



Artículo disponible en:  
[www.sietediasmedicos.com](http://www.sietediasmedicos.com)

Solicitada acreditación

## TEMA 2 HEPATITIS C

# Diagnóstico de infección por el virus de la hepatitis C e indicaciones de tratamiento

Joaquín Cabezas, Javier Crespo

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario «Marqués de Valdecilla». Santander

### Objetivos de aprendizaje

- ▶ ¿En quién se ha de sospechar una hepatitis C?
- ▶ ¿Cómo se valora un paciente con hepatitis C?
- ▶ ¿Cuándo está indicado el tratamiento para la hepatitis C?

## HEPATITIS C

**Rosa Morillas**

Servicio de Aparato Digestivo.  
Hospital Universitari Germans  
Trias i Pujol. Badalona (Barcelona)

Epidemiología e historia natural  
de la hepatitis C

Diagnóstico de infección por el  
virus de la hepatitis C e  
indicaciones de tratamiento

Tratamiento actual de la hepatitis C

Efectos adversos del tratamiento de  
la hepatitis C crónica: qué hay que  
saber y manejo de la enfermedad

### Introducción

La hepatitis C crónica (HCC) es la principal causa de hepatopatía crónica. Se estima que existen unos 180 millones de personas infectadas en el mundo (9 millones en Europa). La prevalencia es del orden del 2,5% en la población mundial; en España se sitúa entre el 1 y el 2,6%.

La distribución por edad es indicativa del mecanismo de transmisión. Se describen dos picos por grupos de edad: entre 35 y 45 años, la infección es atribuible al consumo de drogas por vía parenteral, y en las personas mayores de 65 años es atribuible a la recepción de transfusiones antes de 1990, o al uso clínico de jeringuillas no esterilizadas antes de 1975, que fue cuando se introdujo en España el material de un solo uso.

El virus de la hepatitis C (VHC) contiene un genoma de ácido ribonucleico (ARN), miembro de la familia *Flaviviridae*. Se han descrito 6 genotipos y más de 30 subtipos. En la población española predomina el genotipo 1, especialmente el 1b, que representa el 70% de los casos.

### Historia natural y curso clínico (figura 1)

Tras la exposición al VHC hay un periodo de incubación de entre 2 y 24 se-

manas. Posteriormente, un 10-20% de los casos presentan ictericia, y alrededor del 25% de los pacientes pueden desarrollar una fase prodrómica con síntomas similares a los de la gripe de intensidad leve-moderada. El ARN del virus se puede detectar a las 2-3 semanas de la exposición, y la seroconversión anti-VHC se produce entre 15 días y 3 meses después de la infección. La evolución en forma de insuficiencia hepática aguda grave es excepcional.

Tras la infección aguda, ésta se resuelve en el 10-40% de los casos, y en el resto se cronifica. La evolución a cronicidad se ha relacionado con el sexo masculino, la edad avanzada, la inoculación transfusional, la inmunosupresión (particularmente la coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]) y la raza (caucásica).

La hepatitis crónica se caracteriza por una inflamación que inicialmente comienza en el espacio porta, crea puentes de fibrosis entre dichos espacios y acaba formando nódulos, es decir, cirrosis. La velocidad de progresión de la fibrosis es muy variable. Ciertos factores favorecen la progresión a cirrosis, como el consumo crónico de alcohol, la esteatosis no asociada al alcohol, la diabetes mellitus, la adquisición de la infección en la

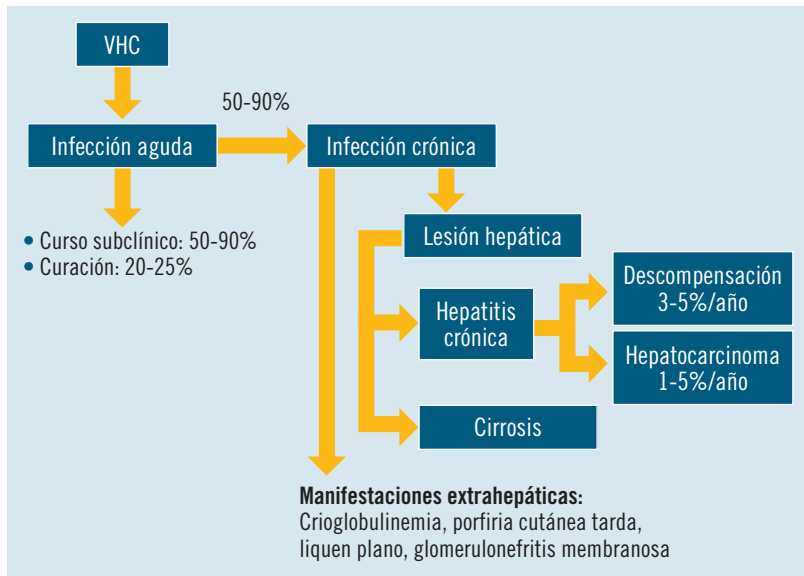


Figura 1. Historia natural

edad adulta y la coinfección por el VIH y/o virus de la hepatitis B (VHB).

