

ARTÍCULO DE REVISIÓN

## Tratamiento de la infección en la hepatitis C y la hemofilia

### *Hepatitis C related with hemophilia. Treatment of infection*

**DrC. René A. Rivero Jiménez**

Instituto de Hematología e Inmunología. Ciudad de La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

Para el tratamiento de la hepatitis C se han desarrollado nuevos protocolos terapéuticos basados en el interferón pegilado y la ribavirina, y además se ha informado la eliminación natural del virus en un grupo de enfermos, sin embargo, los estudios de costos de la asistencia médica revelan que están significativamente aumentados en los pacientes hemofílicos que sufren la infección con VIH y/o con el VHC. El impacto que la aparición de estas enfermedades de transmisión sanguíneas y las enfermedades emergentes han tenido en las terapias con factores de la coagulación y en la política de la donación de sangre, elevan el valor que cada día más se le atribuye a los productos recombinantes no dependientes de fuentes sanguíneas y a los procesos de inactivación viral para la terapia sustitutiva. Existen aún retos terapéuticos por la formación de aloanticuerpos inhibidores contra algunos de los productos concentrados de F-VIII o F-IX, sean naturales o recombinantes, y la existencia de inequidad y disparidad en la disponibilidad de los productos, derivada de diferencias en cuanto al estado de las licencias, así como a los altos precios, aún prohibitivos para la mayoría de los pacientes en varias regiones del mundo.

*Palabras clave:* hemofilia, hepatitis C, concentrados de F VIII y F IX, interferón pegilado.

---

#### ABSTRACT

To treat hepatitis C new therapeutic protocols has been developed, based on pegilated Interferon and Ribavirine, and also natural virus eradication in a group of patients, however, cost studies of medical assistance reveal that it is significantly increased in hemophiliacs suffering HIV-infection and/or and HCV. Impact of blood-transmitted diseases and emergent diseases on therapies with coagulation factors and on blood donation policies, raise the daily value attribute to recombinant products non dependent of blood sources, and to the processes of viral inactivation for substitution therapy. There are still therapeutic challenges for inhibitors haloantobodies formation versus some of the F-VIII or F-IX concentrated products, be natural or recombinant, and the existence of non-equity and disparity in availability of the products, derived from differences as for licence status, as well as the high and still prohibitive prices to most patients in some world regions.

*Key words:* Hemophilia, hepatitis C, F VIII and F IX pegilated Interferon.

---

## **INTRODUCCIÓN**

A mediados de los años 90 del siglo pasado, en los países del primer mundo, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) sobrepasó a la hepatitis C como causa de muerte en los hemofílicos, pero debido a que el carcinoma hepatocelular está emergiendo como un complicación importante en los pacientes con infección prolongada por el virus de la hepatitis C (VHC) que han sobrevivido al VIH o que nunca se contaminaron con VIH, y debido a los avances recientes en el tratamiento del SIDA, la morbilidad y mortalidad asociada con la hepatitis C crónica ha tomado importancia entre los hemofílicos.

El desarrollo de nuevas terapias basadas en interferón (IFN) ofrece una nueva oportunidad para modificar la historia natural de la infección por VHC en un número sustancial de pacientes hemofílicos.<sup>1</sup>

### **Tratamiento de la hepatitis C**

Aunque aproximadamente 1 de cada 10 de los pacientes infectados han eliminado la infección de forma natural, en el resto de los casos esta avanza de forma lentamente progresiva. En otros países, un porcentaje significativo de hemofílicos infectados con el VHC también presentan la co-infección con el VIH, lo que puede acelerar la progresión a la cirrosis y al fallo renal.<sup>2</sup>

En Cuba, la situación epidemiológica es totalmente diferente, ya que los pacientes cubanos no recibieron tratamiento con productos contaminados con el VIH por varias razones, entre ellas, el bloqueo de los EE. UU. que impedía su compra en ese país, y disposiciones nacionales que se adoptaron ante la aparición de la epidemia del VIH-SIDA para impedir la importación de hemoderivados de fuentes sospechosas, y se dependió de la terapia basada en el crioprecipitado de producción local, de bajo riesgo para el VIH, debido a que la epidemia de VIH/SIDA en Cuba siempre ha sido pequeña en comparación con otros países del área.

Hasta hace poco, el alfa-interferón (alfa-IFN) era el único medicamento de valor reconocido para el tratamiento de la hepatitis C crónica;<sup>2</sup> sin embargo, actualmente hay evidencia de que es posible lograr mejores respuestas bioquímicas y virológicas mediante una terapia combinada de interferón pegilado (Peg-IFN) y ribavirina (RBV).

