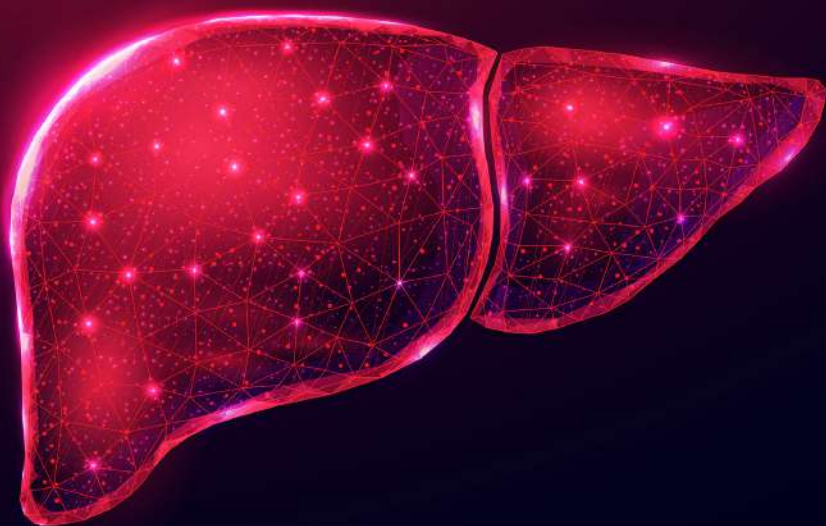


# VIRUS DE LA HEPATITIS C Y SUS FACTORES DE RIESGO

1<sup>ra</sup> Edición



Ebook 

VIRUS DE LA HEPATITIS C Y SUS FACTORES DE RIESGO



# VIRUS DE LA HEPATITIS C Y SUS FACTORES DE RIESGO

*1ª Edición*

Yelisa Estefanía Durán Pincay

Elsa Noralma Lucas Parrales

Jazmín Elena Castro Jalca

Ángel Leonardo Pin Pin

Carlos Marcillo Carvajal

Javier Martin Reyes Baque

Anita María Murillo Zavala

Karina Maricela Merchán Villafuerte

José Clímaco Cañarte Vélez

Silvana Noelia Campozano Pin

Kleber Dionicio Orellana Suarez

*Autores Investigadores*



# VIRUS DE LA HEPATITIS C Y SUS FACTORES DE RIESGO

*1ª Edición*

## AUTORES

INVESTIGADORES

### **Yelisa Estefanía Durán Pincay**

Doctora en ciencias de la salud, Magíster en Epidemiología;  
Licenciado en Laboratorio Clínico;  
Universidad Estatal del sur de Manabí,  
Facultad Ciencias de la Salud, Carrera de Laboratorio Clínico;  
Jipijapa, Ecuador

✉ yelisa.duran@unesum.ec

🆔 <https://orcid.org/0000-0003-3944-6985>

### **Elsa Noralma Lucas Parrales**

Magíster en Investigación Clínica y Epidemiológica;  
Magíster en Microbiología Mención Biomédica;  
Licenciada en la Especialización de Laboratorio Clínico;  
Tecnólogo Médico Especialidad Laboratorio Clínico;  
Carrera de Laboratorio Clínico;  
Universidad Estatal Sur de Manabí, Jipijapa, Ecuador

✉ elsa.lucas@unesum.edu.ec

🆔 <https://orcid.org/0000-0002-7651-2948>

### **Jazmín Elena Castro Jalca**

Doctora en Ciencias de la Salud; Magíster en Epidemiología;  
Licenciada en Laboratorio Clínico;  
Diplomado en Hematología.  
Diplomado en Gestión de la Calidad del Laboratorio Clínico  
Cursando: Especialidad en Hematología de

Laboratorio Clínico y Banco de Sangre;  
Posdoctorado en Docencia e Investigación;  
Docente de la Carrera de Laboratorio Clínico;  
Universidad Estatal del Sur de Manabí; Jipijapa, Ecuador

✉ jazmin.castro@unesum.edu.ec

id <https://orcid.org/0000-0002-8867-8136>

### **Ángel Leonardo Pin Pin**

Magíster en Educación Informática; Ingeniero en Computación y Redes;  
Docente de la Universidad Estatal del Sur de Manabí,  
Facultad Ciencias de la Salud, Carrera de Laboratorio Clínico;  
Jipijapa, Ecuador

✉ angel.pin@unesum.edu.ec

id <https://orcid.org/0000-0001-9179-0981>

### **Carlos Marcillo Carvajal**

Máster en Dirección y Gestión Sanitaria;  
Licenciado en Laboratorio Clínico;  
Universidad Estatal del Sur de Manabí;  
Jipijapa, Ecuador

✉ carlos.marcillo@unesum.edu.ec

id <https://orcid.org/0000-0002-2586-1486>

### **Javier Martin Reyes Baque**

Doctor en Ciencias de la Salud;  
Magíster en Investigación Clínica y Epidemiológica;  
Licenciado en la Especialización de Laboratorio Clínico;  
Docente de la Carrera de Laboratorio Clínico  
en la Universidad Estatal del Sur de Manabí;  
Jipijapa, Ecuador

✉ javier.reyes@unesum.edu.ec

id <https://orcid.org/0000-0003-3670-0036>

### **Anita María Murillo Zavala**

Licenciada en Laboratorio Clínico;  
Magíster en Gerencia y Administración de Salud.  
Doctora en Ciencias de la Salud  
Docente de la Carrera de Laboratorio Clínico;  
Facultad de Ciencias de la Salud en la Universidad Estatal del Sur de Manabí;  
Jipijapa, Ecuador

✉ anita.murillo@unesum.edu.ec

id <https://orcid.org/0000-0003-2896-6600>

**Karina Maricela Merchán Villafuerte**

Doctora en Ciencias de la Salud; Magíster en Bioquímica Clínica;  
Diploma Superior en Desarrollo Local y Salud;  
Bioquímica Farmacéutica opción: Bioquímica de Alimentos;  
Carrera de Laboratorio Clínico, Facultad de Ciencias de la Salud;  
Universidad Estatal del Sur de Manabí, Jipijapa, Ecuador

✉ karina.merchan@unesum.edu.ec

id <https://orcid.org/0000-0002-8059-7518>

**José Clímaco Cañarte Vélez**

Magíster en Gerencia y Administración de Salud;  
Licenciado en Laboratorio Clínico;  
Universidad Estatal del Sur de Manabí;  
Jipijapa, Ecuador

✉ jose.canarte@unesum.edu.ec

id <https://orcid.org/0000-0002-3843-1143>

**Silvana Noelia Campozano Pin**

Magíster en Biomedicina Mención en  
Pruebas Especiales y Diagnóstico Biomédico;  
Licenciada en la Especialización de Laboratorio Clínico;  
Universidad Estatal del Sur de Manabí;  
Jipijapa, Ecuador

✉ silvana.campozano@unesum.edu.ec

id <https://orcid.org/0000-0001-7377-2720>

**Kleber Dionicio Orellana Suarez**

Magíster en Contabilidad y Auditoría;  
Ingeniero en Administración de Empresas Agropecuarias;  
Docente de la Universidad Estatal del Sur de Manabí; Jipijapa, Ecuador

✉ kleber.orellana@unesum.edu.ec

id <https://orcid.org/0000-0002-4202-0435>

# VIRUS DE LA HEPATITIS C Y SUS FACTORES DE RIESGO

*1ª Edición*

## REVISORES ACADÉMICOS

### **Marco Vinicio Chango**

Laboratorista Clínico e Histopatológico de la  
Universidad Nacional de Chimborazo  
Master Universitario en Microbiología y Parasitología:  
Investigación y Desarrollo de la  
Universidad Complutense de Madrid- España;  
Centro de Investigación y Ciencias Forenses Zonal 4 Manabí;  
Docente de la Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí;  
✉ marco.chango@cienciasforenses.gob.ec;  
🆔 <https://orcid.org/0000-0002-4395-5785>

### **Cristóbal Josué Ávila Zambrano**

Licenciado en Laboratorio Clínico  
Docente Departamento de Ciencias Biológicas de la  
Facultad de Ciencias de la Salud,  
de la Universidad Técnica de Manabí;  
✉ cristobal.avila@utm.edu.ec;  
🆔 <https://orcid.org/0000-0001-7628-6541>

# Catalogación Bibliográfica

## AUTORES:

Yelisa Estefanía Durán Pincay  
Elsa Noralma Lucas Parrales  
Jazmín Elena Castro Jalca  
Ángel Leonardo Pin Pin  
Carlos Marcillo Carvajal  
Javier Martín Reyes Baque  
Anita María Murillo Zavala  
Karina Maricela Merchán Villafuerte  
José Clímaco Cañarte Vélez  
Silvana Noelia Campozano Pin  
Kleber Dionicio Orellana Suarez

**Título:** Virus de la hepatitis C y sus factores de riesgo

**Descriptor:** Ciencias médicas; Hepatitis C; Exámenes médicos; Diagnóstico; Atención médica.

**Código UNESCO:** 32 Ciencias Médicas

**Clasificación Decimal Dewey/Cutter:** 616.3623/D931

**Área:** Ciencias de la Salud

**Edición:** 1<sup>era</sup>

**ISBN:** 978-9942-622-29-7

**Editorial:** Mawil Publicaciones de Ecuador, 2023

**Ciudad, País:** Quito, Ecuador

**Formato:** 148 x 210 mm.

**Páginas:** 134

**DOI:** <https://doi.org/10.26820/978-9942-622-29-7>

**URL:** <https://mawil.us/repositorio/index.php/academico/catalog/book/72>

Texto para docentes y estudiantes universitarios

El proyecto didáctico: **Virus de la hepatitis C y sus factores de riesgo**, es una obra colectiva escrita por varios autores y publicada por MAWIL; publicación revisada bajo la modalidad de pares académicos y por el equipo profesional de la editorial siguiendo los lineamientos y estructuras establecidos por el departamento de publicaciones de MAWIL de New Jersey.

© Reservados todos los derechos. La reproducción parcial o total queda estrictamente prohibida, sin la autorización expresa de los autores, bajo sanciones establecidas en las leyes, por cualquier medio o procedimiento.



Usted es libre de:  
**Compartir** — copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato.  
**Adaptar** — remezclar, transformar y construir a partir del material para cualquier propósito, incluso comercialmente.

**Director Académico:** Lcdo. Alejandro Plúa Argoti

**Dirección Central MAWIL:** Office 18 Center Avenue Caldwell; New Jersey # 07006

**Gerencia Editorial MAWIL-Ecuador:** Mg. Vanessa Pamela Quishpe Morocho

**Dirección de corrección:** Mg. Ayamara Galanton.

**Editor de Arte y Diseño:** Lic. Eduardo Flores, Arq. Alfredo Díaz

**Corrector de estilo:** Lic. Marcelo Acuña Cifuentes

# VIRUS DE LA HEPATITIS C Y SUS FACTORES DE RIESGO

*1ª Edición*

## *Índices*

**Contenidos**





.....

<b>Prólogo</b> -----	13
<b>Introducción</b> -----	17
<b>Capítulo I.</b> La Hepatitis C-----	20
<b>Capítulo II.</b> Descripción del Virus de la Hepatitis C (VHC)-----	34
<b>Capítulo III.</b> Epidemiologías-----	51
<b>Capítulo IV.</b> Mecanismos de transmisión y factores de riesgo-----	56
<b>Capítulo V.</b> Fisiopatología-----	65
<b>Capítulo VI.</b> Historia Natural de la Infección-----	70
<b>Capítulo VII.</b> Sintomatología-----	85
<b>Capítulo VIII.</b> Diagnóstico-----	88
<b>Capítulo IX.</b> Tratamiento-----	104
<b>Capítulo X.</b> Prevención-----	116
<b>Referencias</b> -----	127

# VIRUS DE LA HEPATITIS C Y SUS FACTORES DE RIESGO

*1ª Edición*

## *Índices*

**Tablas**



---

<b>Tabla 1.</b> Factores de riesgo para infección por VHC. -----	57
<b>Tabla 2.</b> Cuadro resumen de la historia natural de la hepatitis C-----	81
<b>Tabla 3.</b> Resumen de los primeros AAD aprobados en España. -----	109
<b>Tabla 4.</b> Combinaciones libres de INF según el genotipo. -----	111
<b>Tabla 5.</b> Combinaciones de AAD aprobadas y recomendadas en la guía europea de la EASL en 2018. -----	112
<b>Tabla 6.</b> Objetivos de la OMS contra la hepatitis C -----	126

# VIRUS DE LA HEPATITIS C Y SUS FACTORES DE RIESGO

*1ª Edición*

## *Índices*

**Figuras**



---

<b>Figura 1.</b> El hígado. Importante órgano del cuerpo humano. -----	21
<b>Figura 2.</b> Virus de la Hepatitis.-----	25
<b>Figura 3.</b> Estructura del virus de la hepatitis C.-----	26
<b>Figura 5.</b> Detalles de la estructura del virus de la hepatitis C.-----	35
<b>Figura 6.</b> Genoma del virus de la Hepatitis C -----	36
<b>Figura 7.</b> Distribución geográfica actual de los principales genotipos y subtipos del VHC.-----	40
<b>Figura 8.</b> Ciclo viral de la Hepatitis C. -----	43
<b>Figura 9.</b> Pacientes con hepatitis C por región -----	53
<b>Figura 10.</b> Daño Hepático -----	69
<b>Figura 12.</b> Evolución de los ensayos de determinación del virus de la hepatitis C.-----	91

# **VIRUS DE LA HEPATITIS C** Y SUS FACTORES DE RIESGO

*1ª Edición*

## *Prólogo*



A mediados de los años 70 comenzó a describirse un tipo de hepatitis, muy frecuente en receptores de transfusiones sanguíneas, en los que no se encontraban marcadores serológicos de hepatitis A ni B, ni de ningún otro virus hepatotropo conocido. A este tipo de hepatitis se le denominó inicialmente hepatitis “no A no B” (NANB), posteriormente virus de la hepatitis C (VHC).

El VHC fue el primer virus descubierto utilizando técnicas de biología molecular, ya que el mayor obstáculo para su estudio durante los primeros años fue la ausencia de cultivos celulares.

No fue hasta 15 años más tarde, cuando en 1989, clonaron el virus que hoy se conoce como el virus de la hepatitis C (VHC).

La hepatitis C es una inflamación del hígado causada por el virus de la hepatitis C.

Este virus puede causar hepatitis aguda o crónica, cuyas manifestaciones pueden ser leves, pero también pueden revestir gravedad, cronificarse y provocar cirrosis y cáncer hepático.

El virus de la hepatitis C se transmite a través de la sangre. La mayoría de las infecciones se producen por exposición a sangre infectada cuando como consecuencia de las prácticas de inyección o de atención de salud poco seguras, las transfusiones de sangre sin analizar, el consumo de drogas inyectables y las prácticas sexuales que conllevan contacto con sangre.

Se estima que en la actualidad hay en el mundo 58 millones de personas con infección crónica por el virus de la hepatitis C con alrededor de 1,5 millones de nuevas infecciones cada año, si bien hace unos años esta infección tenía una prevalencia global mucho mayor, en torno a 130-170 millones de personas. Según los cálculos, 3,2 millones de adolescentes y niños están infectados de forma crónica por este virus.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha calculado que en 2019 fallecieron cerca de 290.000 personas debido a la hepatitis C, sobre todo por cirrosis y carcinoma hepatocelular (cáncer primario de hígado).

El virus de la hepatitis C (VHC), es un virus ARN de pequeño tamaño (50 nm), con envoltura y que, por su semejanza con los flavivirus, se ha establecido dentro de la familia de los Flaviviridae, género Hepacivirus.

El VHC tiene la capacidad de replicarse a alta velocidad, lo que hace que esté en continua evolución, con una alta capacidad de adaptación y de escapar de la respuesta inmune del huésped. Estas características le confie-

ren la habilidad de infectar de forma persistente al organismo y de generar una infección crónica, generalmente paucisintomática hasta la aparición de complicaciones.

El VHC se caracteriza por una gran variabilidad genómica y hasta hace unos años se clasificaba en 7 genotipos y 67 subtipos. En 2018, a raíz de 4 casos que procedían de un estado de India, se aisló otro genotipo distinto, el genotipo 83. La distribución mundial de los genotipos tiene una notable diferenciación geográfica, en relación a los modos de transmisión y a otros factores como la inmigración(2). En España, el genotipo más frecuente es el 1; sobre todo el subtipo 1b, seguido del subtipo 1a(7).

Estos genotipos otorgan distintas características a la enfermedad hepática. Por ejemplo, los pacientes con genotipo 3 presentan mayor riesgo de esteatosis hepática grave, una progresión a fibrosis acelerada y mayor riesgo de aparición de CHC. Además, la respuesta al tratamiento también se veía determinada por estos genotipos, sobre todo con el tratamiento clásico con interferón pegilado (INF--peg) y ribavirina (RBV)(8), pero también con los primeros antivirales de acción directa (AAD).

El primer paso para el diagnóstico de la infección por VHC se realiza mediante la detección de anticuerpos contra el virus (anti-VHC) en suero o plasma. Estos anti-VHC indican la existencia de un contacto con el virus (infección activa aguda o crónica o infección antigua ya resuelta), así que para confirmar que existe una infección activa, debe demostrarse la presencia de ARN del VHC en suero o plasma por técnicas de PCR.

La hepatitis C se puede presentar en su forma aguda, aunque generalmente la primoinfección pasa inadvertida ya que solo presentan síntomas el 15-30% de los casos y además estos son normalmente muy inespecíficos tales como: astenia, mialgias, etc... El 25% de los pacientes que presentan una infección aguda por el VHC eliminará el virus de forma espontánea, lo que significa que a pesar de mantener anti-VHC positivos en sangre, no se detectará ARN-VHC. Así pues, el 75% de los pacientes que presentan una infección por el VHC, desarrollará una forma crónica de la enfermedad. Estos pacientes con infección crónica son los que presentan riesgo de progresión. Si bien esta progresión es generalmente lenta los primeros 10-15 años, aproximadamente el 65% de estos pacientes desarrollará esteatosis o fibrosis.

A pesar de que está descrita esta asociación entre la infección por VHC y el riesgo de progresión de la fibrosis hepática, existe poca evidencia de que factores dependientes del virus como la carga viral o el genotipo estén direc-



tamente relacionados con la progresión de la fibrosis 11-13. Es cierto que el genotipo 3 se relaciona con una progresión acelerada de la enfermedad hepática, pero ésta viene determinada por una mayor aparición de esteatosis en los pacientes infectados por este genotipo, y esta esteatosis sería la que explicaría esta progresión de la fibrosis, más que el potencial efecto del propio genotipo.

Lo que sí se ha relacionado con un aumento de fibrosis hepática son los factores propios del paciente infectado, como son el sexo masculino, la raza negra, la edad >40 años en el momento de la infección, la coinfección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o el virus de la hepatitis B (VHB), la diabetes, la resistencia insulínica o la obesidad. El consumo de alcohol también se asocia con un riesgo aumentado de aparición de fibrosis hepática.

El 5-20% de estos pacientes avanzará hasta un estadio de cirrosis hepática y el 1-5% presentará una enfermedad avanzada con la aparición de complicaciones como CHC a los 20 años tras el diagnóstico de la infección aguda.

La principal vía de transmisión del VHC es la parenteral. Así pues, se asocia al consumo de drogas inyectadas, a las transfusiones de sangre o hemoderivados, a la reutilización o esterilización inadecuada de equipos médicos, a los accidentes con material punzante contaminado en centros sanitarios y a la realización de tatuajes o piercings.

A partir de 1980, se utiliza material desechable o de inyección de un solo uso en los procedimientos invasivos, cirugías, etc. y desde 1992 se realiza un cribado de anti-VHC en los donantes de sangre y hemoderivados, por lo que estas dos vías de transmisión son a día de hoy anecdóticas.

Además, el VHC se puede transmitir también por vía sexual, vertical (de madres a hijos), por consumo de drogas por vía intranasal y por convivencia con personas infectadas por el VHC, siendo estas formas de transmisión menos frecuentes.

**VIRUS DE LA  
HEPATITIS C**  
Y SUS FACTORES  
DE RIESGO

*1ª Edición*

*Introducción*



Para el control de cualquier enfermedad infecciosa es indispensable una prevención primaria para evitar nuevas infecciones y un correcto manejo de las infecciones existentes (lo que se considera prevención secundaria). A pesar de los avances en el tratamiento de la VHC, existen limitaciones para conseguir controlar la infección, sobre todo porque no se dispone de una vacuna, que sería el mecanismo más efectivo para interrumpir la transmisión de la enfermedad.

Es importante hacer hincapié en que al tratarse de una enfermedad que generalmente no da síntomas de forma inicial, muchos de los pacientes no conocen de la infección por lo que no se toman las medidas de precaución necesarias para evitar la transmisión, lo que afecta de forma considerable a la propagación del virus. Así pues, es necesaria la realización de cribados sobre todo entre los grupos de mayor riesgo y tomar las medidas preventivas de propagación del virus.

El tratamiento estándar de la hepatitis C se ha basado en la combinación de interferón pegilado (PegIFN) y ribavirina (RBV) durante 24-48 semanas según el genotipo viral, con porcentajes de respuesta del 40-50% para el genotipo 1 y de aproximadamente el 75% para los genotipos 2 y 3, con multitud de efectos secundarios y contraindicaciones que limitaban la aplicabilidad de esta terapia.

En los últimos años se han desarrollado nuevas líneas terapéuticas frente al VHC que consiguen eliminar la replicación viral en el 80-100% de los casos, con escasos efectos adversos y ciclos de tratamiento de menor duración. De estos nuevos fármacos, los agentes antivirales de acción directa (AAD) se han comercializado en Europa y otros países, hasta el momento, 5 de ellos, las cuales son actualmente objeto de esta actualización.

Entre las terapias se describen las terapias con interferón y terapias libres de interferón. Esta última terapia, según algunos especialistas, constituye una verdadera revolución en el tratamiento de la hepatitis C y viene dada por la posibilidad de utilizar terapias libres de IFN asociando varios AAD que actúan a diferentes niveles de la síntesis de proteínas virales.

Así, se dispone de inhibidores de la proteasa (telaprevir, boceprevir, simeprevir, paritaprevir, grazoprevir), inhibidores de NS5A (daclatasvir, ledipasvir, ombitasvir, elbasvir) e inhibidores de NS5B (sofosbuvir, dasabuvir), todos ellos con una elevada eficacia antiviral. Actualmente se mantienen múltiples líneas de investigación con nuevos AAD, algunos de estos próximos a su comercialización, con resultados de eficacia y seguridad superponibles a los expuestos.

Por tanto, la literatura indica que la revolución en el tratamiento de la infección por virus C no ha hecho más que empezar, proporcionando un futuro en el que la terapia antiviral conseguirá respuesta en más del 90% de los pacientes tratados, incluso en aquellos grupos de pacientes clásicamente considerados difíciles de curar.

En el marco de estas reflexiones, surge la idea de la presentación del libro titulado HEPATITIS C, mediante el cual se pretende hacer una contribución real que permita orientar a profesionales y estudiantes en el área de salud humana, y, específicamente en la salud del aparato digestivo que incluye las glándulas salivales, el hígado, la vesícula biliar y el páncreas. El hígado es un órgano grande ubicado en la parte superior del abdomen. El hígado limpia la sangre y ayuda a la digestión secretando bilis.

El libro que se encuentra hoy entre sus manos, ha sido estructurado en diez (10) capítulos. Los capítulos discurren estrictamente sobre los temas específicos, que comprenden a saber: El CAPITULO I. LA HEPATITIS C.: 1.1. El hígado y las hepatitis; 1.2.-Hepatitis virales; 1.3. La hepatitis C; 1.4. Breve antecedente histórico de la hepatitis tipo C; El CAPITULO II. DESCRIPCIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC): 2.1. Estructura del VHC; 2.2. Ciclo de replicación viral; 2.3. Genotipo y subtipo; 2.4. Variabilidad genómica. El CAPITULO III. EPIDEMIOLOGÍA: 3.1. Epidemiológica del virus de la hepatitis C (VHC); 3.2. Comportamiento mundial del VHC; 3.3. Comportamiento regional del VHC. Latinoamérica y el Caribe; 3.4. Comportamiento local del VHC. Ecuador. El CAPITULO IV. VÍA DE TRANSMISIÓN Y FACTORES DE RIESGO: 4.1. Vía de transmisión; 4.2. Grupos poblacionales con mayor riesgo de infección por el VHC. El CAPITULO V. FISIOPATOLOGÍA: 5.1. Tropicismo viral; 5.2. Persistencia viral y 5.3. Daño Hepático. El CAPITULO VI. HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN: 6.1. Hepatitis aguda; 6.2. Hepatitis crónica; 6.3. Cirrosis hepática; 6.4. Manifestaciones extrahepáticas y el 6.5. Hepatocarcinoma. El CAPITULO VII. SINTOMATOLOGÍA: 7.1. Síntomas de la Hepatitis C Aguda y 7.2. Síntomas de la Hepatitis C Crónica. El CAPITULO VIII. DIAGNÓSTICO: 8.1. Diagnóstico. Generalidades; 8.2. Laboratorio y gabinete; 8.3. Pruebas de amplificación del genoma viral y el 8.4. Ensayo Inmunoabsorbente Ligado a Enzimas (E L I S A). El CAPITULO IX. TRATAMIENTO: 9.1. Generalidades; 9.2. Objetivos del tratamiento; 9.3. Criterios para el tratamiento de las hepatitis crónicas por el VHC; 9.4. Tratamiento de la hepatitis C (Interferón y ribavirina y los antivirales de acción directa). Por último, el CAPITULO X. PREVENCIÓN: 10.1. Prevención / OMS; 10.2. Medidas de prevención del VHC; 10.3. Prevención / Trabajadores de salud y 10.4. Planes de prevención y control de la Hepatitis C.

# VIRUS DE LA HEPATITIS C Y SUS FACTORES DE RIESGO

*1ª Edición*

## Capítulo

### I

# *La Hepatitis C.*



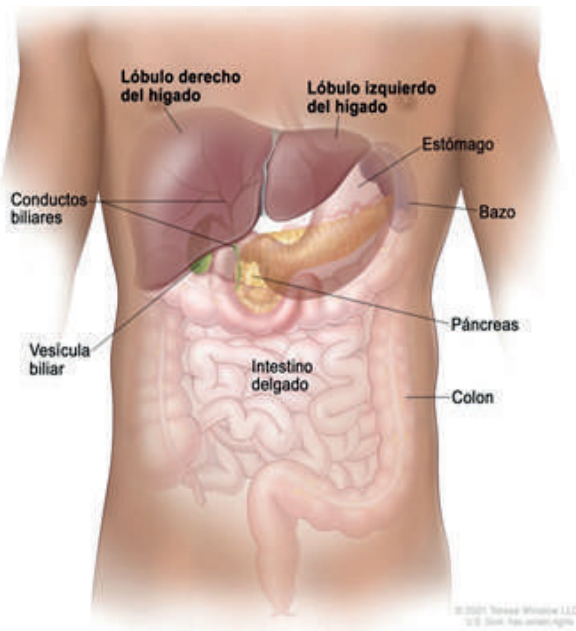
## El hígado y las hepatitis. Hepatitis virales

### El hígado

El hígado es un órgano blando de superficie lisa, color rojo y con forma triangular, en promedio el hígado de un adulto mide unos 26cm de ancho, 15cm de alto y pesa unos 1500 gramos. Se encuentra ubicado en la región superior derecha de abdomen, encima del estómago, los intestinos y el riñón derecho. Constituye un órgano importante en el proceso de digestión que realiza el tracto intestinal, esa entre otras funciones hacen del hígado un órgano imprescindible para la vida.

Anatómicamente se encuentra dividido en dos lóbulos, uno derecho y otro izquierdo, siendo este último más pequeño que el derecho. Es un órgano que recibe irrigación sanguínea gracias a la denominada arteria hepática a través de la cual circula sangre oxigenada, mientras que la sangre rica en nutrientes le llega gracias a la vena porta hepática.

**Figura 1.** El hígado. Importante órgano del cuerpo humano.



*Nota.* Extraído de (1).

El hígado cumple con diversas funciones, todas de una importancia significativa para la vida, al respecto se Navarro, et al. (2) explican:

*El hígado regula la mayoría de los niveles de sustancias químicas de la sangre y secreta una sustancia denominada bilis, que ayuda a transportar los desechos desde el hígado. Toda la sangre que sale del estómago y los intestinos pasa por el hígado. El hígado procesa, descompone y equilibra esta sangre, además crea los nutrientes y metaboliza los medicamentos de forma que el cuerpo pueda usarlos sin que resulten tóxicos. Se han identificado más de 500 funciones vitales del hígado.*

La producción de bilis por parte del hígado, facilita el transporte de los desechos y a descomponer las grasas que se encuentran en el intestino delgado durante el proceso de digestión.

## Hepatitis

El término hepatitis, proveniente del griego hepar, que significa hígado y se refiere a todas aquellas enfermedades que pueden de una forma u otra inflamarse el hígado. Inflamación es la hinchazón de órganos que ocurren cuando se lesionan o infectan, y puede dañar el hígado. La hinchazón y daño puede afectar el buen funcionamiento de este órgano.

La hepatitis puede ser una infección aguda (a corto plazo) o una infección crónica (a largo plazo). Algunos tipos de hepatitis solo causan infecciones agudas. Otros pueden causar infecciones tanto agudas como crónicas.

Existen diferentes tipos de hepatitis, con diferentes causas:

- La hepatitis viral es el tipo más común. Es causada por uno de varios tipos, los virus de la hepatitis A, B, C, D y E. Es decir, la causa más frecuente que provoca hepatitis es una infección vírica y las formas más comunes son la hepatitis por el virus A (VHA), la hepatitis por el virus B (VHB) y la hepatitis por el virus C (VHC), que anteriormente se conocía como hepatitis no A/no B, y la única relación entre ellas es que todas afectan al hígado (3).
- La hepatitis alcohólica es causada por el consumo excesivo de alcohol.
- La hepatitis tóxica puede ser causada por ciertos venenos, productos químicos, medicamentos o suplementos.

- La hepatitis autoinmune es un tipo crónico en el que su sistema inmunitario ataca su hígado. Se desconoce la causa, pero la genética y el entorno pueden influir.

