de drogas por vía parenteral, pinchazos accidentales con agujas contaminadas y transfusiones de sangre o productos hemáticos. Desde la introducción en 1990 de pruebas para detectar en el suero anticuerpos contra el VHC (anti-VHC), la hepatitis C postransfusional ha sido virtualmente erradicada. El VHC no es eliminado con facilidad por el sistema inmunológico del huésped. Por ello, el VHC puede dar lugar a una infección persistente tal vez hasta en el 85% de pacientes con hepatitis C aguda. Esta incapacidad del huésped para eliminar el virus prepara el terreno para el desarrollo de enfermedad hepática crónica. La gama de enfermedades que pueden resultar de la infección por el VHC es amplia. En contraste con las hepatitis A y B, no existe una vacuna efectiva para prevenir la infección por el VHC.

Por las razones mencionadas anteriormente, el Instituto Nacional de la Diabetes y las Enfermedades Digestivas y Renales¹, y la Oficina de Aplicaciones Médicas de la Investigación de los Institutos Nacionales de la Salud, junto al Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas², el Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre³, el Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas⁴ y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades⁵, patrocinaron una Conferencia de Desarrollo de Consenso entre el 24 y el 26 de marzo de 1997. Tras un día y medio de presentación de pruebas científicas por expertos en campos relevantes y de discusión por parte de los asistentes a la conferencia, un grupo de consenso representativo de los campos de la medicina interna, la hepatología, la gastroenterología, las enfermedades infecciosas, la ética médica, la medicina transfusional, la epidemiología y la bioestadística, y del público en general, consideró las pruebas presentadas y formuló una declaración de consenso en respuesta a las siguientes 6 preguntas preestablecidas:

- ¿Cuál es la historia natural de la hepatitis C?
- ¿Cuál es la mejor forma de diagnosticar y monitorizar a los pacientes?
- ¿Cuál es el tratamiento más efectivo para la hepatitis C?
- ¿Qué pacientes con hepatitis C deben ser tratados?
- ¿Qué recomendaciones pueden hacerse a los pacientes para prevenir la transmisión de la hepatitis C?
- ¿Cuáles son las áreas de investigación futura más importantes?

¹ National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases

² National Institute of Allergy and Infectious Diseases

³ National Heart, Lung, and Blood Institute

⁴ National Institute on Drug Abuse

⁵ Centers for Disease Control and Prevention

¿Cuál es la historia natural de la hepatitis C?

El virus

El VHC es un virus ARN de la familia Flaviviridae. Los aislamientos individuales del VHC consisten en poblaciones de genomas víricos estrechamente relacionadas, aunque heterogéneas (cuasiespecies). Probablemente como consecuencia de esta diversidad genética, el VHC es capaz de evadir las defensas inmunológicas del huésped y producir una elevada tasa de infección crónica. La comparación de las secuencias nucleotídicas del genoma de diversos aislamientos del VHC permite su clasificación en varios genotipos y muchos subtipos. La amplia variabilidad genética del VHC tiene importantes implicaciones diagnósticas y clínicas, y, tal vez, explica las diferencias en el curso clínico, las dificultades para desarrollar una vacuna y la falta de respuesta al tratamiento.

Curso clínico

Existen pocos datos sobre la historia natural de la hepatitis C, ya que el inicio de la infección pasa a menudo desapercibido y el curso inicial de la enfermedad es indolente y prolongado en muchos individuos. Los estudios de cohortes realizados hasta la fecha son escasos, típicamente pequeños, incluyen relativamente pocos individuos cuya fecha de infección puede ser bien documentada (e.g., receptores de transfusiones sanguíneas y víctimas de pinchazos accidentales con agujas contaminadas) y tienen un período de seguimiento relativamente corto. La historia natural de esta enfermedad parece diferir de acuerdo con la geografía, el uso de alcohol, las características del virus (e.g., genotipo, carga viral), la presencia de coinfección por otros virus y otros factores no bien comprendidos.

Infección aguda

El ARN del VHC (VHC ARN) puede detectarse en la sangre 1-3 semanas después de la exposición inicial. A los 50 días de infección (rango: 15-150 días), virtualmente todos los pacientes sufren daño hepático, según queda reflejado en la elevación de los niveles séricos de alanina aminotransferasa (ALT). La mayoría de los pacientes permanecen asintomáticos y anictéricos. Sólo un 25-35% experimentan malestar, debilidad o anorexia, y algunos presentan ictericia. Se ha informado de la ocurrencia de algunos raros casos de insuficiencia hepática fulminante. Los anticuerpos anti-VHC casi siempre se hacen detectables

durante el curso de la enfermedad. En el 50-70% de los pacientes los anticuerpos anti-VHC pueden detectarse al comienzo de los síntomas, y en aproximadamente el 90% a los 3 meses del inicio de la infección. La infección por el VHC es autolimitada en sólo un 15% de los casos. La recuperación se caracteriza por la desaparición de la sangre del VHC ARN y el retorno de los enzimas hepáticos a niveles normales.

Infección crónica

A los 6 meses del comienzo de la infección, alrededor del 85% de los pacientes infectados por el VHC no han eliminado el virus y desarrollan hepatitis crónica con viremia persistente, aunque algunas veces ésta puede ser intermitente. Una de las características más sorprendentes del VHC es su capacidad para producir hepatitis crónica. La mayoría de los pacientes con infección crónica presentan alteraciones de los niveles de ALT que pueden fluctuar ampliamente. Alrededor de un tercio de pacientes presentan niveles de ALT normales de forma persistente. La presencia de anticuerpos anti-VHC o VHC ARN circulante puede demostrarse en virtualmente todos los pacientes.

La hepatitis C crónica es un proceso típicamente insidioso. Progresas, cuando lo hace, a un ritmo lento y no se acompaña de síntomas o signos físicos en la mayoría de los pacientes durante las dos primeras décadas de infección. Una pequeña proporción de pacientes con hepatitis C crónica, tal vez menos de un 20%, desarrollan signos inespecíficos, incluyendo fatiga ligera intermitente y malestar. Muchos pacientes con hepatitis C crónica permanecen asintomáticos hasta que desarrollan enfermedad hepática avanzada.

En la hepatitis crónica los espacios porta son infiltrados por células inflamatorias, las cuales también pueden formar pequeños acúmulos en el parénquima hepático que suelen acompañarse de necrosis hepática focal. Puede producirse inflamación y necrosis celular en el límite entre el parénquima y los espacios porta (hepatitis de la interfase). Cuando la enfermedad progresa, si es que lo hace, la inflamación y la muerte de células hepáticas pueden conducir a fibrosis. A su vez, la fibrosis puede dar lugar a cirrosis, definida como un estado de fibrosis difusa en el que nódulos de hepatocitos quedan separados por septos fibrosos. El grado de extensión del proceso fibrótico determina el estadio de la enfermedad y puede ser evaluado de forma fiable.

La presencia de fibrosis y cambios necroinflamatorios severos predice la progresión a cirrosis. Una vez que la cirrosis está establecida, pueden producirse complicaciones secundarias a fallo hepático y/o hipertensión portal, como ictericia, ascitis, hemorragias por varices esofágicas y encefalopatía. El desarrollo de cualquiera de estas complicaciones señala la transición de una cirrosis compensada a una descompensada.