Si bien se ha demostrado el valor del IFN para el tratamiento de la enfermedad hepática crónica relacionada con el VHC, la recuperación permanente se logra solo aproximadamente en el 20 % de los pacientes no hemofílicos que recibieron tratamiento con este medicamento durante 12 meses,<sup>3,4</sup> pero en personas con hemofilia, la tasa de recuperación permanente parece ser todavía más baja.<sup>5</sup>

Los indicadores de mal pronóstico son: la presencia de genotipos de VHC 1a o 1b, títulos virales elevados del VHC, la presencia de cirrosis<sup>6</sup> y edad avanzada en el momento del diagnóstico.<sup>7</sup>

En relación con la carga viral, los pacientes con niveles virales de  $2 \times 10^6$  copias por mL o mayores, tienen menores posibilidades de responder a la terapia combinada, aunque esto no debe considerarse como una razón definitiva para denegar el tratamiento. En pacientes no hemofílicos con hepatitis crónica relacionada con el VHC, es posible lograr una mejora considerable en las respuestas virológicas y bioquímicas utilizando una terapia combinada de alfa-IFN y RBV.<sup>8,9</sup> Los primeros resultados sugieren que las respuestas en hemofílicos son muy similares: en un grupo selecto de hemofílicos, *Shields* y colaboradores, descubrieron que 16 meses después de haber discontinuado la terapia combinada, el 71 % de los hemofílicos mantuvo una recuperación permanente.<sup>9</sup>

En relación con la terapia, la combinación del IFN con la RBV han mejorado los pobres resultados obtenidos con los tratamientos con monoterapia de IFN y se han convertido en el tratamiento estándar para la hepatitis C crónica. Su aplicación en ensayos controlados en hemofílicos han dado buenos resultados, por lo que se ha convertido en una terapia promisoriosa para los hemofílicos con hepatitis C y se debe considerar para aquellos que presentan la co-infección con el VIH en los que la terapia anti-retroviral estabiliza la infección por VIH.<sup>10,11</sup>

Sin embargo, el tratamiento con Peg-IFN y RBV, que es ahora el estándar de oro de la terapia contra la infección por VHC, ha mostrado respuesta anti-viral sostenida (RVS) hasta en un 60 % de los pacientes en general, pero los estudios de respuesta a esta combinación en pacientes hemofílicos infectados con VHC son escasos. Por ejemplo, en un estudio en Israel, se evaluaron pacientes hemofílicos infectados con VHC y con co-infección VHC-VIH. El 42 % (18 de 43) de los pacientes con VHC alcanzaron la RVS, sin embargo, una recaída se obtuvo en el 33 % mientras el 25 % no respondió. El 46 % de los pacientes vírgenes de tratamiento alcanzó la RVS con Peg-IFN. Entre los pacientes con el genotipo 1, la RVS se alcanzó en el 33 % (12 de 36) del total de pacientes y en el 37 % (11 de 30) del grupo sin tratamiento previo. De los coinfectados, solo 1 paciente alcanzó la RVS. La anemia severa afectó al 28 % de los pacientes (14 de 50), por lo que 4 tuvieron que recibir eritropoyetina. Ninguno mantuvo niveles estables de hemoglobina. Dos pacientes tuvieron episodios de sangramientos significativos. En el estudio de cohorte de pacientes hemofílicos, la RVS se alcanzó en grado inferior a lo esperado. Se encontró una recaída relativamente elevada en los pacientes con VHC y una muy alta falta de respuesta en los co-infectados, con la anemia como el mayor efecto secundario.<sup>12</sup>

En Dublin, Irlanda, desde 2001, 37 pacientes con hemofilia recibieron tratamiento con peg-IFN y RBV según un protocolo de ensayo clínico. Los puntos primarios de evaluación fueron: respuesta virológica temprana (RVT), respuesta al final del tratamiento (RFT), y RVS. Los puntos secundarios fueron los efectos adversos, el uso de factores de crecimiento de progenitores hematopoyéticos, la discontinuación de la terapia y la reducción de la dosis. El grupo con mono-infección por VHC llegó a 20 pacientes (60 % con genotipo 1) (Mono-I). El grupo de co-infección VHC/VIH llegó a 17 (59 % genotipos 1/4) (Co-I). Los puntos de respuesta primarios fueron: RVT 76 %, RVFT 70 % y RVS 43 %. Comparando el Mono-I con el Co-I se demostró: RVT de 70 % y 82 %, respectivamente; RVFT de 65 % y 76 %, respectivamente, y RVS de 35 % y 53 %, respectivamente, RVS para genotipos 1/4 - 17 % (Mono-I) vs. 30 % (Co-I); RVS para genotipo 2/3 - 63 % (Mono-I) vs. 86 % (Co-I). Discontinuación de la terapia: 6 de 20 (30 %) Mono-I vs. 3 de 17 (18 %) Co-I. Reducción de dosis: 2 de 20 (10 %) Mono-I vs. 0 de 17 Co-I. Uso de factores de apoyo hematopoyéticos: 1 de 20 (5 %) Mono-I vs. 4 de 17 (23,5 %) Co-I. La respuesta virológica al tratamiento con peg-IFN y RBV en hemofílicos infectados con VHC son comparables a los datos publicados por otros pacientes infectados con VHC. Se pueden obtener buenos resultados virológicos en hemofílicos co-infectados con VIH-VHC cuando se usan factores hematopoyéticos para facilitar la aplicación de la dosis completa de peg-IFN y RBV.<sup>13</sup>

