



Actualización en hepatitis C

Heberto Reyes Romero ¹.

Pedro Navarro Rojas[†] ².

Joana Suárez Acevedo ³.

María A. de la Parte-Pérez ⁴.

Katherine Tovar ⁵.

Heberto Reyes Barrios ⁶.

¹Profesor titular. Cátedra de Pediatría Medica B. Escuela de Medicina Luís Razetti. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela

²Profesor titular. Cátedra de Medicina Tropical. Escuela Luís Razetti, Facultad de Medicina. UCV.

³Estudiante de 4to año de Medicina. Cátedra de Medicina Tropical. Escuela de Medicina Luís Razetti. Facultad de Medicina. UCV.

⁴Profesora titular. Cátedra de Microbiología. Escuela de Enfermería. Facultad de Medicina. UCV. mariantonio.delaparte@gmail.com

⁵Estudiante de 4to año de Medicina. Cátedra de Medicina Tropical. Escuela de Medicina Luís Razetti. Facultad de Medicina. UCV.

⁶Jefe del Servicio de Imagenología. Hospital José M Vargas. Caracas.

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina - Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 14 de Diciembre del 2016 a la Revista Vitae Academia Biomédica Digital.

RESUMEN

Mediante una revisión de la literatura médica disponible se actualiza esta enfermedad infecciosa viral que sigue siendo un problema de salud pública en numerosas regiones del planeta, por su relevancia en el desarrollo de hepatitis crónica que propicia cirrosis hepática y que culmina en carcinomas hepáticos. Se evalúa su etiología viral, ocasionada por un virus ARN de cadena simple, único miembro del género Hepacivirus. Se consideran los seis genotipos mayores del virus. En la epidemiología se describe su distribución universal, periodo de transmisión y su modo de adquisición. En la patogenia se mencionan la relevancia de receptores y co-receptores en la acción patógena del virus. En la anatomía patológica se describen los diferentes estadios en los cuales se afecta la estructura hepática: hepatitis

aguda, hepatitis crónica activa, cirrosis y carcinoma hepatocelular. Se efectúan las consideraciones clínicas de la hepatitis aguda y de la crónica. En el diagnóstico de certeza se evalúa la presencia de anticuerpos circulantes en los pacientes y la identificación del ARN viral. Se consideran las co-infecciones con otros agentes virales, el uso de interferones y ribavirina, así como las recomendaciones profilácticas.

PALABRAS CLAVE: Hepatitis viral tipo C, hepatitis crónica, enfermedades infecciosas virales, cirrosis hepática, antivirales

SUMMARY

After a thorough revision of the medical literature available we have up-dated this viral infectious disease, which continues to be a public health problem in many regions of the Planet, due to its relevance for being a cause of chronic hepatitis, leading to hepatic cirrhosis which could lead to hepatocellular carcinoma. The viral agent is constituted by a single chain RNA, the only member of the Hepacivirus gender. The six major genotypes of the virus are considered. As to the epidemiology, the universal distribution, transmission period and the way it enters the organism. For the viral pathogenesis the importance of receptors and co-receptors are considered. In the pathology, the different stages of the changes of hepatic architecture are considered: acute hepatitis, chronic active hepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Clinical considerations are made for acute and chronic hepatitis. For diagnosis confirmation the presence of circulating antibodies in patients and the presence of viral RNA are discussed. Co-infections by other viral agents are considered and the treatment of chronic viral hepatitis by using interferons and ribavirin. Preventive measures are also reported.

KEY WORDS: Viral hepatitis C, chronic hepatitis, viral infectious diseases, hepatic cirrhosis, antiviral agents

ACTUALIZACIÓN EN HEPATITIS C

INTRODUCCIÓN

Aproximadamente, 170 millones de personas están infectadas con el virus de la hepatitis C en lo extenso del mundo ⁽¹⁾. La enfermedad infecciosa es de aparición insidiosa con anorexia, náuseas y vómitos que evoluciona con ictericia pero con menor frecuencia que en la hepatitis B. Si bien la infección inicial puede ser asintomática (más de 90% de los casos) o tener manifestaciones clínicas discretas, un elevado porcentaje (entre 50 y 80%) no son capaces de eliminar el virus y desarrollan una infección crónica. Alrededor de la mitad de los pacientes con infección crónica, a la larga terminan con cirrosis o cáncer hepatocelular ⁽²⁾.

En estudios retrospectivos en individuos con infección crónica, la cirrosis del hígado ocurre en 17 a 55%, el carcinoma hepatocelular (CHC) se desarrolla entre 1 y 23% de los casos y las muertes relacionadas con la afección ocurren entre 4 y 15%. En estudios prospectivos la cirrosis se establece que entre 7 y 16% de individuos que padecen infecciones crónicas, el CHC se presenta entre 0,7 y 16% y las muertes relacionadas con el hígado es de 1,3 a 3,7%

(1.3). El CHC por si solo es la tercera causa de muerte, relacionada con cáncer de otras etiologías, en todo el planeta ⁽⁴⁾.

Etiología: El virus de la hepatitis C (VHC) está constituido por un ARN de cadena simple y una cubierta. Es el único miembro del género *Hepacivirus* de la familia *Flaviviridae*. El genoma del VHC contiene unos 10.000 nucleótidos con una región 5'NCR que aloja un ribosoma interno en el sitio de entrada (IRES, siglas en inglés) el cual dirige la translación del genoma. Existen en el virus dos tipos de proteínas, las estructurales y las no estructurales: las primeras se localizan en el core y en la cubierta del virus y son glicoproteínas; E1 y E2 ⁽¹⁾. Las proteínas no estructurales son la P7 (canal iónico) la proteasa NS 4A, las proteínas NS 4B y NS 5A y la NS 5B – RNA dependiente de la ARN polimerasa ⁽⁵⁾. Se ha determinado que las proteínas estructurales del VHC son indispensables para la replicación del ARN. También, evidencias recientes han determinado la importancia del papel de las proteínas no estructurales en el ensamblaje y liberación de la partícula viral ⁽⁶⁾.

