

# **CONSENSO ARGENTINO HEPATITIS C**

**7 y 8 de Setiembre de 2000**

## **CONCLUSIONES**

**ASOCIACIÓN ARGENTINA PARA EL ESTUDIO DE LAS  
ENFERMEDADES DEL HIGADO**

# Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado

## Consenso Argentino Hepatitis C

### Coordinadores

Jorge A. Findor  
Hugo Tanno

### Secretarias

Estela Manero  
Virginia Reggiardo

### Comisión Directiva

Jorge R. Daruich  
**(Presidente)**

Luis Colombato  
**(Vicepresidente)**

Daniel Garcia  
**(Secretario)**

Guma Carlos  
**(Prosecretario)**

Silva Marcelo  
**(Tesorero)**

Isla Rogelio  
**(Protesorero)**

### Vocales

Bandi Juan C.

Bessone Fernando

Curciarello José

Levy Diana

Manero Estela

Sardón Franco José M.

## **Responsables**

**Azíz, Horacio**  
**Barbara, Daniel**  
**Bessone, Fernando**  
**Camps, Daniel**  
**Ciocca, Mirta**  
**Colombato, Luis**  
**Curciarello, José**  
**Daruich, Jorge**  
**Diaz Lestrem, Marcelo**  
**Fainboim, Hugo**  
**Fassio, Eduardo**  
**Fay, Fabian**  
**Fay, Oscar**  
**Fernandez, José Luis**  
**Fernandez, Nora**  
**Ferro, Amalia**  
**Findor, Jorge**  
**Flischman, D**  
**Frider, Bernardo**  
**Gadano, Adrian**  
**Galoppo, María Cristina**  
**Gonzalez, Jorge**  
**Guma, Carlos**  
**Isla Rodriguez, Carlos R.**  
**Jmelnitzky, Alejandro**  
**Jorge, Arturo**  
**Manero, Estela**  
**Mastaí, Ricardo**  
**Muñoz, Alberto**  
**Ortiz, Guillermo**  
**Oubiña, R**  
**Pérez, Victor**  
**Pinchuk, Leonardo**  
**Ramonet, Margarita**  
**Reggiardo, Virginia**  
**Rey, Jorge**  
**Schijman, Alejandro**  
**Silva, Marcelo**  
**Sordá, Juan**  
**Tanno, Hugo**  
**Terg, Ruben**  
**Vilar, José Hipólito**  
**Villamil, Federico**  
**Weiz, German**  
**Zeilicoff, Roberto**

## GLOSARIO

Virus de la hepatitis C	HCV
RNA del virus de la hepatitis C	HCVRNA
Anticuerpo contra el virus de la hepatitis C	Anti HCV
Enzimoimmuno análisis	ELISA
Interferón alfa	IFN
Ribavirina	RBV
Hepatocarcinoma	HCC
Reacción en cadena de la polimerasa no codificante	PCR NC
transcriptasa reversa	RT
Nested	Anidada
Genotipo	Gt
Linear Immuno Probe Assay	LiPA
Polimorfismo de la longitud de los fragmentos de restricción	RFLP
Logaritmo	Log
Alanino aminotransferasa	ALT
Virus de la hepatitis B	HBV
DNA del virus la hepatitis B	HBV DNA
Virus de la Inmunodeficiencia adquirida	HIV
Drogadicción intravenosa	DIV
Crioglobulinemia mixta	CM
Anticuerpo anti núcleo	FAN
Anticuerpo anti músculo liso	AML
Anticuerpos anti mitocondriales	AMT
Anticuerpos anti hígado-riñón	Anti LKM1
Factor reumatoideo	FR
Anticuerpo anti tiroglobulina	ATG
Anticuerpo anti peroxidasa	ATP
Millones de unidades internacionales	MUI
Tomografía axial computada	TAC
Resonancia nuclear magnética	RNM

## **INTRODUCCIÓN**

A casi 10 años de la introducción de las determinaciones serológicas de infección por el HCV es oportuno realizar un balance de las experiencias adquiridas en el mundo y en Argentina en la década pasada.

A pesar de la realización de varios Consensos Internacionales previos (Washington, París, Fukuoka) existen detalles diferenciales que no hacen aconsejable la extrapolación directa de estos conocimientos a la realidad de nuestro país. Es por ello que el presente Consenso Argentino se halla plenamente justificado. En las páginas siguientes se analizan distintos aspectos de la hepatitis C que van desde el diagnóstico serológico y virológico hasta la epidemiología con un análisis de la prevalencia e incidencia en Argentina, poniéndose un énfasis especial en los bancos de sangre y grupos de mayor riesgo de adquirir la enfermedad. De estos datos surge la evidencia que Argentina es un país de baja endemicidad para este virus. La adecuada política de prevención se refleja ya en una substancial reducción de las formas postransfusionales de la hepatitis por el HCV. La adecuada educación e información a la población es al para implementar las políticas de prevención que repercutirán en una mayor reducción en la población general y en los grupos de riesgo.

Con respecto al diagnóstico se revisan todos los métodos disponibles en el país y se sugiere su empleo en los momentos adecuados. Se propone también la confección de una acreditación de aquellos laboratorios en condiciones metodológicas para la realización de este tipo de pruebas.

El algoritmo diagnóstico propuesto insiste en la necesidad de realizar el diagnóstico etiológico con la determinación de HCVRNA cualitativo pretratamiento y durante los controles. Pero atentos a nuestra realidad nacional con la existencia de centros que aún no disponen de esta determinación se sugiere que en ellos se podría iniciar la terapia solo con la serología positiva. Es una esperanza fundada que en un tiempo relativamente corto esta situación se revierta al disponerse de una tecnología diagnóstica mas avanzada, incluso en las áreas mas apartadas del país.