En los EE. UU., se realizó una investigación para identificar marcadores de eliminación espontánea del VHC entre personas co-infectadas con el VIH, que incluyó un análisis de cohorte entre 2001-2004 de personas con hemofilia. Cuestionarios detallados se usaron para identificar los datos de la infección primaria por VHC y VIH y categorías de sexo, raza, uso de bebidas alcohólicas, tratamiento con IFN, estado del VHB, e historia de VIH-SIDA, tratamientos y estado actual. La eliminación espontánea del VHC se definió como la falta de detección del ARN-VHC por PCR en sueros pareados con diferencia anual, excluyendo a aquellos pacientes bajo tratamiento con IFN. La prueba de Chi-cuadrado y la prueba exacta de Fisher y la regresión logística se usaron para determinar la correlación con la eliminación. Entre 478 participantes infectados con VIH, 61 (12,8 %) tuvieron la eliminación del VHC. Entre los 31 participantes con infección crónica por el VHB (así como con VIH), 16 (51,6 %) también eliminaron al VHC. Con el VHB crónico, la eliminación del VHC se incrementó en 11,2 veces (intervalo de confianza del 95 %, 5,1-24,8), después de ajustar según sexo, raza, y severidad de la hemofilia. Excluyendo a los participantes con hepatitis B crónica, la prevalencia de la eliminación del VHC fue del 10,1 % y esta fue significativamente reducida entre los hombres (9,7 %, P= 0,05), los negros (1,6 %, P= 0,01) y los pacientes con hemofilia severa (8,2 %, P= 0,02). La eliminación del VHC no se asoció con la detección del ARN del VIH en plasma, el conteo de células CD4, ni la terapia anti-retroviral, la historia del SIDA, la edad o los años de infección por VIH o VHC, o el consumo de alcohol. La eliminación espontánea del VHC está marcadamente e indudablemente ligada con la presencia de infección crónica por VHB en personas hemofílicas co-infectadas con VIH.<sup>14</sup>

Algunos autores señalan que la cirrosis está asociada con la trombosis de la vasculatura intra-hepática. Esto eleva la posibilidad de que la infección por el VHC en los hemofílicos pueda diferir de la que sufren los no hemofílicos, por lo que se estudió mediante biopsias hepáticas a un grupo de 20 pacientes hemofílicos y se comparó con un número similar de pacientes con hepatitis C crónica, pareados en cuanto a sexo y edad, en cuanto a actividad inflamatoria y fibrosis. La edad promedio de los hemofílicos y los controles fue de 35,0 +/- 3,0 años y 39,6 +/- 5,6 años, respectivamente (P= 0,2). Los niveles de la AST fueron más bajos (44 +/- 13 vs. 70 +/- 43 U/L) y la duración del tiempo de tromboplastina (PTT) fue más largo (49,2 +/- 16,9 vs. 31,2 +/- 1,2) en los hemofílicos que en los controles (P < 0,02 y

< 0,001, respectivamente). Estaban infectados con los genotipos 1a o 1b, 6 de 7 hemofílicos (86 %) y 8/17 controles (46 %), mientras que el resto tenían genotipos 2b, 3a, o 3b. La actividad histológica y los grados de fibrosis fueron significativamente más bajos en los hemofílicos que en los controles (1,9 +/- 0,6 vs. 3,6 +/- 2,7 y 0,3 +/- 0,2 vs. 1,5 +/- 1,5, P < 0,05 y P < 0,01, respectivamente). Ninguno de los hemofílicos tuvo evidencias histológicas de enfermedad avanzada (uniendo la fibrosis y/o la cirrosis) en comparación con 7/20 (30 %) de los controles (P < 0,05). Las infecciones por el VHC en los hemofílicos podrían ser menos severas que en los demás pacientes con VHC.<sup>15</sup>

Para evaluar el efecto del tratamiento basado en la terapia con IFN sobre la erradicación del VHC, identificar determinantes asociadas con la respuesta al tratamiento, y evaluar y determinar la ocurrencia de enfermedad hepática terminal (EHT) después de completar la terapia anti-viral, se realizó un estudio multicéntrico de cohorte en Holanda, donde se evaluaron 295 pacientes hemofílicos vírgenes al tratamiento y crónicamente infectados con el VHC. El efecto de la terapia se expresó como respuesta virológica sostenida (RVS) y los determinantes asociados con la respuesta al tratamiento se expresaron como *Odds Ratios* (ORs). La incidencia acumulativa de EHT se evaluó usando la tabla de sobrevivencia de Kaplan-Meier. Entre los pacientes negativos al VIH (n = 235), la RVS fue de 29 % (29/101) para la monoterapia con IFN, 44 % (32/72) para IFN con RBV, y 63 % (39/62) para el peg-IFN con RBV. En los pacientes co-infectados con VIH (n= 60), la monoterapia con IFN, el IFN con RBV, y el Peg-IFN con RBV erradicaron al VHC en 7/35 (20 %), 1/2 (50 %), y 11/23 (48 %), respectivamente. La RVS se incrementó con el genotipo 2 y 3 (OR 11,0, 95 % CI: 5,8-20,5), y terapia combinada de IFN con RBV (OR 3,7, 95 % CI: 1,7-8,4), Peg-IFN con RBV (OR 4,2, 95 % CI: 1,8-9,5). Hasta 15 años después del tratamiento con la terapia anti-viral, ninguno de los pacientes con RVS regresó y ninguno desarrolló EHT. En contraste, entre los pacientes donde el tratamiento no fue exitoso, el índice acumulativo de EHT después de 15 años fue del 13 %. Se llegó a la conclusión de que la terapia anti-viral exitosa parece tener un efecto duradero y reduce considerablemente el riesgo de padecer de EHT.<sup>16</sup>