Los VHC aislados son clasificados en genotipos y subtipos. Los primeros son identificados por números y los subtipos por letras minúsculas (a, b, c, d, etc.). Se han identificado seis genotipos mayores (1, 2, 3, 4, 5 y 6) que se diferencian por la secuencia en los nucleótidos en 30 - 60% y algunos subtipos dentro del genotipo que se distinguen por secuencias en un 20 - 25%. El término “quasiespecie” se refiere a la heterogeneidad genética del virus en el “pool” encontrado en un individuo infectado ⁽⁷⁾. La información en cuanto a diferencias en la presentación clínica es escasa, así como el desenlace de la enfermedad o su evolución a cirrosis o carcinoma hepatocelular en las personas con distintos genotipos. Sin embargo, si existen diferencias en la respuesta a los antivirales, según los genotipos del VHC ⁽²⁾. De los seis diferentes genotipos principales el “1” es el mas resistente a la actual terapia antiviral.

Genotipos

A continuación se describen diferentes análisis de distintas investigaciones en relación a los diferentes genotipos y subtipos. La importancia que reviste su identificación en pacientes de diferentes regiones, que padecen hepatitis por el VHC, que se traduce especialmente en relación a:

- a) un diagnóstico impreciso
- b) pronóstico de la enfermedad
- c) duración del tratamiento
- d) monitoreo de la terapia antiviral

También se describe la prevalencia de algunos genotipos y subtipos de acuerdo a diferentes zonas geográficas.

Delic y cols. en la República de Serbia y Montenegro señalan que es extremadamente importante la especificación del genotipo en las infecciones por el VHC, para poder precisar un diagnóstico exacto, el pronóstico de la enfermedad, la duración del tratamiento y el

monitoreo de la terapia antiviral de las infecciones crónicas por el VHC. Los autores efectúan el análisis de 110 pacientes con diagnóstico de hepatitis crónica por el VHC y efectúan la determinación del genotipo de cada sujeto y la cuantificación del VHC-ARN, utilizando el método de la reacción en cadena de la polimerasa (RCP, siglas en inglés). Obtienen el siguiente resultado: el genotipo 1b fue verificado en el 49,1% de los pacientes, el genotipo 3a fue detectado en el 28,2%, el genotipo 4 estuvo presente en el 9,1% de los casos y el genotipo 2 en el 4,5%. En el 9,1% de los encuestados, la infección fue ocasionada por genotipos mixtos. Los pacientes infectados por el genotipo 1b tenían niveles de VHC-ARN mucho más altos que los pacientes infectados por otros genotipos. Las personas infectadas por el genotipo 1b presentaban más de 2×10^{26} copias virales por mL de sangre. Los autores elaboraron el siguiente testimonio; de acuerdo con su trabajo y el de otros investigadores, el genotipo 1b es predominante en Europa. Observan una marcada viremia en sujetos con infección por dicho genotipo y manifiestan que estos pacientes presentan una severa enfermedad en el curso de una hepatitis crónica tipo C que requiere de tratamiento prolongado, por 48 semanas (8).

Marques y cols. en Portugal, destacan el hecho que, de acuerdo a información reciente (obtenida de una muestra seleccionada) observaron un incremento del genotipo 4 en las infecciones por el VHC en ese país. Actualmente, aproximadamente el 10% de los portugueses que padecen la infección por VHC, son debidas al genotipo 4. El subtipo más identificado fue el "c", seguido del "a". Refieren que la mayoría de estas infecciones se adquirieron en Portugal y en menor proporción en África. El principal factor de riesgo fue el empleo de drogas inyectadas y en segundo lugar las transfusiones. Los pacientes de ese estudio presentaron niveles discretos de aminotransferasas en suero (una media de 119 UI/L) y una gran carga viral (VHC). La co-infección con el VIH estuvo presente en más de la mitad de los pacientes. Ellos concluyeron que en este estudio sobre la infección por VHC el genotipo 4 fue predominante y estuvo relacionado con el uso de drogas intravenosas. Las infecciones con los subtipos "c" y "d" fueron las más frecuentes. Los pacientes que adquirieron la enfermedad en África, por la relación histórica entre Portugal y algunos países del continente africano, puede contribuir a incrementar la prevalencia del genotipo 4. La mayoría de los pacientes presentaron co-infección con el VIH (9).

Baseras y cols. refieren que los principales genotipos del VHC muestran una distribución geográfica específica y están asociados de manera particular con factores de riesgo. No obstante, la diferencia en la distribución de los genotipos puede ser observada en diferentes zonas de la misma región, así como en diferentes áreas dentro de un mismo país. Ellos elaboraron un estudio donde analizaron los cambios en la prevalencia de los genotipos del VHC en el norte de España y también para determinar los factores de riesgo asociados con la adquisición de la infección por el VHC y la co-infección con otros virus. Con tal fin, efectuaron el análisis a 2.346 muestras de suero de personas VHC-ARN positivos, en un período de 6 años (2.000-2.005). El genotipo del VHC fue determinado por hibridización reversa de la RCP. Los virus de la hepatitis B y de inmunodeficiencia humana fueron también analizados. Resultados: el genotipo 1 fue prevalente (30,6%), seguido por el genotipo 3 (22,6%), el 4 (14%) y el 2 (1,3%). Hubo 17 pacientes con una co-infección de genotipos y 63 no pudieron ser genotipificados.