El VHC no sólo provoca lesión hepática, sino que también es capaz de inducir múltiples manifestaciones extrahepáticas, entre las que destacan la crioglobulinemia mixta, el liquen plano, la porfiria cutánea tarda no hereditaria y algunos casos de glomerulonefritis. Asimismo, hay una asociación entre el linfoma no hodgkiniano y el VHC.

El pronóstico de la infección por el VHC depende de la progresión a cirrosis y del grado de función hepática. Los pacien-

tes cirróticos que mantienen la función hepática, clase A de Child (ver clasificación de Child-Pugh, tabla 1), sin complicaciones de la cirrosis (hemorragia por varices, ascitis, encefalopatía hepática), tienen una supervivencia del 90% a los 5 años y del 80% a los 10 años. Por el contrario, los pacientes que han desarrollado complicaciones de la cirrosis tienen una supervivencia del 50 y el 25%, a los 5 y 10 años, respectivamente. El riesgo de descompensación de la cirrosis es del 3-5% anual. Los pacientes con infección por el VHC y cirrosis tienen una incidencia anual de desarrollo de carcinoma hepatocelular del 1-5%.

## Diagnóstico

La enfermedad es habitualmente asintomática; en la mayoría de las ocasiones el diagnóstico se produce de forma incidental, al detectarse una alteración de las pruebas de función hepática como consecuencia de un análisis sistemático efectuado por otro motivo. Cuando existen factores de riesgo (tabla 2), se debe investigar la infección por el VHC de forma sistemática. La exploración física es habitualmente negativa. Sólo si la enfermedad está en fase avanzada se pueden identificar estigmas cutáneos sugestivos de hepatopatía crónica. Cuando la enfermedad se encuentra en fase cirrótica pueden aparecer datos sugestivos de hipertensión portal: esplenomegalia, semiología ascítica, circulación colateral en la pared abdominal, etc.

El abordaje inicial del paciente con sospecha de hepatitis C ha de incluir las siguientes determinaciones analíticas: perfil bioquímico completo, hemograma, velocidad de sedimentación globular (VSG), coagulación (actividad de protrombina e índice normalizado internacional), perfil de hierro (índice de saturación, ferritina) y detección de anticuerpos frente al VHC. Asimismo, todos los estudios de alteración de pruebas de función hepática deben incluir una prueba de imagen (la más práctica y accesible es la ecografía).

Tabla 1. Clasificación de Child-Pugh			
Parámetro	Puntos		
	1	2	3
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
Bilirrubina (mg/dL)	≤2	2-3	>3
Albúmina (g/dL)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
INR	<1,8	1,8-2,3	>2,3
Encefalopatía	No	Grado I-II	Grado III-IV
Grado	Total	Supervivencia al año (%)	Supervivencia a los 2 años (%)
A	5-6	100	85
B	7-9	80	60
C	10-15	45	35