La co-infección por el VHC y el VIH es un serio problema de salud en los hemofílicos tratados con productos no inactivados. No obstante, como la infección con el VIH ha sido efectivamente controlada con la terapia anti-retroviral altamente activa (TARAA), la erradicación del VHC se ha convertido en un objetivo de oro primario en los individuos co-infectados para prevenir la progresión a la cirrosis y al fallo hepático terminal, y al desarrollo del carcinoma hepatocelular.<sup>17</sup>

Como la co-infección con el VHC y el VIH es bastante común en pacientes con hemofilia y la co-infección con VIH empeora el curso de la infección con el VHC, particularmente en los pacientes con bajos niveles de linfocitos T CD4, incrementando la necesidad de cancelar la replicación del VHC en los pacientes infectados con el VIH, en París, Francia, informaron de un caso de recuperación espontánea de la infección crónica por el VHC en un paciente hemofílico co-infectado con VIH-VHC, con la introducción de una terapia anti-retroviral combinada con una terapia restauradora del sistema inmune del paciente. Los análisis retrospectivos de muestras de sangre congeladas mostraron que la disminución del ARN-VHC ocurrió de forma paralela al incremento de los CD4 y CD8, acompañada de un pico de las transaminasas. Se consideró que el efecto relativo a la restauración inmune se debió al uso de altas dosis de *ritonavir*.<sup>18</sup>

En Londres, un paciente con hemofilia que tenía una co-infección de VIH-1 con VHC genotipo 5a recibió durante el curso de 48 semanas un tratamiento con peg-IFN-alfa2 y RBV. La respuesta virológica se alcanzó a las 24 semanas. Sin embargo, al

final del tratamiento se detectó la presencia del ARN-VHC del genotipo 2b, diferente al genotipo 5. Un método sensible para identificar genotipos del VHC mostró que en muestras de suero almacenadas previas al tratamiento, el genotipo 2b del VHC estaba presente en pequeño grado. La secuenciación de la región determinante al tratamiento con IFN del gen NS5A del VHC obtenido en sueros pre, intra, y postratamiento, reveló la emergencia de *quasiespecies* del VHC portadoras de la mutación R→K and M→A/T en los codones 2222 y 2223, respectivamente. La presencia oculta de pequeñas subpoblaciones del VHC y su adquisición de mutaciones después de la terapia puede resultar en una mala respuesta al tratamiento.<sup>19</sup>

### **Epidemiología y costos de salud**

Como la cronología y la correlativa incidencia del VHC en la población de hemofílicos de los EE.UU. no se conocían bien, se usaron múltiples fuentes de datos y nuevos métodos estadísticos para reconstruir la incidencia del VHC en los hombres blancos con hemofilia A desde 1940 hasta 1990. La incidencia del VHC fue de aproximadamente 1 % anual hasta 1950, pero se elevó de 2-3 % para 1955. En los casos con la hemofilia ligera, la incidencia se incrementó en los años 60, alcanzando un nivel de 8 % anual desde 1969 a 1980. En los casos con hemofilia moderada o severa, la incidencia del VHC se incrementó paso a paso hasta alcanzar un pico de 11,7 %/año en 1970 y 17,2 %/año en 1968, respectivamente. En general, la incidencia del VHC declinó después de 1970, paso a paso desde 1984, hasta cerca de 0 en 1990. Con el mejoramiento y el incremento del uso de los derivados del plasma, el tamaño de la población de hemofílicos creció en un 86 % durante estos 50 años. Los estudios revelaron que aunque estos tratamientos salvaron muchas vidas también condujeron a un incremento en el riesgo de adquirir el VHC, particularmente antes de que se licenciaran los concentrados de factor de la coagulación en la década de los 70. Ellos también sugieren que las múltiples intervenciones sinérgicas desde 1970, particularmente la eliminación de los donantes de riesgo, el escrutinio de la sangre para la hepatitis B y el VIH, y la inactivación viral de los factores de la coagulación concentrados, se necesitaron para reducir la transmisión del VHC por transfusión antes de que se descubriera este agente biológico.<sup>20</sup>