Los pacientes infectados con el subtipo 1b (30,6%) tenían una edad más avanzada que los infectados con el subtipo 1a (18,3%) o el 3a (22,6%). Estos dos últimos subtipos fueron

frecuentemente detectados en pacientes con infección por VIH y VHB (co-infección).

El subtipo 1b fue detectado principalmente en pacientes sin la co-infección viral y con historia de transfusiones de sangre o sin que se lograra determinar la exposición al factor de riesgo.

El genotipo 4, el subtipo 4c/a fue prevalente (77%) en pacientes que emplearon drogas inyectadas y presentaron co-infección con el VIH. Conclusión: estos resultados muestran que el subtipo 1 es prevalente ante los subtipos 1a y 3a, en la población infectada con el VHC. Estos a su vez prevalecen ante el subtipo 4 c/d y están relacionados con el empleo de drogas inyectadas y la co-infección con el VIH. El genotipo 2 no ha sido importante en el grupo estudiado por Baseras y cols.⁽¹⁰⁾.

Icardi y cols. en Italia, practicaron el análisis de 3.577 muestras de suero, con el objetivo de determinar el subtipo del VHC predominante en ese país. Las muestras fueron procesadas por el procedimiento de ELISA para detectar anticuerpos anti-VHC. Del total de las muestras analizadas 95 (2,7%) dieron positivas al anticuerpo anti-VHC y en 50 de ellas se pudo descifrar el genoma. El subtipo prevalente fue el 1b seguido por el subtipo 2c (detectado comúnmente en personas ancianas en el sur de Italia), el 4 a/d y el 3a (detectados exclusivamente en adultos). En menor proporción se logró identificar el subtipo 1a. La alta prevalencia observada en adultos (sobre los 30 años) es principalmente atribuible al incremento del 1b pero también a las infecciones por el subtipo 2c y genotipos 3 y 4. Las infecciones por los subtipos 1b y 2c se observan especialmente en sujetos con edades superiores a los 60 años y los otros dos genotipos 3 y 4 en infecciones que ocurren principalmente en el grupo etario comprendido entre los 31 y 60 años y están relacionadas con el empleo de drogas inyectadas⁽¹¹⁾.

Vigani y cols. en Campinas, Brasil, logran determinar en una muestra de 206 pacientes con anti-VHC y CHC-ARN positivos en el suero, que 114 (55,3%) presentaban infección por el genotipo 1; 85 (41,3%) por el genotipo 3; 6 (2,9%) por el genotipo 2 y 1 (0,5%) por el genotipo 4. El genotipo 3 estaba asociado con el empleo de medicación intravenosa. El genotipo 1 fue prevalente. La cirrosis fue más frecuente en pacientes infectados con el genotipo 3⁽¹²⁾.

Comentarios

En las infecciones por el VHC se deben considerar las mutaciones del virus, las cuales pudieran hacer fracasar el tratamiento con los agentes antivirales convencionales (interferones y ribavirina). Las dos principales mutaciones del virus ocurren en la proteína no estructural NS5B y en la polimerasa del virus de la hepatitis C. Liu y cols. señalan que se debe considerar el empleo de otros agentes antivirales en el tratamiento de estos casos⁽¹³⁾.

Otras consideraciones en la etiología de las infecciones por el VHC son las poblaciones de alto riesgo en las que se incluyen: las que emplean drogas i.v. pacientes que reciben sangre o hemoderivados, sujetos con promiscuidad sexual, prostitutas, prisioneros, trabajadores de la salud y pacientes quirúrgicos.

EPIDEMIOLOGÍA

En la epidemiología, se evalúan varios aspectos de interés.

Distribución: Según la apreciación de organismos internacionales de la salud (OMS), es de aproximadamente 170 millones de personas (3% de la población mundial) que padecen la infección crónica por el VHC, que junto al virus de la hepatitis B, son las causas que conducen a hepatitis crónica, cirrosis y carcinoma hepático en todo el planeta.

La mayor parte de las poblaciones de África, América, Europa y Asia sudoriental, tienen tasas de prevalencia del anticuerpo anti-VHC inferiores a 2,5%. Las tasas de prevalencia en las regiones del Pacífico occidental son en promedio de 2,5 a 4,9%. En el Oriente Medio, la prevalencia del anti-VHC oscila entre 1 y 12% ⁽²⁾.

Se calcula que el número de personas con alteraciones serológicas por el virus de la hepatitis tipo C es de 8,9 millones en Europa y de 12,6 millones en el continente americano. La mayoría de los individuos infectados por el VHC viven en Asia, 92 millones y en África 28 millones.

Reservorio: Los seres humanos, aunque el virus se ha transmitido experimentalmente a chimpancés.

Modo de transmisión: El virus de la hepatitis C se transmite principalmente por vía parenteral. Se ha confirmado la transmisión sexual y puede ser transmitido de la madre al recién nacido.

El VHC post-transfusional puede persistir en la sangre de las personas y éstas transformarse en portadores crónicos.

Período de incubación: Oscila entre dos semanas y seis meses, por lo general es de seis a nueve semanas. La infección crónica puede perdurar hasta por 20 años antes de que se presenten cirrosis o carcinoma hepatocelular.

Período de transmisibilidad: Entre una y varias semanas, antes de que se manifiesten los primeros síntomas, aunque en la mayoría de las personas puede prolongarse por tiempo indefinido. Los momentos de máxima concentración de virus en la sangre coinciden con los períodos de máxima actividad de las aminotransferasas ⁽²⁾.

Susceptibilidad: Todas las personas son susceptibles. Se desconoce el grado de inmunidad secundaria a la infección. En estudios experimentales con chimpancés, se ha demostrado infecciones repetidas por el VHC.