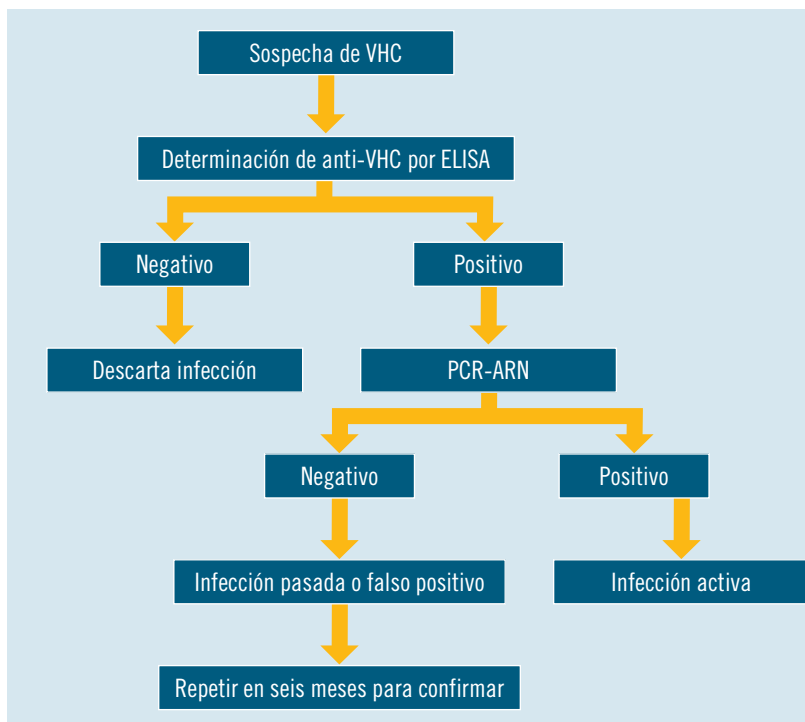
INR: índice normalizado internacional.

**Tabla 2. Factores de riesgo para la hepatitis C**

**Grupos de riesgo o con sospecha de VHC**

- Hipertransaminasemia no filiada
- Usuarios de drogas por vía parenteral
- Portadores del VIH
- Pacientes con antecedente de transfusión de hemoderivados antes de 1992
- Hemofílicos que recibieron hemoderivados antes de 1987
- Hijos de madres con infección por el VHC
- Exposición ocupacional
- Personas con antecedente de manipulaciones invasivas con material, sin un adecuado control de las infecciones (portadores de tatuajes, piercings...)
- Personas con múltiples parejas
- Contactos de personas infectadas por el VHC

VHC: virus de la hepatitis C;  
VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.



**Figura 2.** Algoritmo diagnóstico del VHC

La detección de anticuerpos frente al VHC (Ac-VHC) se realiza por técnicas de enzimoimmunoanálisis (ELISA de tercera generación), que poseen una elevada sensibilidad y especificidad. La presencia de Ac-VHC en el suero indica que ha existido una exposición al virus, pero no permite diferenciar entre infección actual o resuelta. El Ac-VHC persiste toda la vida en los pacientes con infecciones curadas espontáneamente, aunque sus títulos van disminuyendo con el tiempo y pueden acabar por desaparecer. En los enfermos con HCC, el Ac-VHC persiste en suero de forma indefinida.

Una vez constatada la existencia de anticuerpos, la confirmación de la infección se realiza mediante pruebas genéticas de amplificación, como la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) (algoritmo de figura 2). En los pacientes en que se haya confirmado la infección y sean subsidiarios de tratamiento se ha de completar la valoración de la situación virológica mediante la cuantificación de la carga viral y el genotipo.

El siguiente paso es valorar la lesión hepática. El grado de fibrosis hepática nos permitirá tomar decisiones para iniciar el tratamiento y determinar el pronóstico. Actualmente, el método de elección inicial para la evaluación de la fibrosis es la elastografía, y se reserva la biopsia hepática para los casos en que la elastografía no sea informativa o existan dudas diagnósticas.

La elastografía es una técnica de reciente aparición, que se basa en la medición de la elasticidad del tejido hepático mediante ultrasonidos. Es capaz de medir la velocidad de propagación de una onda mecánica dentro del parénquima hepático. Esta onda se desplaza a una velocidad que depende de la rigidez del tejido: a mayor velocidad, mayor rigidez y mayor fibrosis. Su valor numérico se describe en kilopascales (kPa). A diferencia de la biopsia, es una prueba inocua, reproducible, fiable, repetible y barata. El valor para descartar la enfermedad hepática se sitúa alrededor de los 5,5 kPa. Los valores que se emplean según los metaanálisis y estudios más

recientes son 7,6 y 12,5 kPa para identificar una fibrosis significativa y una cirrosis, respectivamente.

Por otro lado, se han desarrollado múltiples marcadores serológicos de fibrosis, que generalmente se agrupan en índices. Éstos se basan en la determinación de varios parámetros, cuyos valores se relacionan con el proceso de fibrogénesis, que, introducidos en complejas fórmulas matemáticas, proporcionan un valor numérico que estima indirectamente el grado de fibrosis, lo que permite diferenciar de forma aceptable los casos con una fibrosis significativa de aquellos con ausencia o presencia de una mínima fibrosis (tabla 3).