Aunque la posibilidad de contraer VIH o VHC a través de hemoderivados se ha eliminado virtualmente en los EE. UU., aproximadamente un tercio de los hemofílicos entre 21 y 60 años están infectados con el VIH. Para conocer los costos de su atención médica, se evaluó un período de 7 años (enero de 1997 a abril de 2004) en una base de datos que incluía a 43 millones de pacientes cubiertos por este plan comercial de seguro médico. En total se identificaron 166 pacientes con hemofilia, de ellos 73 con hemofilia pero sin infección con VIH o VHC, 12 con hemofilia y VIH, 44 con hemofilia y VHC, y 37 con hemofilia y co-infección VIH-VHC, la situación más dramática. El costo anual medio de la atención médica aportada por la compañía de seguros, descontando los pagos directos hechos por los pacientes, fue como promedio de \$ 90 942 US \$ al valor del dólar del año 2004 (mediana \$ 63 613) para los pacientes solo con hemofilia contra \$ 108 862 (\$ 64 782,  $p= 0,512$ ) para el grupo con hemofilia y VIH, \$ 104 404 (\$ 66 489,  $p= 0,377$ ) para el cohorte con hemofilia y VHC, y \$ 144 462 (\$ 111 542,  $p= 0,005$ ) para los hemofílicos co-infectados con VIH y VHC. Los factores de la coagulación causaron del 78-86 % del total de costos de salud para los 4 grupos de enfermos. Comparando con el grupo solo con hemofilia (\$ 2 136), el resto de los 3 grupos (con VIH, con VHC, y con co-infección VIH-VHC), tuvieron costos más elevados



significativamente en los gastos de otros medicamentos (\$ 8 239,  $p= 0,001$ ; \$ 7 275,  $p= 0,034$ ; y \$ 12 360,  $p < 0,001$ , respectivamente). El grupo de hemofílicos co-infectados tuvo un costo más elevado por ingresos hospitalarios que los hemofílicos sin infección (\$ 5 655 vs. \$ 3 360, respectivamente,  $p= 0,015$ ). El promedio del costo anual del tratamiento ambulatorio fue más alto también en este grupo de co-infectados (\$ 12 897,  $p < 0,001$ ) y en los infectados con VHC (\$ 7 233,  $p= 0,016$ ) que en los pacientes no infectados (\$ 7 216). El promedio anual de visitas al consultorio médico fue más alto en los pacientes hemofílicos con VHC (11,18,  $p= 0,003$ ) y en los hemofílicos con VIH y VHC (18,33,  $p < 0,001$ ) que en los no infectados (6,98). Comparado con los hemofílicos, el grupo de co-infectados tuvo un promedio anual de visitas a especialistas en enfermedades infecciosas más elevado (3,75 vs. 0,12,  $p < 0,001$ ) y a los especialistas en gastroenterología (1,22 vs. 0,09,  $p < 0,001$ ). La presencia de la co-infección VIH-VHC en hemofílicos se asocia con el 59 % (95 % intervalo de confianza, 34,8 %, 82,9 %) de mayor costo anual de la asistencia médica si se compara con los hemofílicos no infectados. La coinfección VIH-VHC se asocia con un significativo incremento del costo para factores de coagulación, otras drogas de prescripción médica, servicios de hospitalización y ambulatorios.<sup>21</sup>

Desde la aparición de los primeros casos de SIDA en personas con hemofilia reportados en 1982, mucho se ha escrito sobre las consecuencias de la contaminación de la sangre por el VIH. Sin embargo, relativamente poca atención se le ha brindado por los medios masivos de comunicación a la situación preocupante relacionada con el VHC desde los primeros casos de personas hemofílicas infectadas identificados en 1989.

Un grupo de investigadores revisó la historia relacionada con la salud pública, la política de salud, y las consecuencias financieras de las decisiones políticas sobre suministro de sangre realizadas para personas con hemofilia que adquirieron productos sanguíneos contaminados con VHC en 8 países que fueron severamente afectados por contaminación viral en sus sistemas de sangre durante la década de los 80, comparando con lo que sucedió en los mismos países en relación con la contaminación por el VIH. La literatura médica publicada en inglés entre 1989 y 2006 relativa a pacientes con hemofilia se revisó, y se encontró que entre 2 y 8 más personas se contaminaron con VHC que con VIH en esos países durante los años 80 debido a productos sanguíneos contaminados, las infecciones oportunistas y las complicaciones relacionadas con la inmunosupresión entre las personas con hemofilia se desarrollaron rápidamente después de que los pacientes recibieron los hemocomponentes contaminados con VIH, mientras que las complicaciones hepáticas entre las personas infectadas con VHC fueron identificadas más tardíamente, casi 2 décadas después de haberse recibido los productos contaminados. Los políticos de 4 países condujeron demandas públicas sobre las decisiones relativas a la seguridad sanguínea en sus países relativas a la contaminación por VIH y o VHC. Más de 20 países establecieron fondos de compensación para las personas con hemofilia infectadas con el VIH (el promedio de los fondos destinados a eso estuvo entre \$ 37 000 y \$ 400 000 USD), mientras solo en el Reino Unido, Canadá e Irlanda, establecieron fondos de compensación para las personas con hemofilia infectadas con el VHC (media entre \$ 37 000 y \$ 50 000 USD).