La tasa de progresión es altamente variable. Estudios de larga duración sugieren que la mayoría de pacientes con enfermedad hepática progresiva que acaban desarrollando cirrosis presentan elevaciones detectables de los niveles de ALT; sin embargo, estas elevaciones pueden ser intermitentes. No existe una relación consistente entre los niveles de ALT y la severidad histológica de la enfermedad. Aunque los pacientes infectados por el VHC con valores normales de ALT han sido denominados portadores “sanos”, las biopsias hepáticas de estos pacientes pueden mostrar evidencia histológica de hepatitis crónica en muchos de ellos.

Cirrosis hepática

La hepatitis C crónica conduce a cirrosis en al menos el 20% de pacientes durante los primeros veinte años de infección. A veces, la cirrosis y la enfermedad hepática terminal se desarrollan rápidamente, especialmente en pacientes que consumen alcohol.

Carcinoma hepatocelular

La infección crónica por el VHC se asocia con un mayor riesgo de cáncer de hígado. El concepto imperante es que el carcinoma hepatocelular (CH) se produce sobre un trasfondo de inflamación y regeneración asociados con hepatitis crónica a lo largo de tres o más décadas. La mayoría de casos de CH relacionado con el VHC ocurren en presencia de cirrosis.

El riesgo de una persona con hepatitis C crónica de desarrollar CH parece ser de un 1-5% a los 20 años del inicio de la infección, con sorprendentes variaciones según el área geográfica. Una vez que la cirrosis se ha establecido, la tasa de desarrollo de CH aumenta a un 1-4% por año. En pacientes con cirrosis secundaria a hepatitis C, el CH es más común en hombres y en pacientes de edad avanzada.

Manifestaciones extrahepáticas de la infección por el VHC

Ocasionalmente, los pacientes con hepatitis C crónica presentan manifestaciones extrahepáticas o síndromes considerados de origen inmune, incluyendo artritis, keratoconjuntivitis sicca, líquen plano, glomerulonefritis y crioglobulinemia esencial mixta. Pueden detectarse crioglobulinas en aproximadamente un tercio de los pacientes infectados por el VHC, pero el cuadro clínico de crioglobulinemia esencial mixta sólo se desarrolla en alrededor de un 1-2% de pacientes. La hepatitis C crónica puede ser una de las principales causas subyacentes de porfiria cutánea tarda.

Mortalidad

Al cabo de un promedio de 18 años, un estudio prospectivo de pacientes que recibieron transfusiones de sangre no observó diferencias entre la tasa de mortalidad general de pacientes infectados por el VHC y la de controles no infectados. Sin embargo, la mortalidad por causas hepáticas, aunque rara, fue dos veces más alta en pacientes infectados por el VHC (3,2% vs. 1,5%). Un reciente estudio europeo mostró que la tasa de supervivencia de pacientes con hepatitis C y cirrosis compensada era del 91% a los 5 años y del 79% a los 10. No obstante, en pacientes con cirrosis descompensada la supervivencia a los 5 años fue de tan sólo el 50%.

¿Cuál es la mejor forma de diagnosticar y monitorizar a los pacientes infectados por el VHC?

Existe una variedad de pruebas para diagnosticar la hepatitis C. Las pruebas para detectar anticuerpos anti-VHC incluyen enzimoimmunoensayos (EIEs)¹ a base de antígenos del core y genes no estructurales, y ensayos de inmunoblot recombinante (IBRs)², que contienen los mismos antígenos que los EIEs pero en formato inmunoblot. Además, se han desarrollado varios ensayos basados en la reacción en cadena de la polimerasa (RCP)³ para detectar directamente en el suero el VHC ARN. La biopsia hepática puede determinar el grado de lesión hepática debida al VHC. Aunque algunos hallazgos histológicos son característicos de la infección por el VHC, como agregados linfoides portales, esteatosis y daño de los ductos biliares, por sí solos estos hallazgos no son suficientemente específicos para establecer el diagnóstico de hepatitis C. Actualmente no existen pruebas fiables y fácilmente accesibles para detectar antígenos del VHC en el hígado.

Los EIEs son reproducibles y baratos, y han sido automatizados. Son adecuados tanto para el cribaje de poblaciones en las que la prevalencia de la infección por el VHC es baja como para el de aquellas en las que la prevalencia es alta, así como para la evaluación inicial de pacientes con enfermedad hepática. Los IBRs suelen utilizarse como una prueba complementaria. La prueba de detección de VHC ARN mediante RCP de transcripción inversa (RCP-TI cualitativa)⁴ ha sido estandarizada y es generalmente considerada como la más sensible. Sin embargo, en estudios de aptitud de pruebas de laboratorio se ha observado la existencia de una significativa variabilidad en los resultados obtenidos por diversos laboratorios. Por tanto, los médicos deben tener en cuenta la información sobre aptitud técnica de los laboratorios que realizan pruebas de detección de VHC ARN para asegurar la precisión de las pruebas realizadas a sus pacientes.

Utilizando métodos de investigación de RCP cuidadosamente estandarizados para la detección de VHC ARN, se ha calculado que la sensibilidad del EIE de segunda generación, EIE-2, es de un 92-95%. Su especificidad no ha sido establecida con precisión. Los estudios realizados hasta la fecha indican que el 25-60% de los donantes de sangre sin factores de riesgo de hepatitis C que son positivos con EIE-2 lo son también con RCP-TI cualitativa. El 70-75% de los donantes de bajo riesgo que son positivos con EIE-2 y IBR lo son también con RCP-TI cualitativa. El valor predictivo de estas pruebas es mucho más alto en pacientes con factores de riesgo de hepatitis C, valores de ALT elevados o enfermedad hepática clínica.

¹ Enzyme immunoassays (EIAs)

² Recombinant immunoblot assays (RIBAs)

³ Polymerase chain reaction (PCR)

⁴ Reverse transcription (RT)-PCR

El médico se encuentra a menudo con pacientes sospechosos de estar infectados por el VHC. En poblaciones de bajo riesgo, como donantes de sangre que no declaran factores de riesgo de hepatitis C (e.g., uso de drogas por vía parenteral, historia de transfusiones sanguíneas, múltiples parejas sexuales) un EIE negativo es suficiente para descartar la infección. Sin embargo, los individuos de bajo riesgo que son positivos con EIE deben ser sometidos a un IBR suplementario. Si el IBR es negativo, es probable que el EIE fuese falsamente positivo y es poco probable que el paciente tenga hepatitis C. Si el IBR es positivo, puede asumirse que el paciente tiene o ha tenido la hepatitis C. Estos pacientes pueden beneficiarse de la realización de una RCP-TI cualitativa para determinar si son virémicos. Una sola RCP-TI cualitativa positiva basta para confirmar la infección por el VHC; desgraciadamente, una sola RCP-TI cualitativa negativa no prueba que el paciente no es virémico o que se ha recuperado de la hepatitis C. Puede ser necesario monitorizar los niveles de ALT y tal vez repetir la RCP-TI cualitativa. Si el resultado del IBR es “no determinante”, hay que repetir la RCP-TI cualitativa para confirmar o descartar la presencia del virus. Se espera que futuras mejoras en las pruebas de detección anticuerpos anti-VHC disminuirán eventualmente el porcentaje de EIEs falsos positivos y IBRs no determinantes.

Incluso los individuos con ligeras elevaciones de los niveles de ALT, con o sin factores de riesgo de hepatitis C, deben ser sometidos a una prueba de detección de anticuerpos anti-VHC mediante EIE, y si son positivos, el resultado debe confirmarse mediante IBR o RCP-TI cualitativa. Obviamente, la prueba de detección de anticuerpos anti-VHC es muy útil en todos los pacientes con enfermedad hepática clínica.