### Tratamiento

La hepatitis C se puede curar. La curación de la enfermedad se define por una negatividad del ARN del VHC que se mantiene de forma indefinida después del tratamiento (respuesta viral sostenida [RVS]), aunque persistan los Ac-VHC. La eliminación del virus evita el desarrollo de complicaciones

**Tabla 3. Resumen de los índices de fibrosis: marcadores no invasivos serológicos**

Índice	Marcadores serológicos
Fibrotest	GGT, haptoglobina, bilirrubina, apolipoproteína A, alfa-2-macroglobulina
Forns	Edad, GGT, colesterol, plaquetas
APRI	AST, plaquetas
FIB-4	Edad, ALT, AST, plaquetas
Hepascore	Edad, sexo, alfa-2-macroglobulina, ácido hialurónico, bilirrubina, GGT
Fibrometer	Plaquetas, tiempo de protrombina, macroglobulina, AST, ácido hialurónico, edad, urea
ELF	PIIINP, ácido hialurónico, TIMP-1, edad

ALT: alanino-aminotransferasa; AST: aspartato-aminotransferasa; GGT: gammaglutamil-transpeptidasa; PIIINP: propéptido N-terminal del colágeno tipo III; TIMP-1: inhibidor tisular de la metaloproteinasas-1.

derivadas de la enfermedad hepática por el VHC.

Como parte de una atención integral al paciente con hepatitis C, antes de abordar el tratamiento específico, se resumen a continuación una serie de medidas generales. Su conocimiento por parte del especialista en atención primaria permitirá incidir de forma favorable en el abordaje de los sujetos con hepatopatía crónica relacionada con el VHC, a la hora de desarrollar las actividades cotidianas de la vida diaria.

### Medidas generales

#### Dieta

No es preciso ningún ajuste dietético. Hay que considerar ciertas modificaciones en los estadios avanzados de la enfermedad, cuando se desarrollen complicaciones derivadas de la hipertensión portal, en cuyo caso se debe restringir el consumo de sal. En caso de déficits nutricionales, éstos se deben corregir; de lo contrario, no son necesarios suplementos.

#### Alcohol

Dado el elevado consumo en nuestro medio y la dificultad para cuantificar la ingesta real, la recomendación es evitar toda ingesta enólica.

#### Actividad física y laboral

Ambas pueden ser normales, salvo en casos de astenia intensa u otros efec-

tos derivados de la propia enfermedad o del tratamiento (anemia), en cuyo caso se pueden ver limitadas y, ocasionalmente, precisar cortos periodos de baja laboral.

#### Medicaciones concomitantes

Los pacientes con HCC pueden recibir cualquier tipo de medicación. Sin embargo, los anticonceptivos orales están contraindicados, se deben evitar los antiinflamatorios no esteroideos y, si es preciso, pueden emplearse los inhibidores de la COX-2; se pueden utilizar antibióticos; se debe tener precaución con los fármacos nefrotóxicos en los pacientes con una hepatopatía avanzada.

Es especialmente importante conocer con precisión todos los fármacos que emplea un paciente con hepatitis C, ya que las nuevas terapias que implican el uso de inhibidores de la proteasa tienen importantes interacciones con numerosos fármacos, algunos de uso cotidiano (ciertas estatinas [atorvastatina, simvastatina], benzodiacepinas [midazolam] y antidiabéticos orales, entre otros). La realización de una minuciosa historia clínica ha de incluir también los productos de herboristería («naturales») que consume más de la mitad de estos pacientes.

#### Medidas preventivas

- El principal mecanismo de transmisión es parenteral. También se han documentado casos de transmisión

sexual y vertical, de los cuales se ha de informar.

- Los pacientes no deben compartir útiles de aseo personal.
- La transmisión vertical es infrecuente. Se ha de informar de esta posibilidad. Es recomendable el uso de métodos anticonceptivos de barrera.
- Ante cualquier procedimiento invasivo (extracción dental...), el paciente ha de informar de la presencia de infección por el VHC, y es recomendable, antes de su realización, disponer de un estudio de coagulación y un recuento plaquetario.

#### Fertilidad y embarazo

Algunos pacientes con hepatopatía crónica pueden presentar una pequeña disminución de la fertilidad, cuya tasa no difiere de la población general.

El embarazo no está contraindicado, salvo en el caso de estar recibiendo tratamiento y durante los 6 meses siguientes a la suspensión, debido al elevado riesgo teratogénico de la ribavirina. No hay contraindicación absoluta para la lactancia, pero se debe tener precaución, por el riesgo de transmisión a través de heridas en los pezones.