Se debe señalar que el impacto clínico entre las personas con hemofilia contaminados con VHC por el suministro de sangre en los años 80 fue más grande que el impacto de la contaminación por el VIH, sin embargo, la respuesta política fue inferior, por lo que se debería considerar la adopción de programas específicos de atención médico social para las personas afectadas por el VHC en aquellos países que no los tengan implementados.<sup>22</sup>

## **Impacto del VHC y otros agentes biológicos emergentes sobre la producción de factores de la coagulación**

Por un breve período de tiempo, las ciencias médicas modernas consideraron que habían relegado a las enfermedades infecciosas a un menor reto clínico. Sin embargo, varias enfermedades infecciosas han emergido o re-emergido en los años recientes, elevando la preocupación epidemiológica, así como los temas relativos a la existencia de medidas efectivas para el control y el tratamiento. Invariablemente, estos agentes que causan enfermedades infecciosas han sido estudiados cuidadosamente en relación con la seguridad de los productos sanguíneos, con frecuencia motivando preocupación y acciones. Las enfermedades emergentes surgen de muchas fuentes. Algunas son el resultado de virus que cruzan la barrera de las especies de animales a humanos. Además, las combinaciones de estos virus recién identificados podrían hacer más difícil su tratamiento, como en el caso de la co-infección con VHC y el VIH. Otros pueden surgir de mecanismos biológicos nuevos, como la enfermedad debida a los priones conocida como la nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob (vCJD), que se ha diseminado de los bovinos infectados a los humanos, particularmente en el Reino Unido. La emergencia de nuevos virus y nuevas fuentes de enfermedades ha tenido un impacto significativo en las terapias con factores de la coagulación y en la política de la donación de sangre. Tenemos que lidiar con múltiples amenazas y su potencial que es comprometedora con la seguridad de las fuentes de sangre.<sup>23</sup>

Para la producción de factores de la coagulación seguros, se requiere la aplicación a los productos biológicos, incluyendo los derivados del plasma, de procedimientos de seguridad de 2 tipos: preventivos y de eliminación. Los preventivos incluyen el control epidemiológico de la población de donantes. El chequeo de la condición de salud de cada donante, el análisis de cada donación para los principales patógenos usando métodos serológicos, el análisis adicional de todo el plasma para el VIH, VHB, VHC, virus de la hepatitis A (VHA), y el Parvovirus B19 usando las técnicas de amplificación de los ácidos nucleicos. Se debe aplicar una cuarentena de 60 días a todos los inventarios de plasma donado, para permitir que las donaciones iniciales sean descartadas en caso de seroconversión del donante o por otras razones que impliquen su rechazo. Los procedimientos de eliminación minimizan el riesgo residual de transmisión de agentes biológicos patógenos, incluyendo los conocidos o los previamente no detectados. Desde la introducción hace 20 años del tratamiento con solvente-detergente, muy efectivo para los virus envueltos como el VIH, el VHB, el VHC, el virus del Nilo Occidental (VNO), el coronavirus causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS), o el virus de la influenza aviar, y otros, no se han detectado casos de transmisión de este tipo de patógenos por los productos manufacturados según estas prácticas. Otros procedimientos de inactivación, como la pasteurización, calor seco o nanofiltración, son capaces de eliminar efectivamente a los virus no envueltos, como el VHA, el Parvovirus B 19, y otros. Estudios recientes muestran que el B19 es más sensible al calor y al pH ácido que lo que previamente se pensó. Aunque no hay evidencia de la transmisión de la encefalopatía espongiiforme clásica a través de la sangre o los productos sanguíneos, 4 posibles casos se informaron en el Reino Unido de la Gran Bretaña de la transmisión de la vCJD por productos o componentes sanguíneos no desleucocitados, sin embargo, no hay casos asociados con productos derivados del plasma. Los métodos analíticos capaces de detectar la vCJD en el cerebro de los pacientes (donde se detectan altos títulos) y en otros tejidos (tales como bazo, apéndice y ganglios linfáticos), son incapaces de detectar al agente en la sangre o el plasma de los pacientes con vCJD, aún en las fases clínicas de la enfermedad. Pero experimentos de los principales productores revelan que los procedimientos actuales son capaces de eliminar al modelo del vCJD del proceso productivo.<sup>23</sup>



El impacto de la vCJD sobre la práctica clínica de la hemofilia en el Reino Unido está coloreado por la experiencia de la comunidad de hemofílicos sobre la transmisión del VHC y del VIH por derivados del plasma durante la década de los 80, cuando una demora en el reconocimiento y la actuación sobre los riesgos potenciales costó la vida a muchos pacientes y dejó a otros con otras enfermedades crónicas con qué lidiar. Esta crisis provocó que algunas entidades como la Organización de Directores de Centros para la Terapia de la Hemofilia del Reino Unido promovieran la introducción de terapias anti-hemofílicas que no fueran susceptibles de la contaminación con patógenos de origen sanguíneo.<sup>24</sup>