La terapéutica de la infección HCV se discute ampliamente. Existe consenso que el tratamiento de la hepatitis aguda con IFN puede reducir sustancialmente la tasa de cronificación, aunque por el momento la experiencia Argentina es aún exigua. Por el contrario, la experiencia en el tratamiento de las formas crónicas es amplia en nuestro país y el Consenso se ha inclinado en favor de la terapia combinada con RBV e IFN reservándose la monoterapia con IFN solo para aquellos casos con contraindicación para el uso de RBV.

En los próximos años, la aparición de nuevos IFN y otras drogas antivirales mas potentes y con menos efectos adversos generan la expectativa de un horizonte promisorio.

Por último, es de esperar que dentro de algunos años al disponerse de una vacuna anti HCV, que aun no existe, la lucha contra la infección por este virus que actualmente constituye en Argentina una de las causas mas importantes de cirrosis y HCC y que además, representa la causa mas frecuente de indicación de transplante, modifique sustancialmente los resultados obtenidos hasta la fecha.

## **PREVALENCIA, POBLACIONES DE RIESGO Y VIAS DE TRANSMISIÓN. PREVENCIÓN**

La descripción del virus de la Hepatitis C (HCV) en 1989, ha modificado sustancialmente el impacto de las Hepatitis post-transfusionales, dado que representaba hasta un 90 % de la patología denominada hasta ese momento como Hepatitis NoANoB post-transfusional. En nuestro país -por resolución ministerial de Diciembre de 1993- es obligatorio el tamizaje para anticuerpos específicos contra el HCV (anti HCV), en toda sangre a ser transfundida. Argentina es un país de baja endemicidad (prevalencia menor

al 2%), de acuerdo a los datos colectados de la información oficial de los bancos de sangre. Los datos globales comunicados por bancos de sangre en Argentina en 450.000 determinaciones fueron 1,16% (año 1997); 0,93% (año 1998) y 0,79% (año 1999).

La tendencia decreciente de la prevalencia en bancos de sangre, ha significado una disminución en la incidencia de las Hepatitis post-transfusionales.

Las encuestas epidemiológicas por demanda espontánea estimuladas por difusión pública, han permitido conocer algunos datos de prevalencia en la población. (Tabla 1). Dichos datos permitieron además saber que en esa población una de cada cinco personas portadoras de HCV referían un factor de riesgo parenteral.

Tabla 1

Lugar		Fecha	N° Voluntarios	Edad	Sexo (M/F)	Prevalencia
Cap. Federal	*	1996	666	36.5 (2-80)	40/60	5.6%
FAPLHE	**	1996	7.107		33.5/66.5	2.8%
CTSP	***	1997-98	5.460	30 (1-78)	43/57	3.4%
* H. Argerich; H. Muñiz; H.B. Udaondo; L.N. de ref: C. Malbrán (Buenos Aires)						
** H. De Clínicas; H. Ramos Mejía; H. J. Mendez (Buenos Aires)						
*** Sur Santa Fé (Rosario + 4 Dptos), E. Ríos (Gualedguay)						

Los genotipos del HCV en Argentina, cuando se considera la totalidad de los datos comunicados por los distintos grupos del país, muestran la siguiente prevalencia: Gt 1, 56%; Gt 2, 30%; Gt 3, 12%; mientras que los subtipos 1 b, 2a y 1a tienen una prevalencia similar, 30%, 27% y 26% respectivamente.

## Recomendaciones

Los estudios epidemiológicos en Argentina deberán ser realizados con especial énfasis en prevalencia, incidencia y genotipificación. Los mismos deberán tener suficiente continuidad, así como disponer de una estructura funcional, que permita garantizar una adecuada normatización de los datos y que abarque la totalidad del país.

El conocimiento de la epidemiología de este virus permitirá contar con una base de datos que garantice una implementación efectiva y eficiente de los Programas de control para esta patología.

## Prevención

Al no existir actualmente una vacuna contra el HCV, las políticas de prevención primaria son las más importantes para reducir el riesgo de esta infección.

Se debe continuar con la tarea ya implementada en los Bancos de sangre e intensificar los Programas "ECI" (Educación - Comunicación - Información) en los diferentes niveles de riesgo: Drogadictos por vía endovenosa e inhalatoria, Hemodializados, Personas con antecedentes de transfusiones múltiples y uso de hemoderivados, Personas con múltiples parejas sexuales, Trabajadores de la salud, Exposición a pinchaduras, Acupuntura, Odontología, Tratamiento con inyectables, Tatuajes, Podología/Manicuría, Convivientes con personas HCV (+), Agentes de seguridad, Viajeros (Adolescentes, Grupos, etc.)

## Grupos de riesgo

### a.-Insuficiencia renal y diálisis

La Prevalencia media de anti HCV en los pacientes en hemodiálisis de la Argentina tiene un rango que varía entre el 3 al 80%, con una incidencia anual del 2,7%. El riesgo de infección es mayor en hemodiálisis que en diálisis peritoneal y aumenta a medida que aumenta el tiempo de diálisis.

La detección del anti HCV en donantes de sangre y el estricto cumplimiento de precauciones universales para evitar la transmisión de patógenos por sangre, son fundamentales para el control de la diseminación del virus en las unidades hemodiálisis. El aislamiento de los pacientes infectados es motivo de controversia, aunque en la Argentina es preconizado para unidades de alta prevalencia.

Los pacientes deben ser evaluados con transaminasas mensualmente y detección de anti HCV semestralmente. La detección de la viremia se recomienda en caso de plantearse un tratamiento o un trasplante y, para investigar infección HCV ante un aumento de ALT con anti HCV negativo y sin otra causa de Hepatitis.

