

Editorial

Tratamiento de la hepatitis crónica C y pruebas de biología molecular

J. Córdoba Cortijo y J.M. Molina Moreno

Unidad de Biología Molecular, Servicio de Microbiología, Hospital Universitario La Fe, Avda. Campanar 21, 46009 Valencia

Desde el descubrimiento del virus de la hepatitis C (VHC) en 1989, los tratamientos de la hepatitis crónica por él producida han estado en continua evolución. En un primer momento la opción terapéutica consistía en administrar como monoterapia interferón tres veces a la semana, con regímenes que oscilaban entre seis meses y un año. Los estudios al respecto demostraron que sólo entre un 15% y un 20% de los enfermos presentaban una respuesta completa sostenida, es decir, la desaparición a largo plazo del virus circulante, así como la normalización de sus parámetros bioquímicos (1).

Uno de los avances más importantes en el tratamiento de la hepatitis crónica C fue el hallazgo de que los efectos del interferón eran altamente potenciados si se asociaba al tratamiento un análogo de nucleósido, la ribavirina, lo cual permitió duplicar la tasa de respuesta en los enfermos.

En los últimos años se han desarrollado formas modificadas de interferón que en asociación con la ribavirina demuestran una mayor eficacia (2-7). Actualmente, los más recientes avances en el tratamiento de la hepatitis crónica C son el peginterferón alfa-2a y el peginterferón alfa-2b. La inclusión de una molécula de polietilenglicol en la proteína nativa del interferón modifica el perfil farmacocinético y permite una única administración semanal, con mayor efectividad que los regímenes clásicos de interferón.

Para valorar la respuesta al tratamiento de un paciente o grupo de pacientes, los distintos autores suelen utilizar criterios virológicos derivados de la información que generan las pruebas de biología molecular (8). Hoy, las pruebas moleculares más utilizadas en el estudio clínico de los pacientes con hepatitis crónica C son la determinación de la carga viral y del genotipo del VHC (9).

En España, desde mediados de los años 1990 diversos laboratorios, principalmente de microbiología, realizan las distintas pruebas disponibles para la determinación y el estudio del genoma del VHC.

Las pruebas para determinar la carga viral del VHC de mayor implantación en nuestro país son *Amplacor HCV Monitor*[®] (Roche) (10-13), *Cobas Taq-Man HCV*[®] (Roche) (14-16) y *Quantiplex HCV*[®] (Bayer) (17, 18). Todas, desde su inicio, han tenido una importante evolución en sus características técnicas, pero fundamentalmente en las unidades que expresan. En este momento hay un consenso internacional en la expresión de la medida del RNA del VHC, de manera que sus resultados deberán presentarse en unidades internacionales (UI) siguiendo las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (19) previo acuerdo con el Instituto Nacional para Estándares y Controles Biológicos de Estados Unidos. Por ello deberíamos considerar obligatoria, para determinar la carga viral del VHC, la utiliza-

ción de sistemas estandarizados en su producción, distribución y adecuación a las recomendaciones internacionales.

Para el genotipo del VHC, la prueba *LiPA HCV*[®] (Bayer) es la más usada en los laboratorios clínicos (20-22), por ser fácil de realizar e interpretar, y además puede desarrollarse a partir del producto amplificado del *Amplikor*[®].

La determinación del genotipo y la monitorización de la carga viral del VHC son muy importantes para la adecuada toma de decisiones en los pacientes con hepatitis crónica C, tanto antes y durante como después del tratamiento con interferón más ribavirina.

Estudios recientes han demostrado que los pacientes con VHC genotipo 2 o 3 son muy sensibles al tratamiento, necesitando sólo 24 semanas de interferón y únicamente 800 mg de ribavirina al día. Por el contrario, los pacientes con VHC de genotipo 1 o 4, para obtener los mejores resultados requieren, con dosis estándar de interferón más ribavirina, al menos 48 semanas de tratamiento (1).