La infección por VHC es un proceso dinámico, ocasionado por un virus con vida media de pocas horas y una producción de un estimado de 10^{12} viriones por día en individuos infectados ⁽¹⁴⁾.

PATOGENIA

En el estudio de la patogenia se deben considerar varios aspectos de interés. Una vez que el VHC ha invadido el hígado (virus hepatotrópico) se adhiere al hepatocito, esto requiere la coordinación de múltiples receptores y co-receptores. Ellos incluyen glycosaminoglycan^(15,16) y receptor LDL (LDLR), DC-SIGN y L-SIGN⁽¹⁷⁾, CD 81⁽¹⁸⁾, SRB1⁽¹⁹⁾, claudin-1⁽²⁰⁾ y occludin⁽¹⁾. El VHC ingresa a la célula por endocitosis⁽²¹⁾. Las evidencias actuales sugieren que dentro del endosoma, el bajo pH del ambiente, favorece el proceso de fusión del virus con la membrana endosomal y favorece la penetración del genoma del VHC dentro del citoplasma⁽²²⁾.

La replicación del ARN se efectúa en un lugar especial en la estructura de la membrana intracelular, denominado “tejido membranoso” y donde probablemente ocurre el ensamblaje viral - retículo endoplásmico⁽⁶⁾.

La translación del genoma del VHC es guiado por el IRES (internal ribosomal entry site) localizado en la región 5'NCR del genoma y la translación se inicia con la formación de un complejo del IRES y la subunidad ribosomal 40S⁽¹⁾.

Receptores celulares de ingreso del VHC.

Glycosaminoglycans (GAG).- Cadena de proteoglicanos localizados en la superficie celular que sirven de sitios de adherencia para numerosos virus, incluyendo el VHC y otros microorganismos. Esta cadena GAG está presente en la superficie de las células eucarióticas con variada composición y concentración, dependiendo del tipo de células⁽²³⁾. El compuesto sulfato de heparán del GAG ha sido identificado como receptor del VHC⁽²⁴⁾.

Receptor LDL (LDLR).- Es una glicoproteína de 839 aminoácidos. Es el responsable del secuestro celular del colesterol contenido en el plasma, contiene partículas de LDL y VLDL (lipoproteínas de baja y muy baja densidad). Gran parte del colesterol del plasma circula en forma de LDL y ella es la primera que se liga al (receptor) LDLR⁽¹⁾.

Hay evidencias que el LDLR participa en el proceso infeccioso del VHC. Un péptido inhibidor de la unión del LDL al LDLR inhibe la adherencia del VHC al hepatocito. Este efecto fue más evidente cuando el péptido fue agregado en el momento de la infección y el efecto inhibitorio disminuyó gradualmente a medida que el péptido se adiciona en el transcurso de la infección. Este resultado sugiere que el LDLR participa en la adherencia al hepatocito. El tratamiento del hepatocito con anticuerpos monoclonales contra el LDLR o LDL también inhibe la infección por VHC⁽¹⁶⁾. Estos hallazgos y la asociación de partículas del VHC con lipoproteínas sugieren el papel del LDLR como receptor celular del VHC.

Lozach y cols. han demostrado la gran afinidad de la glicoproteína E2 estructural del VHC por los receptores DC-SIGN (CD 209) y L-SIGN (CD 209L), localizados en la superficie del hepatocito⁽²⁵⁾.

El receptor CD 81, fue reconocido en fechas anteriores como receptor del VHC⁽²⁶⁾. El CD 81 es una proteína de la familia de la tetraspamina. Son glicoproteínas de membrana, que

participan en algunos procesos, tales como la proliferación celular, la apoptosis y las metástasis tumorales (27). El papel del CD 81 como receptor celular del VHC fue corroborado por el advenimiento de dos sistemas para estudios *in vitro* p.p. VHC, pseudo-partículas VHC (28,29), y el c.c.VHC , cultivo celular VHC (15,18). Ha sido demostrado que la glicoproteína E2 (proteína estructural) se liga al CD 81 y no a otros miembros de la familia tetraspamina (30). Las infecciones con ppVHC y ccVHC son inhibidas por el pre-tratamiento contra el CD 81 y anticuerpos anti-CD 81 (30,31).

Receptor SRB1. Es una proteína receptora que inicialmente fue identificada por presentar una alta afinidad por las lipoproteínas de baja densidad (32). El receptor SRB1 y su unión a las lipoproteínas de alta densidad, tiene una importante significación en las etapas tempranas de la infección por el VHC. La identificación del SRB1 como receptor celular del VHC se hizo a través del sistema ppVHC *in vitro*.

La infección de células 293T por el sistema ppVHC aumentó considerablemente, con la sobre-expresión del SRB1 y se redujo con el empleo del anti-suero SRB1. La interacción efectiva de glicoproteínas del VHC, SRB1 y CD 81 es necesaria para que una infección ocurra.

Experimentalmente se han producido complejos formados por VHC-E2, CD 81 y SRB1 (33). El receptor SRB1 tiene su más alta expresión en el hígado, glándulas adrenales y ovarios.

Receptor claudin-1. Son proteínas transmembrana comprometidas en la formación de uniones epiteliales. El claudin-1 ha sido identificado como receptor celular del VHC(34), esto se ha logrado con ayuda de los sistemas ppVHC y ccVHC. La expresión del claudin-1 en células 2093T aumenta la infección por ppVHC (34). En la infección por ppVHC a células 293T, claudin-1 fue inhibida por suero de pacientes CHC positivos, anti-CD 81 y bafilomicina A1; esto es una demostración que la acción del ppVHC también depende de la glicoproteína de la cubierta viral y del CD 81. Otros dos miembros de la familia del claudin-1, claudin-6 y claudin-9 han sido identificados como posibles receptores del VHC. El claudin-1 que tiene una alta expresión en hígado y también ha sido encontrado en tejidos epiteliales.