#### Riesgo quirúrgico

Dependerá del grado de función hepática. En estadios iniciales de la enfermedad es similar al de la población general. Pero en caso de cirrosis, el riesgo se eleva y se ha de evaluar de forma individualizada por parte de un equipo multidisciplinario: hepatólogo, cirujano y anestesiista.

En la tabla 4 se resumen algunos puntos importantes para la información del paciente con hepatitis C.

#### Tratamiento específico

El tratamiento de los pacientes con hepatitis C lo debe llevar a cabo un especialista con experiencia.

#### Valoración preterapéutica

Antes de iniciar el tratamiento es preciso realizar un estudio sistemático para conocer la situación general del pa-

### Tabla 4. Información para el paciente con infección por el VHC

- No podrá donar sangre, semen, tejidos ni órganos para trasplante
- No compartir artículos de aseo personal que contengan sangre
- Cubrirse los cortes y lesiones abiertas
- La infección por el VHC no se trasmite por estornudo, tos, abrazo, alimentos o bebidas, ni por compartir cubiertos o vasos
- La infección por el VHC no implica la exclusión de la persona que la presenta de su entorno social ni laboral habitual, ni ningún otro
- Si es usuario de drogas intravenosas, tratar de abandonar el hábito y adherirse a programas de ayuda. No se deben compartir jamás las jeringuillas
- En caso de tratamiento activo, se recomiendan dos métodos anticonceptivos, ya que la ribavirina es teratogena, y mantenerlos hasta 6 meses después de finalizar el tratamiento
- El riesgo de transmisión madre a hijo en el embarazo y/o parto es bajo, alrededor del 5%. La transmisión por lactancia no se ha demostrado, pero no se aconseja en caso de grietas/heridas sangrantes en el pezón

VHC: virus de la hepatitis C.

ciente y descartar otras causas de enfermedad hepática crónica y posibles contraindicaciones.

Por ello, se han de seguir los siguientes pasos antes de prescribir el tratamiento antiviral: realización de una historia clínica detallada, con especial atención a la presencia de toxicomanía activa o previa al consumo de alcohol; una exploración física minuciosa, incluida la piel, por las posibles manifestaciones extrahepáticas; en los pacientes con hipertensión y/o diabéticos es recomendable realizar una valoración oftalmológica. Respecto a las pruebas complementarias, se debe disponer de hemograma, estudio de coagulación, perfil bioquímico completo, estudio del metabolismo del hierro, con índice de saturación y ferritina, proteinograma, anticuerpos circulantes (anticuerpos antinucleares,

antimúsculo liso, antimitocondriales), cribado de coinfecciones (VHB y VIH), hormonas tiroideas y un estudio de imagen mediante ecografía.

Desde el punto de vista virológico, la confirmación de la infección se hace mediante la determinación de la viremia. Se ha de cuantificar la carga viral y conocer el genotipo viral.

Finalmente, la valoración de la fibrosis hepática se realiza mediante la elastografía, como se ha explicado previamente.

#### Indicaciones

Todo paciente con HCC es candidato potencial a recibir tratamiento, incluso si presenta valores normales de transaminasas. Aunque la edad no se considera una contraindicación, en las personas mayores de 70 años la indicación es cuestionable. Dada la situación de crisis económica actual, un grupo de expertos ha consensuado con el Ministerio de Sanidad un conjunto de normas para tratar a los pacientes con una fibrosis avanzada y considerarse en los casos con fibrosis moderada. En ciertos grupos de pacientes (tabla 5) el tratamiento se debe individualizar.

#### Contraindicaciones del tratamiento antiviral

Existen pocas contraindicaciones absolutas para el tratamiento antiviral que, en cualquier caso, deben ser supervisadas por un experto: depresión, psicosis o epilepsia no controladas; enfermedad autoinmune no controlada; enfermedad hepática descompensada; embarazo o deseo de concepción; enfermedad crónica avanzada descompensada (insuficiencia cardíaca y enfermedad pulmonar obstructiva crónica).