Como se ha visto anteriormente el hígado lleva a cabo muchas de las funciones del cuerpo humano. Todos los nutrientes de los alimentos que se consumen pasan primero por el hígado donde se filtran las sustancias dañinas del mismo. El hígado ayuda a combatir las infecciones. Produce además muchas de las proteínas que utiliza el cuerpo como los factores que permiten que coagule la sangre después de una lesión. El hígado contiene una forma de glucosa que se libera cuando el cuerpo necesita energía. El hígado también produce bilis, una sustancia que contribuye a la digestión de los alimentos.

Existen ciertos virus hepatotrópicos específicos que pueden penetrar en el tejido hepático y producir una inflamación generalizada del hígado denominadas hepatitis virales que se caracterizan por diversos modos de transmisión y diferentes epidemiologías.

## **Hepatitis virales**

De acuerdo con The American College Obstreticians and Gynecologists of USA (3) las hepatitis virales son infecciones graves que afectan al hígado y se producen a causa de un virus, las cuales pueden dar lugar a enfermedades agudas y crónicas.

En sentido estricto, las hepatitis víricas responden a infecciones producidas por cinco virus humanos diferentes y filogenéticamente alejados entre sí, que se conocen como virus de la hepatitis A, B, C, D y E (VHA, VHB, VHC, VHD y VHE). En todos los casos, los hepatocitos constituyen sus células hospedadoras principales y las dianas últimas de la infección, si bien son capaces de infectar otras células. En un sentido más amplio, incluyen también cuadros agudos de enfermedad hepática debidos a otros virus humanos no específicamente hepatotropos, pero que pueden producir dichos cuadros como una complicación de la infección (4).

Tolosa (5) indica que las hepatitis virales son infecciones hepáticas causadas por virus que comparten la característica de tener afinidad particular por el tejido hepático. Es así que existen, seis tipos de virus hepatotrópicos: A, B, C, Delta, E y G, los cuales producen un espectro de manifestaciones clínicas muy similares en sus fases agudas de infección. En lo referente a la hepatitis C, esta infección es causada por el virus de la hepatitis C (VHC) y en la actualidad constituye un problema de salud pública a nivel mundial por su alta prevalencia en la población.



## **La hepatitis C**

La hepatitis C es una enfermedad infecciosa que afecta principalmente al hígado y es causada por el virus de la hepatitis C (VHC). La infección aguda es por lo general asintomática, pero la infección crónica puede producir lesión en el hígado y a la larga originar cirrosis.

La hepatitis causada por el virus de la hepatitis C (VHC) se ha transformado en uno de los principales problemas de enfermedades infecciosas emergentes. Constituye un grave problema de salud a nivel mundial. Se estima una prevalencia global de aproximadamente 3 % (170 millones de personas). En el mundo, su incidencia es de 3 a 4 veces mayor que el VIH-SIDA, y provoca el 35% de los casos de cirrosis hepática, así como del 40% de indicaciones de trasplante de hígado en una población cuya edad promedio es 46 años (6).

La Hepatitis C es una enfermedad del hígado causada por el virus de la hepatitis C (VHC) el cual puede causar una infección, tanto aguda como crónica. Según la Associació Catalana de Malalts d'Hepatitis (7) esta enfermedad se denominó así porque causaba inflamación hepática, pero era diferente de los virus de la hepatitis A y B que ya se conocían y, es la segunda hepatitis más frecuente después de la hepatitis B.

### **Hepatitis C Aguda**

No es frecuente hacer diagnóstico del VHC en su fase aguda (5). De acuerdo al documento denominado Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el sistema nacional de salud de España (8): La infección aguda se define como la presencia del VHC en los seis meses siguientes a la exposición y posterior infección con VHC. En el mismo documento se indica que:

Las infecciones agudas suelen ser asintomáticas, aproximadamente un 80% de las personas no presentan síntomas, y si existen suelen ser inespecíficos y leves. Los pacientes con sintomatología aguda pueden presentar fiebre, cansancio, inapetencia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, coluria, acolia, dolores articulares e ictericia.

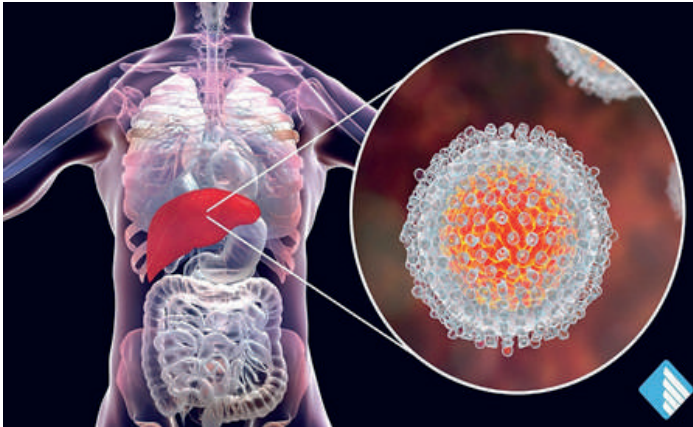
Las hepatitis agudas sin tratamiento evolucionan a la cronicidad en un 55-85% de los casos y pueden desembocar en cirrosis, insuficiencia hepática y hepatocarcinoma, siendo las hepatitis crónicas por VHC la causa principal de cirrosis y trasplante hepático (8).

## Hepatitis C Crónica

La hepatitis C como una enfermedad crónica, significa que puede seguir produciendo daño hepático durante un período prolongado de tiempo. Puede estar presente durante muchos años sin ocasionar ningún síntoma, por lo que a menudo se denomina epidemia silenciosa. En algunos casos, el enfermo de hepatitis C permanece asintomático aun cuando se haya producido un daño hepático importante (7).

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (9), aproximadamente un 15-45% de las personas infectadas eliminan el virus espontáneamente en un plazo de seis meses, sin necesidad de tratamiento alguno, el 55- 85% restante desarrollarán la infección crónica.

**Figura 2.** Virus de la Hepatitis.



*Nota.* Extraído de (10).

## Virus de la hepatitis C (VHC)

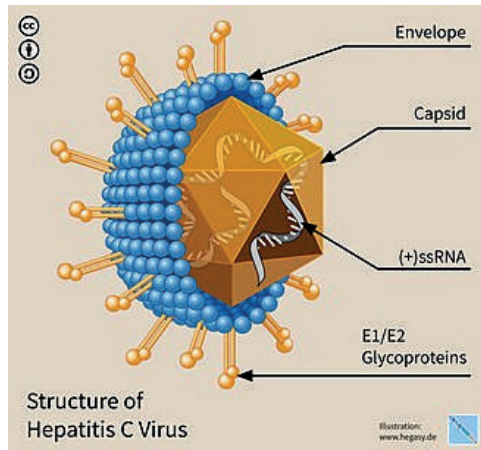
El virus de la hepatitis C es un ARN virus perteneciente al género Hepacivirus de la familia Flaviviridae (11).

Consiste de una hélice de ARN que se replica principalmente en los hepatocitos del hígado y fue identificado en 1989 (12), del que se conocen 7 genotipos, el último descrito recientemente, y al menos 67 subtipos distintos (13).

De acuerdo con Farci et al. (14) el virus de la hepatitis C (VHC):

Es un virus esférico con un diámetro cercano a los 50 nm. Su genoma es una molécula de RNA de cadena simple que contiene una única estructura de lectura que ocupa casi todo el genoma y codifica una poliproteína de unos 3.010 aminoácidos.

**Figura 3.** Estructura del virus de la hepatitis C.



*Nota.* Extraído de (10)

El VHC se caracteriza por un alto grado de heterogeneidad genómica por efecto de la limitada capacidad de la RNA polimerasa viral para corregir errores en la replicación (5). Por lo cual, la existencia de distintos genotipos del VHC tiene implicaciones diagnósticas, tanto a nivel serológico como molecular.

### Breve antecedente histórico de la hepatitis tipo C

A mediados de los años 70 comenzó a describirse un tipo de hepatitis, muy frecuente en receptores de transfusiones sanguíneas, en los que no se encontraban marcadores serológicos de hepatitis A ni B, ni de ningún otro virus hepatotrofo conocido. A este tipo de hepatitis se le denominó inicialmente hepatitis “no A no B” (NANB), posteriormente virus de la hepatitis C (VHC).

El VHC fue el primer virus descubierto utilizando técnicas de biología molecular, ya que el mayor obstáculo para su estudio durante los primeros años fue la ausencia de cultivos celulares.

La estructura molecular del virus fue identificada en el año 1989 por Michael Houghton y sus colaboradores de la compañía Chiron Corporation (Emerville, California). La reconstrucción del genoma fue posible al conseguir la clonación del ADN complementario a partir de ARN presente en muestras de suero de un chimpancé infectado.

El chimpancé se infectó con un concentrado de factor VIII preparado a partir del plasma de un paciente con hepatitis postransfusional NANB. El ARN obtenido del plasma del chimpancé fue desnaturalizado y sometido a la acción de una transcriptasa inversa para la obtención de moléculas de ADN complementario con las que se formó una genoteca.

Con el bacteriófago lambda gt11 se transfectó a *Escherichia coli* y se sintetizaron los polipéptidos correspondientes a las diferentes secuencias de ADN complementario. Las proteínas obtenidas se enfrentaron con sueros de pacientes con hepatitis NANB.

Después de ocho años, y con el estudio de un millón de clones de la genoteca se pudo identificar un clon que expresaba un antígeno reactivo específicamente a los anticuerpos del suero de los enfermos con hepatitis NANB. A partir de este clon se pudo determinar la casi totalidad de la secuencia del genoma viral y el virus se denominó virus de la hepatitis C1.

Con el desarrollo de los primeros replicones subgenómicos en 1999 y 2000 (un tipo de ARN subgenómico que puede generarse en cantidades prácticamente ilimitadas y en el que se pueden introducir modificaciones), se pudo estudiar la replicación del ARN del VHC en células del hepatocarcinoma humano (HuH7).

En el 2001 se desarrollaron replicones completos y genomas del VHC que se replicaban eficientemente en cultivos celulares, extendiéndose el rango de líneas celulares, aunque en ninguna se producían virus infectivos.

La replicación completa se consiguió en 2006 con el aislamiento de una cepa de genotipo 2a (denominada JFH-1) de un paciente japonés con hepatitis fulminante. Los genomas de esta cepa, clonados y transfectados en células HuH7 producían virus infectivos, permitiendo el estudio in vitro del ciclo viral completo del VHC6.

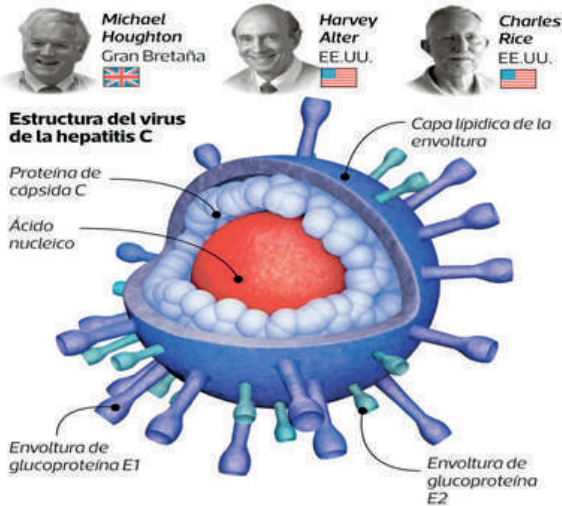
La identificación de los factores humanos necesarios para la entrada del VHC, junto a los factores relacionados con la respuesta inmune innata, llevaron en 2014 al desarrollo de un modelo de ratón que soporta la entrada, la replicación y producción de VHC7.

En conjunto, y durante los últimos años, se ha ampliado nuestra comprensión sobre el ciclo de replicación del VHC, evidenciándose las nuevas dianas para la intervención terapéutica frente al VHC.

A manera de síntesis, Gómez et al. (3) expone el antecedente de la hepatitis C indicando que anteriormente se consideraba no A, no B, transmitida por vía parenteral o clásica, hasta que se identificó el agente de la enfermedad. La descripción original de la Hepatitis viral no A, no B data de 1974 y 1975 cuando Prince y Col., estudiaron a un grupo de pacientes con una hepatitis post- transfusión no B cuyo periodo de incubación evidentemente superaba en mucho el espectro aceptado para la hepatitis.

Los investigadores Harvey J. Alter, Michael Houghton y Charles M Rice, fueron los implicados en el descubrimiento del virus de la hepatitis C (VHC) a finales de los años 70. Hasta ese momento quedaba por resolver el misterio de aquellas personas que desarrollaban una hepatitis después de recibir una transfusión sanguínea en la que se había descartado la presencia de los dos virus hasta entonces conocidos, los virus de la hepatitis A y B. Los estudios llevados a cabo por estos investigadores, dos estadounidenses y un británico, permitieron identificar una nueva enfermedad infecciosa hepática a la que denominaron hepatitis no A-no B, que causaba una inflamación crónica en el hígado de personas que habían recibido transfusiones de sangre. Posteriormente, aislaron la secuencia genética del virus que la producía, al que denominaron virus de la hepatitis C. Estos investigadores recibieron en el año 2020 el Premio Nobel de Medicina.

**Figura 4.** Descubridores del virus de la hepatitis C



**Nota.** Extraído de (11).

Para 1989, A. Feinstone y col. demostraron que la hepatitis postransfusional no B no estaba serológicamente relacionada con la infección por VHA y se introdujo entonces el término de hepatitis no A no B para designar esta enfermedad. Durante los 15 años siguientes numerosos investigadores intentaron identificar el agente causal de la hepatitis no A no B sin lograr resultados exitosos hasta 1989, que un grupo de la Corporación Chiron, en Emeryville, California, a través de métodos de biología molecular e inmunológicos, logró identificar el (los) agente (s) causantes del VHC. Ellos construyeron una -secuencial de DNA complementario (cDNA), del plasma que contenía el agente no caracterizado de la hepatitis no-A no-B (HNANB). Después, buscaron en la biblioteca de DNA y aislaron un clon de cDNA que codificaba un antígeno asociado específicamente con HNANB y se encontró que este clon derivaba del genoma de un agente similar a Togaviridae o Flavivirus. Este nuevo agente fue nombrado hepatitis C, el virus causante de la mayoría de las hepatitis post- transfusionales. La expresión y la síntesis de proteínas virales específicas mediante la aplicación de tecnología recombinante condujeron al desarrollo de pruebas diagnósticas clínicamente útiles basadas en la detección de anticuerpos séricos contra estos antígenos virales (5).

---

## Glosario de términos

**ADN.** El ácido desoxirribonucleico es una molécula formada por dos bandas complementarias, cada una de las cuales posee una larga cadena de nucleótidos, lo que determina el conjunto de caracteres genéticos específicos de un organismo vivo. En consecuencia, la identificación en la sangre del ADN viral, en el caso de la hepatitis B, señala la presencia del virus. (Las provisiones genéticas de los otros virus de la hepatitis constituyen el ARN.).

**Ag-HBc.** Antígeno central del virus de la hepatitis B.

**Ag-HBe.** Antígeno e del virus de la hepatitis B, signo de replicación viral.

**ALBÚMINA.** El hígado produce esta proteína que circula en la sangre; un descenso del índice de albúmina puede ser indicativo de una insuficiencia hepática crónica.

**ALELOS.** (del griego: ἀλλήλων, allélon: uno a otro, unos a otras) es cada una de las formas alternativas que puede tener un gen que se diferencian en su secuencia y que se puede manifestar en modificaciones concretas de la función de ese gen.

**ANTICUERPO.** Globulina triglobulada que contiene dos cadenas cortas y dos largas de proteínas; se encuentra en la sangre y en otros líquidos corporales y puede ser incitada por la presencia de un antígeno (microorganismo, proteínas extrañas, etc.) tiene una influencia destructora en el antígeno que estimula su formación, produciendo así inmunidad; la estructura tiene una flexibilidad considerable y unas zonas bisagrales para poder cambiar de forma de T a Y.

Dícese también de las proteínas producidas por el cuerpo en respuesta a bacterias, virus u otras sustancias. En el caso de la hepatitis C, los anticuerpos son producidos para luchar contra el virus y permanecen en el cuerpo por largo tiempo sin importar si la infección está aún presente o no.

**ASINTOMÁTICO.** Ausencia de síntoma específico alguno. En ciertos casos, el término puede prestarse a confusión. Cuando la hepatitis no se reconoce por alguna manifestación clínica particular se la puede considerar asintomática, lo cual no significa que sea inactiva. En otros casos se emplea la expresión "portador asintomático" de un virus de hepatitis para referirse a un "portador sano" en quien la presencia del virus no causa ninguna lesión hepática.

**ANTIGENO.** Sustancia extraña que estimula una respuesta inmunitaria; esta respuesta puede consistir en la formación de anticuerpos y/o inmunidad mediada por células.

.....

**ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA** (DIRECT ACTING ANTIVIRALS O DDAs por sus siglas en inglés): Antivirales de Acción Directa. Estas son las nuevas medicinas usadas para tratar la hepatitis C.

**APOPTOSIS.** Es la función que controla la muerte de una unidad biológica, de forma programada. La muerte celular programada es parte integral del desarrollo de los tejidos tanto de plantas como de animales.

**CARGA VIRAL.** Número de copias virales presentes en una muestra determinada de un virus en particular.

**CIRROSIS:** Cicatriz extensa y permanente del hígado. La cirrosis interfiere con el funcionamiento normal del hígado. Aproximadamente del 5% al 10% de las personas con hepatitis C desarrollan cirrosis si no se tratan.

**CO-INFECCIÓN:** Un término general que hace referencia a una infección con dos o más agentes infecciosos. Co-infección de hepatitis se refiere a la infección con hepatitis C y otro de los virus que viven en la sangre como el VIH y/o la hepatitis B.

**CLONACIÓN.** Derivado del griego Ho, que significa "retoño", puede definirse como el proceso por el que se consiguen copias idénticas de un organismo ya desarrollado, de forma asexual.

**CRÓNICO/A:** Describe una enfermedad o condición médica que dura más de 6 meses.

**CUASIESPECIES.** Virus misma especie pero con secuencias genómicas ligeramente diferentes.

**DNA.** Ácido desoxirribonucleico. Polímeros de nucleótidos unidos por un esqueleto de fosfato-desoxirribosa. Es considerado el material genético de la célula.

**ENZIMA.** Proteína que actúa como catalizador de una reacción química acelerándola.

**EFFECTOS SECUNDARIOS O ADVERSOS:** Una posible reacción negativa a un medicamento.

**ESPECIFICIDAD.**

- 1.- Capacidad de la respuesta inmunitaria para interactuar con antígenos individuales.
- 2.- Probabilidad de que la prueba resulte negativa cuando el individuo en realidad no presenta el padecimiento.



**FLAVIVIRUS.** Virus ARN monocatenarios de sentido positivo y con envoltura. Se replican en el citoplasma de la célula que los alberga y atraviesan las membranas por gemación.

**FIBROSCAN®:** Examen sin dolor para determinar cuánto daño presente tiene el hígado, usando un tipo especial de ultrasonido.

**GENOMA.** Conjunto completo de genes de un organismo. Información genética total que posee un organismo.

**GENOTIPO.** Es el contenido genético (el genoma específico) de un individuo, en forma de ADN. Junto con la variación ambiental que influye sobre el individuo, codifica el fenotipo del individuo. El genotipo es la clase o subtipo de virus de la hepatitis C que puede ser portado por el individuo. Existen al menos 6 genotipos diferentes del virus de la hepatitis C.

**HEPATITIS:** Inflamación del hígado. Uso excesivo de alcohol y algunos virus pueden causar la hepatitis. Las formas más comunes de hepatitis viral son A, B y C.

**INCIDENCIA.** Es el número de casos nuevos de una enfermedad en una población determinada y en un periodo determinado. Las dos medidas de incidencia más usadas son la incidencia acumulada y la tasa de incidencia, también denominada densidad de incidencia.

**INFECCIÓN:** Enfermedad relacionada con la presencia de un microorganismo (germen) en o sobre el cuerpo. Las infecciones pueden llevar a la persona infectada a desarrollar una enfermedad. Las infecciones pueden ser causadas por virus, bacterias, hongos o parásitos.

**INTERFERÓN:** Sustancia producida naturalmente por el cuerpo para ayudar a defenderse a sí mismo contra la infección viral. La administración de interferón sintético en grandes dosis puede ayudar a reducir la cantidad de hepatitis C en la sangre y retardar o detener el proceso de la enfermedad.

**MONITOREAR:** Hacerse chequeos regularmente para saber cómo está progresando o desarrollándose la hepatitis C.

**PANDEMIA** Es la afectación de una enfermedad de personas a lo largo de un área geográficamente extensa. Técnicamente hablando debería cubrir el mundo entero y afectar a todos.

**PCR o RCP.** La reacción en cadena de la polimerasa es una técnica de amplificación genética utilizada para detectar ADN o ARN de un virus. Es más sensible que la búsqueda de los marcadores clásicos y permite reconocer

la presencia del virus, en tanto los otros marcadores son negativos, o incluso medir el grado de capacidad de infección del virus.

**PREVALENCIA.** Es el número total de los individuos que presentan un atributo o enfermedad en un momento o durante un periodo dividido por la población en riesgo de tener el atributo o la enfermedad en ese punto en el tiempo o en la mitad del periodo. Cuantifica la proporción de personas en una población que tienen una enfermedad (o cualquier otro suceso) en un determinado momento y proporciona una estimación de la probabilidad (riesgo) de que un sujeto de esa población tenga la enfermedad en ese momento.

**REPLICACIÓN.** Síntesis de DNA utilizando un DNA como molde. La replicación de los virus es dependiente del ácido nucléico que lo forma, en el caso de los virus ARN del sentido del virus (positivo o negativo).

**REPRODUCIBILIDAD.** Término utilizado cuando al correr una misma muestra se obtienen resultados iguales y/o mínima diferencia (menos del 5%).

**RNA.** Ácido ribonucleico. Polímero de nucleótidos unidos por un esqueleto de fosfato-ribosa. Interviene en la síntesis de proteínas.

**SENSIBILIDAD.** Capacidad de una prueba para detectar cuando hay o no enfermedad, es la probabilidad de que la prueba resulte positiva cuando el individuo realmente tiene la enfermedad. Valor muy importante cuando la enfermedad es de mal pronóstico, se elimina la posibilidad de falsos negativos.

**TEST DE ANTICUERPOS:** Un análisis de sangre para medir los anticuerpos (en lugar del virus en sí).

**TERAPIAS COMPLEMENTARIAS:** Diversos métodos para curar enfermedades no consideradas como parte del tratamiento médico ortodoxo. En relación con la hepatitis C, las terapias complementarias son a menudo usadas para reducir los potenciales efectos secundarios de la terapia antiviral.

**USUARIO DE DROGAS INYECTABLES (UDI):** Término usado para describir a una persona que toma drogas usando una aguja y jeringa para poner drogas en el torrente sanguíneo o en el músculo.

**VIRUS:** Un germen (microorganismo, microbio) el cual los antibióticos estándares no pueden tratar. El VIH, la hepatitis A, B y C son los virus que no pueden ser tratados por los antibióticos pero pueden ser tratados por las drogas antivirales.

# VIRUS DE LA HEPATITIS C Y SUS FACTORES DE RIESGO

*1ª Edición*

## Capítulo

### II

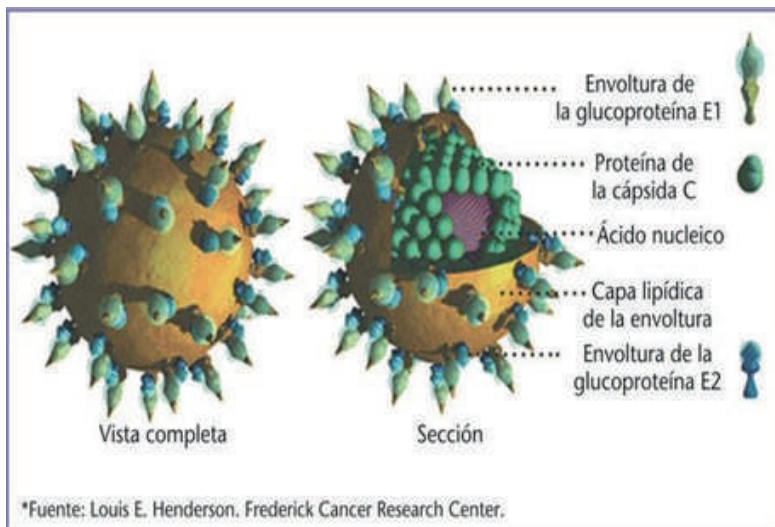
# *Descripción del Virus de la Hepatitis C (vhc)*



El virus de la hepatitis C pertenece a la familia de los Flavivirus, posee un RNA lineal, de una sola cadena, no segmentado y en sentido positivo (Soto, 2002). Es un virus icosaédrico, con envoltura que presenta un diámetro de 80 nm, el VHC circula de dos maneras: una con el virión intacto y otra formada por la cápside nuclear con pérdida de la envoltura de lípidos (Figura 3). Las formas genómicas, la cadena positiva y replicativa la cadena negativa del virus, pueden ser detectadas en el tejido del hígado mediante las técnicas de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y de la hibridación in situ (3). El tamaño de su genoma es de 9.5 kilobases, donde se incluye un marco de lectura abierta de 9030-9099 nucleótidos, entre regiones altamente conservadas que no codifican, localizadas en los extremos 5´ y 3´ del genoma viral.

El virus de la hepatitis C (VHC) es un virus ARN monocatenario de la familia Flaviviridae, que incluye a muchos patógenos humanos transmitidos por artrópodos como el Virus de la Fiebre Amarilla, el Virus del Nilo Occidental y el Virus del Dengue. Ha sido agrupado dentro del género Hepacivirus junto con el virus GBV-B y los recientemente identificados hepacivirus de no-primates, roedores y murciélagos (12).

**Figura 5.** Detalles de la estructura del virus de la hepatitis C.

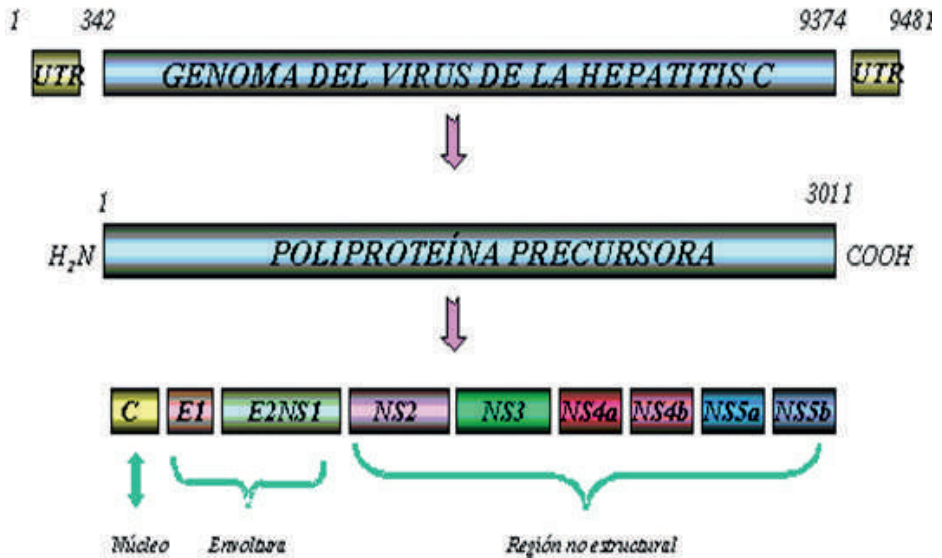


*Nota.* Extraído de (13).

### Estructura del VHC

La estructura está conformada por proteínas estructurales y no estructurales, las proteínas estructurales: consisten en una proteína -corel o central y las glicoproteínas de la envoltura E1 y E2. La región de la proteína E2 tiene dos regiones hipervariables, las cuales tienen gran cantidad de mutaciones; se cree que esta región es el anticuerpo específico. La E2 es también el sitio de unión a CD81, esta última expresada en los hepatocitos y linfocitos. Se piensa que éste es el receptor del virus a las células (6). Las proteínas no estructurales consisten en NS2 (metaloproteína Zn<sup>2+</sup>), NS3 (proteasa/helicasa), NS4A (parte de la proteasa NS3), NS4B, NS5A, NS5B (ARN dependiente de RNA polimerasa (3)).

**Figura 6.** Genoma del virus de la Hepatitis C



**Nota.** Extraído de (14).

La proteína del núcleo (C), de 16-22 kDa, está comprendida entre los nucleótidos 342 -915, el gen C codifica una proteína de unos 191 aminoácidos (aa) que forma la nucleocápside, se denomina p22 (antígeno c22). Presenta alto contenido de aminoácidos básicos (arginina y lisina) en su extremo amino y un epítipo inmunodominante localizado en la región N-terminal y con actividad RNA de enlace. Es la región estructural más conservada y contra la que mayor reactividad global se ha encontrado en los sueros de portadores, de

ahí su importancia como componente de los sistemas diagnósticos. La glicoproteína de la envoltura del virión (E1), de 32-35 kDa, está comprendida entre los nucleótidos 915- 1491, E1 es el responsable de una glicoproteína de 192 aa. (antígeno gp33). Se han localizado al menos 2 epítomos antigénicos potenciales, entre los aminoácidos 210-233 que es una secuencia variable y entre 315-327 que es un dominio altamente conservado. El extremo carboxílico es hidrofóbico y posee dos secuencias homólogas a segmentos transmembranales. La glicoproteína de la envoltura (E2/NS1), de 58-72 kDa, comprendida entre los nucleótidos 1491 y 2769 responde de la traslación de otra glicoproteína de 327 aa. (antígeno gp70) y contiene 11 sitios de glicosilación. Es una región hipervariable y de evolución rápida. Entre los residuos 484- 499 y 554-569 tiene dos regiones antigénicas altamente conservadas entre los diferentes tipos de VHC. El peso molecular varía, debido a que la proteína presenta dos tipos de procesamiento, en uno la proteína se mantiene intacta (del aminoácido 384 al 810) y en el otro se produce un corte por una peptidasa entre los aminoácidos 746 y 747, que da lugar a una E2 truncada y a una proteína denominada p7 (3).