Receptor occludin (OCLN). En recientes estudios se ha identificado como un receptor celular del virus de la hepatitis C. (1,35). Se trata de una proteína presente en la cohesión de células epiteliales.

En el hígado infectado pro el VHC hubo un incremento de la expresión del claudin-1 en la membrana basolateral del hepatocito y la co-localización claudin 1 y CD 81 fue más prominente en la superficie basolateral del hepatocito. La co-localización claudin 1 - SRB1 fue vista en la membrana basolateral del hepatocito, tanto en tejido hepático normal como en el infectado (36).

Mecanismos patogénicos.

Efecto citopático directo es el mecanismo por el cual muchos virus causan lesiones celulares y sería una explicación simple y directa. Los que abogan por este mecanismo señalan que, a mayor carga viral, mayor daño tisular. Que los tratamientos con agentes antivirales al disminuir

la viremia, reducen el daño hepático. Sin embargo, en el caso de la hepatitis C, las pruebas disponibles tienden a negar tal mecanismo. Como ejemplo tenemos un periodo de incubación prolongado que caracteriza a la infección por VHC, lo cual no es compatible con la evolución que se observa en infecciones por virus citolíticos. Por otra parte en la hepatitis C, y de acuerdo a los que se oponen a esta teoría (citopática), la replicación viral extensa, durante el periodo de incubación de la enfermedad, no se compadece con el daño tisular discreto.

De acuerdo a Tang H y Grisé H, la inflamación del hígado juega un papel principal en el daño hepático visto en la hepatitis tipo C. Las proteínas del virus tanto estructurales (E1-E2) como no-estructurales (P7, NS2, NS3, ARN helicasa, NSHA, NS4B, etc.) también contribuyen en la patogénesis de las infecciones por el VHC⁽⁶⁾.

Lehermann considera que en la patogénesis de la infección por el VHC se debe tomar muy en cuenta la interacción entre el ciclo de vida del virus y el sistema inmune del huésped⁽³⁷⁾. El virus a través de receptores (glycosaminoglycan; LDLR, DC-SIGN, L-SIGN, etc.) situados en la superficie del hepatocito, ingresa por endocitosis a la célula, donde después de una fase latente (periodo de incubación), el huésped inicia una respuesta inmune. Esta respuesta inmune puede ser del tipo humorar y celular donde interviene el complemento y otros mediadores químicos. Esta respuesta inmune sería la verdadera causa del daño tisular.

Ha sido demostrado que el VHC estimula la vía normal de la respuesta inmune. El VHC impulsa el efecto inmune innato de las células, incluyendo a células destructoras naturales (natural killers). Estas últimas contribuyen en parte a elevar los niveles de interferón común en pacientes con infección por el VHC. Tan pronto después de presentarse la respuesta inmune, son estimuladas las células B y las células T específicas enroladas en el proceso.

Se han producido anticuerpos tanto para las proteínas estructurales como para las no estructurales, lo cual ha podido ser demostrado en casi todos los pacientes infectados por el VHC. En particular, aparecen una gran gama de anticuerpos reactivos contra el VHC. La significación clínica de estos anticuerpos no ha sido comprobada. Considerando la variabilidad en la composición de los anticuerpos, se han efectuado ensayos en chimpancés que se han recuperado de infecciones por el VHC y que pueden más tarde ser reinfectados por genotipos diferentes (heterólogos) y el mismo genotipo (autólogos). Se especula que la auto-reactividad de los anticuerpos puede opsonizar los hepatocitos que se vuelven más vulnerables a las reacciones inmunes.

La hepatitis tipo C induce a la reacción por las células T, generando la respuesta de las células Th1 y Th2. Los pacientes con hepatitis crónica muestran títulos altos de citokinas derivadas del Th1, incluyendo interleukina 2 (IL-2) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Este último pertenece a una superfamilia de 19 miembros, que son producidos por monocitos, macrófagos, células dendríticas y otros tipos celulares. El TNF- α induce la respuesta inmune innata con la producción de citoquinas pro-inflamatorias e interferones, estos últimos poseen una inmunomodulación antiviral y actividad antiproliferativa; son sintetizados por las células del huésped en respuesta a varios inductores que incluyen el denominado "estado antiviral". Existen 3 principales interferones con actividad: α (alfa), β (beta), y γ (gamma). El alfa y el beta son producidos por casi todas las células del organismo como respuesta a la infección viral. El

TNF-g es elaborado por linfocitos T y células “destructoras” naturales (NK) respondiendo a estímulos antigenicos y citoquinas específicas. Los interferones alfa y beta tienen acción antiviral y antiproliferativa, estimulan la acción citotóxica de linfocitos NK y macrófagos. El TNF-g tiene menos acción antiviral, pero efecto inmuno-regulador más potente.

Siguiendo la unión de receptores específicos, los interferones se activan por la vía JAK STAT y estimulan la transcripción de genes específicos que guían la síntesis de más de 20 proteínas específicas que contribuyen a la resistencia viral en diferentes estadios de la infección por el VHC. La resistencia del VHC es atribuible a la inhibición de una enzima (protein-kinasa) que es la que induce a la elaboración de interferones.

La respuesta inmune innata juega un papel importante en la patogénesis de la infección por el VHC. En esta inmunidad, es importante la síntesis de interferones, producto elaborado por las células del organismo durante la infección viral. Los interferones se colocan alrededor de la célula para su protección creando lo que se denomina “estado viral” que resiste a la infección. En general, el papel de la inmunidad innata es el de suprimir la replicación viral e inducir la síntesis de citoquinas y otros factores que promueven la inmunidad adaptativa para la resolución de la infección. El mecanismo por el cual la respuesta inmune innata responde a la acción se debe a genes específicos, en función de la síntesis de interferones. En las infecciones por VHC la respuesta inmune innata está controlada por una enzima protein-kinasa (NS³4A); su inhibición resulta en la disrupción de la producción de interferones por el hepatocito infectado, lo que permite al virus evadir la acción de la inmunidad innata.