Después de la identificación de la vCJD en 1996, un número de medidas de salud pública se adoptaron en respuesta a las evaluaciones de riesgo para el vCJD establecidas por el gobierno británico, pero fueron seguidas de reportes sobre la transmisión a través de transfusiones de la vCJD, por lo que guías adicionales se han desarrollado para prevenir la transmisión de persona a persona, y algunas de ellas podrían impactar la calidad y disponibilidad de la atención médica y quirúrgica.<sup>24</sup>

La vCJD ha tenido un significativo impacto negativo en la comunidad de hemofílicos del Reino Unido, estremeciendo la confianza de los pacientes en la terapia que ellos han recibido durante los últimos 21 años, afectado la calidad de la asistencia y creando el riesgo de estigmatizar a esta comunidad como ocurrió en la década de los 80.<sup>24</sup>

Como en el caso del VIH y la vCJD, los agentes emergentes de origen sanguíneo aparecen y afectaran a los productos derivados de la sangre antes de que nos percatemos de ellos. Como resultado, solo terapias con muy bajo riesgo se deberían usar para la atención de los pacientes con hemofilia a escala mundial.<sup>25</sup>

Sin embargo, las indicaciones de factores de la coagulación son vitales para las personas con hemofilia. Como ya se informó, en la década de los 70 y 80, los productos derivados de mezclas de plasma dieron lugar a un número elevado de receptores contaminados con agentes de transmisión sanguínea como el VIH y el VHC. Esta epidemia desencadenó el desarrollo de concentrados libres de virus a través de una combinación de mejoras en la selección del donante y en los métodos de pesquijaje, tecnologías virucidas más efectivas, y la expresión de proteínas recombinantes por la biotecnología.<sup>25</sup>

Así surgieron en el mercado los concentrados de F-VIII y F-IX recombinantes, de 1ra. generación, basados en la molécula completa con albúmina humana u otros derivados plasmáticos como estabilizador, pero la capacidad productiva instalada no satisface la demanda mundial. Pueden provocar la sensibilización del sistema inmune y formación de anticuerpos (inhibidores), y que son, por lo general, un 20-30 % más costoso que los derivados de plasma.<sup>25</sup> Luego aparecieron los concentrados de F-VIII y F-IX recombinantes, de 2da. generación, que no incluyen derivados plasmáticos o proteínas humanas en el producto terminado, pero pudieran contener proteínas animales en la materia prima (derivada de cultivos celulares). La capacidad productiva instalada no satisface tampoco la demanda mundial, son moléculas modificadas para ser menos inmunogénicos y evitar la formación de aloanticuerpos (inhibidores), pero tienen el inconveniente de que son entre 20 y 30 % más costosos que los recombinantes de 1ra. generación. Por otra parte, desde finales de los años 80, *Novo Nordisk* fue pionera en el desarrollo de alternativas más seguras a los productos derivados del plasma. El trabajo en este campo condujo a la producción del factor VII activado recombinante (rFVIIa NovoSeven®), que es un producto tecnológicamente novedoso, y altamente eficaz

en el tratamiento de los pacientes con hemofilia A o B que han desarrollado inhibidores al FVIII o FIX, respectivamente.<sup>26</sup>

Sin embargo, se mantienen retos terapéuticos como la posible amenaza de transmisión de priones y otros patógenos, la formación de aloanticuerpos inhibidores, y la existencia internacional de una disparidad en la disponibilidad de los productos debido a las diferencias en cuanto al estado de las licencias, así como a los altos precios que los hacen prohibitivos para la mayoría de los pacientes. En el futuro, es probable que las proteínas recombinantes obtenidas por la bioingeniería, que han sido modificadas para modificar y elevar sus propiedades farmacocinéticas o reducir su inmunogenicidad, o ambos, se emplearán cada vez más en la práctica clínica.<sup>26</sup>

En Cuba se continuará trabajando en el perfeccionamiento de la prevención de la infección, del diagnóstico y seguimiento de los pacientes hemofílicos, los estudios de genotipificación de las cepas virales, y la aplicación del tratamiento combinado de IFN-peg y RVB, con un elevado compromiso social por parte del sistema nacional de salud.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rumi MG, De Filippi F, Santagostino E, Colombo M. Hepatitis C in haemophilia: Lights and shadows. *Haemophilia* 2004; 10(Suppl 4):211-5.
2. Markis M, Baglin T, Dusheiko G, Giangrande PLF, Lee CA, Ludlam CA, et al. (A nombre del Grupo de Trabajo sobre Infecciones Transmitidas por Transfusiones, de la Organización de Directores de Centros de Hemofilia del Reino Unido). Guías para el diagnóstico, manejo y prevención de la hepatitis en hemofilia. *Hemofilia* 2001; 7: 339-45.
3. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, et al. Randomised trial of Interferon alpha2b plus Ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHITG). *Lancet* 1998; 352:1426-32.
4. National Institutes of Health. Consensus Development Conference Panel statement: Management of hepatitis C. Randomized trial of interferon alpha2b plus Ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Hepatology* 1997; 26:2S-10S.
5. Rumi MG, Santagostino E, Morfini M, Gringeri A, Tagariello G, Chistolini A, et al. A multicenter controlled randomized, open trial of interferon alpha2b treatment of anti-human immunodeficiency virus-negative hemophilic patients with chronic hepatitis C. Hepatitis Study Group of the Association of Italian Hemophilia Centers. *Blood* 1997; 89: 3529-33.
6. Davis GL, Lau JY. Factors predictive of a beneficial response to therapy of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26:122S-127S.