Las glicoproteínas (E1 y E2) juegan un papel importante en la fisiopatología del virus. El análisis de las cadenas de todos los VHC aislados revelan que ambas se caracterizan por una marcada variabilidad, incluso dentro de un mismo individuo, especialmente en dos subregiones hipervariables (RHV1 y RHV2) localizadas en la región E2/NS1. Cuando se expresan juntas en vectores virales, las proteínas E1 y E2 se glicosilan y forman un heterodímero, que es reconocido por la mayoría de los pacientes infectados con el virus. Esto indica que este heterodímero puede ser importante para la conformación adecuada de los epítomos antigénicos. Esta región posee un motivo estructural, entre los aminoácidos 401-406 ó 407, que es inmunogénico y conservado entre los diferentes aislamientos y que es útil para el tratamiento y diagnóstico de VHC. (15)

En los diferentes aislamientos el porcentaje de homología de la región estructural del virus es entre 74-92%, siendo la región del núcleo la más conservada (81-88%) y la región E1, la menos conservada (53-69%).

### **Región no estructural del virus de la hepatitis C.**

Esta región incluye proteasas con actividad helicasa y replicasa, RNA polimerasa dependiente de RNA y otros factores de transcripción con función biológica desconocida. El proceso proteolítico de la región no estructural es mediado por dos proteasas virales: proteasa NS2- 3, que rompe la unión

NS2/3, y la proteasa NS3•serina dependiente, que es la responsable de procesar los sitios NS3/NS4a, NS4a/b, NS4b/5a y NS5a/5b (3).

La proteína NS2 es un polipéptido de transmembrana de 23 kDa, comprendida entre los nucleótidos 2769-3360, con su extremo carboxilo traslocado en el lumen del retículo endoplasmático y el extremo amino localizado en el citoplasma. Posee una región muy inmunogénica y altamente conservada en los diferentes aislamientos del VHC entre los residuos 960-975. Su función no está totalmente definida, pero participa en el ensamblaje del virión y forma parte del complejo de replicación junto con la NS5a y NS5b.

La proteína NS3, comprendida entre los nucleótidos 3360-5313, es soluble y de 70 kDa. Presenta dos actividades enzimáticas, una ATPasa helicasa, indispensable para la replicación del RNA, y la otra similar a la de las proteasas dependientes de serina, que realiza cortes en cis y trans, y da lugar a un procesamiento proteolítico del resto de la región no estructural en NS4a, NS4b, NS5a y NS5b. Presenta una secuencia de 14 aminoácidos altamente similar al sitio inhibidor de la proteína cinasa cAMP-dependiente.

La proteína NS4 se procesa en NS4a de 8 kDa (entre los nucleótidos 5313 y 5475) y NS4b de 27 kDa (5475-6258), ambas muy hidrofóbicas y asociadas a la membrana. Su función no es totalmente conocida, pero se le atribuye que forma parte del complejo de replicación viral, que NS4a junto con NS3 forman un complejo con actividad proteolítica similar a la quimotripsina y, además, que la presencia en el extremo 3' de un sitio interno de entrada al ribosoma, seguido de un marco de lectura abierto, podría acelerar la traducción de la replicasa codificada por la NS5. Esta región comprende un fragmento 5-1-1, que contiene sitios de unión a los anticuerpos inmunodominantes. Posee dos regiones de gran antigenicidad, comprendidas entre las regiones 1691-1708 y 1710-1728, altamente variables entre las diferentes variantes de VHC (los tipos 1, 2 y 3 sólo poseen una analogía de 50-60%).

La proteína NS5 codifica para dos proteínas, la NS5a de 56-58 kDa (6258-7602) y la NS5b de 68- 70 kDa (7602-9375). El producto génico de la NS5a da lugar a dos proteínas: una de 56 kDa y la otra de 58 kDa, y la NS5b exhibe actividad RNA polimerasa dependiente de RNA (RdRp), indispensable para la replicación del genoma viral. Su mayor antigenicidad es entre los residuos 2284-2329 pertenecientes a NS5a y entre 2584-2599 y 2944-2959 de NS5b. Estas secuencias son variables entre los diferentes tipos del VHC. Entre los codones 2209 y 2248 de determinados subtipos hay una región resistente al tratamiento con interferón. El porcentaje de homología de la región no es-

tructural entre diferentes aislamientos es de 71-78%, siendo NS5 la menos conservada (56- 72%).

### **Secuencia 3´ terminal del virus de la hepatitis C.**

El genoma culmina en una secuencia 3´ terminal no codificante, pequeña, de alrededor de 200 nucleótidos (9375-9419), rica en uridina, conservada entre los diferentes tipos del VHC (52, B, D) e implicada en la replicación genómica. Consta de 4 elementos (cadena positiva 5´ a 3´):

1. Una secuencia corta con significativa variabilidad entre genotipos.
2. Una zona poli (U).
3. Una región de polipirimidinas, rica en uracilo con algunas citocinas.
4. Una secuencia de 98 bases, que forma una estructura de tallo y anilla en el extremo (16).

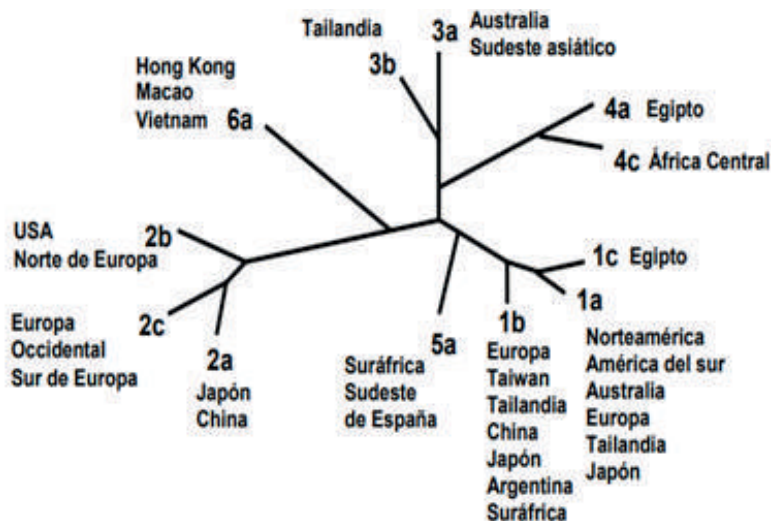
Para discriminar entre especies, subespecies y cadenas de VHC las regiones más apropiadas por orden son: E2, NS2, NS5b, E1, NS4a, NS4b y NS5a, las regiones 5´ no codificada, núcleo y NS3 no son tan efectivas para la diferenciación.

### **Genotipos y subtipos del virus de la hepatitis C.**

El análisis filogenético de numerosos aislamientos de VHC indica la presencia de distintos niveles de variabilidad genética: genotipos (material genético del virus), subtipo y cuasiespecies. Aunque se han identificado gran cantidad de genotipos, con diferencias sustanciales en la secuencia y de efectos inmunológicos no bien comprendidos, el sistema de clasificación que se ha favorecido es el de Simmonds en 1993, donde el VHC ha sido clasificado en seis tipos mayoritarios (del 1 al 6), con homología del 60-70% y dentro de cada uno de éstos en subtipos a, b, c, d, e, f, g, h, i, j y k, con homología del 78-88%, aunque se están descubriendo nuevos subtipos. Además, debido a la incapacidad de corregir errores de la RNA polimerasa viral, en cualquier individuo infectado el RNA viral no está presente como una secuencia única, sino como un conjunto de secuencias muy parecidas, agrupadas alrededor de una secuencia mayoritaria, lo que se conoce como cuasiespecie. La frecuencia de los diversos genotipos varía de un país a otro, la literatura indica que la distribución y prevalencia de los genotipos se presenta en forma diferencial dependiendo de la región geográfica.



**Figura 7.** Distribución geográfica actual de los principales genotipos y subtipos del VHC.



*Nota.* Extraído de (21).

En este momento existe una gran divergencia geográfica que se explicaría por los movimientos poblacionales, el uso de drogas por vía parenteral y la contaminación por transfusiones sanguíneas. Los genotipos más repartidos son el 1, 2 y 3, responsables de la mayoría de las hepatitis C en Europa occidental, USA y Japón. El genotipo 4 es más frecuente en África del Norte, Central y Oriente Próximo. El genotipo 5 predomina en África del Sur, y del 6 al 11 en el sudeste asiático. Se debe hacer hincapié en la importancia de la variabilidad de los genotipos según los grupos de riesgo, siendo por ejemplo más frecuentes los genotipos 1a y 3a en los usuarios de drogas por vía parenteral.

Los genotipos también han sido asociados a la diferente respuesta al interferón (IFN) y a la combinación IFN/ribavirina. El significado clínico de los genotipos del VHC ha sido muy discutido, pero de forma general los genotipos 1a y 1b son los de peor pronóstico, tanto en lo que respecta a la evolución a cirrosis o a hepatocarcinoma como en la respuesta al tratamiento con interferón y ribavirina (3).

La infección con dos o más genotipos diferentes es común en pacientes con hemofilia y en aquellos que reciben frecuentes transfusiones. La determinación del genotipo viral es una herramienta muy útil en estudios de transmi-

sión del VHC, de la epidemiología molecular, la patogénesis, el diagnóstico serológico, la historia natural y el tratamiento de la infección por el VHC. La variabilidad geográfica en su distribución, así como la asociación de determinados genotipos con factores de riesgo específicos ha dado lugar a estudios epidemiológicos a gran escala (3).

## **Ciclo viral**

El VHC solamente infecta a humanos y a chimpancés.

El VHC circula en el hospedador de varias formas, asociado a lipoproteínas (LDL o VLDL), como virión unido a inmunoglobulinas o como virión libre.

La célula diana del virus VHC es el hepatocito (17), y también se ha detectado genoma viral en las células de Kupffer y en las células endoteliales hepáticas. Se ha objetivado que el virus puede replicarse en células mononucleadas en sangre periférica, como son los linfocitos T y B, y también en células polimorfonucleadas. Otras localizaciones son los nódulos linfáticos y las células epiteliales del tracto intestinal y células dendríticas (18).

Se han propuesto como receptores de inicio, el CD81 y el SR-B1 (receptor del fagocito clase B tipo 1 o receptor humano de eliminación). El CD81 se encuentra en la superficie de muchas células, incluidas los hepatocitos. El SR-B1 es, además, receptor de la lipoproteína de alta densidad (HDL), y se piensa que la actividad de transferencia de lípidos a partir del SR-B1 modifica la composición de las lipoproteínas del virión para mejorar la exposición y posterior anclaje de la glicoproteína E2 al receptor CD81.

Otro receptor del VHC es el de la lipoproteína de baja densidad o LDL (LDL-R), que parece estar relacionado con un camino de entrada no productivo que conduce más bien a la degradación de las partículas virales (12).

El VHC debe completar varios estadios para producir la patogenia viral estos incluyen:

### **a. Adhesión del virus a la célula huésped.**

El primer paso que se requiere para infectar una célula es la adhesión viral. La forma por la cual el VHC se adhiere a las células hepáticas no ha sido caracterizada; y no hay una evidencia clara que pueda definir el mecanismo de interacción del virus con las células del huésped (19), quizá la adhesión pueda involucrar la interacción entre las proteínas de la superficie viral con el receptor

de la célula hepática. Solo después de que el VHC se ha adherido a la membrana, este puede entrar a la célula (20).

### **b. Entrada de los virus a los hepatocitos**

El proceso involucra la fusión de las glicoproteínas de la envoltura viral con la membrana celular del hepatocito, lo cual permite la entrada del genoma del VHC. Después de la entrada, el genoma del virus es depositado en el citoplasma de la célula huésped y liberado dentro de la célula huésped por disminución de la integridad de la proteína viral de envoltura; esto puede ocurrir ya sea por desintegración de la proteína de envoltura dentro de la fusión o por la acción enzimática de proteasas de la célula huésped (14).

### **c. Replicación.**

Para que el virus pueda replicarse intracelularmente, debe primero formar las enzimas necesarias, debido a que los hepatocitos solo permiten la replicación de DNA; esto se logra al leer el genoma viral de forma directa en los ribosomas celulares; el genoma del VHC se traduce como si fuera un RNA mensajero, de ahí que se considere un genoma viral en sentido positivo. La traducción ocurre cuando el genoma viral del VHC está localizado en el citoplasma de la célula huésped. Un dato muy interesante es que aunque la mayoría de las eucariotas requieren en el extremo 5' de su RNA mensajero un cap de metilo para iniciar la traducción, el genoma del VHC no lo requiere. Un ribosoma entra en el sitio y repone el 5' cap y dirige el ribosoma para iniciar la traducción, resultando en la producción de una poliproteína larga. Después que la poliproteína es producida esta debe ser dividida en dos dominios de proteasa por enzimas tanto virales como de la célula huésped. El resultado de la actividad proteolítica es la producción de las proteínas estructurales y no estructurales. Las proteínas no estructurales están involucradas en la replicación del genoma viral y se conocen como RNA replicasa, y produce un RNA de sentido negativo del genoma del VHC, por lo tanto el genoma con formado en sentido negativo sirve como templado para la producción de altas cantidades de RNA con sentido positivo que serán subsecuentemente empaquetadas dentro de las capsides o envoltura proteica para formar una nucleocapside. Durante la replicación, ocurren mutaciones dentro de la región hipervariable de los genes de la envoltura del VHC, las mutaciones de los genes generan diferentes cuasiespecies de VHC (20).

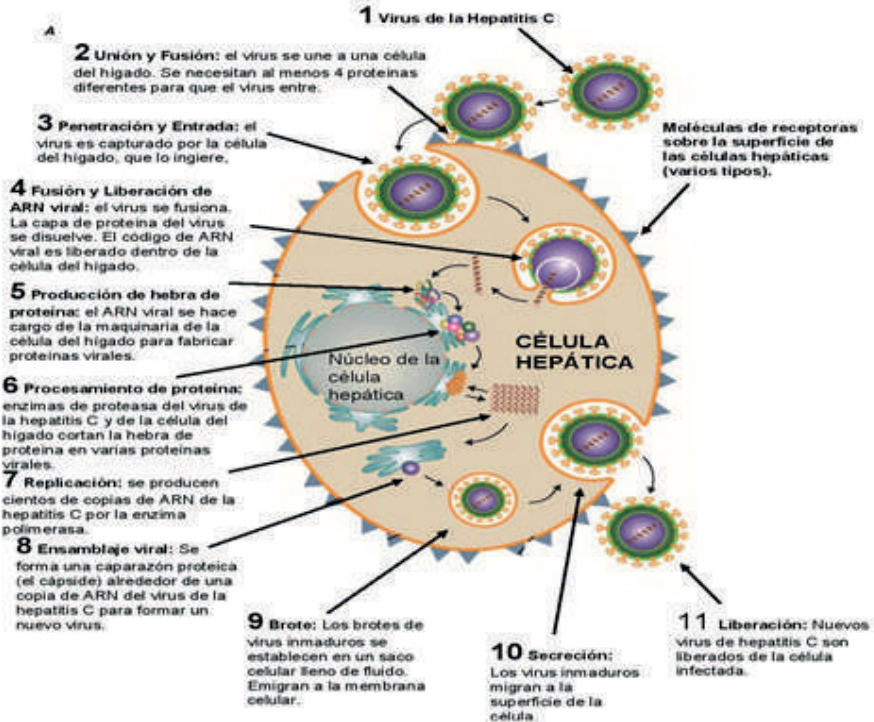
### **d. Ensamblado.**

Las capsides son formadas por la agregación de las proteínas virales llamadas capsomeros.

## e. Salida viral

El último estadio del ciclo de vida viral involucra la liberación de la progenie viral de la célula huésped. La salida de la progenie del VHC involucra el anclaje de la patogenicidad viral a la membrana plasmática de la célula huésped. La patogenicidad entonces brota de la célula; un proceso que provee al virus de una envoltura lipídica. Las nuevas partículas virales serán subsecuentemente adheridas a otras células hepáticas y comenzará el proceso otra vez (20).

**Figura 8.** Ciclo viral de la Hepatitis C.



*Nota.* Extraído de (21).

A manera de resumen, se puede describir el ciclo de replicación del virus de la hepatitis C:

En cuanto al mecanismo que el virus utiliza para penetrar en la célula, se sabe que el virus circula en varias formas y tiene la capacidad de unirse a las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de muy baja densidad (VLDL), lo cual le facilita la entrada a la célula, utilizando los receptores para estas lipoproteínas (22).

Los hepatocitos son las células del hígado que el virus de la hepatitis C (VHC) ataca primordialmente, aunque éste también puede afectar otras células, como los linfocitos B y las células dendríticas, entre otras (23). Este virus no es directamente citopático y es la respuesta inmune del hospedero la responsable de las manifestaciones clínicas.

El ciclo de vida del virus comienza con su adhesión al receptor que le permite la entrada a las células por endocitosis.

Posteriormente se fusiona la membrana de la endosoma y se libera el genoma viral al citoplasma celular. Como ocurre con los virus RNA de cadena positiva, el genoma del virus de la hepatitis C actúa como RNA mensajero y comienza la traducción y producción de la poliproteína, que es segmentada por proteasas para generar las proteínas estructurales y no estructurales. Luego se replica el RNA y comienza el ensamblaje de las nuevas partículas virales en el retículo endoplásmico, y finalmente son transportadas y liberadas por la célula por exocitosis (23).

## **Genotipo y subtipo**

El virus de la hepatitis C es uno de los virus con mayor grado de diversidad genética estudiado hasta el momento. Esta variabilidad puede ser intergenómica, dando lugar a los genotipos, subtipos y aislados; e intragenoma, que da lugar a las cuasiespecies víricas.

La variabilidad intergenómica da lugar a los conceptos de genotipo, subtipo y aislado. Se denominan genotipos a aquellos genomas cuyo grado de homología se encuentra entre el 66- 69% (se designan con números: genotipos del 1 al 6).

Dentro de un mismo genotipo, cuando el grado de homología se encuentra entre el 77-80% se habla de subtipo (se designan con letras minúsculas, acompañando al número del genotipo). Dentro de un mismo subtipo, se denomina aislado a aquellos genomas en los que el grado de homología no es superior al 91-95% (24).

La normalización internacional para coordinar la nomenclatura de las distintas variantes del VHC determinaba 6 genotipos (representando a los 6 grupos claramente diferenciados por análisis filogenético) y 58 subtipos, a partir de 258 secuencias genómicas completas.

Actualmente, se conocen más de 1.300 secuencias genómicas completas, se han descrito 7 grandes genotipos y 67 subtipos; y todavía hay 22 secuencias genómicas que aún no se han conseguido clasificar adecuadamente (25).

La caracterización genotípica del VHC tiene interés clínico y epidemiológico, y en ocasiones, también legal. No tiene influencia en la historia natural de la enfermedad, aunque sí era el factor más influyente en la respuesta al tratamiento antiviral.

La evolución clínica depende de un conjunto de factores, tanto del virus como del huésped, así como de la interacción del virus con el sistema inmunitario (25).

Se ha observado que en las infecciones por el subtipo 1b existe una mayor tasa de cronificación, de daño hepático, de cirrosis hepática y de hepatocarcinoma. Es posible que esto último se deba a un efecto cohorte, ya que los pacientes con hepatopatía más avanzada tienen más edad y en ellos existe una mayor prevalencia de genotipo 1 que la observada en pacientes más jóvenes, en los que aumenta la frecuencia de otros genotipos como el 2 y el 3. En realidad, cualquier subtipo del VHC puede producir infecciones crónicas persistentes, e incluso pacientes infectados por el mismo subtipo pueden evolucionar de forma distinta. Únicamente el genotipo 3 se asocia con el desarrollo de esteatosis hepática grave y se ha relacionado con la secuencia de aminoácidos de la proteína Core (26).

El genotipo del VHC es un factor pronóstico relacionado con la respuesta viral sostenida en el caso de la terapia estándar, Peg-Interferón y Ribavirina, independientemente de la carga viral inicial o de la fibrosis hepática previa. La tasa de respuesta es 2-3 veces superior en los pacientes con genotipos 2 y 3, incluso con menor tiempo de tratamiento y dosis menores de Ribavirina, que en el genotipo 1. Los genotipos 4, 5 y 6 también parecen tener mejores tasas de respuesta que el genotipo 1, aunque peores que los genotipos 2 y 3.

Existe una relación entre la respuesta a la terapia con Interferón y la variabilidad en la región NS5A. En primer lugar, la proteína NS5A presenta el sitio de unión a la protein-quinasa o proteína mayor inducida por el Interferón (PKR), que puede inhibir la actividad kinasa de la NS5A, y en el caso de los genotipos 1a y 1b, la variabilidad de esta zona supuso el primer mecanismo descrito por el que el virus podría hacerse resistente al Interferón.

Por otro lado, la proteína NS5A contiene la región determinante de la sensibilidad al Interferón (ISDR) y el aumento de mutaciones en esta zona en los aislados de individuos 1b se asocia a una mala respuesta al Interferón (27).

También se ha encontrado una relación entre la mala respuesta a la terapia estándar y sustituciones en los aminoácidos 70 y 91 de la proteína Core (28).

Asimismo, existe una correlación entre la variación genética humana del gen IL-28B que codifica la Interleucina 28, también conocido como Interferón lambda tipo III (IFN-lambda-3), y la respuesta a la terapia con Interferón. La IL-28B es un mensajero químico de las reacciones inmunológicas con actividad antiviral (citocina relacionada al IFN-alfa).

Se han encontrado algunos polimorfismos de un solo nucleótido (SNP, single nucleotide polymorphism) en este gen, que suponen variaciones genéticas naturales en la población y que están relacionadas con la respuesta al tratamiento o con la eliminación espontánea del virus sin tratamiento.

Los SNPs con una asociación más fuerte se detectaron cerca del gen IL-28B, concretamente rs12979860 y rs8099917, separados por unas 4.378 bases y en fuerte desequilibrio de ligamiento.

Los individuos con dos copias del alelo C (genotipo CC) para el SNP rs12979860 son más propensos a resolver espontáneamente la infección y también a responder al tratamiento. Por el contrario, los individuos portadores del genotipo CT o TT son menos propensos a responder a la terapia.

Los individuos con dos copias del alelo T (genotipo TT) para el SNP rs8099917 se asocian fuertemente con la eliminación natural del VHC. De forma similar al patrón rs12979860, los genotipos TG o GG son menos sensibles al tratamiento.

Es preciso remarcar que la posesión de un genotipo favorable no garantiza la curación y, por el contrario, poseer un genotipo desfavorable no la excluye (28).

El genotipo del VHC también es un factor predictivo de respuesta terapéutica con algunos antivirales de acción directa, ya que existe una barrera genética de resistencia dependiente del genotipo.

La triple terapia con los primeros antivirales de acción directa (Peg-Interferón, Ribavirina y Telaprevir o Boceprevir) sólo estaba indicada para el tratamiento de la infección crónica por el genotipo 1, ya que estos fármacos se

diseñaron en base a las proteínas del subtipo 1b. El subtipo 1a tiene peores tasas de respuesta debido a una mayor facilidad de aparición de variantes de resistencia a Telaprevir o Boceprevir (29).

Por último, las distintas combinaciones de fármacos antivirales de acción directa de segunda generación se basaban principalmente en el genotipo, teniendo en cuenta posteriormente otros factores, como la presencia de cirrosis.

El Simeprevir está indicado para los genotipos 1 y 4, obteniendo mayores tasas de respuesta en el subtipo 1b. El subtipo 1a que presenta el polimorfismo Q80K tiene menor probabilidad de respuesta.

El Sofosbuvir tiene actividad pangenotípica, así como el Daclatasvir (30).

A nivel epidemiológico, la caracterización del subtipo de las cepas circulantes del VHC ha permitido conocer la forma de transmisión y su distribución geográfica (no totalmente caracterizada debido a la heterogeneidad en el muestreo de las poblaciones en los diversos estudios). Según Shepard, et al. (31) es:

- El genotipo 1 es el más frecuente en todo el mundo y constituye el 60-70% de los genotipos detectados en Europa y Estados Unidos.
- El genotipo 2 está muy expandido, pero es más frecuente en el centro y oeste de África.
- El genotipo 3 es habitual en India, Extremo Oriente y Australia.
- El genotipo 4 es el más frecuente en África y aparece en Europa del Este entre varones usuarios a drogas por vía parenteral y varones homosexuales, probablemente de forma secundaria a procesos migratorios a Europa desde el norte de África.
- El genotipo 5 es el más común en África del Sur. El genotipo 6 es más común en Hong Kong, Vietnam y Australia.

El genotipo 7 es el más reciente y sólo se conoce el 7a, descrito en 2007.

La tipificación genotípica del VHC puede tener importancia legal en casos de brotes epidémicos en los que se necesita vincular la infección por VHC de un paciente con una probable fuente de infección. Sólo el análisis filogenético de la región E1/E2 de las cuasiespecies mayoritarias circulantes permite obtener un vínculo epidemiológico de transmisión nosocomial, sexual o maternofamiliar (32).



Existen pacientes infectados por más de un genotipo o subtipo, lo que se denomina infección mixta o coinfección, que puede ser por distintos genotipos, así como por distintos subtipos. La replicación de dos genotipos no se realiza con la misma eficiencia, ya que existen mecanismos de interferencia entre ambos, por lo que siempre habrá uno predominante(60).

Según la literatura, se han descrito variantes naturales por recombinación intergenotipo, tales como (2k/1b) en Rusia61 o (2/5) en Francia; e intragenotipo (1a/1b) en Perú.

### **Variabilidad genómica**

En un paciente infectado por el VHC se producen diariamente unos 3.300 virus distintos al virus parental. Por tanto, la población de virus en un solo individuo es una mezcla muy heterogénea de genomas muy relacionados entre sí, con una homología >98%, denominados cuasiespecies, debido a la variabilidad intragenoma.

Esta variabilidad implica un alto grado de heterogeneidad en las secuencias genómicas y por tanto en las proteínas codificadas. Esta característica tiene implicaciones en la patogenia y persistencia del virus, diseño de vacunas, selección de mutantes resistentes durante el tratamiento, y diseño e interpretación de los métodos diagnósticos.

En general, se puede decir que las hepatitis agudas resolutivas tienen un número de cuasiespecies menor que las crónicas activas; y al contrario, una alta variabilidad y diversidad de cuasiespecies del VHC contribuye a la cronicidad de la infección así como al escape inmune, debido a los cambios en las proteínas de la envoltura, siendo responsable de ciertas manifestaciones autoinmunes como la crioglobulinemia (33).

La elevada cinética de replicación viral y la baja fidelidad de la ARN-polimerasa, son los dos principales factores que explican la elevada variabilidad genética de este virus.

En primer lugar, la velocidad de replicación viral es capaz de producir alrededor de 10<sup>12</sup> viriones por día en la fase de infección crónica, superior incluso a la del VIH.

En segundo lugar, la ARN-polimerasa dependiente de ARN no posee actividad exonucleasa 3'-5' y es incapaz de corregir los errores que se producen en la replicación del ARN, ya que no hay marcos de lectura superpuestos49.

La tasa de error es de  $10^{-5}$  a  $10^{-3}$  mutaciones por nucleótido por cada genoma replicado, obteniendo una tasa global de mutaciones superior a 1.500 cambios de nucleótido en cada posición al año, y la probabilidad de una mutación doble es de  $10^{-11}$ .

El grado de variabilidad no es homogéneo a lo largo de todo el genoma, ya que no todas las regiones tienen la misma capacidad de mutar. Las regiones más estables del genoma son las no codificantes, es decir, los extremos 5' y 3'.

El extremo 5' del ARN viral contiene elementos fundamentales para coordinar la síntesis de proteínas virales, por lo que esta región está altamente conservada y es constante entre subespecies, siendo una diana útil para la amplificación en las técnicas de diagnóstico.

En la región de lectura abierta (ORF), los genes más estables son los que codifican las proteínas Core, NS3 y NS4, mientras que las zonas más variables son las que codifican la envoltura E1 y E2/p7, que presenta dos regiones hipervariables, junto a las proteínas no estructurales NS2 y NS5.

Los estudios relacionados con la clasificación o la epidemiología de los genotipos, están dirigidos a las regiones relativamente conservadas: 5'-UTR, Core y NS5B. La región RHV1 se utiliza a menudo para el estudio de la historia natural, la agrupación o transmisión, y la evolución; mientras que para la respuesta al tratamiento y estudio de resistencias se evalúan principalmente las regiones NS3-4A, NS5A y NS5B.

La RHV1 muestra la mayor variabilidad genética y las mutaciones que se acumulan en esta zona conducen a la aparición de variantes que escapan al sistema inmune.

La evasión del virus a nivel celular se produce a partir de varios mecanismos: la producción de variantes que no son reconocidas por las células T, la expresión simultánea de múltiples receptores y la activación de distintas vías de inhibición de células T.

La diversidad genética logra que el virus evite también la respuesta humoral, y el acceso de los anticuerpos neutralizantes a sus epítomos también se ve reducido por la gran cantidad de glicanos presentes en la superficie del virus, así como la asociación a lipoproteínas, y la interferencia de anticuerpos no esenciales producidos por el huésped. Otro factor sería que la diseminación del virus puede ser directa de célula a célula sorteando la exposición a los anticuerpos a nivel extracelular.

Una vacuna frente al VHC sigue siendo un activo muy deseable como control de la epidemia en todas las regiones del mundo. Los avances recientes optan por una vacunación dirigida a inducir una respuesta de células T CD4 y CD8, similar a lo que se observa en la infección aguda por el VHC. A través de ensayos clínicos en personas con alto riesgo de infección por el VHC, es necesario conocer si la preexistencia de esta respuesta de células T dirigida es suficiente para evitar de manera fiable la infección crónica por el VHC, y si esta protección se extiende mucho más allá del genotipo.

**VIRUS DE LA  
HEPATITIS C**  
Y SUS FACTORES  
DE RIESGO  
*1ª Edición*

**Capítulo**

**III**

*Epidemiologías*



---

## **Epidemiológica del virus de la hepatitis C (VHC)**

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) constituye un problema de salud pública a nivel mundial. De acuerdo con las investigaciones epidemiológicas llevadas a cabo sobre esta problemática, la incidencia de esta patología aumenta cada día, por lo que ha sido catalogada como el enemigo silencioso por ser asintomática y constituir la principal causa de cirrosis y carcinoma hepatocelular (34).

La hepatitis C constituye un desafío a nivel global. Los datos sobre la prevalencia mundial se basan principalmente en los estudios de seroprevalencia del HCV (Shepard, Finelli y Alter: 2005). Sin embargo, los datos de la OMS se basan en estudios publicados y datos presentados por diferentes países y regiones. Si bien el VHC constituye una epidemia mundial, existe una gran variabilidad en su distribución en diferentes regiones del mundo (35).