Comentario. El estudio del ciclo de replicación del VHC fue impedido por mucho tiempo debido a las dificultades para el crecimiento y propagación del virus *in vitro*. El advenimiento de los sistemas ppVHC y ccVHC, ha hecho posible la replicación del virus *in vitro*. Estudios utilizando los sistemas antes mencionados han aumentado los conocimientos sobre las etapas iniciales del ciclo de replicación viral, tales como la identificación de co-receptores celulares que permiten la adherencia y el ingreso del virus a las células y otros aspectos de interés para el mejor conocimiento de la patogénesis de la infección⁽¹⁾.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Hepatitis aguda

La hepatitis viral aguda tipo C presenta como característica fundamental la necrosis hepatocelular. En el interior del lobulillo hepático es posible apreciar una necrosis dispersa de hepatocitos aislados o acúmulos de células. Algunos hepatocitos necróticos presentan el aspecto de pequeñas estructuras eosinófilas (cuerpos de Councilman), que contienen material nuclear picnótico. En la hepatitis viral aguda, muchos hepatocitos presentan un aspecto normal, pero otros muestran grados variables de tumefacción. Al lado de éstos se pueden observar hepatocitos en regeneración, lo cual crea una imagen irregular que se denomina “desorganización lobulillar”⁽³⁸⁾.

Se aprecian células inflamatorias: linfocitos, macrófagos, polimorfonucleares y hasta eosinófilos que infiltran en forma difusa el lobulillo hepático. Resulta común que los linfocitos se ubiquen

entre la pared de la vena central y las trabéculas de los hepatocitos; esta alteración se conoce como flebitis central. A menudo se aprecia tumefacción y proliferación de las células endoteliales de la vena central. Las células de Küpffer aumentan de tamaño y se proyectan en la luz de los sinusoides (38) y en ocasiones se produce una hepatitis colestásica. Los espacios portales casi siempre se encuentran agrandados y edematosos y se aprecian células inflamatorias en las tríadas portales. La placa limitante de los hepatocitos alrededor de las tríadas portales se encuentra intacta y bien delimitada. Durante la recuperación del paciente, la regeneración hepática se refleja en la presencia de figuras mitóticas en las trabéculas hepatocitarias.

Hepatitis crónica

Desde el punto de vista anatomopatológico existen dos tipos de hepatitis crónica, que tienen diferente consideración pronóstica; la persistente y la activa.

Hepatitis crónica persistente

Se considera a la hepatitis crónica persistente como una presentación leve de hepatitis crónica, que no tiende a progresar a una más severa. Un alto porcentaje de pacientes con infección crónica por el VHC muestran gran infiltración linfocítica, pero limitada a los espacios portales. Otro número menor de sujetos presentan escasa alteración de los espacios porta. Es común que la placa limitante se encuentre intacta. La necrosis hepatocelular y la inflamación lobulillar son de mínima magnitud. Las células de Küpffer presentan aspecto normal.

Hepatitis crónica activa

La hepatitis crónica activa es una enfermedad hepática necrosante que puede progresar a la cirrosis. La inflamación y la necrosis focal (necro-inflamación) a los comienzos de la enfermedad, están distribuidos de manera irregular entre los lobulillos. Mas tarde, los espacios portales presentan una infiltración densa a base de linfocitos, macrófagos y células plasmáticas. Resulta común que la inflamación penetre la placa limitante y rodee a los hepatocitos aislados; los espacios portales expandidos, a menudo presentan proliferación de los conductillos biliares, que puede ser discreta o severa. Es probable que aparezca necrosis celular y cuerpos acidófilos. Cuando se detecta necrosis hepática confluente en puentes necróticos, asociada con la hepatitis crónica activa, es posible predecir una rápida progresión a la cirrosis.

Cirrosis

La cirrosis es el estadío terminal de la hepatopatía crónica. Se define como destrucción de la arquitectura hepática normal por tabiques fibrosos que rodean a nódulos regenerativos de hepatocitos.

Se han utilizado diferentes términos para designar las distintas formas de cirrosis. De esta complejidad aparente es posible extraer un simple espectro de patrones nodulares. En un extremo del espectro y en una fase temprana de la cirrosis se encuentra el tipo micronodular, caracterizado por nódulos pequeños y uniformes, separados por tabiques fibrosos delgados. En el otro extremo del espectro y en una fase tardía de la enfermedad, se ubica la cirrosis

macronodular, caracterizada por presencia macroscópica de nódulos irregulares, que se acompañan desde el punto de vista histológico de nódulos extensos de tamaño y forma variable, rodeados por bandas de tejido conectivo que también muestran claras diferencias de espesor (39).

Cáncer hepatocelular

En la actualidad se ha establecido con certeza una asociación entre el cáncer hepatocelular y la infección con los virus de la hepatitis C (40, 41). Se considera que más de la mitad de las personas con infección crónica, a la larga padecerán de cirrosis o de cáncer hepático (42).

Aunque la mayoría de los carcinomas hepatocelulares asociados con la infección por VHC se presentan en pacientes con cirrosis, también se han registrado numerosos casos en sujetos no cirróticos. El tumor se presenta como una masa dolorosa, de crecimiento progresivo. Es frecuente observar ascitis, trombosis de la vena porta, oclusión de las venas suprahepáticas y hemorragias por várices esofágicas.