#### **b.- Trasplante renal**

Los receptores de un trasplante renal tienen anti HCV positivo en el 7 a 49% de los casos. La infección se asocia a una hepatopatía crónica en el 19 a 64% de ellos y a cirrosis en el 7%.

El nivel de la viremia antes del trasplante predice la evolución posterior, y los pacientes infectados con cirrosis tienen menor sobrevida a los diez años, que los tienen escasa fibrosis.

#### **c.- Hepatitis C en hemofílicos**

En Argentina, la prevalencia del HCV en hemofílicos muestra dos periodos diferentes, divididos por la introducción en 1985 de los procedimientos de doble inactivación viral. La prevalencia es del 73,2% y del 19% respectivamente en aquellos transfundidos antes y después de 1985.

En esta población sólo el 20% de aquellos con HCVRNA detectable presenta aumento de ALT. El subtipo 1a es el prevalente en los adultos, mientras que en los niños es el 1b.

La presencia de cirrosis en los menores de 40 años es del 17%, mientras que en los mayores de 40 es del 47%, demostrando la importancia de la edad y la duración de la infección en el desarrollo de la cirrosis. No existe correlación entre transaminasemia, viremia, genotipo del HCV y lesión histológica. En Argentina, hasta ahora no se detectado casos de HCC en hemofílicos.

Los pacientes sometidos a trasplante de médula ósea pertenecen al grupo de riesgo por el compromiso inmunológico y la reiterada exposición a productos de la sangre. Por estas razones, la detección del HCV-RNA debe utilizarse para el diagnóstico de infección. La infección por HCV, hasta la actualidad, no parece modificar la sobrevida de estos pacientes, aunque el tiempo de seguimiento es corto aún. El anti HCV se detectó en el 0,58% de 1366 pacientes sometidos a trasplante de médula ósea en Argentina. Esta prevalencia es significativamente menor a lo comunicado en publicaciones internacionales, por lo que se sugiere un screening serológico con anti HCV y HCVRNA en forma sistemática en esta población.

#### **d.- Coinfección con HIV**

La prevalencia de coinfección varía en diferentes regiones geográficas entre 30 y 50%, siendo la drogadicción intravenosa la mayor causa de la misma (92.3%). El diagnóstico de la infección puede ser dificultoso, por lo que se recomienda la detección del HCVRNA en aquellos pacientes con Hepatitis y anti HCV negativo.

La carga viral de HCV es más elevada en los pacientes coinfectados con el HIV, favoreciendo una mayor transmisión sexual (11%) y vertical (25%).

Estos pacientes evolucionan más rápidamente a la cirrosis, y teniendo en cuenta el incremento de sobrevida en los pacientes HIV positivos, es aconsejable considerar alguna estrategia terapéutica contra el HCV.

### **e.- Coinfección con HBV**

La prevalencia de coinfección HBV/HCV varía en diferentes regiones geográficas y oscila entre 10 y 20%. Aquí también la mayor prevalencia se registra en DIV.

Cabe destacar que se observa una interferencia en la replicación viral entre ambos virus, lo que particulariza el diagnóstico. En general, la replicación del HCV es prevalente, por lo que la detección del HBV DNA por hibridación molecular es negativa.

Esta coinfección está asociada a formas clínicas más graves y con daño histológico severo. Los pacientes cirróticos tienen mayor riesgo de desarrollar HCC.

### **Vías de transmisión**

#### **a.- Vía transfusional**

El HCV es el agente involucrado en el 80-90% de los casos de hepatitis NoANB postransfusional, demostrando que este, al igual que el HBV y el HIV, se transmite eficientemente a través de la transfusión de sangre. La eficiencia de esta vía se estima en promedio en un 67% (rango 45-100%). En la actualidad, el riesgo transfusional para una prevalencia del 0,5% y utilizando pruebas de ELISA III, se estima en 1:100000.

#### **b.-Drogadicción intravenosa**

Esta vía es altamente efectiva para la transmisión y el mantenimiento del reservorio viral. En nuestro medio, la prevalencia en este grupo varía entre el 33 y el 67%. La transmisión por drogadicción inhalatoria tiene menor eficiencia (18 al 41 %).

#### **c.- Transmisión nosocomial**

Existen evidencias firmes de transmisión nosocomial en individuos hospitalizados o sometidos a tratamientos invasivos, especialmente en colonoscopías, intervenciones quirúrgicas, y en pacientes diabéticos, aunque con baja eficiencia.

#### **d.- Transmisión sexual**

Es menos significativa que la transmisión del HBV y del HIV. La presencia de sangre en las secreciones seminales y vaginales aumenta el riesgo de adquirir la infección. La transmisión a las parejas sexuales de hemofílicos, DIV y portadores crónicos, se ha demostrado con rasgos de efectividad variables, con prevalencias que van desde el 0,4 al 28%. El riesgo está relacionado al tipo de práctica, al número de parejas y a la duración de la relación.

#### **e.- Transmisión vertical**

Al igual que la transmisión sexual, esta vía no reviste la importancia que tienen HBV y el HIV, es decir, es de baja eficiencia y no supera el 10%. Sin embargo, cuando existe coinfección con HIV, la eficacia aumenta hasta un 20%.

#### **f.- Otras vías de transmisión**

Se han comunicado infecciones denominadas esporádicas o adquiridas en la comunidad (donde no se descarta ninguna vía) por no registrarse una vía inequívoca de transmisión hasta en un 40% de los casos. La validez de estas observaciones debiera ser contrastada con la eficacia del interrogatorio epidemiológico, que permiten identificar las vías de transmisión denominadas "parenterales no aparentes". La alta prevalencia en convivientes con un portador (29.7%), corrobora lo dicho anteriormente.

La transmisión en trabajadores de la Salud oscila entre el 1 y el 2%.