Al analizar la epidemiología de la infección por el VHC a nivel mundial, es fundamental también considerar las diferencias norte-occidente y oriente-sur. Estas diferencias incluyen una baja prevalencia de la infección por el VHC en el norte y occidente (Zou, Tepper y Saadany: 2000) y una prevalencia de moderada a alta (Umar y cols.2009) en el sur y oriente, lo que implica una carga financiera y de recursos para países con recursos ya limitados.

De este modo, la distribución de la infección por VHC muestra una considerable variación geográfica, con una mayor prevalencia en países de Asia oriental, América Latina, el Mediterráneo y ciertas zonas de África y Europa del este.

## **Comportamiento mundial del VHC**

El VHC se distribuye en todo el mundo. De acuerdo con los datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS: 2017), cerca de 325 millones de personas padecen una infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) o de la hepatitis C (VHC).

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2015 había 71 millones de personas con hepatitis C en el mundo, de las cuales cerca del 75% fueron identificadas en 2016 como habitantes de países de medianos y bajos ingresos, y sólo el 13% tuvieron acceso al tratamiento. La meta de la OMS es tratar al 80% de las personas con hepatitis C hasta el 2030 o hasta erradicar completamente la enfermedad.

**Figura 9.** Pacientes con hepatitis C por región.



*Nota.* Extraído de (35).

Actualmente se estima en lo que respecta al VHC que las prácticas de inyección con instrumental contaminado en los centros de salud y el consumo de drogas inyectables son las vías más comunes de transmisión. La prevalencia de esta infección en las regiones de la OMS (2017) es la siguiente:

1. Región del Mediterráneo Oriental: el 2,3% de la población (15 millones)
2. Región de Europa: el 1,5% de la población (14 millones)
3. Región del Pacífico Occidental: el 1% de la población (14 millones)
4. Región de África: el 1% de la población (11 millones)
5. Región de las Américas: el 1% de la población (7 millones)
6. Región de Asia Sudoriental: el 0,5% de la población (10 millones)

En la Asamblea Mundial de la Salud (OMS: 2016), los gobiernos de todos los países del mundo aprobaron la primera Estrategia mundial del sector de la salud contra las hepatitis víricas, 2016-2021 y acordaron las primeras metas mundiales para reducirlas que destaca la función crucial de la cobertura sanitaria universal y cuyas metas están alineadas con las de los Objetivos de Desarrollo Sostenible. Una de estas metas es tratar a 8 millones de personas que sufren hepatitis B o C de aquí a 2020.

El objetivo final es eliminar las hepatitis víricas como problema de salud pública. El objetivo a largo plazo, partiendo de las cifras de 2016, es reducir en un 90% la incidencia de las hepatitis víricas y en un 65% la mortalidad por estas enfermedades de aquí a 2030. La estrategia también define las medidas que han de adoptar los países y la Secretaría de la OMS para alcanzar dichas metas.

### **Comportamiento regional del VHC. Latinoamérica y el Caribe**

Según datos de la OMS (2009) en América Latina y el Caribe, unos 4,1 millones de personas (2,8 a 4,6 millones) tienen hepatitis C. De manera similar Kershenovich (36) señala que: en los países de América Latina, se estima que entre 7 y 9 millones de adultos presentan anticuerpos anti-VHC, lo cual significa que han estado expuestos al VHC y podrían contraer la infección crónica (37).

En este contexto, los países de la región donde existe endemia intermedia y alta de VHC son: la cuenca del Amazonas, región Noroeste de Argentina, Haití y República Dominicana. En México, la prevalencia de la exposición al HCV es mayor que los países mencionados, exceptuando a Brasil, inclinándose más por individuos asintomáticos. A tal efecto, el sureste y en el noreste de Brasil, es la región del continente, donde se encuentra un mayor índice de infección por HCV.

Del mismo modo la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (38) señalan las siguientes cifras relacionadas con la prevalencia del VHC, en América Latina y del Caribe:

7,2 millones de personas padecen infección crónica por el virus de la hepatitis C en la Región de las Américas, de las cuales 4,1 millones viven en América Latina y el Caribe. La prevalencia de la infección crónica por el VHC es del 0,73% en la población general de la Región de las Américas, y del 0,65% en América Latina y el Caribe.

En el 2016 se registraron 65.000 casos nuevos de infección crónica por el VHC en la Región. El genotipo 1 es causante del 70% de las infecciones por el VHC.

Igualmente, la Oficina Regional para las Américas de la Organización Mundial de la Salud (39), revela que en Latinoamérica, las estimaciones sugieren que solo el 25 % de las personas con sospecha de infección por el VHC están diagnosticadas y solo el 4 % reciben tratamiento.

Los datos presentados señalan que las hepatitis virales son una causa importante de morbilidad y mortalidad en la Región de Latinoamérica y el Caribe. Por lo cual, se debe hacer hincapié en el fortalecimiento de los sistemas de salud, para desplegar una respuesta de salud pública sostenible y eficaz frente a las hepatitis virales.

### **Comportamiento local del VHC. Ecuador**

Ecuador no es un país endémico para la hepatitis, como sucede con Perú y Brasil. Sin embargo, a pesar de que la tasa a nivel nacional es menor al 8%, se cree que puede haber casos de personas que padecen de la enfermedad, pero nunca han sido diagnosticadas por no haber presentado síntomas. No obstante, de acuerdo con la información proporcionada por el Ministerio de Salud Pública de Ecuador en el 2007, en ese año se registraron 5.288 casos de personas con VHC, posteriormente en el año 2008, se registró un descenso en la incidencia del evento igual a 1.885 casos, y luego el año siguiente (2009) hubo un incremento de 3.020 individuos con VHC y en 2010 aumentaron a 6.128 personas diagnosticadas con la enfermedad.

En la misma línea, según el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (40) en el país se presentan datos de alrededor de 853 casos de hepatitis según el anuario de camas y egresos reportados de los centros de salud.

De acuerdo con lo señalado es fundamental combatir el flagelo de las hepatitis virales, por lo cual, en la Asamblea Mundial de la Salud (37), los gobiernos de 194 países incluido Ecuador, aprobaron la primera estrategia mundial del sector de la salud contra las hepatitis víricas y acordaron las primeras metas mundiales a este respecto. Una de estas es tratar a 8 millones de personas que sufren hepatitis B o C de aquí a 2020. Con lo cual se busca erradicar este flagelo de salud pública.



# VIRUS DE LA HEPATITIS C Y SUS FACTORES DE RIESGO

*1ª Edición*

## Capítulo

### IV

# *Mecanismos de transmisión y factores de riesgo*



## Mecanismos de transmisión

Las vías de transmisión se pueden clasificar como percutáneas y no percutáneas:

a. En la transmisión percutánea, los factores se relacionan más con la infección son la transfusión sanguínea y el uso de drogas intravenosas, trasplante de un órgano infectado, exposición ocupacional al punccionarse con una aguja infectada, y los pacientes con insuficiencia renal crónica que están en tratamiento con hemodiálisis.

b. En la transmisión no percutánea los factores se relacionan con la transmisión sexual o la transmisión perinatal.

Antes de 1990, cuando no existían métodos serológicos para la identificación de la infección por el virus de la hepatitis C en los productos hemoderivados, la transfusión sanguínea era un riesgo mayor para la transmisión de la infección. A partir de la introducción de métodos que detectan anticuerpos contra este virus, el riesgo de transmisión por sangre donada ha disminuido significativamente; el riesgo actual de transmisión del virus por una transfusión es menor a uno por cada 100,000 transfusiones. Esto conlleva a que el uso de drogas intravenosas sea actualmente el modo de transmisión más frecuente. En un estudio se reportó que 50 a 80% de los usuarios son anti-VHC positivos en los primeros 12 meses después de iniciar esta práctica. En este estudio se evaluaron donadores voluntarios que resultaron seropositivos contra el virus de la hepatitis C y se determinaron sus factores de riesgo (41).

**Tabla 1.** Factores de riesgo para infección por VHC.

<b>Análisis multivariado mediante regresión logística de factores de riesgo en 112 donadores de sangre; 45 casos con infección confirmada y 67 con confirmación negativa para infección por el virus de hepatitis C.</b>					
<b>Factores de riesgo</b>	<b>Coefficiente</b>	<b>Error estandar</b>	<b>Valor de p</b>	<b>Razon de monomios</b>	<b>Ic95%</b>
Transfusión	4.1423	1.3469	0.0021*	62.95	4.49-882
Promiscuidad sexual		0.8396	0.0976*	4.018	0.77-20.8
Hospitalizaciones		0.7139	0.0064*	1.72	1.72-28.3
Alcoholismo (> 20 g/día)		0.7903	0.0131*	7.1	1.51-33.4
1.9612					
Acupuntura	0.4082	1.1493	0.7224	—	—

DIV	1.8118	1.4005	0.1958	—	—
Tratamiento dental		0.6069	0.08	—	—
Cirugías	-1.1817	0.7371	0.1089	—	—
Antecedentes de ITS		2.0359	0.9165	—	—
Hepatitis	-0.4958	1.7747	0.78	—	—

\* Diferencias estadísticamente significativas.

Abreviaturas: DIV = Drogadicción intravenosa. ITS = Infecciones de transmisión sexual.

**Nota.** Elaborado en base a (41)

Por otro lado, Benítez, et al.(42) informa que, en el análisis de regresión logística, los factores de riesgo más importantes fueron la historia de transfusión, el uso de drogas intravenosas, el uso de cocaína inhalada, la promiscuidad sexual y el uso de arete entre hombres. En algunos reportes se ha confirmado el virus de la hepatitis C cuando se realizan tatuajes o perforaciones corporales; no así en otros. Otra forma de transmisión frecuente entre personal médico es mediante punción con agujas contaminadas

En pacientes en hemodiálisis crónica la prevalencia de anti-VHC positivo varía entre 10 y 20%. El riesgo de transmisión sexual es poco frecuente, pero ocurre; 10 a 15% de los pacientes con hepatitis C aguda reportan historia de relaciones sexuales de alto riesgo que incluyen múltiples parejas sexuales y antecedente de enfermedades de transmisión sexual. Incluso en parejas de pacientes hemofílicos con hepatitis C la tasa de seropositividad es sólo del 3%. Hasta ahora no hay datos que apoyen la transmisión por sexo oral (6).

La eficacia de transmisión perinatal es baja, se estima en un rango de 0 a 10% con promedio de 5% en pacientes que son VIH negativos. Cuando las madres están coinfectadas con el VIH, la transmisión aumenta de 0 a 36% con promedio de 14%. Todavía se discute el riesgo de transmisión durante un parto vaginal contra una cesárea, debido a que los anticuerpos atraviesan pasivamente la placenta; en este caso, se utiliza la medición del RNA del virus de la hepatitis C en la sangre de los infantes para hacer el diagnóstico. La prueba para el virus de la hepatitis C no debe utilizarse sino 18 meses después del nacimiento. Aún se desconoce si la alimentación con leche humana transmite el virus (42).

El uso compartido de objetos personales tales como cuchillas de afeitarse, cepillos de diente y corta uñas es menos peligroso, pero aun así es una vía

potencial de transmisión. El virus no puede transmitirse por contactos casuales tales como estornudos, abrazos, tos, ni por compartir utensilios de comida o vasos (3).

El virus de la hepatitis C se transmite principalmente por vía parenteral, por la exposición percutánea o de mucosas a sangre y hemoderivados infectados con el virus (8). Así se ha vinculado la transmisión con:

1. El consumo de drogas inyectables, mediante el uso compartido de agujas y otros materiales de inyección.
2. Transfusiones de sangre, uso de hemoderivados y trasplantes de órganos de donantes infectados, realizados previamente a la detección sistemática del virus.
3. La reutilización o la esterilización inadecuada de equipo médico, especialmente jeringuillas y agujas, en entornos sanitarios.
4. Las cifras de transmisión nosocomial supondrían del 15-25% de los casos y los mismos se deben generalmente al incumplimiento de las normas estándar de higiene y se relacionan con mayor frecuencia con procedimientos quirúrgicos y diagnósticos invasivos.
5. Accidentes biológicos, especialmente por pinchazos con agujas utilizadas en pacientes infectados.
6. Tatuajes y piercings.
7. El VHC se puede transmitir también por vía sexual, o vertical (no hay transmisión por lactancia materna), por consumo de drogas vía intranasal y por contactos percutáneos inadvertidos intrafamiliares, siendo estas formas de transmisión menos frecuentes (8).

### **Grupos poblacionales con mayor riesgo de infección por el VHC**

Según diversas investigaciones los grupos de población más expuestos al riesgo de infección con el VHC son:

1. Los usuarios de drogas por vía intravenosa (UDIs): representan el grupo con mayor riesgo de infección, especialmente en algunos países desarrollados, con una prevalencia global de VHC del 67%. En este grupo las reinfecciones no son infrecuentes.
2. Los relacionados con la asistencia sanitaria:

3. Receptores de productos sanguíneos infectados, y los pacientes sometidos a intervenciones invasivas en centros sanitarios cuyas prácticas de control de la infección son inapropiadas.
4. Pacientes sometidos a procedimientos en centros sanitarios con incumplimiento de las precauciones estándar de control de la infección.
5. Pacientes en hemodiálisis.
6. Niños nacidos de madres infectadas con el VHC: el riesgo de transmisión del HCV se estima en el 4–8% entre madres sin infección por VIH y del 17-25% entre madres con infección por VIH (9).
7. Personas con infección por el VIH. El VHC y el VIH comparten vías de transmisión. La coinfección con el VIH se ha observado preferentemente en UDIS y pacientes hemofílicos (43).
8. Personas cuyas parejas sexuales están infectadas con el VHC: la transmisión es infrecuente entre parejas heterosexuales. El riesgo está fuertemente ligado a la preexistencia de infección por VIH, habiéndose descrito brotes recientes de hepatitis C entre hombres que tienen relaciones sexuales con hombres (HSH) con infección por VIH (9).
9. Personas que comparten material al consumir drogas por vía intranasal (9).
10. Personas que se hayan realizado tatuajes, piercings o procedimientos que utilizan instrumental punzante (acupuntura, mesoterapia) sin los controles sanitarios adecuados.
11. Trabajadores sanitarios expuestos a procedimientos que supongan riesgo biológico.

En este mismo sentido y a fin de ampliar información se cita parte del trabajo investigativo de Aparisi (44) el cual refiere en cuanto a los mecanismos de transmisión lo siguiente:

El virus de la hepatitis C se transmite generalmente por la exposición a sangre de una persona infectada. Actualmente, la mayoría de las personas se infectan al compartir material de inyección (ADVP), mediante transmisión nosocomial o a través de la infección vertical. Con menor frecuencia, a través del uso compartido de artículos de cuidado personal, en la realización de tatuajes, piercings, tratamientos de acupuntura o a través del contacto sexual.

La transmisión nosocomial fue la vía de transmisión más frecuente hasta principios de los 90.

Por un lado, a través del uso de jeringuillas de vidrio no estériles para la administración de medicamentos antes de 1975, que fue cuando se introdujo el empleo de material de un solo uso.

Las tasas de prevalencia son elevadas en distintos grupos de población enferma, como los pacientes diabéticos, los sometidos a cirugía ortopédica, o los examinados en una consulta de reumatología, probablemente a partir de la utilización de material contaminado no desechable en la realización de actos sanitarios relacionados con su enfermedad; no obstante, estos grupos incluyen pacientes adultos y ancianos entre los que se espera una tasa de infección más elevada que en los pacientes jóvenes.

Por otro lado, a partir de las transfusiones de sangre o hemoderivados y los trasplantes de órganos, representando en 1994-1996 el 25,5% de la transmisión de la infección por VHC en España. Desde el año 1990 todas las donaciones de sangre son sometidas a la detección de AC anti-VHC, y desde 2002 en todos los Centros de Transfusión se utiliza además la biología molecular para la detección del virus, desechando todas las unidades reactivas para alguna de estas pruebas. Los sistemas de Hemovigilancia implantados en todas las CCAA, confirman que actualmente la transmisión por transfusión es prácticamente inexistente, ya que no se ha notificado ningún caso durante el período 2007-2013.

El trasplante de órganos también es una vía de transmisión de la infección por el VHC, demostrada en trasplantes renales, hepáticos, de médula ósea, de pulmón y de corazón. La transmisión se produce cuando el donante es ARN-VHC positivo.

El cribaje universal del VHC en donantes de derivados sanguíneos, tejidos y órganos, ha conseguido que esta vía de transmisión haya desaparecido prácticamente en países desarrollados.

La prevalencia de la infección por el VHC en las Unidades de Hemodiálisis españolas era superior al 30% a principios de los años 90, pero ha disminuido progresivamente, aunque la incidencia de pacientes con AC anti-VHC en estas unidades sigue siendo importante con un 0,4- 15%<sup>84</sup>. Las unidades que aplican medidas de aislamiento de los pacientes infectados y que ejercen un mejor control del cumplimiento de las precauciones universales son las que tienen las menores tasas de incidencia anual de infección aguda por el VHC.

Se han descrito casos de hepatitis C adquiridas en los hospitales por la contaminación de viales multidosis de medicación o a partir de otras actuaciones médicas. Actualmente la transmisión nosocomial representa el 15-25% de los casos, aparece en forma de brote y suele ser debido al no cumplimiento de las normas estándar de higiene.

El riesgo de contagio tras exposición a sangre u otros fluidos corporales en el caso de un pinchazo o salpicadura accidental en el ámbito laboral es bajo, estimándose entre un 0,3 y un 2,8%<sup>87</sup>.

La institucionalización en centros para disminuidos psíquicos no parece comportar un riesgo especial de infección por el VHC. La prevalencia estimada en algunas series fue del 0-1%.

Las manipulaciones odontológicas no parece que sean un factor de riesgo de transmisión del VHC, ya que no se han descrito observaciones relacionadas con estas prácticas.

Los adictos a drogas vía parenteral (ADVP) presentan las tasas más altas de infección por el VHC (42-98%), y la tasa es particularmente elevada cuando además están infectados por el VIH. La infección se adquiere en los primeros meses de iniciarse en la drogadicción ya que hasta el 80% de los ADVP presentan AC anti-VHC a los 12 meses de haber iniciado el uso de las drogas.

Los drogadictos no parenterales presentan tasas más bajas de prevalencia, pero entre 10 y 30 veces superiores a la población general. Se ha asociado un aumento de incidencia de infección por VHC al uso de cocaína por vía intranasal aunque no está totalmente esclarecido si es un nuevo modo de transmisión o si está relacionado con la conducta de los usuarios de este tipo de drogas.

El gran número de ADVP entre los internos de las cárceles explica las tasas de infección por VHC superiores al 38% en estudios de distintos centros penitenciarios españoles.

Estimaciones recientes refieren que la mayoría de las nuevas infecciones (>60%) se producen en pacientes ADVP que se han inyectado en los seis meses previos, ya que un 77% de estos pacientes poseen AC anti-VHC. Sin embargo, se ha observado un descenso en la prevalencia de infecciones por esta vía en los últimos 20 años, atribuido al menor número de consumidores de drogas vía intravenosa, a la implantación de los programas de intercambio de jeringuillas, al uso de drogas mediante prácticas no inyectables o, simplemente, a la muerte por sobredosis, infección u otros riesgos asociados al consumo de drogas.

Alrededor del 30% de los pacientes con hepatitis crónica C no presentan ningún factor de riesgo conocido. Se piensa que la mayoría de ellos adquirieron el VHC a través del uso de material médico reutilizable, práctica frecuente en España hasta hace unos 30 años, lo cual explicaría la alta prevalencia de la enfermedad en mayores de 60 años.

La transmisión vía vertical es el principal mecanismo relacionado con nuevas infecciones en niños de los países desarrollados. El riesgo es aproximadamente del 2%, más elevado en mujeres con carga viral detectable durante la gestación y/o parto, y en las coinfectadas por el VIH. El 10- 20% de los niños infectados eliminan el virus durante los dos primeros años de vida. Casi todos los niños que permanecen con viremia a partir de entonces presentan hepatitis crónica.

La lactancia materna no parece suponer un riesgo en la transmisión de la infección, aunque algunos autores han detectado ARN-VHC en la leche materna.

La transmisión vía sexual representa un pequeño porcentaje de los casos. El VHC se transmite mediante contacto sexual con una efectividad mucho menor que la presentada por otros virus como el VHB o el VIH. El riesgo es mayor en heterosexuales con múltiples contactos sexuales, hombres que tienen sexo con hombres (HSH), coinfectados por el VIH u otra enfermedad de transmisión sexual.

Recientemente se ha observado un aumento de incidencia de infecciones en varones homosexuales coinfectados por el VIH.

En las mujeres no ADVP que ejercen la prostitución la prevalencia de VHC varía en función del origen geográfico de las prostitutas. Entre las prostitutas ADVP, la prevalencia de hepatitis C es muy elevada.

El papel de la transmisión intrafamiliar no está claro, ya que los resultados de los múltiples estudios realizados muestran resultados contradictorios.

La inmigración ejerce cierta influencia aumentando la prevalencia de hepatitis C en la población residente en España. Algunos estudios realizados en muestras pequeñas muestran altas tasas entre los asiáticos (15,3%), y subsaharianos (8,6-17%), mientras que en los latinoamericanos es inferior a la población española y en los norteafricanos es similar.

Una persona con hepatitis aguda por el VHC puede infectar a otros una a varias semanas antes de presentar síntomas. En caso de infección crónica, la infectividad puede persistir indefinidamente.



Las medidas preventivas más eficaces son las pruebas de detección del VHC en los donantes de sangre y de órganos, el procesamiento de inactivación de virus en los productos sanguíneos, un buen control de la infección, y las prácticas seguras de inyección en los centros sanitarios.

El cribado de AC anti-VHC está indicado hacerlo en los siguientes casos: personas que hayan sido transfundidas antes de 1991, pacientes hemofílicos, pacientes hemodializados, recién nacidos de madres portadoras del VHC, ADVP, donantes de sangre y órganos, y pacientes con transaminasas elevadas de forma persistente.

# VIRUS DE LA HEPATITIS C Y SUS FACTORES DE RIESGO

*1<sup>ra</sup> Edición*

## Capítulo

### V

## *Fisiopatología*



Los únicos huéspedes del VHC conocidos hasta el momento son el humano y algunos primates menores, como el chimpancé (14).

La patogénesis por VHC es poco clara. La explicación que se antoja más lógica es la de un daño causado de manera directa por el virus; sin embargo, esto parece remoto, puesto que el virus no es citopático, con mucha probabilidad el daño hepático en la infección crónica por VHC se relaciona con la respuesta inmunitaria celular. Linfocitos T citotóxicos cooperadores reconocen proteínas del VHC y conducen a la formación de citocinas proinflamatorias, y la inflamación crónica puede a la vez ocasionar la formación de una neoplasia maligna (15).

### **Tropismo viral**

Casi no hay duda que el HCV se replica en el hepatocito; sin embargo su replicación también puede ocurrir en otras células como linfocitos T y B y monocitos según lo atestigua la presencia de RNA específico de HCV, en dichas células. Las variaciones en cantidad descritas respecto a una replicación extrahepática pueden deberse a la presencia de cepas más linfotrópicas que otras. Asimismo, el RNA del HCV se identifica en lesiones cutáneas en personas con crioglobulinemia y vasculitis relacionadas con HCV, en biopsias renales de pacientes con glomerulonefritis membranoproliferativa y en saliva, semen, lágrimas, orina y líquido de ascitis (45).

### **Persistencia viral**

La viremia por HCV persiste en 85% de los individuos con la infección aguda y RNA viral (carga viral) se detecta en cantidades bastante constantes en suero y plasma después de un año de infección. Durante el primer año puede sufrir oscilaciones e incluso ser indetectable y luego rebotar; sin embargo, las remisiones espontáneas son muy raras durante el primer año (6).

Quince por ciento (15%) de los individuos que se infectan de manera aguda presentan una viremia transitoria desaparece 3 a 24 semanas después de la infección. Este aclaramiento viral no se correlaciona con la cantidad de anticuerpos detectada mediante pruebas diagnósticas, lo que es muy probable que solo signifique que estas no detectan anticuerpos neutralizantes. En estos individuos la respuesta de anticuerpos y la proliferativa de células T-HCV específicas puede persistir por años luego del aclaramiento de la viremia, a pesar de lo cual no se observa daño hepático ni cirrosis. No obstante, los mecanismos de aclaramiento viral se comprenden poco (15).

Los estudios en seres humanos y chimpancés demuestran que HCV el viremia es perceptible dentro de una semana de la infección. Los niveles del virus se elevan a 10<sup>5</sup> a 10<sup>6</sup> copias del genoma por el ml dentro de las primeras semanas y después bajan a un punto de ajuste más bajo, probablemente debido a las inmunorrespuesta adaptativa. En personas con infección crónica, la producción del virus se estima en 10<sup>11</sup> a 10<sup>12</sup> viriones por día y el período de los viriones es solamente 2-4 hrs.

El aclaramiento se relaciona con una respuesta intensa de células CD4, en especial contra la región genómica NS3, que contiene un epitopo que se conserva y relaciona con 10 alelos comunes de HLA clase II. Los linfocitos T citotóxicos (LTC) desempeñan una función importante en el control de la infección y la intensidad de esta respuesta inmunitaria se vincula con el nivel de viremia. La respuesta de los LTC se dirige contra múltiples epítomos del HCV; aunque la viremia es menor en pacientes con respuesta intensa de LTC por lo general persiste, lo que sugiere que la respuesta inmunitaria no es suficiente para aclarar la viremia. La viremia también persiste a pesar de una respuesta humoral amplia contra varios epítomos. Sin embargo, se cuenta con evidencia de que una respuesta temprana contra la región hipervariable HVR-1 del gen E2 se relaciona con aclaramiento viral (6).

La falla para eliminar la infección aun con lo que parece una respuesta inmunitaria vigorosa permanece sin explicación. Se sugiere que mutaciones en la secuencia de HCV, sobre todo en epítomos críticos, ocasionan que estas nuevas variantes escapen a una respuesta humoral o celular supresiva. Se sabe que la persistencia viral se vincula con una mayor frecuencia de sustituciones no sinónimas de aminoácidos en el segmento HVR-1 de E2, lo que sugiere que la presión inmunitaria sobre estos epítomos es ventajosa para la supervivencia del virus puesto que la respuesta inmunitaria no se dirige contra un sólo epitopo (15).

La alta frecuencia con la que el HCV establece una infección persistente en adultos inmunocompetentes señala la existencia de uno o más mecanismos para evadir la respuesta inmunitaria. Por ejemplo, la alta glucosilación de la cubierta viral puede ejercer un efecto protector contra la neutralización mediada por anticuerpos. Además, el virus puede autorregular su replicación y disminuirla a tal nivel que sólo se produzca una cantidad muy limitada de antígenos virales que mantengan una respuesta inmunitaria efectiva. Así mismo es posible que la interacción directa de algunas proteínas del HCV con el TNF  $\alpha$  proteja la célula infectada contra la muerte por apoptosis. La interacción de las proteínas E2NS5A con la proteincinasa R puede bloquear los efectos anti-

proliferativos y antivirales de esta cinasa. Así, parece haber muchos factores que contribuyen a la persistencia del HCV que quizá desempeñan una función muy importante en el daño hepático que este virus produce (15).

La respuesta inmune hacia el VHC puede producir el aumento del factor reumatoide, anticuerpos antinucleares (ANA), anticardiolipina, antitiroidea, esto es por la formación de inmunocomplejos y la deposición en otros órganos.

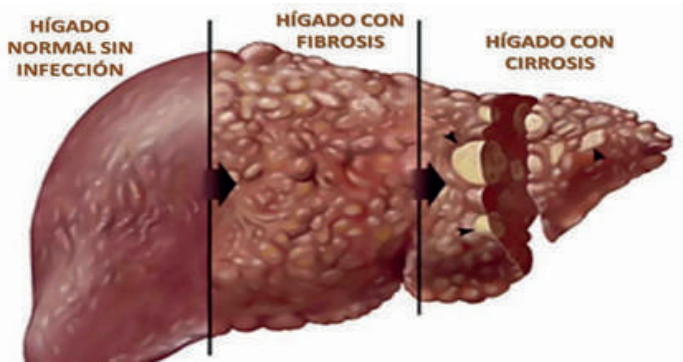
## **Daño Hepático**

Es muy probable que tanto los factores genéticos como la respuesta inmunitaria afecten el pronóstico de la infección persistente. Alelos específicos de HLA (HLA DRB1, DQB1 Y DR13) se relacionan con diferencia en la progresión de la enfermedad. La actividad de la respuesta de LTC parece correlacionarse con el nivel de ALT y el grado de inflamación hepática, lo que sugiere que tal vez promueven el daño hepático por apoptosis, así como por la elaboración de citocinas que reclutan células inflamatorias no específicas en el sitio de infección. En los hígados de pacientes con hepatitis C crónica, se encuentran células T cooperadoras HCV específicas, sobre todo en la zona periportal, que secretan citocinas T1 como la IL-2 y el interferón gama, mientras que los niveles de IL-10 están disminuidos. Es notable que la subpoblación de células T en el hígado difieren de aquellas en sangre periférica, lo que enfatiza la importancia de usar células derivadas de hígado en estudios de patogénesis (15).

La apoptosis hepática es un blanco potencial para el tratamiento de inhibición para la hepatitis C crónica. Inhibir la apoptosis del hepatocito o las moléculas pequeñas de RNA son factibles en los modelos animales y en algunos casos reduce la fibrogénesis. Otros factores a considerar son que las terapias diseñadas para prevenir muerte de la célula podrían promover la persistencia de HCV en el hígado e independientemente, podía promover el cáncer del hígado. No obstante, esto es un área terapéutica importante a perseguir.

La forma en que el VHC conduce al desarrollo de carcinoma hepatocelular también es poco conocida. Aunque la propia inflamación crónica puede causar la formación de neoplasia maligna, se cuenta con evidencia firme de la acción directa o indirecta transformadora maligna de las proteínas del núcleo y NS3 incluso en ausencia de una respuesta inmunitaria significativa (46).

**Figura 10.** Daño Hepático



*Nota.* Extraído de (47).