En pacientes con evidencia bioquímica o clínica de enfermedad hepática (e.g., niveles de ALT repetidamente elevados), un EIE positivo es suficiente para diagnosticar la infección por el VHC, especialmente si el paciente tiene factores de riesgo. La RCP-TI cualitativa puede usarse para confirmar la infección. Si se está considerando tratar al paciente con antivirales, la biopsia hepática es útil para evaluar la severidad de la enfermedad.

La determinación de los niveles séricos de ALT es el medio más barato y menos invasivo para evaluar la actividad de la enfermedad. Sin embargo,

una sola determinación de los niveles de ALT no siempre refleja con fidelidad la severidad de la enfermedad hepática subyacente. En la mayoría de los estudios se ha observado tan sólo una débil asociación entre los niveles de ALT y la severidad de los hallazgos histopatológicos. La determinación seriada de los niveles de ALT es un método mejor para evaluar el daño hepático, pero la precisión de este abordaje no ha sido mostrada realmente. No obstante, la normalización de los niveles de ALT mediante tratamiento antiviral parece ser un importante indicador de respuesta favorable al tratamiento. Por tanto, se recomienda determinar periódicamente los niveles de ALT como un medio general para monitorizar a los pacientes con esta enfermedad.

La RCP-TI cualitativa puede ser útil para el diagnóstico inicial de la infección por el VHC, pero su repetición a lo largo del tiempo no suele ser útil en el manejo de pacientes no tratados, ya que casi todos ellos permanecen virémicos y un resultado negativo puede reflejar tan sólo una caída transitoria del título viral por debajo del umbral de detección del ensayo. Por otro lado, la repetición de la RCP-TI cualitativa durante la terapia antiviral sí puede ser útil, ya que la supresión a niveles indetectables del título de VHC ARN es un fuerte pronosticador de respuesta favorable sostenida.

La determinación de los niveles de VHC ARN (carga viral) mediante RCP cuantitativa o el método de amplificación de señal con DNA ramificado puede proporcionar información precisa sobre los títulos virales. En muchos estudios la probabilidad de respuesta favorable al tratamiento con interferón alfa ha sido correlacionada con la existencia de un nivel bajo de VHC ARN antes del tratamiento. Sin embargo, ningún nivel de VHC ARN excluye la posibilidad de obtener una respuesta favorable, y hay poca o ninguna correlación entre la severidad o progresividad de la enfermedad y el nivel o título de VHC ARN. Además, los ensayos cuantitativos actuales no han sido estandarizados ni son tan sensibles como la RCP-TI cualitativa estándar. Por tanto, la determinación secuencial de los niveles de VHC ARN no es útil para el manejo clínico de los pacientes.

Se han identificado por lo menos 6 genotipos y más de 30 subtipos de VHC ARN. El genotipo del VHC puede predecir de forma independiente la respuesta al tratamiento con interferón alfa. En muchos estudios se ha observado que la probabilidad de responder favorable y sostenidamente al tratamiento es mayor en los pacientes infectados por los genotipos 2 y 3 del VHC que en los infectados por los genotipos 1a o 1b. Los métodos de genotipificación incluyen técnicas de RCP y, más recientemente, ensayos de

serotipificación más baratos. Sin embargo, tanto la genotipificación como la serotipificación deben ser consideradas instrumentos de investigación y no parte del algoritmo diagnóstico o terapéutico inicial en la práctica clínica diaria.

La biopsia hepática es considerada el patrón de referencia de la evaluación de pacientes con hepatitis crónica. Cuando se combina con determinaciones seriadas de los niveles de ALT, la biopsia hepática es muy útil para juzgar la severidad o actividad de la enfermedad hepática y el estadio o grado de fibrosis. Se recomienda hacer una biopsia hepática antes de iniciar el tratamiento para evaluar el grado o estadio de la enfermedad y excluir otras formas de enfermedad o complicaciones hepáticas (e.g., enfermedad hepática alcohólica concurrente, daño hepático inducido por medicamentos y sobrecarga de hierro). Sin embargo, la biopsia hepática es cara y se asocia con alguna morbilidad. Por tanto, para la monitorización de pacientes en tratamiento se recomienda la determinación seriada de los niveles de ALT y la detección de VHC ARN mediante RCP-TI cualitativa.

¿Cuál es el tratamiento más efectivo de la hepatitis C?

Aunque se ha evaluado la utilidad de diversas formas de interferón en el tratamiento de la hepatitis C crónica, casi todos los datos disponibles corresponden a los interferones alfa. Actualmente, la eficacia del tratamiento con interferón alfa se define bioquímicamente como normalización de los niveles séricos de ALT, y virológicamente como desaparición en el suero del VHC ARN. Por tanto, para la monitorización de pacientes en tratamiento se recomienda la determinación seriada de los niveles de ALT a fin de documentar la respuesta bioquímica, y, en determinados puntos del tratamiento, la utilización de RCP-TI cualitativa para documentar la respuesta virológica. Utilizando estos marcadores, diversos ensayos clínicos aleatorios han demostrado que el tratamiento con interferón alfa beneficia a algunos pacientes con hepatitis C crónica. En términos de respuesta bioquímica, el tratamiento con interferón alfa en una dosis de 3 millones de unidades administradas por vía subcutánea tres veces a la semana durante 6 meses produjo una respuesta favorable al término del tratamiento (RFT) en el 40-50% de pacientes, y una respuesta favorable sostenida (RFS) en el 15-20%. En términos de respuesta virológica, este mismo régimen terapéutico produjo una RFT en el 30-40% de pacientes, y una RFS en el 10-20%. La mejoría bioquímica y virológica se acompañó de mejoría histológica.

La prolongación del tratamiento a 12 meses no se asocia con un aumento de la tasa de RFT bioquímica o virológica, pero la tasa de RFS bioquímica aumenta hasta un 20-30%. En pacientes que no alcanzan una RFT bioquímica o virológica, la repetición del tratamiento con la dosis estándar de interferón alfa es raramente efectiva. El tratamiento adicional de estos pacientes con nuevas formas de interferón y/o dosis mayores puede producir una RFS virológica en sólo un 10% de los mismos. En pacientes que alcanzan una RFT bioquímica a los 6 meses de tratamiento pero recaen durante el seguimiento, la repetición del tratamiento durante 12 meses se ha asociado con una tasa de RFT bioquímica del 75-85%, y una tasa de RFS del 30-40%. Los beneficios de prolongar el tratamiento durante más tiempo aún están siendo evaluados. Debe reconocerse que aunque el tratamiento con interferón puede asociarse con efectos favorables en los marcadores bioquímicos y virológicos, sus efectos sobre importantes resultados clínicos como calidad de vida y progresión de la enfermedad no han sido determinados todavía.

A los tres meses de tratamiento, los pacientes que es improbable que respondan al régimen terapéutico inicial pueden ser identificados por la presencia de VHC ARN en el suero y una elevación persistente de los niveles de ALT. En estos casos, el tratamiento debe ser interrumpido, ya que la probabilidad de que el paciente responda favorablemente en el futuro es extremadamente baja. Si la RCP-TI cualitativa es negativa o los niveles de ALT son normales (o ambos), el tratamiento debe continuarse durante 12 meses. Los pacientes que no responden al tratamiento deben ser animados a participar en ensayos clínicos dirigidos a este difícil grupo de tratamiento.

La mayoría de los ensayos clínicos sobre la hepatitis C crónica han evaluado la utilidad terapéutica del interferon alfa-2b. Otros ensayos clínicos han usado interferón alfa-2a, interferón alfa-n1, interferón de consenso, interferón beta e interferón alfa-n3. Todas las formas de interferón parecen tener una eficacia similar en el tratamiento de la hepatitis C crónica.