Los carcinomas hepatocelulares se presentan macroscópicamente como masas hepáticas, de color pardo, blandas y hemorrágicas. En algunos casos se observa un tumor solitario de gran tamaño que ocupa una fracción importante del hígado, mientras que en otras ocasiones se encuentran tumores más pequeños. Es posible que ellos representen metástasis intrahepáticas provenientes de un carcinoma hepatocelular único (43).

La mayoría de los hepatomas muestran un patrón trabecular, es decir que las células neoplásicas se organizan formando trabéculas semejantes a las del hígado normal. Otra variante histológica es conocida como pseudoglandular. En este patrón las células neoplásicas están dispuestas alrededor de una luz, y en consecuencia se asemejan a glándulas (43). A nivel citológico el carcinoma hepatocelular es pleomórfico; se observan células multinucleadas, células gigantes y células claras que contienen glucógeno o lípidos. Las propiedades tintoriales del núcleo de las células neoplásicas son variables.

Las metástasis del carcinoma hepatocelular se diseminan ampliamente, pero con mayor frecuencia hacia los pulmones y ganglios linfáticos portales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Infección asintomática. La mayoría de los casos (más del 90%) de las infecciones por el VHC son asintomáticas. En algunos individuos la infección se identifica cuando se practican pruebas serológicas con el objeto de donación de sangre, pero muchos permanecen indetectados. El daño hepático ocurre a pesar de la ausencia de síntomas, y más del 50% desarrolla una hepatopatía crónica (44).

Infección aguda por el VHC. Siguiendo a un periodo de incubación de dos semanas a seis

meses, el paciente entra en fase “pre-ictérica”. Los síntomas no son específicos e incluyen malestar general, anorexia, náuseas, vómitos y dolor en el hipocondrio derecho, lo cual es seguido por la “fase ictérica”, donde el paciente presenta coloración amarilla.

El hígado puede estar aumentado de tamaño y sensible. Puede aparecer esplenomegalia y adenopatías. Las orinas se presentan oscuras y las heces acólicas. Los síntomas sistémicos generalmente mejoran durante la fase ictérica. Las infecciones por el VHC no pueden distinguirse de otras causas de hepatitis viral, en base exclusivamente a la presentación clínica. El curso de la infección aguda por el VHC es menos severa que el de la infección por el VHB (44).

La hepatitis fulminante secundaria a la infección aguda por el VHC es rara, pero es una complicación importante.

La enfermedad del suero con fiebre, artritis y exantema urticario ha sido raramente notificada en las infecciones por el VHC. Otras manifestaciones extrahepáticas de las infecciones agudas por el VHC, son anemia aplástica y pancreatitis.

Infección crónica por el VHC. Más del 50% de los individuos infectados con el virus, desarrollan enfermedad crónica del hígado. Los síntomas al comienzo son discretos e inespecíficos. El paciente puede expresar la aparición gradual de fatiga y anorexia, seguida de ictericia. Puede haber antecedentes de ictericia episódica o hepatitis recurrente, pero que con frecuencia no se reconoce un ataque inmediato anterior de hepatitis viral aguda. Es más probable que la enfermedad crónica se presente después de una infección aguda inadvertida que de una hepatitis ictérica identificable.

La exploración física puede suministrar información positiva, incluyendo además de la ictericia, hepatomegalia, esplenomegalia y angiomas estelares. Los signos posteriores incluyen ascitis, edemas y encefalopatía hepática.

Las anormalidades hepáticas incluyen hepatitis crónica persistente, hepatitis crónica activa y cirrosis.

La hepatitis crónica por el VHC ha sido asociada con algunos síndromes clínicos incluyendo glomerulonefritis membranoproliferativa, crioglobulinemia y carcinoma hepatocelular.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de infección por el VHC no es posible si se toman en consideración, únicamente los aspectos clínicos de la enfermedad; de allí que se hace imprescindible el empleo de las pruebas de laboratorio.

El diagnóstico depende de la presencia del anticuerpo contra el virus (anti-VHC) en el suero, para lo cual en la actualidad se dispone de varias pruebas, no solo para el diagnóstico serológico, sino también para la vigilancia de la infección por el VHC.

Entre los procedimientos que detectan los anticuerpos contra el VHC están el enzimoinmunoanálisis (EIA), que de acuerdo a Kao y colaboradores presenta una sensibilidad del 100% y especificidad de 98,1%, con un valor predictivo negativo de 100%; el test Ortho VHC con una sensibilidad de un 98,3% y especificidad de 98,2% (45).

Otro método para detectar anticuerpos anti-VHC es el análisis de inmunotransferencia de proteínas recombinadas (2). Estas pruebas no distinguen entre las fases aguda, crónica o de resolución de la infección.

El enzimoinmunoanálisis es adecuado para el tamizaje de poblaciones en riesgo y se recomienda en el estadio inicial en personas con hepatopatías crónicas. Una prueba negativa de EIA basta para excluir el diagnóstico de infección crónica por el VHC en pacientes inmunocompetentes. La sensibilidad y especificidad elevadas del enzimo-inmunoanálisis de tercera generación elimina la prueba de inmunotransferencia para confirmar el diagnóstico en los individuos con enfermedad hepática sintomática. La inmunotransferencia es útil como prueba complementaria para las personas sometidas a tamizaje fuera del medio clínico y para las que son positivas al EIA y negativas a los análisis del ARN del VHC (2).

La confirmación de los resultados positivos con estos procedimientos, debe efectuarse con la determinación del ARN-VHC. Se han ideado técnicas de amplificación del ARN viral que emplean la reacción en cadena de la polimerasa o la amplificación mediada por transcripción (AMT), como pruebas cualitativas o cuantitativas para la determinación del ARN del VHC. Para medir las concentraciones del ARN-VHC, pueden emplearse tanto las técnicas de amplificación del objetivo, como el de la amplificación de la señal. Un solo análisis cualitativo para el ARN del VHC, confirma la replicación activa del virus, pero un solo análisis negativo no excluye la viremia y puede reflejar una disminución transitoria de la viremia por debajo de umbral de detección del procedimiento. La medición cuantitativa de la concentración del VHC brinda información sobre la posibilidad de respuesta en los pacientes que reciben tratamiento antiviral.