**VIRUS DE LA  
HEPATITIS C**  
Y SUS FACTORES  
DE RIESGO

*1ª Edición*

**Capítulo**

**VI**

*Historia Natural  
de la Infección*



---

## Historia natural. Generalidades

### La historia natural

Se entiende por historia natural de la enfermedad, a la manera propia de evolución que tiene una enfermedad cuando se deja a su propio curso. Es decir, es el estudio de cualquier enfermedad desde su génesis y su evolución hasta las últimas consecuencias, sin la intervención del hombre.

El enfoque epidemiológico para abordar el estudio de una enfermedad mediante la historia natural fue descrito por Level y Clark desde la década de los 60's y a la fecha sigue siendo vigente. El esquema tiene 2 períodos: el prepatogénico y el pospatogénico:

1. El período prepatogénico es el que ocurre antes de que el agente infecte al huésped; En este período es donde se está llevando a cabo en forma permanente la interacción de los componentes de la triada epidemiológica: el agente, el huésped y el medio ambiente y mientras no se presente algún factor condicionante o desencadenante, la relación en la triada tiende a guardar equilibrio. El gran reto para la prevención es evitar que este equilibrio se altere y se establezca la infección.
2. Período pospatogénico. Cuando se rompe el equilibrio entre el agente, el huésped y el medio ambiente a consecuencia del estímulo, el organismo es invadido por el agente estableciéndose la infección e iniciándose así el período patogénico. Lo primero que ocurre es que el agente pasa por una fase de adaptación y multiplicación en los tejidos blanco, ocasionando cambios patológicos a nivel celular que tiempo después alterará tejidos y órganos, a este proceso se le denomina infección subclínica la cual tiene una duración variable dependiendo de factores inherentes al agente, al huésped o al medio ambiente y tiene su término al momento en que aparecen los primeros signos de la enfermedad.

Al momento en que se establece la infección y el agente empieza a multiplicarse ocasionando los cambios arriba mencionados, el organismo reacciona con mecanismos de defensa inespecíficos y específicos de inmunidad humoral y celular que dependiendo de las circunstancias del huésped, el agente y el medio, pueden llegar a recuperar al individuo convirtiéndolo en un convaleciente, sin embargo cabe señalar que en esta condición el huésped convaleciente puede actuar como portador durante un tiempo determinado o inclusive indefinido.



El curso de la infección subclínica sigue avanzando hasta alcanzar el horizonte clínico, el cuál inicia al momento en que aparecen los primeros signos de la enfermedad. Al tiempo que transcurre desde que ocurrió el estímulo y se estableció la infección hasta que aparecen los primeros signos se le denomina período de incubación, el cuál puede ser muy corto como el caso de las intoxicaciones alimentarias o muy largo como sucede con el VIH en el hombre. Siguiendo el curso natural de la enfermedad, los signos van siendo más severos hasta llegar a la postración, incapacidad, agonía y muerte del individuo, a menos que en algún momento de la infección la respuesta del huésped haya sido efectiva y el proceso infeccioso se interrumpa y se presente la recuperación y convalecencia.

### Triada epidemiológica

La interacción entre el agente, el huésped y el medio ambiente ocurre regularmente en el período prepatogénico y tiende a guardar un equilibrio, por lo que es importante mencionar algunos factores importantes de cada uno de ellos que pueden influir en el rompimiento de ese equilibrio.

**a. Agente:** Se define como cualquier factor del ambiente que por presencia o ausencia, exceso o deficiencia, es capaz de producir un daño al organismo. En esta ocasión el tema se enfocará a los agentes infecciosos, los cuales se clasifican en bacterias, virus, parásitos, hongos, riquetsias, clamidias y priones. Los factores inherentes al agente son muy diversos, entre los principales se encuentra la morfología, composición, infectividad, patogenicidad, virulencia, inmunogenicidad, antigenicidad, especificidad, viabilidad, variabilidad, ciclo de vida, mutación, recombinación, resistencia, invasividad, difusibilidad, transmisibilidad, entre otros. Cabe señalar que el análisis de estos factores ayuda a comprender mejor los diversos patrones de presentación de las enfermedades.

**b. Huésped / Organismo** (vegetal, animal o artrópodo) capaz de ser infectado por un agente infeccioso. Entre los factores inherentes al huésped más importantes están la especie, raza, sexo, edad, estado fisiológico, estado inmune, respuesta individual. Adicionalmente existen otros factores extrínsecos como el tipo de alimentación, instalaciones, densidad de población, sistemas de producción y manejo, los cuales tienen asociación con enfermedades e influyen con los patrones de presentación de las mismas.

**c. Medio ambiente.** Se puede definir como condiciones físicas, químicas, biológicas y sociales que rodean, dan sustento e interactúan con el huésped y el

agente etiológico. Respecto a los factores del medio ambiente, se encuentran los físicos los cuales se refieren al tipo de hidrografía, topografía, tipo de suelo, clima y ya de manera más específica están la temperatura, humedad, pluviosidad, nubosidad, vientos y radiación solar. Otro tipo de factores son los componentes biológicos que se refieren a la fauna, flora y microbiota que existen en el espacio geográfico correspondiente. También existen factores químicos entre los que se pueden citar la presencia de minerales y gases. Por último, están los factores sociales que se refieren a aspectos económicos, políticos, culturales, educativos, etc.

### **Historia natural de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC)**

Para Uriz, et al. (48), la historia natural de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es quizá uno de los aspectos menos conocidos de esta enfermedad. Sin embargo, su conocimiento es de vital importancia tanto para el paciente como para el médico que lo atiende debido al valor pronóstico que posee (probabilidad de desarrollar una enfermedad hepática clínicamente relevante que altere la calidad de vida y/o la supervivencia del paciente) y en vistas a la valoración de la necesidad y urgencia de un tratamiento antiviral.

Asimismo, expone el autor que ciertos autores opinan que la infección crónica por el virus de la hepatitis C progresa frecuentemente y de manera inexorable al desarrollo de cirrosis y/o hepatocarcinoma y a la muerte del paciente. Otros, por lo contrario, piensan que la hepatopatía crónica por virus C tiene un curso más variable y frecuentemente benigno, de tal manera que la mayoría de los pacientes infectados no desarrollan una enfermedad hepática clínicamente relevante, sino que mueren por otras enfermedades concomitantes más comunes. Estas discrepancias probablemente derivan de las limitaciones metodológicas de los estudios realizados (tipo de estudio, tipo de población incluida) y de las características de la propia enfermedad (curso indolente, lento y prolongado) que hacen más difícil el estudio de su historia natural.

Alrededor del 55-85% de las personas que se infectan por el VHC desarrollarán una infección crónica, un 15-30% una cirrosis, y un 2-4% morirán debido a distintas complicaciones, incluido el carcinoma hepatocelular.

El VHC es la principal causa de cirrosis y carcinoma hepatocelular en el mundo. En la Unión Europea, en 2010, se observaron aproximadamente 10 veces más muertes atribuibles a virus hepatotropos que al VIH, con dos tercios de las

muertes por hepatitis viral asociada con el VHC. Datos similares se han obtenido en EE.UU., donde la mortalidad asociada al VHC superó a la del VIH en 2007. Esta tasa de mortalidad podrá ser mayor motivado a las complicaciones de la etapa final de la enfermedad hepática, décadas después de la infección, que se produjo en una gran mayoría en los años 1960 y 1970.

Si se consigue la eliminación del virus con un tratamiento eficaz, se ralentiza e incluso se detiene la progresión de la enfermedad hepática, y por tanto, se reduce el riesgo de cirrosis o carcinoma hepatocelular.

La historia natural de la infección crónica es difícil de establecer puesto que el contagio suele pasar inadvertido y en la mayoría de los casos, es una enfermedad leve o asintomática en sus inicios.

Tras la inoculación del VHC, el periodo de incubación es de 6-9 semanas, aunque este intervalo puede extenderse de dos semanas a seis meses. El periodo de transmisibilidad puede comenzar una o varias semanas antes del comienzo de los síntomas y puede persistir por tiempo indefinido.

## **Hepatitis aguda**

La mayoría de los pacientes no presentan clínica, sólo el 25-30% de los pacientes desarrollan síntomas inespecíficos similares a cualquier hepatitis aguda de otra etiología (fiebre, malestar general, astenia, anorexia, náuseas, molestias abdominales y/o ictericia). Estos síntomas aparecen a las 3-12 semanas tras la infección (49).

El marcador más precoz es la viremia o detección de ARN del VHC en sangre, que puede detectarse en 1-2 semanas tras la infección, ya que sus niveles se elevan rápidamente hasta 105- 107 UI/mL. Los AC anti-VHC aparecen a partir de las 6-8 semanas, aunque en algunos casos no se detectan hasta los 3-6 meses de la infección. La presencia de viremia en ausencia de AC anti- VHC es muy indicativa de infección aguda.

La infección aguda suele ir acompañada de una elevación de transaminasas a las 2-8 semanas del inicio de la infección. El aumento de transaminasas es menos llamativo que en las hepatitis agudas causadas por otros virus, pero en ocasiones alcanzan hasta 10 veces el límite superior de la normalidad (50).

Un 18-34% de los pacientes puede eliminar el virus espontáneamente durante la infección aguda. Esta eliminación se correlaciona con una rápida respuesta innata del sistema inmunitario y un retraso en la respuesta adaptativa del virus.

Existen determinados factores genéticos del huésped asociados a la resolución espontánea de la infección, en concreto la variación genética humana del gen IL-28B, el genotipo CC para el SNP rs12979860 y el genotipo TT para el SNP rs8099917. La resolución de la infección también se asocia al alelo DQB1/0301 del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II.

En estos casos, se normalizan las transaminasas más o menos rápidamente y se negativiza la viremia, desapareciendo los síntomas tan pronto bajan los niveles de transaminasas y la carga viral. La negatividad se confirma con al menos dos determinaciones de ARN del VHC no detectables después de 6 meses a 1 año de una detección inicial de viremia. No se suele acompañar de lesiones histológicas hepáticas.

Entre los factores que se asocian con la recuperación de una infección aguda por el VHC, además de una respuesta inmunocelular eficaz, figuran: el sexo femenino, el modo de adquisición, la gravedad de la infección aguda, la presentación clínica sin ictericia, la edad inferior a 25 años, la raza blanca, el genotipo IL-28B CC (ya comentado), y la cinética viral (un descenso del ARN-VHC  $>2,5$  log a las cuatro semanas tras el diagnóstico se relaciona con mayor probabilidad de resolución). Sin embargo, los factores virales, como el genotipo o la viremia, no se han asociado con la resolución de la infección.

Por el contrario, la inmunosupresión puede afectar negativamente al aclaramiento del virus, como el tratamiento con corticoides, así como la coinfección con el VIH (en estos pacientes es más frecuente la evolución hacia la cronicidad, especialmente en presencia de CD4 bajos) (51).

En los casos de hepatitis aguda, se recomienda el tratamiento en aquellos pacientes con un descenso de la carga viral  $<2,5$  log a las 4 semanas y en aquellos con carga viral detectable 12 semanas después del diagnóstico, ya que las probabilidades de evolución espontánea hacia la curación son bajas. Otra posibilidad, es diferir el tratamiento de la fase aguda para aumentar las posibilidades de aclaramiento espontáneo, y tratar sólo en caso de cronicación, aunque esta opción debe individualizarse.

La reinfección después del aclaramiento del VHC sigue siendo una posibilidad. Se define reinfección como la detección de una cepa del VHC distinta de la cepa primaria después de la supresión espontánea o inducida por el tratamiento (51).

## Hepatitis crónica

Un 80-85% de los pacientes no es capaz de eliminar el virus y desarrolla persistencia viral durante un periodo superior a 6 meses tras el comienzo de la enfermedad. Esta infección crónica no se manifiesta hasta que no han pasado 20 años o más, aunque se han descrito casos de progresión más rápida en personas infectadas después de los 50 años de edad, con inmunosupresión, infectados por el VIH, o con agammaglobulinemia.

La respuesta inmune innata y adaptativa serán el origen del daño hepático, al provocar una respuesta inflamatoria mantenida sobre los hepatocitos o hepatitis crónica. La principal consecuencia de la infección persistente es el desarrollo de fibrosis hepática, que puede evolucionar hacia cirrosis y aumenta considerablemente el riesgo de carcinoma hepatocelular.

La fibrosis hepática es un proceso dinámico en el que el colágeno y otras proteínas se depositan en el espacio subendotelial existente entre los hepatocitos y el endotelio sinusoidal. En la hepatitis viral, empieza en la zona periportal y se extiende gradualmente en forma de tabiques por los lobulillos hacia las venas centrales. Al extenderse la matriz y cambiar su composición, la fisiología hepática normal se altera y su arquitectura cambia, aunque no está claro si este proceso es clínicamente evidente antes del desarrollo de cirrosis. Parece que las células estrelladas (células de Ito) son las principales formadoras de esta matriz, en respuesta a varios estímulos.

El espectro clínico de la infección crónica es muy variable y está en relación con la evolución de la enfermedad. La evolución hacia la hepatitis crónica es silente y suele diagnosticarse en controles rutinarios, controles de empresas, al ser donantes de sangre o por razones intercurrentes. La mayoría se encuentran asintomáticos o presentan síntomas inespecíficos (fatiga, náuseas, anorexia, mialgias, artralgias, debilidad y/o pérdida de peso). Resulta difícil determinar el grado en que los síntomas son debidos a la infección o a la hepatopatía relacionada, al impacto psicológico de tener una enfermedad crónica o a la depresión subyacente relacionada con el consumo de drogas.

Aproximadamente un 30% de los pacientes con infección crónica experimenta una progresión mínima o nula de la fibrosis en 20-40 años y posiblemente aún en más tiempo. Muchos de ellos nunca desarrollarán cirrosis y la gran mayoría de ellos tiene niveles de transaminasas persistentemente normales con viremia positiva, aunque personas con niveles elevados de transaminasas también pueden presentar lesiones histológicas leves.

En general, el 80-100% de los pacientes tienen viremia positiva y entre el 60-80% niveles séricos elevados de transaminasas, aunque con fluctuaciones a lo largo de la evolución de la infección crónica. Sólo un 25% presentan transaminasas mayores a dos veces el límite de la normalidad, y es raro encontrar elevaciones superiores a 10 veces este límite.

El desarrollo de la fibrosis en la infección por el VHC es multifactorial. Los factores que aumentan el riesgo incluyen: el contagio a una edad superior a los 40, el sexo masculino, el consumo de alcohol mayor a 50-125 g/día, la obesidad, la resistencia a la insulina, la diabetes tipo 2, la coinfección con el VIH o el VHB, el tratamiento inmunosupresor, y determinados factores genéticos. Las enfermedades que afectan al metabolismo del hierro (hemocromatosis, porfiria cutánea tarda) también han sido asociadas a un rápido desarrollo de fibrosis hepática. Por el contrario, el genotipo y la carga viral no parecen influir en la progresión de la enfermedad (50).

La progresión de la fibrosis aumenta de forma significativa con la edad. La progresión puede ser hasta 300 veces más alta en los pacientes afectados en su séptima década de vida en relación con los infectados en su tercera década. La infección durante la infancia y en mujeres jóvenes suelen asociarse a un curso mucho más lento.

El sexo masculino tiene tasas de fibrosis hasta diez veces superiores, independientemente de la esteatosis hepática y de la edad. Se ha observado una actividad inflamatoria más grave en los varones, con una mayor progresión de la fibrosis y una mayor incidencia de hepatocarcinoma.

El VHC y el VIH pueden compartir vías de transmisión. Los pacientes infectados por el VIH tienen una prevalencia de infección por VHC del 72-92% entre los ADVP, un 1-12% en los hombres que tienen sexo con hombres, y un 9-27% en heterosexuales. La coinfección con el VIH aumenta la viremia del VHC y en consecuencia tiene un impacto negativo sobre la historia natural del VHC aumentando la progresión de la fibrosis, teniendo 2-3 veces más riesgo de cirrosis y de complicaciones asociadas.

La prevalencia de coinfección con el VHB es del 2-10% en los pacientes con hepatitis crónica por VHC, y del 5-20% en los pacientes con hepatitis crónica por VHB, dependiendo de la geografía. La interacción entre ambos virus no puede definirse debido al gran número de variables virológicas, pero esta coinfección también puede acelerar la progresión de la enfermedad (51).

El consumo excesivo de alcohol puede producir cirrosis de forma independiente, pero su asociación a la infección por el VHC tiene un efecto sinér-

gico aumentando el riesgo unas 100 veces. El posible mecanismo subyacente es la producción de esteatosis microvesicular por una vía común, dando lugar a la lesión mitocondrial.

Los pacientes con hepatitis C crónica presentan a menudo esteatosis, con alta correlación en el genotipo 3. Esta esteatosis está relacionada con la carga viral y desaparece en caso de resolución de la enfermedad.

La asociación con la obesidad y la resistencia a la insulina que puede progresar a diabetes tipo 2, acelera la progresión de la fibrosis y de hepatocarcinoma en relación al síndrome metabólico.

La resolución espontánea de la hepatitis C crónica es relativamente rara, pero puede ocurrir.

La normalización de las transaminasas precede siempre al aclaramiento de la viremia.

Un 57-94% de los pacientes muestra una mejoría en la inflamación y la fibrosis hepática tras la respuesta al tratamiento. Sin embargo, un 14,1% han mostrado progresión de la fibrosis después de la respuesta viral sostenida. Cofactores como el alcohol y el síndrome metabólico pueden suponer un papel significativo. De ahí la importancia del seguimiento de todos los factores de riesgo hepático en los pacientes con fibrosis avanzada (51).

Años después de la resolución de la hepatitis C crónica en pacientes que han respondido al tratamiento se pueden encontrar niveles muy bajos de ARN del VHC en plasma o suero, en las células linfoides de la sangre periférica y en el cerebro, así como una forma replicativa intermedia del genoma del VHC, probablemente defectuoso, en las células mononucleares de sangre periférica (51).

## **Cirrosis hepática**

Las complicaciones de la hepatitis crónica por el VHC se relacionan generalmente con el incremento progresivo de la fibrosis hepática y el desarrollo de la cirrosis. Un 10-20% desarrollará una cirrosis en los 20-30 años siguientes a la infección, aunque los datos son muy variables, con tasas de progresión a cirrosis de un 2,3-51% en 22 años (51).

Se estima que unos 30 años es el tiempo necesario para el desarrollo de cirrosis, asumiendo una progresión lineal con cuatro períodos sucesivos para cada uno de los grados de fibrosis, desde F1 a F4, siendo el estadio final la

cirrosis. La progresión de la fibrosis es más lenta en estadios iniciales que en los más avanzados y puede acelerarse con la edad, en especial a partir de los 50 años. El primer periodo desde la infección hasta el estadio F1 es muy lento, con una media de 10 años y una mediana de 16; el segundo desde F1 a F2 es lento con una media de 15 años y una mediana de 32; el tercero desde F2 a F3 es intermedio con unos 10 años; y el último desde F3 a F4 es el más rápido siendo de unos 5 años.

La cirrosis hepática consiste en una alteración difusa de la arquitectura del hígado por fibrosis y nódulos de regeneración. Estos cambios condicionan una alteración vascular intrahepática y una reducción de la masa funcional hepática, que conllevan al desarrollo de hipertensión portal y de insuficiencia hepática.

La historia de la cirrosis hepática está caracterizada por una fase asintomática inicial o cirrosis compensada, donde la presión portal puede ser normal o por debajo del nivel necesario para el desarrollo de varices esofágicas o ascitis. Cuando la enfermedad progresa, aumenta la presión portal y la función hepática disminuye apareciendo ascitis, hemorragia por varices esofágicas, gastropatía hipertensiva, encefalopatía e ictericia. El desarrollo de cualquiera de estas complicaciones marca la transición de una cirrosis compensada a una descompensada. Las varices gastroesofágicas están presentes en el 50% de los pacientes con cirrosis y el sangrado de las mismas es la segunda causa de mortalidad en pacientes cirróticos después de la hepatocarcinoma. Después de un episodio de descompensación el riesgo de muerte es del 15-20% en un año.

La progresión se puede acelerar por el desarrollo de otras complicaciones tales como la insuficiencia renal con ascitis refractaria y el síndrome hepatorenal, el síndrome hepatopulmonar y la sepsis por peritonitis bacteriana espontánea.

El desarrollo de carcinoma hepatocelular puede acelerar el curso de la enfermedad en cualquier etapa. Una vez que la cirrosis se ha desarrollado existe un riesgo anual del 1-5% de desarrollar una hepatocarcinoma y un 3-6% anual de descompensación hepática.

El beneficio del tratamiento en pacientes no cirróticos con respuesta viral sostenida reside en que no habrá evolución a insuficiencia hepática o hipertensión portal. En los pacientes cirróticos se asocia con un descenso en la hipertensión portal y a un menor número de descompensaciones hepáticas, así como a la reducción del riesgo de carcinoma hepatocelular (51).



## Manifestaciones extrahepáticas

Un 38-76% de los pacientes con infección crónica por el VHC desarrollan alguna manifestación extrahepática debido a la asociación de la enfermedad con trastornos inmunológicos y anormalidades metabólicas.

La relación del VHC con estas manifestaciones aumenta la morbimortalidad de la enfermedad hepática y suelen llevar al diagnóstico de la infección por el VHC.

La crioglobulinemia mixta es la manifestación extrahepática más frecuente, y su asociación con el VHC está claramente demostrada. Se trata de un trastorno linfoproliferativo donde se depositan complejos inmunes circulantes en las arterias de mediano y pequeño calibre. Un 50% de los pacientes infectados tienen crioglobulinas circulantes, sin embargo, sólo un pequeño porcentaje desarrolla el síndrome vasculítico de crioglobulinemia esencial. Las manifestaciones clínicas pueden variar desde síntomas generales inespecíficos hasta artralgias, afectación renal, neuropática y cutánea.

La glomerulonefritis membranoproliferativa y la porfiria cutánea tarda también están claramente relacionadas con el VHC. La glomerulonefritis puede aparecer asociada a la crioglobulinemia aunque habitualmente en ausencia de vasculitis. Por otro lado, en el 60-80% de los pacientes con porfiria cutánea tarda esporádica se asocia la infección crónica por VHC.

La infección crónica por el VHC también se relaciona con trastornos linfoproliferativos de linfocitos B, y otras enfermedades menos frecuentes: el síndrome de Sjögren, la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico y las enfermedades autoinmunes tiroideas.

Además de la asociación con estas enfermedades particulares, las personas con infección crónica por el VHC tienen un mayor riesgo de morbimortalidad por causas hepáticas, así como por causas no hepáticas, incluyendo enfermedades cardiovasculares, nefropatías y ciertos tipos de cáncer, independientemente de otros factores de riesgo.

Se han descrito algunas enfermedades oftalmológicas, renales, trastornos musculoesqueléticos, miocarditis, miocardiopatías o disfunción neurocognitiva, aún sin suficiente evidencia para establecer su asociación con la infección crónica por el VHC.

## Hepatocarcinoma

El carcinoma hepatocelular es la neoplasia primaria de hígado más frecuente y ocupa el quinto lugar a nivel mundial. Constituye la tercera causa de muerte por cáncer.

El VHC es el mayor factor de riesgo para desarrollar un carcinoma hepatocelular especialmente en pacientes con cirrosis, puesto que más del 80% de los sujetos afectados presentan una cirrosis hepática subyacente. Además, la hepatocarcinoma supone la principal causa de muerte en pacientes cirróticos, por lo que son necesarios controles periódicos en estos pacientes mediante ecografía abdominal.

El VHC genera una inflamación crónica donde las interacciones complejas entre múltiples tipos de células que participan en el desarrollo de la fibrosis y la proliferación celular forman un microambiente que fomenta y promueve la progresión de clones neoplásicos.

La presencia de síntomas en los pacientes con carcinoma hepatocelular indica un estadio tumoral avanzado. Los síntomas primarios suelen ser debidos a la presencia de una masa abdominal a nivel hepático. En aquellos pacientes con enfermedad cirrótica subyacente, un aumento progresivo de alfa-fetoproteína (AFP) o fosfatasa alcalina, o un deterioro rápido de la función hepática pueden ser el único indicio de la presencia de la neoplasia.

Varios estudios y meta-análisis han concluido que la erradicación del VHC con la terapia antiviral reduce el riesgo de hepatocarcinoma en pacientes con hepatitis C crónica, independientemente del estadio de fibrosis, aunque no eliminan este riesgo por completo, especialmente cuando los pacientes tienen fibrosis avanzada, lo que indica la necesidad de desarrollar terapias de prevención para mejorar el pronóstico de estos pacientes (51).

**Tabla 2.** Cuadro resumen de la historia natural de la hepatitis C

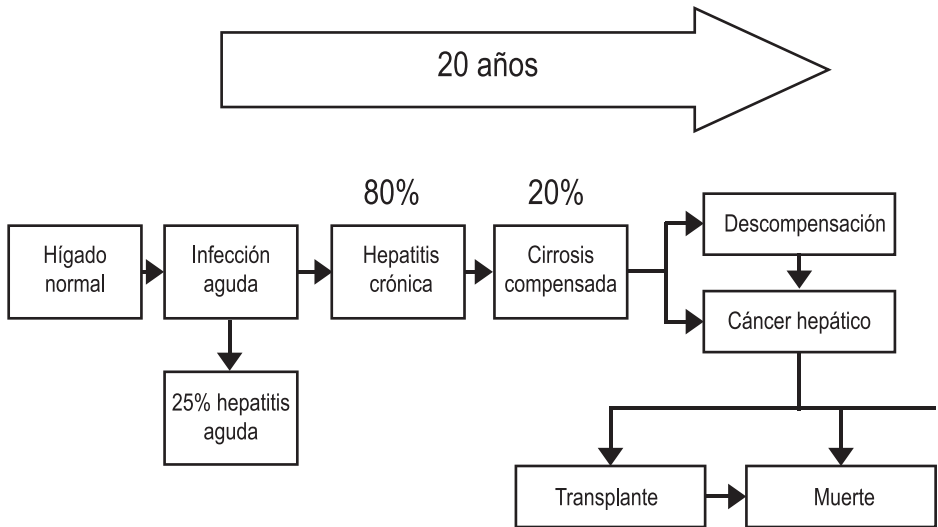
Cuadro resumen de la historia natural de la hepatitis c	
Hepatitis aguda	<p>El periodo de incubación va de dos semanas a seis meses, con un promedio de seis a siete semanas; sin embargo, la replicación viral puede detectarse una semana después de la exposición.</p> <p>Los anticuerpos se detectan en 90% de los casos, tres meses después de la infección.</p> <p>El tiempo promedio para la seroconversión es de 8 a 9 semanas, y el daño hepático, manifestado por elevación de las enzimas hepáticas, se presenta dentro de las 4 a 12 semanas.</p>

	<p>En la mayoría de éstos, la hepatitis aguda es asintomática (70%) o se manifiesta con síntomas (30%) como fatiga, anorexia, dolor abdominal, debilidad e ictericia. Puede ser grave pero rara vez es mortal. En el laboratorio se observa alaninoaminotransferasa (ALT) elevada con concentraciones mayores a 600 UI/mL y bilirrubina en un rango de al menos 3 mg/dL.</p> <p>El curso es variable y se distingue por elevaciones fluctuantes de la ALT. La normalización de la alanito aminotransferasa puede significar recuperación total o aumentar e indicar infección crónica.</p>
Hepatitis crónica	<p>Por definición, la hepatitis crónica persiste por lo menos durante más de seis meses.</p> <p>En un 85% de los casos la infección por virus de hepatitis C se vuelve crónica, no hay hallazgos clínicos que sean predictivos de cronicidad.</p> <p>El síntoma más común en estos pacientes es la fatiga; sin embargo, puede haber síntomas no específicos como depresión, anorexia, malestar abdominal, náusea y dificultad para concentrarse. En estos pacientes hay elevaciones fluctuantes de alanino aminotransferasa; no obstante, un tercio de los casos está dentro de límites normales apoyan que la infección adquirida antes de los 40 años de edad progresa lentamente, la cirrosis se desarrollará 20 años después de la infección entre el 2 y 8% de estos individuos.</p> <p>Sin embargo, de las personas que se infectan después de los 40 años, la progresión a cirrosis es de 10 a 20% en 20 años; en éstos, el riesgo de padecer carcinoma hepatocelular es de 1 a 4 % por año.</p> <p>Los factores de riesgo que predicen aumento de gravedad de la enfermedad hepática son: paciente del sexo masculino, mayor a 40 años de edad, e ingestión de alcohol de más de 50 g por día. Además, la obesidad y la esteatohepatitis no alcohólica se han identificado como factores que aceleran la fibrosis hepática. Sin embargo, el riesgo de muerte por enfermedad hepática crónica relacionada con el virus de la hepatitis C es baja (1.6 a 6%).</p>
Cirrosis hepática	<p>Cada vez que se da una lesión en el hígado, ya sea debido al consumo excesivo de alcohol u otra causa, como una infección, este intenta recuperarse por sí mismo. Durante el proceso, se forma tejido cicatricial. A medida que la cirrosis empeora, se forman cada vez más tejidos cicatriciales, lo cual hace difícil que el hígado cumpla con su función. La cirrosis en etapa avanzada es mortal.</p> <p>Por lo general, el daño hepático causado por la cirrosis no se puede revertir. Sin embargo, con un diagnóstico temprano de la cirrosis hepática y si se trata la causa subyacente, es posible limitar el daño adicional. En casos excepcionales, se la puede revertir.</p> <p>Por lo general, la cirrosis no presenta síntomas hasta que el daño al hígado es grave. Cuando se presentan síntomas, estos pueden incluir:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cansancio.</li> <li>• Sangrado y formación de hematomas con facilidad.</li> <li>• Pérdida del apetito.</li> <li>• Náuseas.</li> <li>• Hinchazón en las piernas, los pies o los tobillos, llamada edema.</li> <li>• Pérdida de peso.</li> <li>• Picazón en la piel.</li> <li>• Decoloración amarilla de la piel y los ojos, denominada ictericia.</li> <li>• Acumulación de líquidos en el abdomen, llamada ascitis.</li> <li>• Vasos sanguíneos en forma de araña en la piel.</li> <li>• Enrojecimiento de las palmas de las manos.</li> <li>• Uñas pálidas, especialmente en el pulgar y el dedo índice.</li> <li>• Dedos en palillo de tambor, que es cuando las puntas de los dedos se ensanchan y se vuelven más redondas de lo normal.</li> <li>• En las mujeres, ausencia de menstruación no relacionada con la menopausia.</li> <li>• En los hombres, pérdida del deseo sexual, encogimiento de los testículos o agrandamiento de los pechos, llamado ginecomastia.</li> <li>• Confusión, somnolencia o habla arrastrada.</li> </ul>
<p>Manifestaciones extrahepáticas</p>	<p>Las manifestaciones extrahepáticas de la hepatitis C reportadas hasta el momento son: glomerulonefritis membranoproliferativa, crioglobulinemia mixta esencial, porfiria cutánea tardía, vasculitis leucocitoclástica, sialadenitis linfocítica, líquen plano, poliartritis y linfoma no Hodgkin. Éstas se manifiestan en 1 a 2% de los pacientes con infección por el virus de la hepatitis C. El virus de la hepatitis C está fuertemente relacionado con la crioglobulinemia mixta esencial y la glomerulonefritis, ambas provocadas por el depósito de complejos inmunes. El 80 a 95% de los pacientes con crioglobulinemia tienen infección por virus de la hepatitis C, aunque 50% muestran crioglobulinas circulantes.</p>
<p>Hepatocarcinoma</p>	<p>El riesgo de carcinoma hepatocelular, el tipo más común de cáncer de hígado es mayor en personas con enfermedades hepáticas a largo plazo. También es mayor si el hígado está cicatrizado por una infección por hepatitis B o C. La hepatocarcinoma es más común en personas que beben grandes cantidades de alcohol y que tienen una acumulación de grasa en el hígado.</p>

**Nota.** Elaboración propia basada en diversos autores

**Figura 11.** Esquema simplificado de la historia natural de la Infección por hepatitis C.



*Nota.* Extraído de (52) .