## **MÉTODOS DIAGNÓSTICOS SEROLOGICOS Y DE BIOLOGÍA MOLECULAR**

### **# Detección de Anticuerpos anti HCV (ELISA)**

Consiste en determinar la presencia de anticuerpos desarrollados por el sistema inmune del paciente infectado contra proteínas virales del HCV mediante ensayo inmunoenzimático (ELISA).

### **Expresión de resultados {Modelo de Informe):**

Detección de Anticuerpos Anti HCV.

Método: ELISA (especificar marca comercial)

Resultado: Positivo o Negativo (\*1)

Relación de Positividad: indicar número de la misma.

Indicar para el test comercial utilizado, la relación la relación de positividad a partir de la cual se considera dicho análisis como positivo.

(\*1) Algunos equipos pueden arrojar resultados Indeterminados. Relaciones de positividad inferiores a 2 pueden ser falsos positivos.

### **#Detección de Anticuerpos Anti HCV (RIBA/LIA)**

Consiste en un test suplementario al ELISA que permite caracterizar los antígenos virales específicos contra los cuales están dirigidos los anticuerpos detectados en el ELISA

#### **Expresión de resultados (Modelo de Informe):**

Detección de Anticuerpos Anti HCV.

Método: RIBA / LIA

Antígeno (detallar cada Antígeno) Resultado: Puede ser Negativo (-) o Positivo (+) (1 a 4)

Resultado Final: Positivo / Negativo / Indeterminado.

Criterios de positividad: se deberá detallar en función del test utilizado, los criterios empleados para la definición del resultado final como Positivo, Negativo o Indeterminado. Se sugiere adjuntar la tira del análisis en el informe.

### **# Detección cualitativa de HCV-RNA en suero o plasma**

Consiste en determinar la existencia de HCV-RNA (viremia) en el suero o plasma en pacientes infectados, mediante transcripción reversa (RT) de la región 5' no codificante (NC) del genoma viral seguida de una doble amplificación genómica por reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

Metodología utilizada:

Métodos comerciales: Amplicor cualitativo, Cobas Amplicor , TMA Bayer, HCV fast test y otros. Utilizan procedimientos manuales o automatizados de RT-PCR o similares y sistema de revelado por hibridación en formato de microplaca de EIA.

Los métodos no comerciales ("in house" RT nested-PCR) se encuentran ampliamente difundidos, utilizando en su mayoría procedimientos de RT-nested PCR y revelado por electroforesis en gel de agarosa. Debe exigirse reproducir un límite de detección, que debe ser informado y definido a partir de estándares internacionales de valores conocidos de HCV-RNA.

Límite de Detección: 100 - 1 000 copias / ml (dependiendo del método) o 50 Unidades Internacionales (UI) (Amplicor HCV - Cobas Amplicor versión 2.0).

#### **Expresión de resultados (Modelo de Informe):**

##### **Determinación cualitativa de HCV-RNA en suero o plasma.**

Método: (nested) RT-PCR (Definir si es comercial o no). Región amplificada: 5'NC.

Límite de Detección: 100 copias / ml o 50 UI/ml

Resultado: Detectable o No detectable (no son válidos los resultados Indeterminados o Dudosos).

### **# Determinación del Genotipo HCV.**

Consiste en la definición del genotipo del HCV predominante en el paciente infectado utilizando la clasificación actualmente aceptada

#### **Metodología utilizada:**

Existen diversos métodos con distintos enfoques pero se utiliza siempre la región 5'NC para la definición del genotipo. Los métodos que se utilizan en la práctica clínica son:

- RFLP (polimorfismo de la longitud de los fragmentos de restricción)

- LiPA (Linear Immuno Probe Assay) (Innogenetics)

**Limitaciones:** todos los métodos descriptos involucran una amplificación previa por PCR por lo que solo puede determinarse en pacientes con HCV-RNA circulante con niveles amplificables por RT-PCR.

**Expresión de resultados (Modelo de Informe):**

**Determinación de Genotipo de HCV**

Método: LiPA - RFLP. Región utilizada: 5'NC

**Genotipo hallado: 1 a** (genotipo 1 , subtipo a)

### **# Determinación de Carga Viral de HCV-RNA (Cuantificación de la viremia)**

Consiste en la cuantificación de virus circulante en suero o plasma del paciente infectado

**Metodología utilizada:** Solo son aceptados los métodos comerciales validados internacionalmente. En la Argentina se encuentran aprobados por la ANMAT los siguientes métodos:

Quantiplex HCV-RNA 2.0 (Chiron Diagnostics)

Fundamento: Branched-DNA (Hibridización de DNA ramificado).

Límite de detección: 0,2 Meq.gen / ml (5,3 logs)

Rango activo de medición: 0,2 - 120 MEq.gen / ml. (5,3 - 8,1 logs)

Monitor HCV Amplicor 2.0 y Cobas Amplicor (Roche Diagnostics)

Fundamento: RT-PCR cuantitativa.

Límite de detección: 600 UI / ml (2,8 logs)

Rango activo de medición: 600 - 850 000 UI / ml (2,8 - 5,9 logs)

NASBA HCV cuantitativo (Organon Teknika):

Fundamento: Amplificación enzimática de ácidos nucleicos

Límite de detección: 500 copias/ml (2,7 logs)

Rango activo de medición: 500 - 5000000 copias/ ml (2,7 - 6,7 logs)

**Expresión de resultados (Modelo de Informe)**

**Determinación de Carga Viral de HCV.**

Material: suero o plasma.

Método: Especificar alguno de los 4 detallados

Límite de Detección: según el método usado.

Rango activo de medición: según método usado.