Dado que muchos pacientes no responden al tratamiento de una forma sostenida, se ha intentado identificar a los individuos con más probabilidades de responder al tratamiento. Los factores asociados con una respuesta favorable al tratamiento más importantes incluyen VHC genotipo 2 o 3, baja carga viral (<1.000.000 copias/mL) y ausencia de cirrosis.

Síntomas gripales (fiebre, escalofríos, malestar general, cefalea, artralgia, mialgia, taquicardia) ocurren tempranamente en la mayoría de pacientes que reciben interferón, pero generalmente disminuyen a lo largo del tratamiento. Efectos adversos más tardíos incluyen fatiga, alopecia, supresión de la médula ósea y efectos neuropsiquiátricos como apatía, cambios cognitivos, irritabilidad y depresión. Los pacientes que abusaban del alcohol y/o las drogas pueden recaer en estos hábitos. La administración nocturna de interferón reduce la frecuencia de efectos secundarios, y el síndrome gripal mejora administrando al paciente previamente acetaminofeno. En el 10-40% de los pacientes es necesario reducir la dosis de interferón debido a sus efectos secundarios, y en el 5-10% el tratamiento debe ser interrumpido. En general, cuanto mayor es la dosis de interferón, mayor es la frecuencia de efectos secundarios.

Se observan efectos secundarios severos en menos de un 2% de pacientes. Entre tales efectos se incluyen enfermedad autoinmune (siendo la glándula tiroides el órgano más frecuentemente afectado), depresión con riesgo de suicidio, convulsiones, insuficiencia cardíaca y renal agudas, retinopatía,

fibrosis pulmonar intersticial, alteraciones auditivas y sepsis. Se ha producido un escaso número de muertes secundarias a insuficiencia hepática o sepsis, principalmente en pacientes con cirrosis.

Un importante efecto secundario del interferón en pacientes con hepatitis C es un paradójico empeoramiento de la enfermedad hepática. Esta exacerbación de la hepatitis es probablemente secundaria a una reacción autoinmune, que puede ser severa e incluso mortal. Por tanto, los pacientes con hepatitis C cuyos niveles de ALT aumentan con el tratamiento deben ser monitorizados más estrechamente, y si la ALT alcanza niveles superiores al doble de los iniciales, el tratamiento con interferón debe interrumpirse sin tardanza.

Es conveniente realizar una biopsia hepática percutánea antes de iniciar el tratamiento con interferón a fin de evaluar el nivel de actividad necroinflamatoria, el grado de fibrosis y la presencia de cualquier otra causa de lesión hepática. Las pruebas de laboratorio que deben hacerse antes de iniciar el tratamiento incluyen bioquímica hepática (ALT, bilirrubina, albúmina, tiempo de protrombina), hemograma completo con diferencial y conteo plaquetar, anticuerpos antinucleares, hormona estimuladora de la tiroides, VHC ARN sérico y glucemia. El paciente debe ser monitorizado a intervalos de 2-4 semanas mediante determinación de los niveles de ALT y hemograma completo. Tanto la ALT como el VHC ARN séricos deben evaluarse a los 3 meses de tratamiento para valorar la efectividad de éste. Esto debe repetirse al final del tratamiento para documentar la respuesta del paciente. Seis meses después de acabado el tratamiento, los pacientes deben ser monitorizados mediante evaluación de la ALT y el VHC ARN séricos a fin de determinar si la respuesta al tratamiento es sostenida. No es necesario repetir la biopsia hepática.

La escasa efectividad del tratamiento con interferón ha avivado el interés por nuevos abordajes terapéuticos de la hepatitis C crónica. Estudios anteriores utilizando corticosteroides, ursodiol y timosina han producido poca o ninguna evidencia de beneficio sostenido. La presencia de elevadas concentraciones de hierro en el tejido hepático puede atenuar la respuesta al interferón. Esto ha aumentado el interés por la terapia de reducción de hierro mediante flebotomía o quelación en un intento por potenciar la respuesta al interferón. Hasta ahora, los estudios sobre reducción de hierro no han sido concluyentes.

Actualmente, el fármaco adyuvante más prometedor es la ribavirina, un agente antiviral oral que, cuando se utiliza aisladamente, reduce los niveles de ALT en aproximadamente un 50% de pacientes. Sin embargo, la ribavirina no es capaz por sí sola de reducir los niveles séricos de VHC ARN, y casi todos los pacientes recaen cuando se interrumpe el tratamiento. Aún más prometedores son recientes informes según los cuales en ensayos clínicos de 6 meses de duración la administración combinada de interferón alfa y ribavirina produjo tasas de RFS virológica mayores (40-50%) que cuando sólo se utiliza interferón alfa. La ribavirina no ha sido licenciada o aprobada para su utilización en el tratamiento de la hepatitis C por la Agencia de Alimentos y Medicamentos¹. Se están realizando ensayos clínicos a gran escala sobre la utilidad de esta combinación en el tratamiento de la hepatitis C. El tratamiento combinado con ribavirina e interferón también se ha mostrado prometedor para el tratamiento de los pacientes que recaen. El principal efecto secundario de la ribavirina ha sido la anemia hemolítica, que requiere una reducción de la dosis en más del 10% de los pacientes.

¹ Food and Drug Administration

¿Qué pacientes con hepatitis C deben ser tratados?

Todos los pacientes con hepatitis C crónica son candidatos potenciales a recibir tratamiento específico. Sin embargo, dado el estado actual del tratamiento de la hepatitis C, éste está claramente recomendado sólo en un grupo selecto de pacientes. En el resto de los pacientes, las decisiones de tratamiento son menos claras y deben tomarse de modo individualizado o en el marco de los ensayos clínicos.

El tratamiento está recomendado para el grupo de pacientes con hepatitis C crónica con mayor riesgo de progresión a cirrosis. Estos pacientes se caracterizan por niveles de ALT persistentemente elevados, VHC ARN elevado y biopsia hepática con fibrosis portal o en bandas y, por lo menos, grados moderados de inflamación y necrosis.

La indicación de tratamiento es menos obvia en otros grupos de pacientes. Uno de estos grupos es el constituido por pacientes con niveles de ALT persistentemente elevados y cambios histológicos menos severos, esto es, sin fibrosis y con cambios necroinflamatorios mínimos. En estos pacientes, la progresión a cirrosis, si es que se produce, es probable que sea lenta; por tanto, la observación y determinación periódica de los niveles de ALT y la realización de una biopsia hepática cada 3-5 años son una alternativa aceptable al tratamiento con interferón. Otro de estos grupos es el compuesto por pacientes con cirrosis compensada (sin ictericia, ascitis, varices esofágicas sangrantes o encefalopatía), ya que los datos actualmente disponibles no demuestran que el tratamiento con interferón alfa prolongue su supervivencia o retrase el desarrollo de carcinoma hepatocelular. De forma parecida, no se dispone de datos suficientes para recomendar con firmeza el tratamiento con interferón de pacientes menores de 18 años o mayores de 60. En todos estos grupos, la decisión de iniciar el tratamiento debe ser tomada entre el paciente y el médico tras haber discutido todos sus riesgos y beneficios. Sin embargo, siempre que sea posible el tratamiento de estos pacientes debe iniciarse en el contexto de un ensayo clínico, para así acumular datos que puedan ser de utilidad en el futuro.