# VIRUS DE LA HEPATITIS C Y SUS FACTORES DE RIESGO

*1ª Edición*

## Capítulo

### VII

# *Sintomatología*



La mayoría de las personas infectadas con hepatitis C no presentan síntomas. La OMS indica que el período de incubación de la hepatitis C oscila entre 2 semanas y 6 meses. Tras la infección inicial, aproximadamente el 80% de las personas no presentan síntomas.

### **Síntomas de la Hepatitis C Aguda**

En un primer momento, la hepatitis C aguda suele ser leve y, a menudo, asintomática. La mayoría de las personas con hepatitis C aguda no son conscientes de que están infectadas.

Algunas personas con hepatitis C aguda presentan síntomas característicos de hepatitis vírica. Estos síntomas son:

- Inapetencia
- Sensación general de enfermedad (malestar)
- Fiebre
- Náuseas y vómitos
- Ictericia (erupción y coloración amarillenta de la piel y de la esclerótica de los ojos)

Sin embargo, se indica que algunas personas con una infección aguda de hepatitis C pueden tener síntomas dentro de 1 a 3 meses después de haber sido expuestas al virus. Estos síntomas pueden incluir tales como:

- Orina amarilla oscura
- Cansancio
- Fiebre
- Heces de color gris o arcilla
- Dolor en las articulaciones
- Pérdida de apetito
- Náusea
- Dolor en el abdomen
- vómitos
- Ojos y piel amarillentos (ictericia)

La hepatitis C aguda rara vez se vuelve grave (fulminante). La enfermedad se cronifica aproximadamente en un 75% de los casos.

## **Síntomas de la Hepatitis C Crónica**

La infección crónica suele ser leve, Sin embargo, con el tiempo, alrededor del 20 al 30% de las personas con hepatitis C crónica desarrollan cirrosis. Puede aparecer cáncer de hígado, pero generalmente solo después de que haya aparecido la cirrosis.

Si una persona tiene hepatitis C crónica, lo más probable es que no presente síntomas hasta que comience a tener complicaciones, lo que podría ocurrir décadas después de que se haya infectado. Por esta razón, la detección de la hepatitis C es importante, incluso si no tiene síntomas.

Algunas personas tienen la sensación de estar enfermas (malestar general), pérdida de apetito, fatiga y malestar abdominal.

A menudo, los primeros síntomas específicos son los de la cirrosis o las complicaciones de la cirrosis. Estos síntomas pueden incluir:

- Agrandamiento del bazo
- Capilares en forma de araña visibles en la piel (llamados angiomas aracnifoides)
- Enrojecimiento de las palmas de las manos
- Acumulación de líquido dentro del abdomen (ascitis)
- Tendencia a sangrar (coagulopatía)
- Sangrado en el tubo digestivo debido a varices esofágicas
- Ictericia (erupción y coloración amarillenta de la piel y de la esclerótica de los ojos)
- Deterioro de la funcionalidad cerebral debido a una disfunción hepática (encefalopatía hepática)
- La funcionalidad cerebral se deteriora porque el hígado gravemente dañado no puede eliminar las sustancias tóxicas de la sangre como lo hace normalmente. Estas sustancias se acumulan seguidamente en la sangre y alcanzan el cerebro. En condiciones normales, el hígado las elimina de la sangre, las descompone y posteriormente las excreta a la bilis (líquido amarillo verdoso que ayuda en la digestión) o a la sangre como subproductos inocuos. El tratamiento de la encefalopatía hepática puede evitar que el deterioro de la funcionalidad cerebral se vuelva permanente.



**VIRUS DE LA  
HEPATITIS C**  
Y SUS FACTORES  
DE RIESGO

*1<sup>ra</sup> Edición*

**Capítulo**

**VIII**

*Diagnóstico*



## Diagnóstico. Generalidades

El diagnóstico precoz de la infección por hepatitis C aguda es raro dado que ésta suele ser asintomática. La infección generalmente permanece sin diagnosticarse en las personas que desarrollan el VHC crónico, a menudo hasta que un daño hepático grave se desarrolle.

La primera aproximación diagnóstica ante una sospecha de infección por el VHC debe incluir una historia clínica completa y un examen físico del paciente. Será necesario solicitar una analítica general con niveles de transaminasas séricas, bilirrubina, tiempo de protrombina y albúmina, marcadores de función renal, un panel lipídico, marcadores de función tiroidea y recuentos completos de células sanguíneas. Es importante también solicitar marcadores serológicos frente al VHC y otros virus hepatotropos, así como frente al VIH.

Las pruebas para evaluar la infección por el virus de la hepatitis C se pueden hacer en varias circunstancias para:

1. Hacer el diagnóstico clínico en un paciente con signos y síntomas o con pruebas alteradas de función hepática
2. Evaluar los pacientes con hepatitis C durante el tratamiento
3. Tamizar e identificar personas infectadas con el virus de la hepatitis C.

Para ello se dispone de pruebas serológicas y pruebas virológicas:

**Pruebas serológicas.** Usualmente por inmunoensayo enzimático o quimio-luminiscencia, detectan anticuerpos contra el virus. Se utilizan antígenos recombinantes adheridos a microplatos o micropartículas, dependiendo de la técnica, para capturar los anticuerpos circulantes contra el virus. Se usan para la tamización y diagnóstico de la infección por el virus de la hepatitis C. La especificidad de estas pruebas es mayor del 99%, pero en ocasiones pueden arrojar resultados falsos positivos, por lo cual se recomienda siempre hacer una prueba virológica confirmatoria, en particular en los pacientes con niveles normales de ALT.

**Pruebas virológicas.** Las pruebas virológicas que detectan el RNA VHC, pueden ser cualitativas o cuantitativas (que detecten la carga viral en un momento dado). Se basan usualmente en la técnica de PCR en tiempo real y pueden detectar desde 50 UI/mL. Estas pruebas también tienen una alta especificidad, mayor del 98%, y su principal uso es en el monitoreo de la respuesta al tratamiento antiviral; para esto es importante utilizar siempre la misma técnica y preferiblemente, el mismo laboratorio. La genotipificación por su parte, debe

hacerse antes de iniciar el tratamiento, ya que determina su indicación, la duración y dosis del mismo, y el procedimiento para monitorear el tratamiento.

Se conoce que existe un número importante de personas infectadas con este virus, pero que son asintomáticas y no han sido diagnosticadas, se debe realizar la tamización para los factores de riesgo y hacer las pruebas en los individuos que se consideren con riesgo.

De toda la gente que se conoce con infección por HCV, sólo 25-30% buscan atención médica para síntomas atribuidos a la infección, sin embargo, muchos de esos síntomas como son fatiga crónica no son específicos. Los métodos comunes no son suficientes para identificar todos los casos de infección con HCV y estos casos ocultos son detectados solo con la prueba RNA-HCV. El HCV puede infectar otras células a parte de los hepatocitos, como son las células mononucleares periféricas, células pancreáticas y glándulas salivales (41).

La infección por la hepatitis C se diagnostica en primer lugar mediante la detección de anticuerpos anti-VHC con una prueba serológica. La presencia de anticuerpos muestra que el organismo ha estado en contacto con el virus y que ha habido una reacción inmunológica al mismo. Sin embargo, es posible que el virus se haya eliminado o que aún se esté multiplicando en el cuerpo. Por lo tanto, se debe realizar una segunda prueba que demuestre la presencia o ausencia del virus: la prueba de ácido nucleico para el ARN del VHC. Para decidir qué tratamiento usar, el grado de daño hepático se evalúa mediante una biopsia de hígado o mediante una variedad de pruebas no invasivas y se determina el genotipo del VHC responsable por la infección (38).

### **Laboratorio y gabinete**

El virus de la hepatitis C (VHC) circula en el suero en concentraciones muy bajas por lo que ha sido difícil detectar antígenos virales, por lo tanto, la detección de anticuerpos Anti-VHC han sido el indicador de infección reciente o pasada. Las pruebas diagnósticas de la infección por virus de la hepatitis C se dividen en serológicas para anticuerpos y moleculares para detectar partículas virales. Asimismo, están las pruebas de función hepática como método de identificación y el monitoreo de la hepatitis; la biopsia hepática es la mejor forma de diagnosticar daño hepático y predecir la progresión de la enfermedad (53).

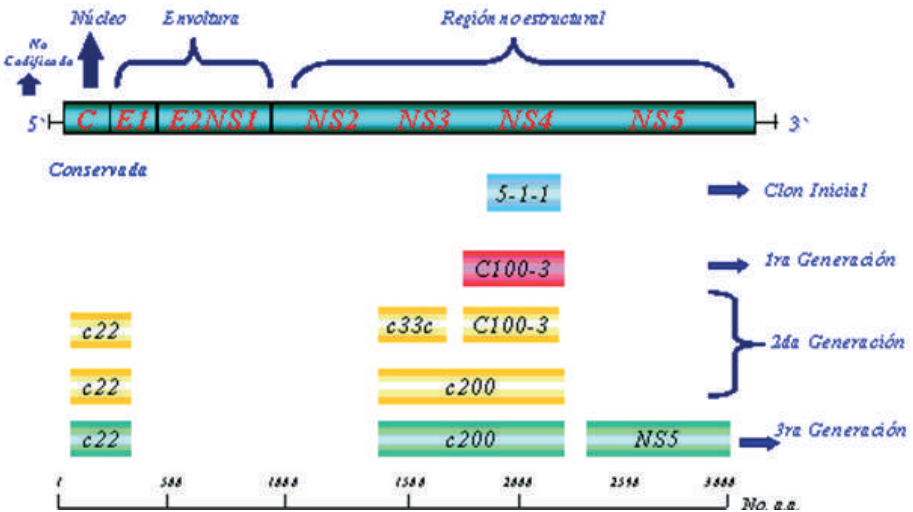
Las pruebas diagnósticas para hepatitis C según Álvarez, et al. (53) se pueden clasificar en:

- a. Las que utilizan métodos inmunológicos para detectar antígenos virales y anticuerpos a los componentes del virus de la hepatitis C.
- b. Las pruebas que se basan en el reconocimiento y amplificación del genoma viral.

**a. Métodos inmunológicos**

Estas pruebas utilizan técnicas inmunoenzimáticas y se usan ampliamente para detectar y, algunas veces cuantificar, anticuerpos específicos en líquidos corporales. En la primera generación de pruebas se utilizó como antígeno una proteína recombinante NS4. En la segunda generación de pruebas se emplearon antígenos de core y proteínas NS3 y NS4. En la tercera generación de pruebas se usa una mezcla de anticuerpos dirigidos contra varios epítopes localizados en el core y las proteínas no estructurales NS3, NS4 y NS5 (53).

**Figura 12.** Evolución de los ensayos de determinación del virus de la hepatitis C.



*Nota.* Extraído de (3)

Las principales pruebas incluyen: inmunoensayo enzimático e inmunoblot.

### **b. Inmunoensayo enzimático**

En este los anticuerpos capturan los antígenos virales (monoclonales, por lo general). Los complejos antígeno-anticuerpo se detectan a través de una reacción colorimétrica. Después de leerlo en un espectrofotómetro, el resultado se expresa como la relación entre la densidad óptica de la muestra con la de un control.

La especificidad de los inmunoensayos enzimáticos actuales para detectar anticuerpos anti-VHC es mayor del 99%. Un estudio de ensayo inmunoenzimático negativo es suficiente para excluir el diagnóstico de infección crónica en pacientes inmunocompetentes. Los falsos positivos pueden ocurrir en personas sin factores de riesgo para virus de la hepatitis C, o pacientes con enfermedades autoinmunes; en éstos, se requiere una prueba confirmatoria. Su sensibilidad es difícil de determinar por falta de un estándar de oro; sin embargo, la sensibilidad es mayor del 99% en pacientes inmunocompetentes con RNA del virus de la hepatitis C detectable. Las pruebas en pacientes en hemodiálisis y con inmunodeficiencia grave pueden ser negativas, aunque exista replicación viral crónica. Con los inmunoensayos de tercera generación, que agregaron la proteína viral no estructural NS5 como antígeno, además de la reconfiguración del core y proteína NS3, la sensibilidad tiene un rango del 98.8 al 100% en individuos inmunocompetentes, mientras que en inmunocomprometidos varía entre 50 y 95%, dependiendo del grado de inmunosupresión. Estos inmunoensayos han acortado el tiempo en que se detecta la seroconversión en dos a tres semanas, en la actualidad constituyen las pruebas de escrutinio más utilizadas para la identificación de la hepatitis C y se recomiendan como prueba de escrutinio para pacientes con enfermedad hepática (54).

### **c. Inmunoblot**

En el inmunoblot se detectan anticuerpos específicos utilizando tiras de nitrocelulosa cubiertas con antígenos virales, en lugar de placas de microtitulación. Estas pruebas utilizan los mismos antígenos contenidos en los inmunoensayos enzimáticos. Las reacciones positivas se distinguen por la aparición de bandas coloreadas en posiciones específicas de la tira y su interpretación puede ser visual o automatizada.

El inmunoblot se ha utilizado como prueba confirmatoria para individuos reactivos a anti-VHC identificados mediante inmunoensayo enzimático; sin

embargo, por los resultados de las pruebas actuales, con inmunoensayo enzimático con muy alta sensibilidad y especificidad, el inmunoblot se emplea sólo en investigación. En este procedimiento se identifican anticuerpos a C1, C2, E2, NS3, NS4 y NS5. Con respecto a la detección de anticuerpos de la clase IgM al virus de la hepatitis C (anti-VHC IgM), se ha demostrado que estos anticuerpos se encuentran entre 50 y 93% de pacientes con hepatitis C aguda y entre 50 y 70% de pacientes con hepatitis C crónica, por lo que no puede utilizarse como marcador de infección aguda (53).

### **Determinación serológica del genotipo viral (serotipificación)**

El genotipo del virus de la hepatitis C puede determinarse serológicamente al utilizar anticuerpos específicos a antígenos virales con inmunoensayo enzimático. Los ensayos disponibles (Murex<sup>TM</sup> HCV Serotyping 1-6 Assay, Murex Diagnostics, Dartford, UK) proporcionan resultados interpretables en casi 90% de los individuos inmunocompetentes con hepatitis C crónica; sin embargo, su sensibilidad es más baja en inmunodeprimidos y pacientes con hemodiálisis<sup>15</sup> y no discrimina entre los subtipos. La concordancia con ensayos moleculares es del 95% y más alta para el genotipo 1 que para otros genotipos (53).

### **Detección de antígenos del core del virus de la hepatitis C**

Puede realizarse con anticuerpos monoclonales. Diversos estudios han demostrado que la detección del antígeno del core puede lograrse en uno o dos días después de la positividad al RNA del virus de la hepatitis C, durante el periodo de pre-seroconversión. En fecha reciente se ha informado de un método automatizado que utiliza luminiscencia para cuantificar el antígeno core de la hepatitis C, con límite de detección de 5.0 fmol/L (se estima que 100 fmol/L de antígeno core VHC equivalen a cerca de 30,000 UI/mL de RNA, por lo que se propone como alternativa para vigilar a los pacientes con hepatitis C (41).

### **Pruebas de amplificación del genoma viral**

Puesto que el virus de la hepatitis C se replica en niveles relativamente bajos y los genomas virales pueden estar en pequeñas cantidades, el virus no puede detectarse con las técnicas clásicas de hibridación, lo que hace ne-

cesario realizar una etapa de amplificación previa a su detección. El propósito de la amplificación es sintetizar gran número de copias del genoma viral (14).

Las técnicas directas utilizan métodos de biología molecular y sirven para detectar y cuantificar genomas virales en líquidos corporales. Estas pruebas incluyen: determinación molecular del genotipo del virus de la hepatitis C (genotipificación) (53).

### **Genotipificación molecular del virus de la hepatitis C**

En la práctica clínica existe consenso general con respecto a que el genotipo viral es uno de los predictores más importantes de la respuesta al tratamiento antiviral. El estándar de oro para la genotipificación es la secuenciación directa de la región NS5B o E1, seguida de alineamiento de secuencias con secuencias de referencia y análisis filogenético.

Existen dos equipos comerciales estandarizados, basados en amplificación por PCR de la región 5' no codificante:

- Uno se basa en la secuenciación directa de amplicons mediante PCR y su comparación e interpretación es con una base de datos (Trugene™ HCV 5'NC Genotyping kit, Visible Genetics Inc., Toronto, Ontario, Canadá).
- El otro se basa en hibridización de amplicons mediante PCR en tiras de nitrocelulosa cubierta con sondas de oligonucleótidos específicas de genotipo, seguida por una reacción colorimétrica (INNO-LiPA HCV II, Innogenetics, Ghent, Belgium).

Ambos ensayos identifican los seis tipos además de un gran número de subtipos virales. Los errores de tipificación son poco frecuentes, pero los de subtipificación ocurren en 10% de los casos como resultado de la variabilidad de la Región 5' no codificante; lo que no tiene consecuencias para la toma de decisiones clínicas, pues éstas dependen de la determinación del tipo viral principalmente. La determinación del genotipo debe realizarse antes de iniciar el tratamiento para adaptarlo al paciente (53).

---

## Detección cualitativa del RNA del virus de la hepatitis C

Las técnicas cualitativas arrojan resultados de positividad o negatividad y son más sensibles. Esta prueba no cuantitativa se basa en el principio de amplificación, se realiza actualmente con una de tres maneras:

1. 1RT-PCR (Reacción en cadena de la polimerasa con previa retrotranscripción).
2. TMA (Amplificación mediada por transcripción).
3. DNA- Branched (Técnica de amplificación de la señal de DNA ramificado)

En todos los casos, el límite de detección es de 50 UI/mL de RNA del virus de la hepatitis C. El método manual, basado en TMA (Versant HCV RNA Qualitative assay; Bayer Corp., Tarrytown, NJ), es ligeramente más sensible pues tiene límite de detección de 10 UI/mL. Los dos procedimientos cualitativos tienen especificidad del 98 al 99% (27). Es la prueba de elección confirmatoria de viremia y debe utilizarse en casos de hepatitis crónica (cuyo origen no ha sido determinado), bebés nacidos de madres seropositivas, e inmunosuprimidos. Una prueba positiva confirma replicación viral; sin embargo, una negativa no excluye viremia debido a que ésta puede estar por debajo del nivel de detección. (53).

La detección del genoma viral a través de la polimerasa, se alcanza la máxima sensibilidad. La técnica fue diseñada para amplificar exclusivamente DNA, por ello es necesario transformar previamente el RNA del virus a través de una transcripción reversa (RT) en DNA complementario (cDNA) para amplificarlo posteriormente.

La prueba puede realizarse en sangre, tejido hepático y leucocitos, pero siempre deberán cumplirse algunos requisitos importantes encaminados a no obtener resultados falsamente negativos. La extracción de la muestra en tubo estéril y libre de RNAsas son exigencias imprescindibles. Para mantener la integridad del RNA la muestra de sangre siempre debe de centrifugarse en las dos horas posteriores a la formación del coagulo. Las muestras que no se procesen el mismo día deberán almacenarse a temperatura igual o inferior a  $-20^{\circ}\text{C}$ . Se evitarán repetidos ciclos de congelación y descongelación que pudieran alterar el genoma viral, el RNA es muy lábil y fácilmente degradado por RNAsas ambientales (55).



## Cuantificación del virus de la hepatitis C

La concentración de RNA del virus de la hepatitis C puede cuantificarse con técnicas de amplificación de blanco (PCR o TMA) o técnicas de amplificación de señal. Existen dos pruebas comerciales estandarizadas muy utilizadas:

- Una es la prueba cuantitativa basada en PCR reversa (Amplicor HCV Monitor v2.0 Roche Molecular System), con un nivel de corte de 1,000 copias/mL
- La otra es la prueba basada en amplificación de señal (Versant HCV RNA 2.0 Assay Bayer Corporation), con un nivel de corte de 200,000 equivalentes de genoma/mL.

Las mediciones como copias o equivalentes de genoma no representan la misma cantidad de RNA del virus de la hepatitis C porque se definieron de manera independiente, para lo que se utilizaron estándares cuantificados de diferente naturaleza, longitud y secuencia (53).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha establecido recientemente un estándar internacional para la cuantificación del RNA del virus de la hepatitis C, en el que una unidad internacional (UI) representa cierta cantidad de RNA, más que el número de partículas virales (41).

Para las determinaciones no estandarizadas utilizadas previamente existen factores de conversión a unidades internacionales, que pueden usarse para comparar los resultados. El nivel de detección más bajo de los ensayos actuales varía de 30 UI/mL (SuperQuant, National Institute, Los Ángeles, CA) a 615 UI/mL (Versant HCV RNA 3.0 Assay, Bayer Corporation), mientras que el más alto varía de 500,000 UI/mL (Amplicor HCV Monitor v2.0 y Cobas Amplicor HCV Monitor, Roche Molecular System) a 7, 700,000 UI/mL (Versant HCV RNA 3.0 Assay, Bayer Corporation). Las muestras con contenido superior al límite de detección pueden probarse después de diluirlas al 1/10 o 1/100 para una cuantificación exacta. La especificidad de este ensayo es del 98 al 99%, de manera independiente del genotipo viral.

Recientemente se han desarrollado técnicas de PCR en tiempo real, cuyo principio es detectar la síntesis de amplicons durante el proceso, más que al final de la PCR. Otras ventajas adicionales de esta técnica son el menor riesgo de contaminación y los rangos más amplios de detección (53).

---

## **Pruebas de función hepática**

La Alanino Aminotransferasa (ALT) es una prueba barata, no invasiva, pero poco sensible para determinar la actividad de la enfermedad. Deben diferenciarse dos grupos de pacientes: los que tienen la alanino aminotransferasa normal y los que la tienen elevada. Por lo general, el daño es mayor cuando la alanino aminotransferasa está incrementada (es normal hasta 50%) y puede causar hepatitis crónica o cirrosis. Hay una débil relación entre las concentraciones de ALT y la gravedad del daño histológico. Sin embargo, hay muestras seriadas que pueden proporcionar más datos y la normalización de la alanino aminotransferasa después del tratamiento antiviral parece ser un indicador importante de respuesta al mismo (6).

## **Biopsia hepática**

Es la única fuente de información del grado de daño y fibrosis hepática, permite detectar la enfermedad hepática concomitante, como esteatosis o enfermedad alcohólica concurrente, y predice la progresión a cirrosis. La biopsia ayuda a realizar un pronóstico; no es obligatoria antes de iniciar un tratamiento en pacientes con genotipo 2 y 3 debido a su alta tasa de respuesta y duración corta del tratamiento. Sin embargo, en genotipo 1 la biopsia puede ser más útil puesto que el tratamiento es más largo y la respuesta a éste es menor. Los pacientes pueden aceptar el tratamiento salvo que haya datos de enfermedad hepática progresiva. La biopsia hepática es obligatoria en lo que tienen anticuerpos contra el virus de hepatitis C positivo y concentraciones persistentemente elevadas de alanino aminotransferasa para graduar y estudiar el daño. El índice de actividad histológica, descrito por Knodell, es el más popular y en una escala numérica mide el grado de necrosis, inflamación y fibrosis. De tal manera que la hepatitis crónica puede ser leve, moderada o grave. Con respecto a los cambios histológicos, cabe señalar la fibrosis en puente que, en contexto de una hepatitis crónica, está relacionada con la progresión de cirrosis (6).

## **Pruebas de rutina**

Los pacientes con factores de alto riesgo para infección por el virus de la hepatitis C deben realizar una prueba para anticuerpos en contra de dicho virus; éstos son: los que utilizan drogas, los que tienen alanino aminotransferasa persistentemente elevada, a los que se les transfundió sangre o se les donó un

órgano antes de 1992, niños de madres seropositivas y personal de salud que accidentalmente se puncionó con agujas de personas infectadas (6).

### **Ensayo Inmunoabsorbente Ligado A Enzimas (Elisa)**

Es la técnica de elección para evaluar anticuerpos y antígenos solubles o de superficie. Dependiendo del objeto particular del ensayo se ha desarrollado varios sistemas de ELISA, que combinan las propiedades de las interacciones antígeno anticuerpo y de los marcadores enzimáticos conjugados, para generar un ensayo de detección y cuantificación de moléculas biológicas, eficaz, sensible, rápido y reproducible.

Básicamente los diferentes ensayos de ELISA pueden clasificarse en ensayos competitivos y no competitivos. Se pueden utilizar diferentes enzimas como marcadores, pero la fosfatasa alcalina es uno de los más comunes.

### **Ensayo competitivo**

Permite cuantificar y detectar antígenos solubles en sólo dos pasos; se usa generalmente cuando se dispone de un anticuerpo específico y suficiente antígeno purificado o semipurificado. La fase sólida del sistema está constituida por el antígeno inmovilizado en los pozos de una placa de plástico de microtitulación por adsorción mediante interacciones no covalente. Se incuba en presencia de una solución a evaluar y posteriormente con el anticuerpo dirigido contra dicho antígeno y acoplado de manera covalente a un marcador enzimático. Como control se usa una solución sin antígeno. Después de eliminar los reactivos solubles que no interaccionaron en la fase sólida, la adición del sustrato cromógeno o fluorógeno específico del marcador conjugado genera un producto cuya cantidad es proporcional a la cantidad de anticuerpos unidos a los antígenos inmovilizados. Si la fase líquida contiene antígenos solubles, hay inhibición de la interacción antígeno inmovilizado- anticuerpo por competencia con los antígenos solubles. Por lo tanto, la intensidad de la coloración será menor que en ausencia de antígenos solubles. La concentración de antígeno solubles puede estimarse por comparación con una curva de inhibición (Absorbancia o Fluorescencia= $f$  cantidad de antígeno soluble) establecida a partir de diluciones en serie de una solución antigénica estándar.

## Ensayo no competitivo

El método de ELISA no competitivo tipo - sándwich de anticuerpos es uno de los más usados ya que es de 2 a 5 veces más sensible que los ensayos basados en la adsorción directa de antígenos en la fase sólida. En este sistema la fase sólida está constituida de un anticuerpo dirigido contra un antígeno a evaluar e inmovilizado en los pozos de la placa de microtitulación. Después de incubar en presencia de la solución a evaluar, los antígenos no unidos se eliminan por lavados. Posteriormente la placa se incuba con una solución que contiene un anticuerpo dirigido contra una epítrope del antígeno y acoplado a un marcador enzimático. Después de eliminar los reactivos solubles que no interactúan con la fase sólida, la adición del sustrato cromógeno específico del marcador conjugado genera un producto cuya cantidad es proporcional a la cantidad de sándwiches formados y por lo tanto, a la concentración del antígeno de interés.

La Guía Nacional de Tratamiento para Pacientes con Hepatitis C en Venezuela, Cristóbal (56) sugiere en cuanto al diagnóstico lo siguiente:

### a. En cuanto al diagnóstico de la hepatitis aguda

El diagnóstico de la infección por virus de hepatitis C (VHC) resulta de la combinación de pruebas serológicas y moleculares.

Se debe realizar de manera secuencial.

La prueba diagnóstica de primera línea es realizada mediante Ensayo Inmuno-Enzimático (ELISA) o por Ensayo tipo Quimioluminiscencia (CLIA) de tercera generación que detectan anticuerpos clase IgG específicos para virus de hepatitis C (antiVHC) en suero o plasma con una sensibilidad cercana a 99% y elevada especificidad. A1B.

Cuando el resultado es positivo ciertos autores, recomiendan repetir esta prueba antes de comunicar el resultado al paciente como positivo verdadero.

La prueba puede ser negativa durante las primeras 8 a 12 semanas del inicio del cuadro clínico en un infectado agudo, así como, en pacientes severamente inmunocomprometidos y en pacientes hemodializados. A1B.

Las pruebas moleculares se refieren a la detección de viremia (ARN VHC) en suero o plasma. Es la prueba confirmatoria de la presencia de infección activa por el VHC. Tiene la ventaja de poder identificar las secuencias del genoma viral (ARN) muy tempranamente, a las dos semanas posteriores a la exposición.

Esta detección se realiza mediante PCR ya sea cualitativa (negativo/positivo) o por PCR cuantitativa en tiempo real que determina la cantidad de virus circulante en UI/mL. Para esta última el límite de detección recomendado es de 10 a 25 UI/mL.

En referencia a los patrones de laboratorio empleando el algoritmo secuencial sero-virológico en hepatitis C aguda, informa:

Se requiere correlación clínica con los marcadores para los 4 criterios diagnósticos de hepatitis C aguda propuestos:

1. Elevación marcada de transaminasa glutámico-pirúvica o alanina amino-transferasa (ALT)
2. Con o sin ictericia
3. ARN-VHC positivo sérico
4. Inducción tardía de anticuerpos para VHC (anti-VHC). (80) A1B

- Si se detecta ARN-VHC sin anti-VHC sugiere infección aguda y se comprueba con la posterior seroconversión. También se puede observar en inmunocomprometidos o pacientes en hemodiálisis.