**Resultado :** Detectable o No detectable.

**Valor hallado:** especificar el valor en unidades en el caso de resultado positivo. Cuando es No detectable informar: inferior al límite de detección Es importante destacar que los valores hallados por cada método no son comparables entre si. Por lo tanto, se sugiere seguir al paciente utilizando siempre el mismo método.

A partir de abril de este año, se ha diseñado un patrón internacional de HCV-RNA por parte de la OMS que pretende unificar los valores obtenidos por los diferentes métodos permitiendo la expresión de los resultados en Unidades Internacionales. Esta estandarización permitirá unificar la definición de los valores de corte a utilizar para las decisiones terapéuticas.

**Se recomienda impulsar la acreditación de los laboratorios que realizan determinaciones de biología molecular aplicada al HCV para garantizar la calidad de los resultados en nuestro país.**

### **APLICACIÓN CLÍNICA DE LA METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA**

El diagnóstico de infección por el virus C se basa en la positividad de las pruebas serológicas (Anti HCV por ELISA III) o en el hallazgo del HCVRNA en suero. La elevación de las aminotransferasas en un índice sugestivo de compromiso hepático. La genotipificación es un recurso diagnóstico decisivo como factor predictivo de respuesta terapéutica. Su determinación condiciona la duración del tratamiento. La carga viral es un

complemento útil en la predicción de respuesta terapéutica. La biopsia hepática es un complemento diagnóstico y, fundamentalmente, un indicador de severidad de la lesión.

### **Aplicaciones de las pruebas de detección de anticuerpos anti HCV por ELISA III.**

Es considerado el ensayo de elección en bancos de sangre y en la práctica clínica. Debe ser solicitado en los grupos de riesgo ya detallados (en el apartado sobre prevención) para infección por el HCV y en donantes de órganos y tejidos.

### **Aplicaciones de la detección cualitativa del HCVRNA en suero.**

Debe ser considerada en las siguientes situaciones:

- Pacientes con anti HCV positivo para confirmar actividad viral
- Pacientes con anti HCV negativo con hepatitis aguda con marcadores virales negativos
- Pacientes con anti HCV negativo en ausencia de otra causa que justifique enfermedad crónica del hígado
- Pacientes inmunodeprimidos con anti HCV negativo con sospecha clínica de infección HCV
- Diagnóstico de infección HCV activa en pacientes transplantados
- Diagnóstico de infección HCV en niños recién nacidos de madres infectadas por el HCV
- Evaluación de la respuesta virológica en pacientes con tratamiento antiviral - Accidentes de trabajo: fuente de contagio y accidentado.

### **Algoritmo diagnóstico en pacientes con anti HCV positivo.**

En pacientes provenientes de bancos de sangre se debe confirmar la positividad del ELISA con una segunda determinación con el mismo método.

Se recomienda confirmar la infección activa por HCV mediante la determinación de HCVRNA por PCR cualitativa.

En aquellos pacientes con anti HCV positivo con ALT persistentemente elevadas, en caso de no disponer de PCR cualitativa para HCVRNA puede limitarse a la realización de una biopsia hepática para decidir la terapéutica.

En los pacientes con anti HCV positivo con ALT normal debe realizarse la detección cualitativa del HCVRNA en suero a los fines de determinar viremia y, en caso de ser no detectable, se sugiere efectuar un estudio de anti HCV con un test suplementario como RIBA o LIA para diferenciar si se trata de un falso positivo del ELISA o de una infección previa.

En la evaluación de los pacientes, previo al tratamiento antiviral, es altamente recomendada la detección cualitativa del HCVRNA y su genotipo. De ser factible, se sugiere la determinación de la carga viral previo al tratamiento ya que tiene valor predictivo de respuesta y tiempo de terapéutica.

La biopsia hepática tiene validez no solo como complemento en el diagnóstico al mostrar las alteraciones características, aunque no patognomónicas de la hepatitis C (presencia de hepatitis de interfase, imágenes apoptóticas en el lobulillo, agregados o nódulos linfocitos en el campo portal o una leve a moderada esteatosis), sino fundamentalmente para establecer el pronóstico. El estadio de la fibrosis que puede establecerse mediante diferentes scores numéricos en uso es uno de los parámetros predictivos más importantes de mala evolución y pobre respuesta terapéutica. Puede prescindirse de ella solo en aquellos pacientes que no tienen indicación terapéutica.

### **HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR VIRUS C**

Una de las principales características del virus C es su capacidad para persistir en el huésped y evolucionar a la cronicidad.

- La infección es autolimitada entre el 15 y 30%, el resto evoluciona a hepatitis crónica

- Las hepatitis autolimitadas suelen ser anictéricas, siendo infrecuentes las formas fulminantes
- Hasta el 25% de las hepatitis crónicas presentan aminotransferasas normales, con lenta y escasa progresión de la enfermedad
- El 75% tiene aminotransferasas elevadas con formas histológicas leves, moderadas ó severas de mayor progresión
- El 20 al 25% de todos los pacientes con hepatitis crónica C desarrollará cirrosis luego de un lapso de 15 a 25 años de adquirida la infección
- A los 5 años de establecida la cirrosis, entre el 7 y 14% de los pacientes desarrollará HCC, entre el 18 y 22% descompensación de su hepatopatía y entre el 9 y 16 % fallecerá como consecuencia de complicaciones vinculadas a la misma.

### **HCV y alcohol**

La prevalencia de anti HCV en alcoholistas en Argentina se estima en alrededor del 20 %. Se ha demostrado un aumento de la viremia con la ingestión de alcohol y, por otro lado, una significativa disminución de la misma con abstinencia de cuatro semanas. Esto se observa aún con consumos menores a 30 gramos al día.

La progresión de la fibrosis, el aumento de la ALT, el desarrollo de cirrosis y una mayor probabilidad de aparición de HCC, es mayor en pacientes con HCV y consumo de alcohol comparado con aquellos pacientes con HCV que no ingieren alcohol.