Los pacientes con cirrosis descompensada no deben ser tratados con los tratamientos actualmente disponibles para la hepatitis C; en estos pacientes debe considerarse la posibilidad de realizar un trasplante hepático. El ensayo de terapias para la hepatitis C en estos pacientes sólo debe hacerse en el contexto de

ensayos clínicos llevados a cabo en colaboración con centros de trasplante hepático.

Los datos disponibles sugieren que en pacientes con hepatitis C aguda el tratamiento con interferón es beneficioso y produce una mayor eliminación de VHC ARN. En vista de estos hallazgos, puede recomendarse el tratamiento con interferón en pacientes con hepatitis C aguda.

Estudios actuales sugieren que el tratamiento de pacientes con niveles de ALT persistentemente normales no produce beneficios y, de hecho, puede causar anomalías en los enzimas hepáticos. Por tanto, estos pacientes no deben recibir tratamiento fuera del contexto de ensayos clínicos controlados con placebo.

Síntomas inespecíficos como fatiga son difíciles de interpretar y, por tanto, no deben influenciar las decisiones de tratamiento. No obstante, los pacientes con evidencia clínica de crioglobulinemia esencial mixta podrían beneficiarse del tratamiento a largo plazo con interferón.

Dado que la severidad de la enfermedad o la progresión a cirrosis no han sido relacionadas de modo concluyente con el modo de adquisición de la hepatitis C o con un determinado grupo de riesgo, la decisión de iniciar o no el tratamiento no debe verse influenciada por estos factores. Sin embargo, el tratamiento de pacientes que beben cantidades significativas de alcohol o que están usando activamente drogas ilícitas debe retrasarse hasta que el paciente haya interrumpido estos hábitos durante al menos 6 meses. Estos pacientes están a riesgo de sufrir los potenciales efectos tóxicos del alcohol y otras drogas, y además presentan problemas de adherencia al tratamiento. El tratamiento de la adicción debe preceder al de la hepatitis C.

El curso de la enfermedad puede ser más rápido en pacientes coinfectados por el VIH. Por tanto, los pacientes con infección por el VIH estable y en buen estado clínico y funcional deberían ser considerados para tratamiento de acuerdo con las directrices delineadas en esta declaración.

Aunque la presencia de niveles elevados de VHC ARN o VHC genotipo 1 predice una respuesta al tratamiento menos favorable, la decisión de iniciar o no tratamiento no debe basarse en estos parámetros.

Contraindicaciones del tratamiento con interferón que deben ser consideradas cuidadosamente incluyen historia de depresión mayor, citopenias, hipertiroidismo, trasplante renal y evidencia convincente de enfermedad autoinmune.

¿Qué recomendaciones pueden hacerse a los pacientes para prevenir la transmisión de la hepatitis C?

La existencia de un gran número de individuos infectados por el VHC proporciona globalmente una fuente de transmisión a otras personas expuestas a riesgo. Antes de la identificación del VHC, la mayoría de los casos de hepatitis no A, no B estaban asociados con transfusiones de sangre, uso de drogas por vía parenteral, cuidados sanitarios, ocupación profesional o exposición sexual o doméstica a un contacto con hepatitis. Actualmente, y gracias a las pruebas de cribaje que excluyen a los donantes infecciosos, la transmisión del VHC a través de transfusiones es rara.

La exposición percutánea directa es el método de transmisión del VHC más eficiente. En usuarios de drogas, la infección por el VHC es adquirida rápidamente después de empezar a usar drogas por vía parenteral, con un 50-80% de nuevos usuarios positivos en la prueba de anticuerpos anti-HVC al cabo de 6-12 meses de empezar a inyectarse drogas. El uso de drogas por vía parenteral es responsable de la mitad de nuevos casos anuales, y tal vez de más del 50% de los de infección crónica. Además, se piensa que la mayoría de los restantes casos puede explicarse por recepción de transfusiones antes de 1990, exposición ocupacional a sangre, hemodiálisis, actividades sexuales de alto riesgo (parejas múltiples, historia de enfermedades de transmisión sexual) y uso de drogas ilegales no inyectables (cocaína intranasal). Las exposiciones percutáneas, como la perforación de partes corporales o el tatuaje, son fuentes potenciales de transmisión si se utilizan instrumentos contaminados, aunque su papel en la transmisión del VHC en Estados Unidos no ha sido confirmado. En la actualidad se considera que la ruta de transmisión es desconocida en menos del 10% de todos los nuevos casos de hepatitis C.

Los datos sobre transmisión por vía sexual son conflictivos. De acuerdo con estudios realizados en clínicas de enfermedades de transmisión sexual, la transmisión por vía sexual del VHC parece ocurrir; sin embargo, incluso los contactos sexuales con múltiples parejas llevan aparejado un riesgo bajo. El riesgo parece aumentar en individuos coinfectados por el VIH u otra enfermedad de transmisión sexual. Aunque el VHC puede transmitirse entre parejas monógamas de larga duración, se considera que el riesgo de transmisión en este contexto es mínimo.

Existen algunas pruebas de la transmisión ocupacional y nosocomial de la infección por el VHC. La prevalencia de hepatitis C en trabajadores sanitarios es mayor que en la población general, aunque muchos trabajadores sanitarios infectados por el VHC pueden haber adquirido la infección por medio de otras fuentes. Sin embargo, los pinchazos accidentales con agujas contaminadas o la falta de aplicación de las medidas de precaución universales pueden ser factores contribuyentes. El riesgo de infección por el VHC tras un pinchazo accidental con una aguja contaminada es intermedio entre el de adquirir el VIH y la hepatitis B. La transmisión del VHC entre pacientes en centros de diálisis puede estar relacionada con una implementación insuficiente de medidas de control. Aunque la transmisión del VHC de trabajadores sanitarios a pacientes ha sido documentada, se considera que dicha transmisión es rara.

La transmisión perinatal de madre a hijo ha sido documentada, aunque se estima que el riesgo no es superior al 6%. El riesgo aumenta si la madre está coinfectada por el VIH. Aunque los datos disponibles son limitados, no hay evidencia de que la lactancia materna sirva para transmitir el VHC de madre a hijo.

¿Cuáles son las áreas de investigación futura más importantes?

Es necesario monitorizar continuamente la epidemiología de la hepatitis C aguda y crónica. Igualmente, es necesario hacer más estudios sobre los modos de transmisión específicos en grupos minoritarios, grupos de bajo nivel socioeconómico, individuos institucionalizados y usuarios de drogas por vía parenteral e intranasal, así como obtener más información sobre transmisión sexual, doméstica, ocupacional, nosocomial y perinatal.

Es necesario hacer estudios a gran escala de larga duración para definir mejor la historia natural de la hepatitis C, y especialmente para identificar factores asociados con la progresión de la enfermedad a cirrosis. Es necesario estudiar la historia natural de la hepatitis C en grupos especiales, como minorías, niños, personas mayores de 60 años, pacientes infectados por el VHC con valores de ALT normales, pacientes coinfectados por el VHC y el VIH, y usuarios de drogas por vía parenteral. Asimismo, es necesario obtener información sobre el papel de la ultrasonografía hepática y la medición de la concentración sérica de alfa-fetoproteína en la detección temprana del carcinoma hepatocelular en pacientes con hepatitis C crónica.

Es necesario hacer estudios sobre los mecanismos de recuperación o persistencia de la infección por el VHC, así como sobre su patogénesis y los mecanismos de lesión celular. ¿Es el daño celular el resultado de efectos citopáticos del virus o está inmunológicamente mediado? ¿Puede distinguirse entre el proceso fibrótico y la inflamación/necrosis del hígado? Tales estudios se verían enormemente facilitados por el desarrollo de modelos animales y celulares. Los mecanismos de desarrollo del carcinoma hepatocelular en pacientes con hepatitis C deben ser elucidados.