- Si no se detecta ARN-VHC, pero los anti-VHC son positivos, puede tratarse de la fase de resolución.

- Cuando existen anticuerpos y ARN-VHC ambos positivos la diferenciación de si se trata de infección aguda o crónica la señala la historia evolutiva del paciente.

En conclusión, la detección de anti-VHC mediante pruebas serológicas supone entonces el primer paso en el diagnóstico de la infección para luego confirmar viremia y así poder clasificar si es o no una infección activa, lo que va a condicionar el posterior manejo del paciente, incluyendo, el posible inicio del tratamiento.

En relación al aporte de la biopsia hepática cuando es requerida en casos de posible hepatitis aguda por virus C en estos ella contribuye al diagnóstico diferencial que puede ser muy amplio abarcando desde hepatitis autoinmune, desórdenes hepatobiliares hasta hepatitis tóxica. La necesidad de biopsia hepática en hepatitis C aguda no es frecuente porque el diagnóstico se logra con la suma de criterios epidemiológicos, clínicos y resultados de pruebas de laboratorio. La biopsia en los casos en los cuales se requiere también adiciona el grado de inflamación y la posibilidad de que ya exista fibrosis hepática u otra co-morbilidad.

## **b. En cuanto al diagnóstico de la hepatitis crónica**

Se realiza el diagnóstico ante la presencia de anti-VHC y ARN-VHC, acompañada de signos biológicos o histológicos de hepatitis crónica.

Se ha establecido un lapso de 6 meses para no incluir aquellos casos en quienes puede ocurrir eliminación espontánea de la carga viral (20-25% de los casos).

La determinación del genotipo y subtipos del VHC es imprescindible para evaluar la evolución del paciente permitiendo, además, el pronóstico de la respuesta al tratamiento.

El ultrasonido permite explorar al hígado en forma precisa.

Los avances tecnológicos en la ecografía con escala de grises y señal de doppler color/análisis espectral ha mejorado notablemente la información de la arquitectura del parénquima y del patrón vascular hepático. Los criterios en la evaluación hepática incluyen: tamaño, contornos, superficie, aspecto del parénquima, relación de los lóbulos, elementos vasculares, el árbol biliar y otros hallazgos extra hepáticos.

Con la introducción de la elastografía (FibroScan®) se investiga el daño del hígado. La elasticidad dependerá de la cuantía del colágeno estableciéndose una información instantánea de la rigidez hepática, obteniéndose con exactitud el grado de avance de la fibrosis. Es un método muy seguro para el diagnóstico de cirrosis y fibrosis avanzada. Hasta el presente, la elastografía hepática no se encuentra disponible en Venezuela.

A continuación se presenta resumen de diagnóstico de hepatitis C y aguda y crónica según Sonal (57):

### **a. Hepatitis C aguda**

La hepatitis C aguda es una inflamación del hígado que está causada por el virus de la hepatitis C y que dura desde algunas semanas hasta 6 meses.

- Análisis de sangre

El médico sospecha hepatitis C aguda cuando:

- La persona presenta síntomas de hepatitis aguda.
- Los análisis de sangre (pruebas hepáticas) detectan inflamación del hígado (hepatitis).
- La persona tiene factores de riesgo para contraer hepatitis C.

Las pruebas suelen comenzar con análisis de sangre para evaluar el funcionamiento del hígado y determinar si está dañado (pruebas hepáticas). Las pruebas hepáticas comportan la medida de las concentraciones de enzimas hepáticas y de otras sustancias producidas por el hígado.

Si las pruebas detectan anomalías hepáticas, se realizan otros análisis de sangre para verificar si hay infección por el virus de la hepatitis. Estos análisis de sangre pueden identificar partes específicas de virus (antígenos), anticuerpos específicos producidos por el cuerpo para combatir el virus y material genético (ARN o ADN) del virus.

Se realizan análisis de sangre para descartar otras causas de hepatitis.

La presencia de anticuerpos contra la hepatitis C sugiere que las personas se han infectado con hepatitis C en algún momento de su vida pero que no necesariamente están todavía infectadas. Si se encuentran anticuerpos contra la hepatitis C, se realiza la prueba de ARN de la hepatitis C para determinar si la infección es actual o bien ocurrió en el pasado. El hecho de poseer anticuerpos contra la hepatitis C no protege frente al hecho de contraerla. Por el contrario, tener anticuerpos contra la hepatitis A y la hepatitis B sí protege contra futuras infecciones por estos virus.

## **b. Hepatitis C crónica**

La hepatitis C crónica es la inflamación del hígado causada por el virus de la hepatitis C y que ha durado más de 6 meses.

- Análisis de sangre

Los médicos pueden sospechar hepatitis C crónica cuando:

- La persona presenta los síntomas característicos.
- Los análisis de sangre (realizados por otros motivos) detectan enzimas hepáticas anormalmente elevadas.
- La persona ha sido diagnosticada previamente de hepatitis C aguda.

Las pruebas de la hepatitis crónica suelen comenzar con análisis de sangre para evaluar el funcionamiento del hígado y determinar si está dañado (pruebas hepáticas). Las pruebas hepáticas comportan la medida de las concentraciones de enzimas hepáticas y de otras sustancias producidas por el hígado. Estas pruebas pueden contribuir a confirmar o descartar el diagnóstico de la hepatitis C y determinar la gravedad de la lesión hepática.

Si las pruebas sugieren hepatitis, los médicos solicitan otros análisis de sangre para detectar el virus de la hepatitis B y C. Ambos pueden causar hepatitis crónica. Estos análisis de sangre pueden identificar partes de virus específicos (antígenos), anticuerpos específicos producidos por el cuerpo para combatir el virus y, a veces, material genético (ARN o ADN) del virus. Si los médicos tienen fuertes sospechas únicamente de hepatitis C crónica, pueden solicitar análisis de sangre solo para ese virus.

Si se confirma la hepatitis C crónica, los médicos también verifican la presencia de infección por VIH y de hepatitis B, porque estas infecciones a menudo se transmiten de la misma manera: a través del contacto con líquidos corporales, como sangre o semen.

- Una vez diagnosticada la hepatitis C, se pueden realizar pruebas para determinar la extensión del daño hepático y buscar otras causas de enfermedad hepática. Las pruebas incluyen
- Una biopsia hepática (con muy poca frecuencia)
- Pruebas de diagnóstico por la imagen especializadas, como la elastografía por ecografía y la elastografía por resonancia magnética
- Análisis de sangre para medir las sustancias (denominadas marcadores) que indican la presencia de fibrosis y su extensión

La elastografía por ecografía y la elastografía por resonancia magnética utilizan ondas de sonido, aplicadas al abdomen, para determinar la rigidez del tejido hepático.

- Cribado del cáncer de hígado

Si las personas tienen hepatitis C crónica y una gran cantidad de cicatrices en el hígado (fibrosis) o cirrosis, la detección del cáncer de hígado se realiza cada 6 meses. Las pruebas pueden incluir las siguientes:

- Ecografía
- A veces, análisis de sangre para medir el nivel de alfa-fetoproteína

El nivel de alfa-fetoproteína, una proteína producida normalmente por las células hepáticas inmaduras en los fetos, por lo general aumenta cuando hay cáncer de hígado.



# VIRUS DE LA HEPATITIS C Y SUS FACTORES DE RIESGO

*1ª Edición*

## Capítulo

## IX

## *Tratamiento*



---

## Generalidades

La infección por el VHC no siempre requiere tratamiento, ya que algunas personas son capaces de generar una respuesta inmunitaria efectiva y eliminan el virus espontáneamente durante la infección aguda. En caso de cronificarse la infección su erradicación de forma espontánea es excepcional y sólo la administración de terapia antiviral es capaz de lograr la eliminación del VHC con una tasa variable de eficacia. Por tanto, en el caso de evolución hacia la hepatitis crónica se recurre al tratamiento con fármacos, que variarán dependiendo del genotipo.

La epidemiología y la historia natural de la enfermedad sugieren claramente que todos los pacientes deberían ser tratados. Por una parte, se reduciría el reservorio del virus, a partir del cual se producen nuevas infecciones; en segundo lugar, se eliminaría la necesidad de atención médica de estos pacientes, con el ahorro que esto supone; y finalmente, porque un tratamiento capaz de conseguir la eliminación del virus, ralentiza e incluso detiene la progresión de la enfermedad hepática y reduce por tanto, el riesgo de cirrosis o carcinoma hepatocelular (58).

## Objetivos del tratamiento

El objetivo fundamental del tratamiento es la erradicación de la infección viral, consiguiendo con ello la normalización analítica de las transaminasas y de la carga viral, y una estabilización e incluso una regresión del daño histológico hepático, consiguiendo también la prevención de las complicaciones tardías de la enfermedad (59).

El objetivo del tratamiento antiviral es curar la infección para prevenir el desarrollo de cirrosis hepática con el consiguiente riesgo de descompensación, hepatocarcinoma y finalmente muerte.

Ciertos estudios demuestran que, una vez eliminada la infección VHC, disminuye la mortalidad de causa no sólo hepática, sino también de causa no hepática, por lo que el beneficio de tratar a estos pacientes es indudable.

El objetivo de la terapia antiviral es conseguir la “respuesta viral sostenida” (RVS), definida como ARN-VHC indetectable 12 semanas (RVS12) y 24 semanas (RVS24) después de la finalización del tratamiento. Una vez obtenida la RVS, diversos estudios de seguimiento a largo plazo demuestran que esta situación se mantiene en el 99% de los pacientes

El actual tratamiento para la hepatitis C se basa en combinaciones de medicamentos que actúan directamente sobre el virus y son altamente eficaces. Las tasas de curación, después de un curso de tratamiento oral con duración de 8, 12 o 24 semanas, superan el 95%.

En este sentido se pronuncia la Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado (2020) en el documento denominado “Recomendaciones para el Tratamiento de la Hepatitis por Virus C: Actualización 2020” (60):

El objetivo del tratamiento es curar la infección por el HCV para prevenir la cirrosis hepática, la descompensación, la hepatocarcinoma (HCC), las manifestaciones extrahepáticas y la muerte (A1).

El objetivo final del tratamiento, en la práctica, es lograr la respuesta virológica sostenida (RVS), definida por un RNA del HCV en sangre no detectable a las 12 semanas (RVS12) después de haber finalizado el tratamiento, utilizando un método molecular sensible, con un límite de detección menor o igual a 15 UI/ml.

Los estudios de seguimiento a largo plazo han demostrado que la RVS corresponde a la cura definitiva de la infección por HCV en más de 99% de los casos.

En los pacientes con fibrosis avanzada (F3) y cirrosis, la erradicación del HCV reduce la tasa de descompensación de la hepatopatía y el riesgo de HCC, aunque no lo elimina definitivamente.

En estos pacientes la vigilancia del HCC debe mantenerse independientemente de la RVS (A1).

### **Criterios para el tratamiento de las hepatitis crónicas por el VHC**

Para Casanova (61), el tratamiento estaría indicado en los pacientes con criterios mínimos, esto es, presencia de RNA del VHC, ALT elevada y fibrosis en la biopsia hepática. No obstante, es necesario tener presente que la historia natural de la enfermedad no es homogénea, que el tratamiento tiene efectos secundarios y la mitad de los casos no responden.

Los criterios a considerar para indicar el tratamiento serían:

- a. Niveles de ALT elevados, al menos desde los seis meses anteriores.
- b. Detección de RNA del VHC en suero.

- c. Enfermedad hepática compensada
- d. Paciente capaz de seguir el tratamiento y los controles.
- e. Seguridad de una abstinencia en el consumo de alcohol y drogas.
- f. Biopsia hepática con fibrosis.
- g. Ausencia de contraindicaciones para el tratamiento.

## **Tratamiento de la hepatitis C**

Se trae a colación en este punto el trabajo presentado por Badia (62) el cual realiza una síntesis de la evolución del tratamiento de la hepatitis C en los últimos años en España y la “revolución” que los antivirales de acción directa (AAD) han supuesto en el manejo de esta patología. Indica:

### **Interferón y ribavirina**

El primer tratamiento utilizado para tratar la hepatitis C fue el interferón (INF) estándar en 1984, antes incluso de descubrir la hepatitis C. Se observó de forma empírica que las transaminasas disminuían en los pacientes con hepatitis no-A, no-B tratados con INF, pero que volvían a aumentar cuando se suspendía el tratamiento.

Años más tarde, cuando se aisló el virus, se analizaron muestras séricas guardadas de estos pacientes en las que se pudo confirmar que había también un descenso del ARN - VHC con el tratamiento. Pero el tratamiento con INF presentaba efectos adversos frecuentes y una baja tasa de respuesta virológica sostenida (RVS).

En los primeros estudios está descrita una RVS del 6% cuando se administraba INF durante 24 semanas, que mejoraba hasta el 13-19% si se alargaba el tratamiento a 48 semanas. Aumentar la dosis de INF o prolongar el tratamiento más allá de un año no era mucho más efectivo y sí aumentaba la tasa de efectos adversos.

Más tarde, aparecieron los estudios con RBV en monoterapia, que objetivaron un efecto antiviral para la infección por el VHC modesto y transitorio. A raíz de estas investigaciones se decidió intentar el tratamiento con la combinación de ambos fármacos (INF y RBV), con unas tasas de RVS en torno al 35-45% según si los pacientes se trataban 24 o 48 semanas. De allí que en 1999 se estableció el tratamiento con INF y RBV como el estándar de tratamiento en los pacientes con infección crónica por el VHC.

El INF se administraba de forma subcutánea 3 veces a la semana. Con la aparición del INF-PEG, la administración pasó a ser semanal, y las tasas de respuesta eran mucho más altas que con el INF estándar, incluso en monoterapia.

La adición de RBV mejoraba el resultado, consiguiendo unas tasas de RVS en torno al 42-46% en pacientes con genotipo 1 pero que aumentaban al 76-82% en pacientes con infección por genotipo 2 o 3. Así pues, la combinación de INF-peg y RBV pasó a ser el nuevo estándar de tratamiento para la infección crónica por el VHC para los siguientes 10 años.

Uno de los grandes inconvenientes de la combinación de INF-peg y RBV eran los efectos adversos y las contraindicaciones. Esta combinación estaba totalmente contraindicada en pacientes con depresión no controlada, psicosis o epilepsia, mujeres embarazadas, pacientes en edad fértil que no usaran métodos anticonceptivos, enfermedad grave o comorbilidades concurrentes (patología retiniana, tiroiditis autoinmune) o enfermedad hepática descompensada.

## **Los antivirales de acción directa**

### **La triple terapia**

En 2011 se aprobaron los primeros AAD, la primera ola de inhibidores de la proteasa (IP) NS3-4A de primera generación: el telaprevir y el boceprevir, que se administraban de forma oral en combinación con INF-peg y RBV y estaban indicados solo para pacientes con genotipo 1. El manejo del tratamiento con estas combinaciones no era sencillo, ya que el tratamiento con boceprevir se aprobó con una fase inicial llamada "lead-in", que consistía en la administración durante 4 semanas de INF-peg y RBV seguido del tratamiento con triple terapia (INF-peg, RBV y boceprevir). En cambio, con telaprevir se administraban inicialmente 12 semanas de triple terapia (INF-peg, RBV y telaprevir) seguido de tratamiento con INF-peg y RBV. Además existían reglas de parada y tratamientos guiados por respuesta que complicaban aún más la utilización de estas combinaciones. De forma añadida, a los efectos adversos del INF-peg y la RBV se sumaban los del telaprevir y el boceprevir (ambos tratamientos producían anemia importante y el telaprevir, además, se asociaba a reacciones cutáneas que, aunque de forma infrecuente, podían ser graves o fatales). A pesar de esto, las tasas de RVS se vieron notablemente aumentadas, hasta el 63-75% por lo que fue una combinación cuyo uso se extendió rápidamente para los casos indicados.

En 2014, se aprobaron varios fármacos nuevos con distintas dianas de acción: la segunda ola de IP NS3--4A de primera generación, que eran activos frente a los genotipos 1, 2 y 4; los IP NS34A de segunda generación, que tenían actividad pangenotípica y mayor barrera de resistencia que los anteriores; los análogos de nucleótidos, pangenotípicos y con una alta barrera de resistencia y los inhibidores de la NS5A de primera y segunda generación, en general pangenotípicos pero con una barrera de resistencia relativamente baja.

Así pues, en 2014, se aprobaron principalmente dos estrategias de tratamiento combinando INF--peg, RBV y un AAD. Una de las combinaciones más utilizadas fue INF- Peg, RBV y sofosbuvir (inhibidor NS5A). Se trataba de una combinación pangenotípica con tasas globales de RVS del 80% (pacientes con cirrosis) y 92% (pacientes sin cirrosis) sin añadir efectos adversos a los ya descritos con el INF--peg y la RBV.

El otro AAD que se combinó con INF--PEG y RBV fue el simeprevir (IP NS34A), utilizado principalmente en pacientes con genotipo 1, con tasas de RVS en torno al 80%<sup>28</sup>, pero con diferencias notables entre los pacientes genotipo 1a y 1b, dado que los primeros podían presentar una mutación (sustitución Q80K en la secuencia de la proteasa NS3) que hacía que las tasas de RVS en este subgrupo disminuyeran por debajo del 60%.

Un aspecto importante que cabe mencionar es que la comercialización de estos dos AAD permitió su combinación para iniciar los primeros tratamientos libres de interferón.

**Tabla 3.** Resumen de los primeros AAD aprobados en España.

<b>Clase de AAD</b>	<b>Generación</b>	<b>Fármaco</b>
IP NS3--4 <sup>a</sup>	Primera ola, primera generación	Telaprevir
		Boceprevir
Análogos de nucleótidos	Segunda ola, primera generación	Simeprevir
		Paritaprevir
		Grazoprevir
Inhibidores no--nucleósidos	Segunda generación	Sofosbuvir
		Dasabuvir
Inhibidores de la NS5A	Primera generación	Daclatasvir
		Ledipasvir
		Ombitasvir
		Elbasvir
	Segunda generación	

**Nota.** AAD: antivirales de acción directa, IP: inhibidor de la proteasa. Elaborado en base a Pawlotsky et al. (63).

## • La terapia libre de interferón

Luego de la aprobación de los AAD, el tratamiento de la hepatitis C sufrió constantes modificaciones. En la Guía de Práctica Clínica de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL, de sus siglas en inglés European Association for the Study of the Liver) publicada en 2014. En la primera que se incluyen los AAD sofosbuvir, simeprevir y daclatasvir, todavía se incluye como opción el tratamiento combinado de estos tres AAD con INF-peg y RBV, si bien también se describen las primeras opciones de tratamientos libres de INF (sofosbuvir y RBV, sofosbuvir y simeprevir con o sin RBV, sofosbuvir y daclatasvir con o sin RBV) durante 12 o 24 semanas.

El tipo de tratamiento y la duración del mismo dependían del grado de afectación hepática, el genotipo del VHC, la utilización y respuesta a tratamientos previos, etc. La recomendación de la guía europea en ese momento (2014) instaba a priorizar el tratamiento en pacientes con fibrosis avanzada (F3-F4) y con manifestaciones extrahepáticas (MEH) sintomáticas.

En los pacientes con genotipo 3, la tasa permanecía >90% en pacientes sin cirrosis o con cirrosis si no habían recibido tratamiento antiviral con anterioridad, pero descendía hasta el 60% en pacientes tratados previamente y con cirrosis hepática. En los pacientes con genotipo 4 no se disponía de estudios en ese momento, aunque se asumían tasas de RVS similares a las del genotipo 1. Tampoco se disponía de estudios con estas combinaciones en pacientes con genotipo 5 y 6.

Otro punto importante es que estos fármacos presentaban pocas contraindicaciones y eran muy bien tolerados, con pocos efectos adversos que obligaran a suspender el tratamiento.

En los años 2015 y 2016 se comercializaron varias nuevas moléculas: sofosbuvir/ledipasvir, sofosbuvir/velpatasvir, paritaprevir/ombitasvir/ritonavir, dasabuvir y grazoprevir/elbasvir. Debido a su mayor efectividad, facilidad de uso y tolerabilidad, la guía de tratamiento de la EASL (2016) definió a los tratamientos libres de INF como la mejor opción terapéutica para los pacientes con infección crónica por VHC.

La utilización de una u otra combinación dependía del genotipo del paciente, la gravedad de la enfermedad hepática y la respuesta a tratamientos previos. Además, era especialmente importante con estos fármacos la posibilidad de interacciones terapéuticas con otros tratamientos concomitantes, por lo que era otro factor a tener en cuenta a la hora de seleccionar el AAD más indicado en cada paciente.

**Tabla 4.** Combinaciones libres de INF según el genotipo.

<b>Combinación de AAD</b>	<b>Genotipos</b>
SOF+RBV	2, 3 (subóptimo)
SOF/LDV+RBV	1, 4, 5, 6
SOF/VEL+RBV	1, 2, 3, 4, 5, 6
OBV/PAR/r+DBV+RBV	1
OBV/PAR/r+RBV	4
GZP/EBV+RBV	1, 4
SOF+DCV+RBV	1, 2, 3, 4, 5, 6
SOF+SMV+RBV	1 (subóptimo), 4

**Nota.** AAD: antivirales de acción directa, SOF: sofosbuvir, RBV: ribavirina, LDV: ledipasvir, VEL: velpatasvir, OBV: ombitasvir, PAR: paritaprevir, r: ritonavir, DBV: dasabuvir, GZP: grazoprevir, EBV: elbasvir, DCV: daclatasvir, SMV: simeprevir. Elaborado en base a Pawlotsky et al. (63).

En 2017 se comercializaron dos nuevas combinaciones de AAD: glecaprevir/pibrentasvir y sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. Así pues, se ampliaba el arsenal terapéutico, con combinaciones específicas para genotipos determinados y combinaciones pangentópicas.

Con la aparición de estas últimas combinaciones de fármacos, en la guía de la EASL de 2018, ya se definió que la mejor estrategia terapéutica para los pacientes con infección crónica por el VHC, debido a su eficacia virológica, facilidad de uso, seguridad y tolerabilidad era el tratamiento con combinaciones de AAD libres de INF y, como novedad, además, libres de RBV. Esta estrategia terapéutica estaba indicada en todo tipo de pacientes, hubiera recibido o no tratamiento previamente, tuviera o no una cirrosis y presentara o no algún tipo de descompensación de la cirrosis. Según las características de los pacientes se indicaban unas u otras combinaciones de fármacos, así por ejemplo los tratamientos que incluían un IP estaban contraindicados en pacientes con cirrosis Child-Pugh B o C, cirrosis descompensada o pacientes con episodios previos de descompensación debido al riesgo de toxicidad farmacológica secundaria al aumento de concentración plasmática de estos antivirales en este tipo de pacientes.

Además, las tasas de RVS con estos fármacos mejoraron notablemente, y por lo general eran superiores al 95% en los distintos genotipos (salvo el genotipo 3, como se comenta a continuación), independientemente de que



los pacientes hubieran sido tratados o no previamente y del grado de fibrosis/cirrosis.

El genotipo 3 pasó a ser el genotipo más difícil de curar, con tasas de RVS ligeramente inferiores a las descritas, sobre todo en pacientes que habían sido tratados previamente con INF y RBV, así como los pacientes con cirrosis, por lo que en estos casos era preciso alargar el tratamiento con glecaprevir/pibrentasvir o añadir la molécula voxilaprevir a la combinación de sofosbuvir/velpatasvir.

**Tabla 5.** Combinaciones de AAD aprobadas y recomendadas en la guía europea de la EASL en 2018.

	<b>Genotipo</b>	<b>Combinación de AAD</b>
Específicas según genotipo	1, 4, 5, 6	SOF/LDV
	1, 4	OBV/PAR/r
	1	DBV
	1, 4	GZP/EBV
Pangenotípicas		SOF
		SOF/VEL
		SOF/VEL/VOX
		G/P

**Nota.** AAD: antivirales de acción directa, SOF: sofosbuvir, LDV: ledipasvir, OBV: ombitasvir, PAR: paritaprevir, r: ritonavir, DBV: dasabuvir, GZP: grazoprevir, EBV: elbasvir, VEL: velpatasvir, VOX: voxilaprevir, G: glecaprevir, P: pibrentasvir. Elaborado en base a (63).

La última guía de la EASL sobre el tratamiento de la hepatitis C se publicó en 2020, y en ella se recoge la estrategia final de tratamiento tras la aprobación de los últimos AAD. En esta guía solo se incluyen los siguientes fármacos: sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, glecaprevir/pibrentasvir y grazoprevir/elbasvir. La idea general recogida en la guía es utilizar combinaciones pangenotípicas, simplificando el tratamiento y sin necesidad de disponer del genotipo para poder iniciar el mismo, permitiendo acceder más fácilmente a los tratamientos y conseguir mayores tasas de curación. De estas combinaciones, la única que no presenta un espectro pangenotípico es grazoprevir/elbasvir, con actividad frente a genotipos 1 y 4, pero indicada solo en pacientes con genotipo 1b dado la necesidad de prolongar el tratamiento y añadir RBV según la carga viral en los pacientes con genotipo 1a y 4, por lo que esta combinación está en desuso en el medio español.

Por otro lado, la Organización Mundial de la Salud (66) recomienda:

Hay tratamientos eficaces frente a la hepatitis C, cuyo fin es curar la enfermedad y prevenir el daño hepático a largo plazo.

Para tratar esta infección se emplean medicamentos antivíricos, como el sofosbuvir y el daclatasvir. Las nuevas infecciones no siempre necesitan tratamiento, ya que el sistema inmunitario de algunas personas puede combatirlos por sí solo, pero la hepatitis C crónica sí se debe tratar.

Además, la adopción de ciertos hábitos, como evitar las bebidas alcohólicas y mantener un peso saludable, puede ser beneficiosa. Con un tratamiento adecuado, muchas personas pueden curarse de la infección por hepatitis C y mantenerse sanos.

La OMS recomienda tratar con antivíricos de acción directa pangenotípicos a todos los adultos, adolescentes y niños de hasta los 3 años de edad con infección crónica por hepatitis C. Los tratamientos orales con estos fármacos tienen pocos o ningún efecto secundario, curan a la mayor parte de los infectados y son breves (normalmente, de 12 a 24 semanas, dependiendo de la ausencia o presencia de cirrosis). En 2022, la OMS emitió nuevas recomendaciones para el tratamiento de los niños y los adolescentes con los mismos antivíricos de acción directa pangenotípicos que se prescriben a los adultos.

Estos antibióticos siguen siendo caros en muchos países de ingresos altos y de la franja superior del grupo de países de ingresos medianos, pero su precio se ha reducido drásticamente en muchos países (sobre todo en los de ingresos bajos y medios-bajos) gracias a la comercialización de genéricos. El esquema terapéutico con antivíricos de acción directa pangenotípicos más utilizado y de bajo costo es el que combina sofosbuvir y daclatasvir. En muchos países de ingresos bajos y medios, el tratamiento curativo completo está disponible por menos de US\$ 50.

El acceso al tratamiento está mejorando, pero sigue siendo demasiado limitado. Se calcula que, en 2019, de los 58 millones de personas infectadas por el virus de la hepatitis C que había en el mundo, solo el 21% (15,2 millones) estaban diagnosticadas y, a finales de ese mismo año, solo en torno al 62% (9,4 millones) de las personas diagnosticadas con infección crónica habían sido tratadas con antivíricos de acción directa.

## Recomendaciones para el tratamiento

En líneas generales se recomienda:

- Se recomienda el tratamiento a todos los pacientes con hepatitis por HCV, naïve o no respondedores a un tratamiento previo, que quieran ser tratados, que no tengan contraindicaciones, y que no tengan una corta expectativa de vida por una enfermedad que no sea solucionada por el tratamiento de la hepatitis C, independientemente del nivel de la fibrosis hepática.
- Los pacientes con cirrosis descompensada y con indicación de trasplante hepático deberán ser evaluados en un centro de trasplante hepático y la decisión de inicio de este dependerá del equipo tratante.
- El tratamiento no se recomienda en pacientes con expectativa de vida limitada debido a comorbilidades no relacionadas con el hígado.

## Monitoreo del tratamiento

Los pacientes deben ser evaluados antes, durante y luego de finalizado el tratamiento. Antes de iniciar el tratamiento debe realizarse la cuantificación de los niveles de HCV RNA métodos comerciales estandarizados con UI/ml con límite de detección menor o igual a 15 UI/ml.

La determinación del genotipo debe realizarse por métodos comerciales o secuenciación con capacidad para diferenciar genotipos y subtipos del virus. En situaciones especiales, en el caso de no contar con la determinación del genotipo, podría realizarse un tratamiento simplificado con un esquema pangotípico.

La cuantificación de los niveles de HCV RNA debe realizarse a las 12 semanas de completado el tratamiento para establecer la respuesta viral sostenida (A2).

En el caso de realizar la detección de sustituciones asociadas a resistencia antiviral (RAS), debe hacerse por secuenciación de las regiones según se detalla:

- NS5A: Aminoácido 24 a 93
- NS5B: Aminoácido 159 a 565
- NS3: Aminoácido 36 a 175

Además, se deben realizar los controles rutinarios de laboratorio antes, durante (cada 2 a 4 semanas según el criterio médico) y después de terminado el tratamiento antiviral (A1).

Los pacientes sin fibrosis o con fibrosis leve (F0-2) con RVS que tengan una HCV RNA no detectable 48 semanas luego de suspendido el tratamiento, pueden considerarse curados y no requieren otro seguimiento (A1).

Los pacientes con fibrosis avanzada (F3) o cirróticos con RVS deben continuar con su seguimiento hepatológico clínico y con screening de HCC cada 6 meses (A1).

### **Contraindicaciones**

Basado en conocimientos actuales, no hay contraindicaciones absolutas para el tratamiento de la hepatitis C, con antivirales de acción directa (AADs). Los esquemas de tratamiento con inhibidores de proteasa NS3-4A, tales glecaprevir, voxilaprevir o grazoprevir, no deben ser utilizados en pacientes con cirrosis descompensada (Child-Pugh B) o en pacientes con cirrosis compensada con episodios previos de descompensación y están contraindicados en pacientes con cirrosis descompensada (Child-Pugh C).