7. Reichard O, Norkrans G, Fryden A, Braconier JH, Sonnerborg A, Weiland O. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of interferon alpha-2b with and without Ribavirin for chronic hepatitis C. The Swedish Study Group. *Lancet* 1998; 351: 83-7.
8. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, et al. Interferon alpha-2b alone or in combination with Ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339: 1485-92.
9. Shields PL, Mutimer DJ, Muir D, Skidmore S, Britnell T, Roberts A, et al. Combined alpha interferon and Ribavirin for the treatment of hepatitis C in patients with hereditary bleeding disorders. *Br J Haematol* 2000; 108: 254-8.
10. Franchini M. Hepatitis C in haemophiliacs. *Thromb Haemost* 2004; 92(6): 1259-68.
11. Maor Y, Schapiro JM, Bashari D, Lurie Y, Safadi R, Segol O, et al. Treatment of hepatitis C in patients with haemophilia- the Israeli National Hemophilia Center experience. *Haemophilia* 2008; 14: 336-42.
12. Kevans D, Farrell G, Hopkins S, Mahmud N, White B, Norris S, et al. Haematological support during pegylated interferon therapy for HCV-infected hemophiliacs improves virological outcomes. *Haemophilia* 2007; 13: 593-8.
13. Meléndez-Morales L, Konkle BA, Preiss L, Zhang M, Mathew P, Eyster ME, et al. Chronic hepatitis B and other correlates of spontaneous clearance of hepatitis C virus among HIV-infected people with hemophilia. *AIDS* 2007; 21: 1631-6.
14. Assy N, Pettigrew N, Lee SS, Chaudhary RK, Johnston J, Minuk GY. Are chronic hepatitis C viral infections more benign in patients with hemophilia? *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1672-6.
15. Posthouwer D, Yee TT, Makris M, Fischer K, Griffioen A, Van Veen JJ, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis C in patients with inherited bleeding disorders: An international, multicenter cohort study. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1624-9.
16. Franchini M. Is time to treat for HCV all the HIV/HCV co-infected hemophiliacs?. *Hematology* 2006; 11: 209-13.
17. Zeitoun JD, Mallet V, Chaix ML, Viard JP, Blanche S, Pol S. Stable recovery from HCV in HIV-HCV co-infection under antiretroviral therapy. *J Clin Virol* 2007; 40: 71-3 Epub 2007 Jul 19.
18. Buckton AJ, Kulasegaram R, Ngui SL, Fisher M, James R, Rangarajan S, et al. Emergence of occult minority genotype 2b hepatitis C infection in an HIV-1-co-infected patient treated for genotype 5a HCV infection with 48 weeks of pegylated-interferon-alpha 2b and ribavirin. *J Clin Virol* 2007; 40: 60-3.
19. Goedert JJ, Chen BE, Preiss L, Aledort LM, Rosenberg PS. Reconstruction of the hepatitis C virus epidemic in the US hemophilia population, 1940-1990. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 1443-53.

20. Tencer T, Friedman HS, Li-McLeod J, Johnson K. Medical costs and resource utilization for hemophilia patients with and without HIV or HCV infection. *J Manag Care Pharm* 2007; 13: 790-8.

21. Angelotta C, McKoy JM, Fisher MJ, Buffie CG, Barfi K, Ramsey G, et al. Legal, financial, and public health consequences of transfusion-transmitted hepatitis C virus in persons with haemophilia. *Vox Sang* 2007; 93: 159-65.

22. Knight R, Stanley S, Wong M, Dolan G. Hemophilia therapy and blood-borne pathogen risk. *Semin Thromb Hemost* 2006; 32 (Suppl 2): 3-9.

23. Jorquera JI. Safety procedures of coagulation factors. *Haemophilia* 2007; 13 (Suppl 5): 41-6.

24. Dolan G. Clinical implications of emerging pathogens in haemophilia: the variant Creutzfeldt-Jakob disease experience. *Haemophilia* 2006; 12(Suppl 1): 16-20.

25. Mannucci PM. Hemophilia: Treatment options in the twenty-first century. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1349-55.

26. Key NS, Negrier C. Coagulation factor concentrates: Past, present, and future. *Lancet* 2007; 370(9585): 439-48.

Recibido: 6 de abril del 2009.

Aprobado: 12 de abril del 2009.

DrC. *René A. Rivero Jiménez*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, Ciudad de La Habana, CP 10800, Cuba. e-mail: [ihidir@hemato.sld.cu](mailto:ihidir@hemato.sld.cu)