Dado el gran número de personas que están infectadas por el VHC, es urgente encontrar un tratamiento antiviral efectivo capaz de inhibir la replicación viral y detener o retrasar la progresión de la enfermedad hepática. Uno de los mayores impedimentos del descubrimiento de un medicamento efectivo es la ausencia de un sistema de cultivo celular fácilmente accesible que sea completamente permisivo con respecto a la replicación del virus. Por tanto, el desarrollo de tales sistemas debe considerarse prioritario. Una mejor comprensión de la virología molecular

del VHC es crítica para el desarrollo de fármacos antivirales. Estos estudios deben incluir el desarrollo de clones moleculares infecciosos, los cuales permitirían analizar las relaciones estructura-función de proteínas no estructurales del VHC que participan en su ciclo replicativo.

Está claro que la ingestión de alcohol empeora el curso de la hepatitis C, pero las razones de esta interacción son desconocidas. También son necesarios los estudios sobre la interacción entre el VHC y la obesidad, la diabetes mellitus, el hierro y los medicamentos.

Quedan cuestiones por resolver sobre las pruebas diagnósticas de la hepatitis C. ¿Cuál es la prevalencia de enfermedad hepática significativa en individuos IBR+, VHC ARN-? ¿Cuál es la frecuencia de viremia intermitente en pacientes no tratados? ¿Cuáles son los criterios para iniciar o suspender el tratamiento? ¿Cómo se puede mejorar la confiabilidad de las pruebas de VHC ARN? ¿Cómo se puede mejorar el rango dinámico y la variabilidad intra-ensayo de la prueba de VHC ARN?

Futuros ensayos clínicos deben expandir el rango de resultados estudiados e incluir la calidad de vida desde el punto de vista del paciente, así como los costos del tratamiento y la supervivencia. Además, los ensayos clínicos deben incluir grupos minoritarios, pacientes mayores de 60 años, pacientes menores de 18 años, pacientes coinfectados por el VIH y pacientes con trasplante hepático. Necesitamos identificar agentes terapéuticos que sean efectivos y no tóxicos. Los ensayos clínicos también son necesarios para identificar regímenes terapéuticos óptimos para los pacientes que no responden al tratamiento con interferón o recaen después de su terminación. Se necesitan estudios para identificar y comprobar prospectivamente los factores que predicen la respuesta favorable al tratamiento. Además, son necesarios estudios sobre posibles interacciones entre medicamentos, especialmente entre los medicamentos antirretrovirales utilizados para tratar la infección por el VIH y los utilizados para tratar la hepatitis C.

Aunque la educación continuada de los grupos de riesgo y el cribaje de sangre, órganos, tejidos y semen siguen teniendo una importancia vital, la clave de la prevención es el desarrollo de una vacuna segura y efectiva contra la hepatitis C. Esto requerirá una mejor comprensión de los

determinantes moleculares de la inmunidad humoral y celular ante el VHC, la naturaleza de la diversidad genética de las quasiespecies de VHC y los mecanismos por los cuales el VHC elude regularmente las defensas inmunológicas del huésped y establece una infección persistente.

Deben desarrollarse estrategias para educar a los grupos de riesgo sobre la transmisión de la hepatitis C, así como proporcionar acceso a su diagnóstico y tratamiento. Asimismo, sería útil evaluar el papel del uso intranasal de cocaína en la transmisión del VHC.

Conclusiones y recomendaciones

Los individuos con historia de transfusiones de sangre o productos hemáticos antes de 1990, en hemodiálisis crónica, con historia de uso de drogas por vía parenteral o múltiples parejas sexuales, los cónyuges de pacientes con hepatitis C o, en general, los individuos que tienen un estrecho contacto doméstico con personas infectadas por el VHC, y los individuos que comparten instrumentos para uso intranasal de cocaína con personas infectadas deben ser sometidos a pruebas diagnósticas de hepatitis C.

La hepatitis C es una infección común con un curso variable que puede conducir a hepatitis crónica, cirrosis, insuficiencia hepática y carcinoma hepatocelular. El curso de la enfermedad puede verse agravado por varios factores, especialmente por el consumo de alcohol. Los individuos adictos al alcohol u otras drogas deben ser ayudados a obtener tratamiento para su adicción para que así puedan ser candidatos a recibir tratamiento para la hepatitis C.

La detección de anticuerpos anti-VHC mediante EIE debe ser la prueba inicial para el diagnóstico de la hepatitis C. En poblaciones de bajo riesgo, los individuos que dan positivo en el EIE deben ser estudiados adicionalmente con IBR y/o RCP-TI cualitativa. En pacientes con signos clínicos de enfermedad hepática, la RCP-TI puede usarse con fines confirmatorios.

Dada la variabilidad intra-ensayo de la RCP cualitativa y cuantitativa para VHC, los resultados de tales ensayos deben ser interpretados con cautela. Se recomienda que los laboratorios clínicos que realizan estos ensayos evalúen rigurosamente la aptitud técnica de los mismos. El ensayo de amplificación de señal con DNA ramificado para determinar el nivel de viremia ha sido estandarizado, pero puede no detectar títulos bajos de VHC RNA. Hasta la fecha, no se ha demostrado la utilidad de la medición iterativa de los niveles de VHC ARN (carga viral) en el manejo de pacientes con hepatitis C.

La biopsia hepática está indicada cuando los hallazgos histológicos pueden ayudar en la toma de decisiones sobre el manejo del paciente. En pacientes que inicialmente no son tratados con terapia antiviral, la biopsia hepática puede ser útil para evaluar el progreso de la enfermedad.

La genotipificación del VHC y las pruebas para determinar los niveles de VHC ARN (carga viral) pueden proporcionar información pronóstica útil, especialmente con respecto a la respuesta al tratamiento, pero actualmente deben ser considerados como instrumentos investigacionales.

El tratamiento actualmente disponible para la hepatitis C crónica está indicado en pacientes con niveles séricos de ALT persistentemente elevados (durante más de 6 meses), presencia de VHC ARN en el suero y biopsia hepática con fibrosis portal o en bandas y, por lo menos, grados moderados de inflamación y necrosis. Los pacientes con enfermedad histológica más leve, cirrosis compensada, menores de 18 años o mayores de 60 deben ser tratados de forma individualizada o en el contexto de un ensayo clínico. Los pacientes con cirrosis descompensada no deben ser tratados con interferón; en estos pacientes debe considerarse la realización de un trasplante de hígado. Los pacientes con niveles de ALT persistentemente normales y mínimas alteraciones histológicas no deben ser tratados fuera del marco de un ensayo clínico. Las contraindicaciones del tratamiento con interferón que deben tenerse en consideración son: historia de depresión mayor, citopenia, uso activo de alcohol o drogas ilícitas, hipertiroidismo, trasplante renal o enfermedad autoinmune. Las decisiones sobre tratamiento no deben ser influenciadas por el modo de adquisición de la infección, grupo de riesgo, coinfección por el VIH, nivel de VHC ARN o genotipo del VHC.

Dado que los regímenes de interferón de 12 meses de duración son más efectivos en la producción de respuestas favorables sostenidas, el tratamiento inicial con interferón alfa (o su equivalente) debe consistir en 3 millones de unidades tres veces a la semana por vía subcutánea durante 12 meses.