#### Medicación

Hasta hace poco, como se describirá posteriormente, el tratamiento de la hepatitis C se basaba en la combinación de interferón pegilado alfa y ribavirina (doble terapia). El interferón se administra de forma subcutánea con perio-

### Tabla 5. Grupos especiales de pacientes en que el tratamiento debe ser individualizado

- Coinfección con el VIH
- Coinfección con el VHB
- Edad avanzada/esperanza de vida corta
- Cirrosis, estadio A de Child
- Paciente en lista de espera para trasplante hepático
- Paciente en hemodiálisis
- Paciente con hemoglobinopatía
- Paciente trasplantado con recidiva de la infección por el VHC
- Pacientes en edad pediátrica

VHC: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

dicidad semanal. Existen dos tipos de interferón pegilado, alfa-2a, con dosis fija, y alfa-2b, con dosis ajustada al peso. La ribavirina se administra por vía oral 2 veces al día, ajustada al peso.

El tratamiento de la infección por genotipo 1 se basa en triple terapia. La reciente aprobación y comercialización de los inhibidores de la proteasa, telaprevir y boceprevir, ha supuesto un cambio espectacular en el manejo de estos pacientes. La doble terapia consigue la curación del 40-54% de los pacientes; con la asociación de los nuevos fármacos se consigue un incremento notable de las posibilidades de curación, que se resume en la tabla 6.

Boceprevir y telaprevir son inhibidores de la serinproteasa 3/4A del virus (NS3/4A), necesaria para la replicación y el ensamblaje del virión. Estos nuevos fármacos se administran por vía oral, cada 8 horas. Su dosis es fija y no puede reducirse en ningún momento. Tras la suspensión no se puede reiniciar su administración. El telaprevir se administra durante las primeras 12 semanas. El boceprevir se añade a las 4 semanas de iniciar el tratamiento con interferón y ribavirina, y se mantendrá durante 24 o 32 semanas, según la respuesta o el tipo de paciente.

**Tabla 6. Eficacia de los nuevos tratamientos de la hepatitis C en pacientes con genotipo 1**

	Boceprevir	Telaprevir
Naïve (no ha recibido tratamiento previo)	63-66%	69-75%
No respondedores a tratamiento previo		
Respondedor nulo <sup>a</sup>		29-33%
Respondedor parcial <sup>b</sup>	40-52%	54-59%
Recidivante <sup>c</sup>	69-75%	83-88%

Los porcentajes expresan la respuesta viral sostenida.

<sup>a</sup>Paciente que en un tratamiento previo no logró bajar más de 2 logaritmos la carga viral respecto a la basal tras 12 semanas de tratamiento. <sup>b</sup>Tras 12 semanas de tratamiento la carga viral baja 2 logaritmos, pero es detectable a las 12 y 24 semanas de tratamiento. <sup>c</sup>Paciente que al finalizar el tratamiento no tiene carga viral, pero en el seguimiento posterior vuelve a reaparecer.

Para los genotipos 2 y 3, el tratamiento se basa en la doble terapia. Las posibilidades de curación son de más del 80%.

La duración del tratamiento la determina el perfil virológico (genotipo y carga viral), y puede ser de 6 o 12 meses. Sin embargo, en las últimas guías de tratamiento se ha introducido un nuevo concepto de tratamiento, la terapia guiada por respuesta. Se basa en que la probabilidad de la RVS es proporcional al tiempo en que se negativiza la carga viral. A modo de ejemplo: un paciente con genotipo 1, y una carga viral baja que logra negativizar la carga en la cuarta semana de tratamiento (lo que define una respuesta viral rápida [RVR]), podría completar el tratamiento en 6 meses.

El análisis exhaustivo de las pautas de tratamiento excede el objetivo de esta revisión (para las personas interesadas en su profundización, recomendamos consultar las guías que se refieren en la bibliografía).

Además del perfil virológico, se han implicado múltiples factores que predicen la respuesta al tratamiento, que se resumen en la tabla 7.

**Seguimiento durante el tratamiento**  
Durante todo el tratamiento el paciente debe ser evaluado con frecuencia para valorar la aparición de sintomatología y efectos secundarios, y reali-

**Tabla 7. Factores predictivos de respuesta en el tratamiento de la hepatitis C**

Factores determinantes de respuesta	
Virales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Genotipo diferente del 1</li> <li>• Carga viral baja</li> </ul>
Huésped	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Genotipo IL28: C/C</li> <li>• Ausencia de resistencia a la insulina/obesidad</li> <li>• Edad &lt;40 años</li> <li>• Fibrosis leve</li> <li>• Sexo femenino</li> <li>• Etnia caucásica</li> </ul>
Tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Buen cumplimiento terapéutico</li> <li>• Adecuado manejo de los efectos secundarios</li> <li>• Dosis de ribavirina &gt;80%</li> </ul>

zar controles analíticos. La siguiente propuesta puede servir de guía para el control periódico durante el tratamiento:

- Visita a los 15 días (semanal el primer mes si está con triple terapia), para realizar una exploración física completa (valoración cutánea si el paciente recibe triple terapia) y control analítico con perfil bioquímico y hemograma. En el caso de la triple terapia, los efectos secundarios aparecen con más frecuencia y pueden ser más intensos; es el caso de la anemia y la erupción cutánea.