# VIRUS DE LA HEPATITIS C Y SUS FACTORES DE RIESGO

*1ª Edición*

## Capítulo

# X

# *Prevención*



## Prevención / OMS

Para la Organización Mundial de la Salud (66) no existe una vacuna eficaz contra la hepatitis C, por lo que la prevención depende de la reducción del riesgo de exposición al virus en los entornos de atención de la salud y en las poblaciones de mayor riesgo. Esto incluye a las personas que consumen drogas inyectables y a los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, particularmente aquellos infectados por el VIH o que están tomando profilaxis previa a la exposición contra el VIH.

En fin, la magnitud del riesgo que conlleva la infección por el virus de la hepatitis C, debería ser entendida por la población, en función de que la mejor protección contra estas enfermedades es la prevención para evitar el contagio. Si se sospecha de la presencia del virus de la hepatitis C, especialmente si hay alguna anormalidad en las llamadas pruebas hepáticas se debe acudir al especialista para recibir el tratamiento adecuado.

## Medidas de prevención del VHC

La adopción de hábitos preventivos requiere, como punto de partida, un conocimiento por parte de la sociedad acerca de los factores de riesgo, y la prevención se basa en reducir el riesgo de exposición al virus en entornos sanitarios y cotidianos, con mayor énfasis en los grupos de población de alto riesgo, lo cual requiere de conocimiento y toma de conciencia de la sociedad acerca las formas de reducir el riesgo de transmisión. De acuerdo con De Galicia (43) entre las medidas de prevención se señalan:

### Transmisión parenteral

Las actividades preventivas para la transmisión parenteral se dividen en dos grupos:

#### *a. Prevención primaria*

La OMS (66) recomienda las siguientes intervenciones de prevención primaria:

- Administración adecuada y sin riesgos de inyecciones por los trabajadores de la salud;
- Manipulación y eliminación seguras de desechos y objetos cortopunzantes;
- Prestación de servicios integrales de reducción de daños para los

consumidores de drogas inyectables;

- Realización de pruebas de detección del virus de la hepatitis B y del virus de la hepatitis C (además del VIH y la bacteria de la sífilis) en la sangre donada;
- Capacitación del personal de salud; y
- Prevención de la exposición a la sangre durante las relaciones sexuales.

Otros autores recomiendan:

- Realizar test de cribado en los donantes de sangre, órganos, tejidos, semen, ovarios, otros.
- Verificar también mediante test los productos biológicos, como los derivados de plasma, o factores de la coagulación, gammaglobulinas.
- Educación sanitaria de las medidas de contagio y de la enfermedad a la población general, al enfermo y a los contactos.
- Adoptar las medidas de precaución estándar-universales en los hospitales: Todos los pacientes, mientras no se demuestre lo contrario, se consideran infecciosos, por lo cual:
  - Utilización de guantes.
  - Tapar heridas con apósitos impermeables.
  - Eliminar objetos punzantes en contenedores adecuados.
  - Lavado de manos.
  - Esterilización y desinfección correcta de instrumentos y superficies, aplicados en la atención a los pacientes.
  - Educación sanitaria al personal sanitario y al personal en riesgo.

### ***b. Prevención secundaria***

Diferentes directrices nacionales e internacionales Primo, et al. (50) recomiendan que a las personas que tienen riesgo de infectarse y que podrían beneficiarse con el conocimiento de su estado frente al VHC debe ofrecérseles una prueba para detectar el VHC. Entre estos grupos que deben ser testados

para VHC, se encuentran:

- Donantes de sangre/tejidos.
- Pacientes en hemodiálisis.
- Trabajadores sanitarios que realicen procedimientos con riesgo de exposición a fluidos biológicos.

Por su parte el Centers for disease control and prevention (34) indica que a los grupos a los que se debe ofrecer el test son los siguientes:

- Usuarios actuales o antiguos de drogas por vía parenteral, incluidos los que se inyectaron solo una vez y no se consideran a sí mismos consumidores de drogas.
- Portadores del VIH.
- Personas que han estado alguna vez en hemodiálisis.
- Hijos de madres con infección por VHC (carece de utilidad antes de los 18 meses de edad).
- Exposición ocupacional (sanitarios tras pinchazo accidental o exposición mucosa con sangre VHC+).
- Personas que recibieron tratamiento médico o dental en países donde la prevalencia del VHC es común y los métodos de control de infección son pobres.
- Portadores de piercings o tatuajes en circunstancias donde el procedimiento de control de la infección se sospecha que no es óptimo.
- Personas con múltiples parejas sexuales.
- Contactos sexuales con portadores del VHC.
- Inmigrantes de países de prevalencia elevada de infección por VHC.
- Transmisión intrafamiliar u horizontal

En el seno del hogar deben observarse medidas preventivas como: estrictas medidas de higiene personal, no compartiendo cepillos de dientes, maquinillas de afeitar, objetos punzantes o que pueden estar contaminados con sangre, cortaúñas, o material para el cuidado de las uñas. Se deben utilizar guantes y antiséptico en caso de tener que realizar curas de heridas de familiar con hepatitis C (43).



## Transmisión sexual

Para la protección se deben utilizar condones, mejor los de látex, ya que los de piel natural tienen unos poros que pueden permitir el paso de virus. Si existiese alergia al látex la alternativa son los de poliuretano. Existen condones femeninos que son fundas de poliuretano que se colocan en la vagina. Se dispone asimismo de láminas dentales de látex para sexo oral y guantes para el sexo manual (43).

Domingo (65) expone que, para prevenir la posible transmisión por vías diferentes a la parenteral, la Conferencia de Consenso de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL), celebrada en París en febrero de 1999, estableció los siguientes puntos:

1. No está justificado el uso del preservativo en parejas estables.
2. Se recomienda el uso del preservativo en pacientes VHC positivos con múltiples parejas sexuales.
3. El embarazo no está contraindicado en mujeres VHC positivas.
4. No se desaconseja la lactancia materna (no hay asociación entre ésta y transmisión madre/hijo).
5. No se recomienda realizar detección de VHC en embarazadas.
6. El tipo de parto (cesárea/vaginal) no influye en la tasa de transmisión vertical.

Extremar las medidas higiénicas en los centros sanitarios es necesario, sobre todo en hemodiálisis, cateterismos, cirugía y administración parenteral de fármacos.

Conocer a los portadores de VHC contribuye a la prevención.

Se recomienda realizar tests anti-VHC a la población de especial riesgo: consumidores de drogas por vía parenteral, hemodializados, receptores de sangre, hemoderivados y trasplantados antes de 1990.

En caso de pinchazo contaminado con material VHC positivo debe hacerse seguimiento de VHC y transaminasas inicialmente y hasta pasados 6 meses de la inoculación.

---

## **Prevención / Trabajadores de salud**

Los trabajadores de salud deben entender la magnitud del riesgo ocupacional que sus actos conllevan, así como los métodos para prevenir la exposición. Para lograr esto, la educación del personal debe constituir el principal componente de la prevención primaria. Se debe tener siempre conciencia del acto que se realiza y del potencial peligro en que se encuentra, no existe mejor profilaxis que la de evitar los accidentes punzo-cortantes y todo paciente debe ser tratado como un potencial portador de patógenos circulantes en su sangre (6).

Algunas investigaciones han centrado el estudio de ciertas causas por las que no se cumplen las precauciones universales, entre ellos figuran: desconocimiento por insuficiente educación, alta carga laboral, un clima organizacional pobre, incompetente soporte administrativo, la angustia y la disfunción social del trabajador de salud, creer que se expone al paciente a mayores riesgos si demora su atención, o creer que estas medidas podrían interferir con la capacidad del personal para atender al paciente.

La literatura señala que no existen guías que recomienden la terapia post exposición para la hepatitis C, por lo que se debe asegurar un rápido diagnóstico de hepatitis C crónica para su tratamiento precoz. Sin embargo, existen datos que un curso corto de interferón puede resolver la infección.

Por otro lado, no existen estudios que avalen la eficacia de interferón en pacientes recientemente infectados que no desarrollan la fase aguda, o en aquellos crónicamente infectados sin hepatitis clínica.

Hasta ahora no existe una vacuna disponible para este virus, esto obedece a la heterogeneidad de los aislamientos, a la capacidad de virus para modificar su envoltura frente a la presión inmunológica, a que no se conoce completamente su inmunopatogénesis y a la incapacidad para poder cultivar este virus eficientemente. Tampoco se han encontrado anticuerpos protectores que puedan usarse como inmunización pasiva.

Algunas recomendaciones aceptadas para la profilaxis post exposición al VHC:

- Debe hacerse una prueba de inmunoensayo para detectar anticuerpos contra el VHC y transaminasas de base.
- Repetir estos exámenes al cuarto o sexto mes siguiente.
- Si desea un resultado más temprano puede hacerse una prueba para

detectar RNA del VHC (entre 4 a 6 semanas post exposición).

- Todo resultado positivo para inmunoensayo, debería confirmarse con una prueba recombinante de inmunoblot. No se recomienda inmunoglobulinas ni alguna otra droga como profilaxis luego de exposición a sangre u otro fluido infectante de un paciente portador del VHC.

Existen dos alternativas de profilaxis post exposición en casos de hepatitis C, propuestas por expertos y que se siguen en muchos hospitales de Estados Unidos, sin que constituya aún una guía de tratamiento convencional.

La primera consiste en evaluaciones periódicas (cada 2 a 3 semanas) para detectar RNA del VHC e implementación de terapia agresiva con interferón una vez que se haya documentado la infección por VCH al obtenerse esa prueba positiva.

La segunda consiste también hacer seguimiento post exposición con pruebas de RNA del VCH, y tratar con interferón sólo a aquellos que persisten con viremia por un periodo mayor a 3 a 4 meses luego que la prueba es positiva. Esta última estrategia tiene mayor sentido ya que hasta 20 a 30% de las personas infectadas negativizarán su viremia sin intervención alguna.

Obviamente, estas medidas post exposición son costosas y no están al alcance de la mayoría de personas en países en desarrollo y tampoco hay estudios clínicos que evidencien su beneficio (66).

## **Planes de prevención y control de la Hepatitis C**

A modo de referencia se inserta los aspectos fundamentales del Plan de prevención y control de la hepatitis C en Cataluña (2018) emitido por la Generalidad de Cataluña, Departamento de Salud.

### **1. Objetivo general del plan**

Disminuir la incidencia, la morbilidad y la mortalidad asociadas a la infección por el VHC en Cataluña con tal de conseguir que la infección deje de ser un problema grave de salud pública para 2030, en consonancia con los objetivos de la OMS.

### **2. Principios del plan**

Los principios sobre los que se fundamenta este plan son:

- Que sea equitativo. Esto es especialmente importante porque afecta

a poblaciones vulnerables que con frecuencia padecen exclusión social y estigmatización.

- Que las acciones se basen en la evidencia científica.
- Que implique una respuesta multisectorial.
- Que sea participativo.
- Que incorpore un enfoque de género y transcultural.
- Que determine una provisión de servicios de calidad, accesibles, centrados en la persona e integrados.
- Que se incorpore al Programa de prevención, control y atención al VIH, las ITS y las hepatitis víricas y se coordine con otros planes del Departamento y el ASPCAT, especialmente los siguientes:
  - Plan de Actuación en Prevención sobre Drogas: Consumo de Drogas y Problemas Asociados.
  - Programa de Vacunaciones de Cataluña.
  - Red de Vigilancia Epidemiológica de Cataluña.

### 3. Objetivos específicos del plan

#### *a. Obtener información actualizada sobre la epidemiología de la Hepatitis C en Cataluña*

Esta información es clave para estimar y describir la magnitud del problema y los determinantes de transmisión susceptibles de ser modificados. Es preciso, por lo tanto, diseñar sistemas de obtención de esta información, tanto por medio de los sistemas formales de vigilancia epidemiológica como con estudios observacionales complementarios, de forma semejante a como se ha hecho en Cataluña con la infección por el VIH.

#### *b. Reducir la incidencia de nuevas infecciones por el Virus de la Hepatitis C*

Si se tiene en cuenta que más de la mitad de las nuevas infecciones por el VHC evolucionan a la cronicidad, la prevención primaria de la transmisión del VHC resulta imprescindible. Como no se dispone de una vacuna, se debe reducir el riesgo de exposición al virus, principalmente en los colectivos de alto riesgo: las personas que se inyectan drogas, las personas ingresadas en centros penitenciarios, las personas con prácticas sexuales de riesgo (sobre todo si son VIH+) y las personas del entorno sanitario.

*c. Incrementar la detección de Infecciones Ocultas*

Si se toma en consideración el hecho de que el único reservorio del VHC son las personas infectadas, resulta esencial identificar los casos asintomáticos en los que la persona ignora que está infectada, tanto para valorar la posibilidad de que reciba tratamiento como para instruirla con tal de que reduzca al máximo el riesgo de que transmita la infección.

Se estima que entre el 25 y el 45% de las personas infectadas por el VHC desconocen que lo están.

El diagnóstico precoz de la infección por el VHC32 supone un beneficio tanto desde el punto de vista individual, pues disminuye la morbimortalidad, como de la salud pública, porque se reduce la transmisión del virus. Debe implantarse un programa de cribado para aquellas poblaciones con mayor riesgo de infección:

- Personas que consumen drogas inyectadas o esnifadas.
- Pacientes que han recibido hemoderivados antes de 1990.
- Personas internadas en centros penitenciarios.
- Hombres que tienen relaciones sexuales con hombres.
- Inmigrantes de zonas de alta prevalencia de infección por el VHC.
- Personas infectadas por el VIH, el VHB o la tuberculosis.
- Bebés de madres infectadas por el VHC.
- Personal sanitario expuesto a procedimientos que supongan riesgos biológicos.
- Personas enfermas expuestas a infección nosocomial.
- Pacientes que reciben hemodiálisis.
- Personas que trabajan en la industria del sexo.
- Personas que conviven con alguien que padece hepatitis C crónica.
- Personas con tatuajes o piercings expuestas a procedimientos en que se emplean instrumentos punzantes sin los controles higiénicos adecuados (también en la acupuntura y masoterapia).

***d. Coordinar la organización de la atención sanitaria y el acceso a los nuevos tratamientos farmacológicos de las personas infectadas de la Hepatitis C***

La finalidad de este objetivo es, por un lado, conocer la estructura organizativa de los centros hospitalarios del Sistema Sanitario Integral de Utilización Pública de Cataluña (SISCAT) para la atención de la hepatitis C, dada la incorporación en la práctica clínica asistencial de los nuevos medicamentos antivíricos directos, que implican un cambio en el abordaje actual de la enfermedad; por otro lado, llevar a cabo actuaciones para mejorar, si procede, los recursos (tanto personales como técnicos) para poder atender a las personas enfermas remitidas, sin que por ello aumenten las listas de espera de las personas enfermas más graves.

Al mismo tiempo, con este objetivo también se pretende recoger toda la información posible sobre los criterios de indicación y seguimiento del tratamiento de la hepatitis C mediante el Programa de Armonización Farmacoterapéutica de la Medicación Hospitalaria de Dispensación

Ambulatoria, para garantizar un acceso en condiciones de equidad y la supervisión de la efectividad de los tratamientos.

***e. Mejorar el grado de información y conciencia sobre la enfermedad entre profesionales y la ciudadanía.***

Este objetivo tiene como finalidad, en primer lugar, ampliar los conocimientos sobre la infección por el VHC que tienen el personal sanitario y demás profesionales que trabajan con los colectivos de riesgo; en segundo lugar, aumentar el nivel de conciencia sobre la importancia de esta infección entre las personas de los colectivos de riesgo, el personal sanitario que las atiende y la ciudadanía en general.

***f. Supervisar y evaluar el plan***

Este objetivo tiene la finalidad de poner en práctica la obtención de indicadores clave para supervisar y evaluar la evolución de la epidemia y las intervenciones preventivas, diagnósticas y de tratamiento por el VHC, tal y como recomienda la OMS. Estos indicadores están en línea con el Action Plan for the Health Sector Response to Viral Hepatitis in the WHO European Region, acordado en septiembre del 2016.

Otros indicadores se extraen de la información que se genera en las sucesivas etapas de la atención sociosanitaria (cascada de servicios), como, por ejemplo, el número de personas diagnosticadas con el VHC; en contacto con el sistema sanitario; en seguimiento activo; que reciben tratamiento antivírico; y con un ARN-VHC indetectable después de entre 3 y 6 meses de tratamiento.

**Tabla 6.** Objetivos de la OMS contra la hepatitis C

	2020 <sup>1</sup>	2030 <sup>2</sup>	
	Seguridad en la sangre: proporción de donaciones de sangre cribadas con métodos de alta calidad	100%	100%
	Seguridad en las inyecciones: porcentajes de inyecciones administradas con jeringuillas y procedimientos seguros dentro y fuera de los servicios sanitarios	50%	90%
Objetivos de cobertura de servicios	Un paquete integral de medidas de reducción de daños para las PQID	Al menos 200 jeringuillas por PQID por año Más del 40% de las personas que consumen opiáceos estarán en tratamiento El 90% de las PQID habrán recibido información, educación y comunicación (IEC) sobre las hepatitis	Al menos 300 jeringuillas por PQID por año
	Porcentaje de las personas con infección crónica diagnosticadas y conocedoras de que estaban infectadas (cobertura)	50% (porcentaje de las personas con un estado avanzado de la enfermedad hepática asociada al VHC que han sido diagnosticadas 75%)	90%
	Porcentaje de personas con hepatitis C crónica diagnosticadas y elegibles para el tratamiento que lo han recibido	75% (más del 90% curadas) (un 90% de las diagnosticadas están en seguimiento médico)	80%
Objetivos de impacto	Nuevos casos de hepatitis C crónica (incidencia)	Reducción del 30%	Reducción del 80%
	Muertes por el VCH (mortalidad)	Reducción del 30%	Reducción del 65%

1. WHO REGIONAL COMMITTEE FOR EUROPE 66th SESSION. Action plan for the health sector response to viral hepatitis in the WHO European Region. Copenhagen, Denmark, 12-15 September 2016

2. COMBATING HEPATITIS B AND C TO REACH ELIMINATION BY 2030. May 2016. ADVOCACY BIEF World Health

**Nota.** Extraído de (67).

**VIRUS DE LA  
HEPATITIS C**  
Y SUS FACTORES  
DE RIESGO

*1<sup>ra</sup> Edición*

*Referencias*





1. Instituto Nacional del Cáncer. Hígado. [Online].; 2023. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/higado>.
2. Navarro J., Perales P. Guía práctica de enfermería en el paciente crítico. 2da ed.
3. Gómez I., Álvarez M. Biología y métodos diagnósticos del virus de la Hepatitis 14: 253-268. C. Revista Biomedica. 2003; 14: p. 253-268.
4. Williams R., Riordan S. Acute liver failure: established and putative hepatitis viruses and therapeutic implications. Journal of Gastroenterology and Hepatology. Medline. 2000; 15: p. G17-25.
5. Tolosa N. Hepatitis B, C y Confección Hepatitis B-Delta. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública. Ministerio de Salud y Protección social de Colombia: (Minsalud); 2014.
6. Castañeda R., Espinoza L. Hepatitis. C. Medicina Universitaria. 2004 jul-sept; 6(24): p. 194-203.
7. Associació Catalana de Malalts d'Hepatitis (ASSCAT). La Hepatitis; 2016.
8. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Plan estratégico para el abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud de España; 2015.
9. Organización Mundial de la Salud. OMS. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with Hepatitis C infection; 2014.
10. Hospital San Angel Inn. La Hepatitis C. [Online].; 2020. Available from: <https://www.hospitalsanangelinn.mx/post/la-hepatitis-c>.
11. Panduro A., Roman S., Khan A., Tanaka Y., Kurbanov F., Martínez-López E. Molecular epidemiology of Hepatitis C virus genotypes in west Mexico. Virus Res. 2010; 151: p. 19-25.
12. Choo Q., Kuo G., Weiner A., Overby L., Bradley D., Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-born viral hepatitis genome. Science. 1986; 244(4902): p. 359-62.
13. Smith D., Bukh J., Kuiken C. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: Updated criteria and genotype assignment web resource. Hepatology. 2014; 59(1): p. 318-327.

14. Farci P, Purcell R. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes and quasispecies. *Semin Liver Dis.* 2000; 20: p. 103-126.
15. Quer J. DiariDigital. [Online].; 2020. Available from: <https://diaridigital.urv.cat/es/opinions/los-descubridores-del-virus-de-la-hepatitis-c/>.
16. Dubuisson J., Cosset FL. Virology and cell biology of the hepatitis C virus life cycle – An update *Journal of Hepatology Update. Hepatitis C. J Hepatol.* 2014; 61(1): p. S3-S13.
17. Henderson L. *Cancer Epidemiology Research Program* Chapel Hill, NC, United States: University of North Carolina Chapel Hill; 1997.
18. Chiquete E., Sanchez L,jmhu, Panduro A. Virus de la Hepatitis C. *Investigación en Salud.* 2005; 7(1): p. 19-25.
19. Soto L. Fisiopatología de la infección por el virus de la Hepatitis C. *Revista de Gastroenterología* 2002; 67: p. 21-24.
20. Mendell D. *Enfermedades Infecciosas. Principios y Práctica.* Edit. Panamericana. Cuarta Edición. 1996; p. 1275-1283.
21. Maroto MdC, García F. *Variabilidad Genética Del Virus de La Hepatitis C*; 2002.
22. Deforges S., Evlashev A., Perret M. Expression of hepatitis C virus proteins in epithelial intestinal cells in vivo. *J Gen Virol.* 2004; 85: p. 2515-2523.
23. Lagging L., Meyer K., Owens J. Funtional Role of Hepatitis C virus Chimeric Glycoproteins in the infectivityof pseudotiped virus. *Journal of Virology.* 1998; 72: p. 3539-3546.
24. Schaecter M., Engleberg N. *Mechanisms of microbial Disease.* 1998; 3ra edition: p. 391-402.
25. UT Health San Antonio. VHC. [Online].; 2023. Available from: <https://wp.uthscsa.edu/tackle/es/pacientes-recursos/vhc/>.
26. Agnello V., Abel G., Elfanal M., Knigth G., Zhang Q. Hepatitis C virus and other flavivirides viruses enter cells via low density lipoprotein receptor. *ProceedingsNational. Academy of Sciences.* 1999; 96: p. 12766-12771.
27. Moradpour D., Penning F., Rice C. Repication of Hepatitis C virus. *Nature Reviews Microbiology. Microbiol.* 2007; 5: p. 453-463.

28. Bukh J., Miller R., Purcell R. Genetic heterogeneity of hepatitis C virus: quasispecies and genotypes. 1995;15(1):41-63. doi:10.1055/s-2007-1007262. *Semin Liver Dis.* 1995; 15(1).
29. Mohd K., Groeger J., Flaxman A., Wiersma S. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: New estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology.* 2013; 57(4): p. 1333-1342.
30. Maroto MdC, García F. Variabilidad Genética Del Virus de la Hepatitis C; 2002.
31. Gale M., Korth M., Tang N. Evidence that hepatitis C virus resistance to interferon is mediated through repression of the PKR protein kinase by the nonstructural 5A protein. *Virology.* 1997; 230(230): p. 217-227.
32. Poveda E., García F. Resistencia a telaprevir. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.* 2013; 31(3): p. 26-32.
33. Macías J., Pineda J., Ortega E. Documento de consenso del grupo de estudio de hepatitis víricas (GEHEP) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología clínica (SEIMC) sobre el tratamiento de la hepatitis C; 2014.
34. Shepard C., Finelli L., Alter M. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *The Lancet Infectious Diseases.* 2005; 5(9): p. 558-567.
35. Murphy D., Chamberland J., Dandavino R., Sablon E. A new genotype of hepatitis C virus originating from Central Africa. *Hepatology.* 2007; 46: p. 623a-623a.
36. CDC. Centers for disease control and prevention. Hepatitis C. Expansion of testing recommendations; 2012.
37. OMS. Estrategia Mundial del Sector de la Salud contra las Hepatitis Víricas,2016-2021 ; 2016.
38. Kershenobich D. Trends and projections of hepatitis C virus epidemiology in Latin America Citado en: Organización Mundial de la Salud - OMS. Prevención y control de las hepatitis virales: Marco para la acción mundial. WHO/HSE/PED/HIP/GHP 2012.1. *Liver Int.* 2011; 31(2): p. 18-29.
39. OMS. Organización Mundial de la Salud. Prevención y control de las hepatitis virales: Marco para la acción mundial. WHO/HSE/PED/HIP/GHP 2012.1.; 2012.

40. OPS/OMS. Las hepatitis B y C bajo la lupa. La respuesta de salud pública en la Región de las Américas. [Online].; 2016. Available from: <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/31447/9789275319291-spa.pdf>.
41. PAHO. Oficina Regional para las Américas de la Organización Mundial de la Salud. PAHO and WHO OPS/OMS alienta a los países de las Américas a actuar para reducir muertes por hepatitis y mejorar prevención y el tratamiento. [Online].; 2017. Available from: [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=12334%3Aopsoms-alienta-paises-americasreducir-muertes-por-hepatitis&Itemid=1926&lang=es](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=12334%3Aopsoms-alienta-paises-americasreducir-muertes-por-hepatitis&Itemid=1926&lang=es).
42. INEC. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. [Online].; 2016. Available from: <https://www.ecuadorencifras.gob.ec/compendio-estadistico-2016/>.
43. Vences M., Gonzalez F. Diagnóstico de la infección por el Virus de la Hepatitis C en Donadores de Sangre Mex. Patología Clín. 2005 Ene-Marz; 52(1): p. 6-12.
44. Benitez G, Cortez B, Novelo A. Prevalencia del virus de la Hepatitis C en el banco de Sangre del Centro Médico Nacional La Raza. Rev. Med Inst Mex Seguro Soc. 2006; 44(3): p. 227-233.
45. De Galicia X. Guía de práctica clínica Hepatitis C. Consellería de Sanidad. Dirección General de Asistencia Sanitaria. Servicio Gallego de Salud. 2013.
46. Aparisi N. Factores virales en la respuesta al tratamiento con los antivirales de acción directa en la infección crónica por el virus de la hepatitis c.; 2020.
47. Valdespino J, Conde C. Seroprevalencia de la hepatitis C en adultos de México: ¿un problema de salud pública emergente? : Salud Pública México. 2007.
48. Arúis E. Historia Natural de la Infección por el virus de la Hepatitis. Revista Cubana de Medicina. 2006; 46(1).
49. Twitter. Hospital Juarez de Mexico. [Online].; 2019. Available from: <https://twitter.com/hospitaljuarezm/status/1138238196788150274?lang=ar-x-fm>.

50. Uriz J, Briz R. Historia natural de la infección por el VHC. *An Sist Sanit Navar.* 2004; 27: p. 51-58.
51. Primo J. Historia natural de la hepatitis C. *Rev Soc Val Patol Dig.* 2002; 21(3): p. 166-173.
52. Primo J, Diago M, Pascual de la Torre M. Guía de actuación clínica. *Hepatitis C. Conselleria de Sanitat. Generalitat Valenciana.* 2004;: p. 1-73.
53. Westbrook R, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol.* 2004; 61(1): p. S58-S68.
54. Souza A. Esquema simplificado de la historia natural de la infección por hepatitis C.. [Online].; 2006. Available from: [https://www.researchgate.net/figure/Figura-1-Esquema-simplificado-de-la-historia-natural-de-la-infeccion-por-hepatitis-C\\_fig1\\_246810687](https://www.researchgate.net/figure/Figura-1-Esquema-simplificado-de-la-historia-natural-de-la-infeccion-por-hepatitis-C_fig1_246810687).
55. Álvarez H, Pérez E. Pruebas Diagnósticas para Hepatitis C. *Medicina Interna de México.* 2004 sept-oct; 20(5): p. 368-72.
56. Mendieta H. Hepatitis C Art. de Revisión. *Medicina Interna de México.* 2003 Ene-Feb; 19(1): p. 31-35.
57. Muñoz L. Métodos diagnósticos para identificar el virus C: *Boletín de la Asociación mexicana de hepatología;* 2002.
58. Betancourt C. *Guía Nacional de Tratamiento para Pacientes con Hepatitis C en Venezuela* 2016.
59. Sonal K. *Hepatitis C, aguda y hepatitis crónica;* 2022.
60. Asociación Española para el Estudio del Hígado. Documento del II Consenso español sobre tratamiento de la hepatitis C; 2015.
61. Lindsay K. *Introduction to therapy of hepatitis C: Hepatology;* 2002.
62. Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado. *Recomendaciones para el Tratamiento de la Hepatitis por Virus C: Actualización 2020;* 2020.
63. Casanova A., Casanova T. *Hepatitis por el virus de la hepatitis C. Servicios de Microbiología y Gastroenterología, Ciudad Sanitaria y Universitaria de Bellvitge. Hospitalet de Llobregat (Barcelona);* 2008.
64. Badia E. *Antivirales de acción directa: la nueva era del tratamiento de la hepatitis C. Desde el interferón hasta la eliminación.;* 2022.

- 
65. Pawlotsky J., Feld J., Zeuzem S. From non- $\rightarrow$ -A, non- $\rightarrow$ -B hepatitis to hepatitis C virus cure. *J Hepatol.* 2015; 62: p. S87- $\rightarrow$ -S99.
  66. OMS. Hepatitis C. [Online].; 2023. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>.
  67. Domingo J. Hepatitis C crónica. Prevención y tratamiento. *Revista Farmacia Profesional.* 2002.
  68. Encke J., Eisenbach C., Geib J. Development of heterologous, multigenotype vaccine against hepatitis C virus infection. *European Journal of Clinical Investigation.* 2007; 37: p. 396-406.
  69. Comisión para la elaboración del Plan de Prevención de la Hepatitis C en Cataluña. Plan de prevención y control de la Hepatitis C en Cataluña Barcelona: Generalidad de Cataluña; 2017.

# VIRUS DE LA HEPATITIS C Y SUS FACTORES DE RIESGO

*1ª Edición*



Publicado en Ecuador  
Enero 2023

Edición realizada desde el mes de diciembre del 2022 hasta  
junio del año 2023, en los talleres Editoriales de MAWIL  
publicaciones impresas y digitales de la ciudad de Quito.

Quito – Ecuador

Tiraje 30, Ejemplares, A5, 4 colores; Offset MBO  
Tipografía: Helvetica LT Std; Bebas Neue; Times New Roman.  
Portada: Collage de figuras representadas y citadas en el libro.