Los pacientes que no van a responder al tratamiento pueden ser identificados tempranamente mediante la evaluación de los niveles de ALT y la determinación de la presencia en el suero de VHC ARN a los 3 meses de tratamiento. Si el nivel de ALT sigue alterado y el ARN viral sigue siendo detectable, el tratamiento con interferón debe interrumpirse, ya que es improbable que su prolongación produzca una respuesta favorable. Los pacientes que no han respondido no deben volver a ser tratados con el mismo régimen; en estos pacientes debe considerarse la utilización de terapia combinada o su inclusión en protocolos de investigación que utilicen otros esquemas de dosificación o agentes terapéuticos.

Los pacientes que al término de un tratamiento de 6 meses presentan una respuesta positiva y posteriormente recaen deben volver a ser tratados con un régimen de interferón alfa de 12 meses de duración o bien debe considerarse su tratamiento con terapia combinada con interferón y ribavirina u otros regímenes, preferiblemente en el marco de un ensayo clínico.

Se recomienda la vacunación contra las hepatitis A y B de todos los pacientes infectados por el VHC.

Debe alentarse la formación de grupos de apoyo de pacientes, especialmente en el caso de los que están en tratamiento, los que no responden al mismo y los que se están recuperando de una adicción.

Las siguientes recomendaciones tienen por objeto evitar la transmisión de la hepatitis C:

1. En las instituciones de cuidados sanitarios (hospitales, clínicas, consultorios privados, etc.), el cumplimiento con las medidas de precaución universales (estándar) es esencial a fin de proteger tanto al personal médico como a los pacientes.
2. Los individuos VHC+ deben abstenerse de donar sangre, órganos, tejidos o semen. En algunas situaciones puede considerarse la utilización de órganos o tejidos de individuos VHC+. Por ejemplo, en situaciones de emergencia puede considerarse el trasplante de un órgano procedente de un donante cuyo status con respecto al VHC es positivo o desconocido en un individuo VHC- después de haber informado a éste exhaustivamente y haber obtenido su consentimiento informado. Deben desarrollarse estrategias para identificar posibles donantes de sangre con cualquier antecedente de uso de drogas por vía parenteral. Tales individuos deben ser informados de que no deben donar sangre.
3. En personas con múltiples parejas sexuales, debe fomentarse enérgicamente la adopción de prácticas sexuales más seguras, incluyendo la utilización de condones de látex. En el marco de relaciones monógamas de larga duración, la transmisión del VHC es rara. Aunque los individuos VHC+ y sus parejas deben ser informados sobre el potencial de transmisión, no existen datos suficientes para recomendar cambios en las prácticas sexuales actuales de personas con pareja estable. Se recomienda la realización de las pruebas de detección de anticuerpos anti-VHC a parejas sexuales de pacientes infectados.
4. En hogares donde uno de sus miembros es VHC+, se recomienda no compartir con éste maquinillas de afeitar y cepillos de dientes. Se recomienda que la persona infectada se cubra las heridas abiertas. Las agujas de inyección utilizadas por la persona infectada deben ser cuidadosamente desechadas utilizando técnicas de precaución universales. No es preciso que la persona infectada evite el contacto estrecho con otros miembros de la familia o no comparta con éstos comidas o utensilios. No hay evidencia suficiente para justificar la exclusión de niños o adultos VHC+ de la participación en actividades sociales, educativas o laborales.

5. El embarazo no está contraindicado en mujeres VHC+. La transmisión perinatal de madre a hijo ocurre en menos de un 6% de los casos. No hay evidencia de que la lactancia materna sirva para transmitir el VHC de madre a hijo; por tanto, se considera segura. Los niños nacidos de madres VHC+ deben ser sometidos a la prueba de detección de anticuerpos anti-VHC al cumplir un año de edad.
6. El intercambio de agujas y otros programas para aumentar la seguridad del uso de drogas por vía parenteral podrían ser beneficiosos para reducir las enfermedades de transmisión parenteral. La expansión de tales programas debe ser considerada en un esfuerzo por reducir la tasa de transmisión de la hepatitis C.
7. Es importante proporcionar información clara y basada en evidencia científica tanto a los pacientes como a los médicos sobre la historia natural, los medios de prevención, el manejo y el tratamiento de la hepatitis C.

Grupo de Desarrollo de Consenso

Oradores

Comité Planificador

Patrocinadores de la Conferencia

Copatrocinadores de la Conferencia

Bibliografía

Las siguientes referencias bibliográficas fueron proporcionadas por los oradores anteriormente enumerados y no fueron revisadas ni aprobadas por el Grupo de Desarrollo de Consenso.

Manejo de la Hepatitis C

Una Actividad de Educación Médica Continuada Patrocinada por los Institutos Nacionales de la Salud

OBJETIVO

El objetivo de esta Declaración de Consenso del NIH es informar a la comunidad biomédica de los resultados de la Conferencia de Desarrollo de Consenso del NIH sobre el Manejo de la Hepatitis C. La declaración proporciona información actualizada sobre la historia natural, diagnóstico, tratamiento, manejo y prevención de la hepatitis C, y presenta las conclusiones y recomendaciones del Grupo de Consenso sobre estos temas. Además, la declaración identifica áreas de estudio que merecen más investigación. Tras completar esta actividad educativa, el lector debe haber adquirido un conocimiento clínico-práctico actualizado sobre este tema.

ACREDITACIÓN

El NIH/FAES está acreditado por el Consejo de Acreditación de Educación Médica Continuada para patrocinar actividades de educación médica continuada (EMC) para médicos.

El NIH/FAES designa esta actividad de EMC para la concesión de 1 crédito de una hora de EMC Categoría I de acuerdo con lo establecido en el *Physician's Recognition Award* de la Asociación Médica Americana. Cada médico puede reclamar únicamente las horas de crédito que realmente ha dedicado a la actividad educativa.

CADUCIDAD

Este formulario debe ser completado y enviado por correo no más tarde del 31 de octubre de 1998 para poder recibir crédito de EMC por esta actividad educativa. La fecha de caducidad de este test puede extenderse más allá del 31 de octubre de 1998. A partir del 1 de noviembre de 1998, para información sobre extensión de la fecha de caducidad de esta actividad de EMC consulte la dirección en Internet del Programa de Desarrollo de Consenso del NIH (<http://consensus.nih.gov>) o llame a la Oficina de Aplicaciones Médicas de la Investigación del NIH al (301)496-1144.

INSTRUCCIONES

La declaración de consenso contiene las respuestas correctas a las siguientes 15 preguntas. Seleccione su(s) respuesta(s) a cada pregunta y escriba la(s) correspondiente(s) letra(s) en el espacio proporcionado al efecto. Una vez que haya completado el test, envíelo por correo no más tarde de la fecha de caducidad que aparece al final del mismo. Recibirá notificación de los resultados de su test en un plazo de 2 a 3 semanas. Si ha resuelto el test exitosamente (11 o más respuestas correctas), recibirá un certificado de 1 crédito de una hora de EMC junto con los resultados de su test. Se aceptan fotocopias de este formulario. La participación en esta actividad de EMC es gratuita.