- Posteriormente, pueden realizarse visitas cada 6-8 semanas, según las necesidades del paciente y los efectos secundarios que presente.
- A los 6 meses de tratamiento, además del control habitual, se debe evaluar la función tiroidea (TSH y T4 libre) y realizar un cribado de fenómenos de autoinmunidad (anticuerpos antinucleares).
- Durante el tratamiento se ha de registrar la carga viral, sobre todo su determinación al inicio del tratamiento, y en las semanas 4, 8, 12 y 24. Esto permitirá determinar el tipo de respuesta y la necesidad de continuar o no con el tratamiento, ya que el aclaramiento del virus es proporcional a las probabilidades de curación.

**Descripción del tipo de respuesta**

El objetivo del tratamiento es la eliminación permanente de la viremia. Cuando esto no sucede, nos podemos encontrar con dos tipos de pacientes: a) no respondedores, que mantienen la carga viral a pesar del tratamiento, y b) recidivantes, que logran eliminar el virus durante el tratamiento, pero reaparece cuando lo finalizan.

**Efectos secundarios**

El cumplimiento terapéutico y el correcto manejo de los efectos secundarios son factores importantes para asegurar la eficacia del tratamiento. El médico de atención primaria debe conocer los efectos adversos, ya que una identificación precoz permite un manejo más adecuado de los mismos.

Los efectos secundarios son frecuentes, y ocasionalmente graves. En el 25% de los casos es necesario el ajuste de la dosis, y en un 5-10% obliga a suspenderlo.

La mayor parte son mediados por el interferón y los nuevos inhibidores de la proteasa. El interferón requiere un ajuste de la dosis hasta en el 25% de los casos, y precisa su suspensión alrededor de un 5-10%. Con los inhibidores de la proteasa no puede reducirse la dosis y, una vez suspendidos, no puede reiniciarse su administración.



**Tabla 8. Efectos secundarios del tratamiento antiviral**

### Interferón

- Síntomas generales: síntomas seudogripales (son tolerables, se reducen con el tiempo y se controlan aceptablemente con paracetamol), anorexia, astenia, pérdida de peso, prurito, alopecia
- Hematológicos: suponen la principal causa de ajuste de la dosis de medicación y el abandono del tratamiento. Depresión medular
  - Neutropenia por interferón. Se controla con el ajuste de la dosis y/o el empleo de estimulantes de colonias de granulocitos
  - Trombopenia. Se corrige con el ajuste de la dosis de interferón en casos severos; es raro el desarrollo de complicaciones hemorrágicas
- Neuropsiquiátricos:
  - Pérdida de concentración, irritabilidad y labilidad emocional (muy frecuentes); trastornos del sueño; cambios de personalidad
  - Depresión. Produce un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes. Se puede manejar con inhibidores de la recaptación de serotonina
- Trastornos tiroideos: hipo/hipertiroidismo; el hipertiroidismo es menos frecuente. Con tratamiento sustitutivo no precisa suspender el tratamiento
- Infecciones: urinarias, sepsis, abscesos, peritonitis

### Rivabirina

- Anemia hemolítica. Efecto dependiente de la dosis, que puede controlarse con un ajuste de ésta o el empleo de eritropoyetina
- Dermatológicos:
  - Habitualmente: sequedad, prurito, exantema
  - Exantema: más frecuente con el empleo de los nuevos antivirales

### Nuevos antivirales

- Mayor frecuencia de fenómenos cutáneos. El exantema, en la mayoría de los casos, es de intensidad leve-moderada, aunque pueden ser graves. En la mayoría de las situaciones es controlable con antihistamínicos orales y corticoides tópicos, y no suele precisar la suspensión de la medicación
- Mayor frecuencia e intensidad de la anemia, lo que obliga a un seguimiento más estrecho del hemograma
- Disgeusia
- Síntomas anorrectales

**Tabla 9. Reglas de interrupción de la triple terapia**

Punto de tratamiento	Telaprevir	Boceprevir
Semana 4	ARN >1.000 UI/mL	
Semana 12	ARN >1.000 UI/mL	ARN >100 UI/mL
Semana 24	Detectable	Detectable

Por otro lado, la ribavirina, dentro de su buen perfil de tolerancia, es capaz de inducir cierta anemia hemolítica, que se caracteriza por ser dependiente de la dosis y más frecuente e intensa en las mujeres. En la quinta parte de los pacientes se precisa un ajuste de la dosis, pero rara vez es causa de suspensión.