Por estas evidencias debe recomendarse evitar el consumo de alcohol en pacientes portadores del HCV.

### **Factores determinantes de una peor evolución de la hepatitis crónica C**

Edad mayor a 40 años al momento del diagnóstico, sexo masculino, ingesta alcohólica, coinfección con HIV y/o HCV.

### **Detección de hepatocarcinoma**

En los pacientes con cirrosis HCV, se recomienda el seguimiento destinado a la detección de HCC (HCC) mediante ecografía y determinación de alfa fetoproteína periódicamente por lo menos 2 veces al año.

La sospecha clínica de HCC con negatividad de la metodología antedicha, justifica el empleo de técnicas diagnósticas de mayor complejidad (TAC, RNM u otras).

### **Manifestaciones extrahepáticas de la infección HCV**

El HCV se asocia a múltiples manifestaciones extrahepáticas, pero solo la crioglobulinemia mixta (CM), la glomerulonefritis membrano-proliferativa, la sialoadenitis y la producción de autoanticuerpos tienen una relación patogénica establecida con el virus

- Las crioglobulinas circulantes se asocian al HCV en un porcentaje que oscila entre el 10 y 90 %, aunque las formas sintomáticas son infrecuentes. En todo paciente portador de crioglobulinemia la infección por HCV debiera ser investigada sistemáticamente.
- La aparición de queratoconjuntivitis Sicca puede verse hasta en un 20 % de los pacientes con anti HCV positivo (generalmente asociada a sialoadenitis linfocítica), mientras que el verdadero Sjögren no tiene una documentada relación con el virus. Este síndrome debiera ser sólo investigado en presencia de síntomas específicos de la enfermedad
- Entre un 65 y un 75 % de los pacientes presentan al menos un autoanticuerpo (FAN , FR, AML, AMT, anti LKM1 ). Estos debieran ser solicitados sólo en presencia de síntomas de enfermedad reumática y antes de comenzar el tratamiento con IFN. En pacientes con HCV RNA positivo y anti LKM1 , en títulos inferiores a 1 : 320 asociado a

características clínicas e histológicas de hepatitis crónica C, se debe iniciar el tratamiento con IFN.

- La enfermedad tiroidea no tiene una asociación confirmada con el HCV. La aparición de hiper o hipotiroidismo clínico durante el tratamiento con IFN se observa frecuentemente en pacientes con anticuerpos antitiroideos (ATG y ATP) pretratamiento. Estos debieran ser solicitados de rutina antes y durante el tratamiento antiviral.

## **TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C**

### **Objetivo del tratamiento**

El objetivo del tratamiento es la erradicación del HCV con lo que se evita la progresión de la enfermedad, su descompensación, reduciendo la necesidad de trasplante y la incidencia de HCC.

### **Respuesta al tratamiento**

Se evalúa mediante la determinación del HCVRNA cualitativo en suero.

RESPUESTA AL FINAL DEL TRATAMIENTO: HCVRNA negativo al final del mismo.

RESPUESTA SOSTENIDA: HCVRNA negativo a las 24 semanas de finalizado el tratamiento.

RECAIDA: Reaparición del HCVRNA en pacientes con respuesta al final del tratamiento.

NO RESPUESTA: Persistencia del HCVRNA en la semana 12 (monoterapia con IFN), en la semana 24 (asociación IFN-RBV) o al final del tratamiento.

### **Indicación de Tratamiento**

Pacientes mayores de 18 años con hepatitis crónica C sin o con cirrosis compensada, anti HCV positivo, HCVRNA positiva por PCR cualitativa y elevación persistente de las transaminasas. En los mayores de 65 años debe evaluarse el riesgo/beneficio.

#### **a) - Pacientes sin tratamiento previo:**

Deben ser tratados con la combinación de IFN-RBV. La monoterapia con IFN está indicada solo en pacientes con contraindicaciones a la RBV.

##### **Dosis**

IFN, 3 MUI, tres veces por semana y RBV 1.200 mg/ día en pacientes con peso mayor de 75 Kg. y 1 .000 mg/día en aquellos con peso inferior a 75 kg.

##### **Tiempo de tratamiento**

La duración será de 48 semanas. Los pacientes con genotipo 2 o 3 y fibrosis leve podrían ser tratados por solo 24 semanas.

##### **Seguimiento durante el tratamiento**

Debe efectuarse controles clínicos periódicos. Se les realizará HCVRNA cualitativa a las 24 semanas del tratamiento y en caso de ser positiva se considerará falta de respuesta y el tratamiento deberá ser interrumpido. En los casos de pacientes que respondieron al final del tratamiento se efectuara HCVRNA a los seis meses de finalizado el mismo para definir la respuesta virológica sostenida.

##### **Tratamiento en pacientes con contraindicación a la RBV**

Se indicara monoterapia con IFN durante 48 semanas, realizándose HCVRNA cualitativo a las 12 semanas y en caso de ser positivo, se suspenderá el tratamiento.

#### **b)- Pacientes con recaída**

Los pacientes con recaída al tratamiento previo con monoterapia con IFN pueden beneficiarse con la terapéutica combinada IFN-RBV, en las mismas dosis indicadas en pacientes no tratados previamente.

##### **Tiempo de tratamiento**

La duración será de 24 semanas, salvo en pacientes con Genotipo 1 en los que es aconsejable tratar durante 48 semanas.

#### **Tratamiento en pacientes con recaída y contraindicación a la RBV**

Se sugiere tratar con mayores dosis de IFN y/o mayor duración que en el primer tratamiento.

#### **Terapéutica en los pacientes con recaída al tratamiento combinado**

Actualmente no existe experiencia que permita realizar alguna recomendación.