Si bien es cierto que la carga viral del VHC permanece muy estable a lo largo del tiempo, de manera que no es clínicamente necesaria su determinación periódica en los pacientes en que no está previsto iniciar en breve el tratamiento antiviral, la información que generan las pruebas de biología molecular es fundamental en el seguimiento de las terapias antivirales. En este sentido, la posibilidad de que un paciente muestre una respuesta virológica sostenida tras recibir tratamiento con interferón más ribavirina depende de dos factores: el primero, presentar una respuesta virológica temprana, y el segundo que el RNA del VHC se haga indetectable en las primeras 24 semanas de tratamiento. Los pacientes en que se constata una reducción de la carga viral de al menos 2 log o aquellos en que el RNA del VHC se hace indetectable en los tres primeros meses de tratamiento, tienen grandes posibilidades de presentar una respuesta virológica sostenida. Así, en estudios recientes, menos del 2% de los pacientes que no cumplen las dos condiciones anteriores presentan respuesta sostenida (3).

En general se recomienda que la carga viral del VHC se determine antes de iniciar el tratamiento y con una periodicidad de al menos cada 12 semanas mientras dure la administración, para observar la respuesta virológica.

El tratamiento antiviral debería suspenderse en aquellos pacientes que no presentan una reducción significativa de la carga viral en sus muestras de suero; no obstante, algunos estudios anteriores sugieren que los pacientes virémicos tras 24 semanas de terapia antiviral pueden presentar mejorías histológicas significativas (23). También se ha sugerido que continuar el tratamiento con interferón en mo-

noterapia, a dosis bajas y a largo plazo, puede prevenir la progresión de la fibrosis, aunque a este respecto no hay un consenso entre los diferentes autores.

Se ha observado (24) que aproximadamente el 20% de los pacientes con RNA del VHC negativo al final del tratamiento recidivan. En la mayoría de estos casos (95%) la reaparición de la viremia ocurre en los tres meses posteriores a la finalización de la terapia antiviral. Por ello es imprescindible monitorizar el RNA del VHC al menos en una ocasión en el postratamiento. En estudios previos esta determinación se realizaba a las 24 semanas de finalizar el tratamiento; ahora, en los pacientes que han tenido una respuesta virológica sostenida, se considera más conveniente una determinación anual del RNA del VHC para confirmar la ausencia de recidivas.

Actualmente están en distintas fases de desarrollo cuatro categorías de fármacos frente al VHC: los nuevos interferones e inductores del interferón, los alternativos a la ribavirina, los inhibidores específicos anti-VHC y las terapias inmunitarias (25). Estas alternativas constituyen una esperanza para la curación de la infección por el VHC, cuya eficacia necesitará ser monitorizada mediante pruebas de biología molecular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Friend, M.W., Hadziyannis, S.J. *Treatment of chronic hepatitis C infection with peginterferons plus ribavirin*. *Semin Liv Dis* 2004; 24: 47-54.
2. Manns, M.P., McHutchison, J.G., Gordon, S.C. y cols. *Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: A randomised trial*. *Lancet* 2001; 358: 958-965.
3. Fried, M.W., Shiffman, M.L., Reddy, K.R. y cols. *Combination of peginterferon alfa-2a plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C virus infection*. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-982.
4. Hadziyannis, S.J., Sette, H. Jr., Morgan, T.R. y cols. *Peginterferon alfa-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. A randomized study of duration and ribavirin dose*. *Ann Intern Med* 2004; 140: 346-355.
5. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. *Management of hepatitis C 2002 (Junio 10-12, 2002)*. *Gastroenterology* 2002; 123: 2082-2099.
6. Peginterferon alfa-2b. Package insert: Dosage and administration. Schering Corporation, Kenilworth, NJ 2002.
7. McHutchison, J.G., Gordon, S.C., Schiff, E.R. y cols. *Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C*. *Hepatitis Interventional Therapy Group*. *N Engl J Med* 1998; 339: 1485-1492.
8. Pawlotsky, J.M. *Use and interpretation of virological tests for hepatitis C*. *Hepatology* 2002; 36: S65-S73.
9. Ferreira-González, A., Shiffman, M. *Use of diagnostic testing for managing hepatitis C virus infection*. *Semin Liv Dis* 2004; 24: 9-18.