Institutos Nacionales de la Salud

Educación Médica Continuada

1. **Actualmente, la hepatitis C aguda:** *(Indique todas las respuestas correctas.)*

- a. se transmite sobre todo por transfusiones de sangre o productos hemáticos
- b. es responsable de al menos el 50% de los casos de hepatitis aguda en Estados Unidos
- c. habitualmente es sintomática
- d. ninguna de las anteriores

RESPUESTA(S): _____

2. **Los factores de riesgo de hepatitis C incluyen:** *(Indique todas las respuestas correctas.)*

- a. uso de drogas por vía parenteral
- b. promiscuidad sexual
- c. uso de cocaína por vía intranasal
- d. ninguna de las anteriores

RESPUESTA(S): _____

3. **En el curso de la infección aguda por el virus de la hepatitis C (VHC), la primera anomalía que aparece es:**

- a. anti-HVC en el suero
- b. VHC ARN en el suero
- c. síntomas de hepatitis como fatiga y náusea
- d. elevación de los niveles séricos de alanina aminotransferasa (ALT)

RESPUESTA(S): _____

4. **La hepatitis C crónica:** *(Indique todas las respuestas correctas.)*

- a. habitualmente es asintomática
- b. conduce a cirrosis en la mayoría de casos
- c. es una contraindicación de trasplante hepático
- d. ninguna de las anteriores

RESPUESTA(S): _____

5. **Las manifestaciones extrahepáticas de la hepatitis C incluyen:** *(Indique todas las respuestas correctas.)*

- a. crioglobulinemia
- b. glomerulonefritis
- c. artritis seronegativa
- d. ninguna de las anteriores

RESPUESTA(S): _____

6. **La mejor prueba para el cribaje de la hepatitis C es:**

- a. RCP-TI cualitativa
- b. pruebas cuantitativas para VHC ARN (carga viral)
- c. anti-VHC mediante enzimoimmunoensayo (EIE)
- d. anti-VHC mediante inmunoblot recombinante (IBR)
- e. inmunotinción de antígeno de VHC en el hígado

RESPUESTA(S): _____

7. **La biopsia hepática es útil en pacientes con hepatitis C crónica:** *(Indique todas las respuestas correctas.)*

- a. para establecer el diagnóstico de hepatitis C
- b. para evaluar la actividad de la enfermedad
- c. para evaluar la presencia de cirrosis
- d. para evaluar la necesidad de tratamiento
- e. para probar la efectividad del tratamiento con interferón

RESPUESTA(S): _____

8. **Después de donar sangre, una mujer de 28 años es informada de que ha dado positivo en la prueba de anticuerpos anti-VHC. No tiene síntomas ni historia previa de hepatitis o factores de riesgo conocidos. ¿Cuáles de las siguientes pruebas de laboratorio están indicadas en la evaluación inicial de un paciente con hepatitis C?** *(Indique todas las respuestas correctas.)*

- a. anti-VHC mediante inmunoblot recombinante (IBR)
- b. RCP-TI cualitativa
- c. pruebas cuantitativas para VHC ARN (carga viral)
- d. genotipo del VHC ARN
- e. determinación de los niveles de aminotransferasas (ALT)

RESPUESTA(S): _____

9. Todos los siguientes pacientes tienen hepatitis C crónica con anti-VHC y VHC ARN séricos positivos y una biopsia hepática con signos de hepatitis crónica. Se han determinado en todos ellos los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) sérica, siendo el valor normal <40U/L. ¿Cuáles de los siguientes individuos serían candidatos a tratamiento con interferón alfa? (Indique todas las respuestas correctas.)

- a. paciente de 60 años con un trasplante renal y niveles de ALT anormales (105 U/L)
- b. mujer de 35 años con niveles de ALT normales (24 U/L)
- c. hombre de 50 años con niveles de ALT anormales (150 U/L) y VHC genotipo 1b
- d. mujer de 40 años con crioglobulinemia y niveles de ALT mínimamente alterados (52 U/L)
- e. consumidor de drogas por vía parenteral de 25 años de edad que ha estado en rehabilitación durante un mes y tiene niveles de ALT alterados (225 U/L)

RESPUESTA(S): _____

10. La terapia actualmente recomendada para la hepatitis C crónica es el interferón alfa. La duración recomendada de la terapia es:

- a. 6 meses
- b. 12 meses
- c. 18 meses

RESPUESTA(S): _____

11. La dosis de interferón alfa recomendada para el tratamiento de la hepatitis C crónica es:

- a. 3 millones de unidades diarias
- b. 5 millones de unidades diarias
- c. 3 millones de unidades tres veces a la semana
- d. 5 millones de unidades tres veces a la semana
- e. 10 millones de unidades tres veces a la semana

RESPUESTA(S): _____

12. Un hombre de 48 años con hepatitis C crónica (anti-VHC y VHC ARN séricos positivos, grados moderados de fibrosis e inflamación en la biopsia hepática y niveles séricos de ALT de 100-200 U/L) es puesto en tratamiento con interferón alfa. A los tres meses de tratamiento, su nivel sérico de ALT es de 72 U/L (normal <41 U/L) y sigue siendo positivo para VHC ARN sérico. ¿Cuál es su recomendación?

- a. aumentar la dosis y continuar el tratamiento durante 3 meses más
- b. aumentar la dosis y continuar el tratamiento durante 9 meses más
- c. continuar con el régimen actual y volver a valorar en 3 meses
- d. hacer una biopsia hepática y si se observa mejoría, continuar el tratamiento
- e. Interrumpir el tratamiento

RESPUESTA(S): _____

13. Las pruebas de laboratorio que son útiles para monitorizar a los pacientes con hepatitis C durante el tratamiento con interferón alfa incluyen: (Indique todas las respuestas correctas.)

- a. medición de los niveles de aminotransferasas séricas
- b. pruebas de función tiroidea
- c. medición de los niveles séricos de VHC ARN (carga viral)
- d. Determinación de la presencia en el suero de VHC ARN
- e. VHC genotipo

RESPUESTA(S): _____

14. El método apropiado para documentar una respuesta de larga duración al tratamiento de la hepatitis C crónica con interferón alfa es:

- a. biopsia hepática al final del tratamiento
- b. medición del nivel de aminotransferasas y determinación de la presencia de VHC ARN en el suero al final del tratamiento
- c. biopsia hepática 6-12 meses después del final del tratamiento
- d. medición del nivel de aminotransferasas y determinación de la presencia de VHC ARN en el suero 6-12 meses después del final del tratamiento
- e. medición del nivel de aminotransferasas y determinación de los niveles séricos de VHC ARN (carga viral) 6-12 meses después del final del tratamiento

RESPUESTA(S): _____

15. Las recomendaciones para pacientes con hepatitis C crónica incluyen: (Indique todas las respuestas correctas.)

- a. limitar el consumo de bebidas alcohólicas a menos de un trago diario
- b. someter a la(s) pareja(s) sexual(es) a una prueba de detección de anti-VHC
- c. no servir o preparar comida para otros
- d. vacunarse contra la hepatitis A
- e. vacunarse contra la hepatitis B

RESPUESTA(S): _____

Las siguientes dos preguntas son opcionales y su respuesta no tendrá ningún efecto sobre los resultados de su test.

¿Cree que el objetivo de esta actividad de EMC estaba claramente expresado?

- a. nada claro
- b. muy poco claro
- c. más o menos claro
- d. bastante claro
- e. completamente claro

RESPUESTA(S): _____

¿Cree que los planificadores de esta actividad han proporcionado la información necesaria para satisfacer las metas y objetivos enunciados?

- a. absolutamente no
- b. muy poco
- c. más o menos
- d. bastante
- e. completamente

RESPUESTA(S): _____

NOMBRE (por favor, escriba a máquina o con letra de imprenta clara)

TÍTULO

DIRECCIÓN

CIUDAD

ESTADO

CÓDIGO POSTAL

TELÉFONO

FAX

Por favor, envíe por correo a la siguiente dirección:

*CME Program
Office of Medical Applications of Research
National Institutes of Health
Federal Building, Room 618
7550 Wisconsin Avenue MSC9120
Bethesda, MD 20892-9120*