#### **c)- Pacientes no respondedores a un tratamiento previo con IFN monoterapia**

Se recomienda el tratamiento combinado con las dosis señaladas para los pacientes no tratados previamente, debiéndose estudiar el HCVRNA cualitativo a los seis meses y de ser negativo se deberá continuar hasta la semana 48. En los pacientes sin respuesta al tratamiento combinado, en la actualidad, no existen evidencias que permitan realizar alguna recomendación.

#### **Pacientes que deberían ser tratados en ensayos clínicos controlados**

- Pacientes con valores de ALT persistentemente normales
- Pacientes con histología normal o con escasa reacción inflamatoria y sin o con fibrosis mínima
- Pacientes con cirrosis descompensada.

#### **Supervisión del tratamiento**

Se recomienda que el tratamiento esté a cargo de profesionales con experiencia y entrenamiento en Enfermedades del Hígado.

#### **Contraindicaciones absolutas para el uso de IFN**

Alcoholismo activo; Drogadicción activa; Enfermedades psiquiátricas severas; Citopenias severas, sin respuesta al tratamiento; Pacientes con trasplante de órganos con excepción del hepático y de médula ósea; Convulsiones; Cardiopatías Severas y embarazo o falta de anticoncepción segura.

#### **Contraindicaciones relativas para el uso de IFN**

Enfermedades autoinmunes; Diabetes no controladas y Psoriasis.

#### **Contraindicaciones para el uso de RBV**

Insuficiencia renal severa; Embarazo o falta de anticoncepción segura; Anemia; Insuficiencia Cardíaca y Cardiopatía isquémica.

### **TRATAMIENTO EN GRUPOS ESPECIALES**

#### **Coinfección HCV/HIV**

Se mantienen las contraindicaciones mencionadas para la generalidad de los pacientes. El tratamiento está indicado en pacientes con carga viral HIV no detectable o en valores bajos, con niveles de CD4+ superiores a 200 células/mm<sup>3</sup>. La respuesta al tratamiento con monoterapia con IFN es similar a la obtenida en pacientes no coinfectados. El tratamiento con IFN-RBV está actualmente en fase de evaluación. Experiencias recientes con esta asociación sugieren resultados promisorios.

#### **Coinfección HCV/HBV**

Los pacientes con coinfección y HCVRNA (+) deben ser tratados empleando los esquemas de asociación IFN-RBV.

#### **Pacientes portadores de hemofilia**

El tratamiento sugerido es la combinación de IFN más RBV en dosis y duración similares a la de los grupos convencionales. Una proporción importante de estos pacientes presenta ALT persistentemente normal, aún en presencia de lesión hepática severa. Los portadores de hemofilia con aminotransferasas normales con HCV RNA positivo deben recibir tratamiento. Cuando fuera posible, es recomendable la realización de una biopsia hepática.

## **Hepatitis aguda C**

Debido al alto riesgo de evolución a la cronicidad los pacientes con hepatitis aguda C tienen indicación de tratamiento con IFN. El tratamiento combinado con IFN más RBV, aún en evaluación, probablemente obtenga mejores resultados.

## **Pacientes en hemodiálisis**

En los pacientes en etapa pre hemodiálisis crónica y con clearance de creatinina mayor de 50 ml./m., se procede como en la población con hepatitis crónica C con función renal normal: recibirán tratamiento combinado con los mismos criterios de indicación y contraindicaciones. En los pacientes con clearance de creatinina menor de 50 ml./m. se deben utilizar dosis menores de RBV. En los pacientes con trasplante renal en ellos está formalmente contraindicado el uso de IFN.

En los pacientes en hemodiálisis crónica se recomienda el tratamiento con monoterapia con IFN ya que en ellos está contraindicado el uso de RBV. El tratamiento sugerido es IFN, 3 MUI, subcutáneo, 3 veces por semana durante 48 semanas. En la semana 12 se deberá determinar el HCVRNA y en aquellos con HCVRNA positivo se suspenderá el tratamiento por considerarlos no respondedores. Se deben tratar los pacientes con anti HCV positivo, HCVRNA positivo y ALT igual o mayor a 1.5 veces el valor normal y preferentemente, aquellos que tengan posibilidad de trasplante renal.

La infección por HCV no contraindica el trasplante renal, excepto en los casos de pacientes con cirrosis descompensada, siendo estos candidatos para un doble trasplante.

## **Tratamiento en pacientes con manifestaciones extrahepáticas.**

La crioglobulinemia sintomática y la glomerulopatía membranoproliferativa crioglobulinas con HCVRNA positivo tienen indicación de tratamiento con IFN más RBV. La duración del tratamiento no ha sido aún definida.

Los pacientes con infección por el HCV tienen con mayor frecuencia anticuerpos antitiroideos que la población general, que los hace más susceptibles a la aparición de manifestaciones tiroideas durante el tratamiento con IFN, por lo que deben monitoreados cuidadosamente.

## **Tratamiento en pacientes trasplantados**

La asociación de IFN-RBV es la única opción actual para prevenir o tratar la hepatitis C post trasplante hepático. El esquema ideal de tratamiento no ha sido aún establecido.

## **HEPATITIS C EN PEDIATRIA**

### **Prevalencia e historia natural**

La epidemiología del HCV en la población pediátrica es poco conocida. La prevalencia en niños sanos en el mundo occidental oscila entre 0.1 y 0.9%. En nuestro país no existen datos de prevalencia en niños sanos.