Las reacciones adversas que obligan a la suspensión de la medicación con más frecuencia son: síndrome depre-

sivo mayor, aplasia medular, anemia grave, infecciones y manifestaciones autoinmunes. En la tabla 8 se resumen brevemente los efectos secundarios más frecuentes.

#### Crterios para suspender el tratamiento

Durante el tratamiento pueden aparecer diversos motivos para suspenderlo temporal o definitivamente:

- Falta de eficacia del tratamiento. En el caso de la doble terapia, ausen-

cia o descenso de más de 2 logaritmos respecto a la situación basal en la semana 12, o viremia positiva en la semana 24. Para la triple terapia se individualizan las reglas en función del fármaco empleado (tabla 9). Dichas reglas no se ha de infringir bajo ningún concepto, dado el elevado riesgo de desarrollo de resistencias.

- Aparición de efectos adversos graves, entre los que cabe citar la depresión mayor y los trastornos hematológicos graves. Unos valores de neutropenia <500 granulocitos o de plaquetas <25.000 obligan a la suspensión temporal del interferón; unas cifras de hemoglobina <8,5 g/dL suponen la suspensión de la ribavirina.
- Embarazo.
- Desarrollo de manifestaciones autoinmunes no controlables.
- Reacciones cutáneas. No suele ser causa de suspensión del tratamiento, pero si aparece exantema, se debe evaluar de forma precoz y hacer un seguimiento estrecho. En caso de progresión o ausencia de respuesta al tratamiento inicial con antihistamínicos y corticoides tópicos, se debe valorar la suspensión del inhibidor de la proteasa. En los casos graves se debe suspender toda la medicación.

Cualquier efecto adverso grave debe ser valorado de forma precoz por el médico encargado del tratamiento y comunicado al servicio de farmacovigilancia correspondiente.

#### Control postratamiento

Una vez finalizado el tratamiento hay que hacer un seguimiento mínimo de 6 meses para constatar la RVS. Estos pacientes pueden ser dados de alta, salvo que fueran cirróticos, lo que precisaría un seguimiento periódico y un cribado sistemático del hepatocarcinoma. En caso contrario, hay que definir el tipo de ausencia de respuesta, como se ha descrito previamente, y valorar nuevas pautas de tratamiento; sobre todo en los pacientes con genotipo 1 que se hayan comportado como recaedores, mediante tratamientos

## RECOMENDACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA

- Se han de recordar los factores de riesgo para la infección por el VHC para poder identificar a los pacientes y hacer un diagnóstico precoz.
- El diagnóstico inicial se realiza mediante detección de anticuerpos, y la confirmación y el seguimiento mediante técnicas moleculares de detección de ARN.
- Considerar a todo paciente con hepatitis C candidato para recibir tratamiento.

basados en la triple terapia se puede alcanzar una RVS en más del 60% de los casos.

Si el paciente no es candidato a tratamiento o éste ha fracasado, se debe hacer un seguimiento periódico para valorar la progresión de la enfermedad

y el desarrollo de complicaciones, así como un cribado del hepatocarcinoma con ecografías semestrales. ■

### Bibliografía

Berenguer M, Wright TL. Hepatitis C. En: Sleisenger, Fordtran, eds. *Enfermedades digestivas y hepáticas*, 8.ª ed. Madrid: Elsevier, 2008; 1.961-1.712.

Carrión JA. Utilidad del Fibroscan® para evaluar la fibrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol*. 2009; 32(6): 415-423.

EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*. 2011; 55(2): 245-264.

Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*. 2009; 461(7262): 399-401.

Ghany MG, Nelson C, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection. 2011 Practice Guideline by The American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2011; 54(4): 1.433-1.444.

Martínez SM, Crespo G, Navasa M, Forns X. Non-invasive assessment of liver fibrosis. *Hepatology*. 2011; 53: 325-335.

Thomas DL, Thio CL, Martin MP, Qi Y, Ge D, O'Huigin C, et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature*. 2009; 461(7265): 798-801.