10. Zaaijer, H.L., Cuypers, H.T., Reesink, H.W. y cols. *Reliability of polymerase chain reaction for detection of hepatitis C virus*. Lancet 1993; 341: 722-724.
11. Vellion, P., Payan, C., Picchio, G. y cols. *Comparative evaluation of the total hepatitis C virus core antigen, branched-DNA, and Amplicor monitor assays in determining viremia for patients with chronic hepatitis C during interferon plus ribavirin combination therapy*. J Clin Microbiol 2003; 41: 3212-3220.
12. Sarrazin, C. *Highly sensitive hepatitis C virus RNA detection methods: Molecular backgrounds and clinical significance*. J Clin Virol 2002; 25 (Suppl. 3): S23-S29.
13. Pawlotsky, J.M. *Molecular diagnosis of viral hepatitis*. Gastroenterology 2002; 122: 1554-1568.
14. Nolte, F.S., Fried, M.W., Shiffman, M.L. y cols. *Prospective multicenter clinical evaluation of AMPLICOR and COBAS AMPLICOR hepatitis C virus tests*. J Clin Microbiol 2001; 39: 4005-4012.
15. Komurian-Pradel, F., Paranhos-Baccala, G., Sodoyer, M. y cols. *Quantitation of HCV RNA using real-time PCR and fluorimetry*. J Virol Methods 2001; 95: 111-119.
16. Kleiber, J., Walter, T., Haberhausen, G. y cols. *Performance characteristics of a quantitative, homogeneous TaqMan RT-PCR test for HCV RNA*. J Mol Diagn 2000; 2: 158-166.
17. Sarrazin, C., Teuber, G., Kokka, R., Rabenau, H., Zeuzem, S. *Detection of residual hepatitis C virus RNA by transcription mediated amplification in patients with complete virologic response according to polymerase chain reaction-based assays*. Hepatology 2000; 32: 818-823.
18. Urdea, M.S., Horn, T., Fultz, T.J. y cols. *Branched DNA amplification multimers for the sensitive, direct detection of human hepatitis viruses*. Nucleic Acids Symp Ser 1991; 24: 197-200.
19. Saldanha, J., Lelie, N., Heath, A. *Establishment of the first international standard for nucleic acid amplification technology (NAT) assays for HCV RNA*. WHO Collaborative Study Group. Vox Sang 1999; 76: 149-158.
20. Stuyver, L., Wyseur, A., Van Arnhem, W. y cols. *Hepatitis C virus genotyping by means of 5'-UR/core line probe assays and molecular analysis of untypable samples*. Virus Res 1995; 38: 137-157.
21. Stuyver, L., Wyseur, A., van Arnhem, W., Hernández, F., Maertens, G. *Second-generation line probe assay for hepatitis C virus genotyping*. J Clin Microbiol 1996; 34: 2259-2266.
22. Zheng, X., Pang, M., Chan, A. y cols. *Direct comparison of hepatitis C virus genotypes tested by INNO-LIPA HCV II and TRUGENE HCV genotyping methods*. J Clin Virol 2003; 28: 214-216.
23. Shiffman, M.L., Hofmann, C.M., Contos, M.J. y cols. *A randomized, controlled trial of maintenance interferon for treatment of chronic hepatitis C non-responders*. Gastroenterology 1999; 117: 1164-1172.
24. Shiffman, M.L., Hofmann, C.M., Thompson, E.B. y cols. *Relationship between biochemical, virologic and histologic response during interferon treatment of chronic hepatitis C*. Hepatology 1997; 26: 780-785.
25. Pawlotsky, J.M. *Current and future concepts in hepatitis C therapy*. Semin Liv Dis 2004; 25: 72-83.