Desde la determinación de los marcadores serológicos anti HCV en bancos de sangre, el riesgo de adquirir la infección por vía transfusional ha disminuido. Actualmente, los factores de riesgo son la drogadicción endovenosa materna y del adolescente y la transmisión perinatal a partir de madres portadoras del HCV. El riesgo de transmisión perinatal es de alrededor del 5-6%, porcentaje que puede aumentar significativamente cuando la viremia materna es muy elevada. En la coinfección con HIV el riesgo de transmisión es de alrededor del 15% (5-36%). En el 15% de los casos no puede identificarse ningún factor de riesgo. La lactancia materna (madre con infección HCV) no debe ser suspendida, por no haberse demostrado riesgo aumentado de infección a través de esta vía.

La historia natural de la infección por HCV en la infancia no ha sido aún totalmente definida. En los niños la infección crónica por HCV es en general asintomática y se

detecta solamente al estudiar pacientes con factores de riesgo, hallazgo de transaminasas elevadas en análisis de rutina o por el estudio de niños convivientes de pacientes adultos infectados con el HCV. A pesar de cursar habitualmente como una enfermedad leve, la remisión espontánea es baja, menor del 10% y en algunas ocasiones puede evolucionar a formas más severas.

La expresión clínico-bioquímica, leve o ausente, hace que la biopsia hepática adquiera trascendencia en el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad.

### **Tratamiento**

Las características evolutivas de la infección crónica por HCV en pediatría, justifica la intervención terapéutica en estos pacientes destinada a prevenir la progresión de la enfermedad, y es su objetivo fundamental lograr la supresión persistente de la viremia y la normalización de las transaminasas.

La experiencia terapéutica en adultos, indica que la corta duración de la enfermedad y el daño hepático leve, son predictores de una mejor respuesta al tratamiento. De acuerdo a estas conclusiones, los pacientes pediátricos con hepatitis crónica, serían los candidatos ideales para lograr un tratamiento exitoso

El IFN es la única droga con la cual hay experiencia a nivel mundial en niños. Esta droga es bien tolerada, capaz de inducir normalización de las transaminasas y suprimir la viremia en forma sostenida en un porcentaje que oscila entre el 8 y 40% de los casos.

El tratamiento con IFN está recomendado para los niños que cumplan con siguientes condiciones:

Edad comprendida entre 2 y 18 años de edad, con anti HCV positivo, elevación de las transaminasas y HCVRNA positivo. Al igual que en los adultos, es conveniente genotipificar el HCV. Es indispensable la realización de la biopsia hepática para la confirmación del diagnóstico de hepatitis crónica.

La dosis de IFN es de 3 MUI/m<sup>2</sup> de superficie corporal, tres veces por semana, por vía subcutánea durante 12 meses.

### **Supervisión del tratamiento**

El tratamiento debe ser realizado por hepatólogos pediatras.

### **Recomendaciones**

- Efectuar estudios de prevalencia del HCV a nivel nacional en niños sanos.
- Investigar el anti HCV en niños con factores de riesgo: politransfundidos en general, hematóncológicos, hemodializados, pacientes sometidos a cirugía cardiovascular, etc.
- Transmisión perinatal: detección del anti HCV en madres con factores de riesgo. Control y seguimiento posterior del recién nacido de madre con anti HCV positivo, por el hepatólogo pediatra.
- La lactancia materna no debe ser suspendida en niños de madres con anti HCV positivo.
- Es necesario implementar protocolos pediátricos, multicéntricos con el tratamiento combinado con IFN y RBV a los efectos de evaluar eficacia y seguridad en pacientes pediátricos.

### **PERSPECTIVAS FUTURAS**

Durante el “**Consenso Argentino de Hepatitis C**”, se han analizado las perspectivas futuras en la prevención y el tratamiento por el virus de la Hepatitis C. Se puso especial énfasis en la aplicación más amplia de los métodos del diagnóstico virológico, lo que permitirá una mejor evaluación de aquellos pacientes que pudieran beneficiarse con esquemas terapéuticos más cortos de apenas seis meses de duración con una importante reducción de los costos.

Se insistió en la esperanza generalizada de lograr, en un plazo razonable, una vacuna efectiva para la prevención de la infección por el HCV. Incluso se vislumbró la posibilidad, en un período lógicamente más alejado, de una vacuna con actividad terapéutica.

Otro punto planteado, fue la posibilidad de reducir la dosis de RBV a 800mg/c, lo que se asociaría a una menor toxicidad y mejor tolerancia, sin disminuir aparentemente la efectividad del tratamiento. Estudios para confirmar esta suposición se hallan en curso.

Estamos en vísperas de la introducción de nuevas formas de IFN unido a una molécula de Polietilenglicol (PEG-IFN) lo que representa, sin lugar a dudas, uno de los más notorios avances en los tratamientos de la infección por HCV, por su buena tolerancia, alta efectividad y la necesidad de una sola aplicación semanal. Resultados recientes, obtenidos con la monoterapia con PEG-IFN, muestran una respuesta similar a la observada con la asociación IFN-RBV. El uso del PEG-IFN en combinación con RBV parece traducirse, en los estudios preliminares, en mejores índices de respuestas sostenidas que los obtenidos hasta ahora.

Todavía se plantea en forma especulativa la posibilidad de establecer una triple terapia sea con la asociación de Interferón-Ribavirina-Amantadina o Interferón - Ribavirina-Timosina, esta última droga no como antiviral sino por su efecto inmunomodulador.

Un nuevo camino parece abrirse con el uso de drogas, como ciertas citokinas particularmente IL-10 o IL-12. Estas drogas, además de su efecto antiviral e inmunomodulador tendrían un efecto antifibrogénico.

Las investigaciones en curso permiten abrigar fundadas esperanzas de resultados aún mucho más efectivos en el tratamiento de la infección crónica por el HCV en un futuro no muy lejano logrando una reducción de las consecuencias de este virus como son la cirrosis hepática, el HCC y la necesidad de trasplante hepático.