McGovern y cols. reconocen la dificultad que se presenta para efectuar el diagnóstico diferencial entre una hepatitis aguda y una crónica por el VHC, ya que los testigos serológicos no discriminan entre infección aguda y crónica. Para lograr esta diferenciación, ellos recomiendan el empleo de dos parámetros; la fluctuación de la carga viral (>1 log) y los bajos niveles de la viremia (ARN-VHC < 100.000 UI/mL) índice SS presente en las infecciones agudas, cosa que no sucede en la hepatitis tipo C de evolución crónica. Para llegar a esa afirmación, los investigadores elaboraron un estudio integrado por 37 pacientes que fueron diagnosticados como hepatitis aguda ocasionada por el VHC, a los cuales se les siguió mediante un control serológico seriado por 10 semanas (46).

Pruebas de funcionalismo hepático

Las pruebas rutinarias de función hepática son de gran valor en el estudio de la infección por el VHC, pero no son específicas. Entre otras se incluyen:

Enzimas del suero. Los niveles elevados en el suero de las amino-transferasas: aspartato-aminotrasferasa y alanino-aminotrasferasa son característicos en el curso de una hepatitis viral.

Las concentraciones de las enzimas pueden ser leves (< 200 UI/L), moderadas (200-400 UI/L), elevadas (3.000-5.000 UI/L).

Otras enzimas como la deshidrogenasa láctica, aldolasa sérica, deshidrogenasa isocítrica, fosfatasa alcalina, 5 nucleotidasa, gamma glutamiltranspeptidasa, están ligeramente elevadas (47).

Bilirrubina. La bilirrubina total está aumentada. Ambas fracciones, la directa y la indirecta están elevadas y el aumento considerable de la primera sugiere intensa colestasis.

Tiempo de protrombina. La prolongación del tiempo de protrombina es un signo asociado con el mal pronóstico.

Proteínas. Las proteínas del suero suelen estar normales, pero una elevación de la gammaglobulina, especialmente la fracción IgM, puede presentarse (44).

Fosfolípidos. Están disminuidos en la forma grave.

Colesterol. La forma esterificada se encuentra disminuida.

Complemento. Se encuentra disminuido.

Co-infecciones: Un aspecto interesante a considerar en las infecciones por el VHC son las asociaciones con otros virus, especialmente con el VIH y el VHB. Estas co-infecciones pueden suceder con cierta frecuencia ya que estos agentes utilizan una vía de transmisión similar.

A continuación se expone el análisis de ciertos investigadores:

Co-infección VHC/VIH

El VHC y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tienen una ruta de transmisión similar, de allí que la co-infección con estos virus sea común en individuos de alto riesgo como es el caso de aquellos que utilizan drogas inyectadas, receptores de productos de la sangre y los de alto riesgo por contactos sexuales. También esta co-infección es común en neonatos nacidos de madres con esta doble infección VHC y VIH.

Con motivo de esta infección dual se cita el trabajo de Resouli y cols. que en un estudio practicado en 460 pacientes del sur de Irán con sospecha de presentar una infección aguda o crónica por el VHC. A estas personas se les practicaron exámenes de sangre para la detección de anticuerpos del VHC y VIH en suero por el método de ELISA, para tal fin. La confirmación de los casos positivos al ELISA, se efectuó por la RCP-TR. De los 460 pacientes seleccionados para este estudio 336 (73%) eran hombres y 124 (27%) mujeres y la edad promedio fue de 31,8 años. Del total, 177 (38,5%) fueron anti-VHC negativo y 283 (61,5%) anti-VHC positivo; de estos últimos 146 pacientes (51,6%) mostraron positividad al RCP-RT y 137 (48,4%) fueron negativos a dicha prueba confirmatoria. Ocho pacientes con RCP-TR VHC +, resultaron positivos al VIH. La investigación reveló que alrededor del 2% de los sujetos estudiados por infección por el VHC presentaban infección por el VIH (48).

Marques y cols. realizaron un trabajo donde destacan fundamentalmente la co-infección entre

el VHC y el VIH. Identifican como principal factor de riesgo el uso de drogas intravenosas. Los pacientes presentaron altos niveles (> 800.000 UI/mL) de VHC-ARN. El aumento de las aminotransferasas promedio fue discreto, 102,1 UI/L. El genotipo del VHC más identificado fue el 1 (50,9% en una muestra de 118 pacientes), seguido del 4 (15,3%, n = 118).

Desde el punto de vista histológico, se observó una fibrosis bastante avanzada⁽⁴⁹⁾.

Co-infección VHB/VHC

Según Crockett y Keeffe, el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC), son las causas más comunes de la enfermedad crónica del hígado en el mundo y pueden inducir a la cirrosis y al carcinoma hepatocelular⁽⁵⁰⁾. La co-infección con ambos virus (VHB y VHC) es frecuente que ocurra, puesto que ambos agentes participan de una misma ruta de transmisión.

Aproximadamente 400 millones de personas están registradas por estar infectadas con el VHB⁽⁵¹⁾. Los Centros de Control y Prevención de Enfermedades estiman que aproximadamente 170 millones de sujetos están infectados con el VHC. Hay una co-infección que sucede con cierta frecuencia de hepatitis B, antígeno de superficie (HBsAg) negativo, infección oculta (VHB silente) y VHC asociada con enfermedad hepática crónica⁽⁵²⁾.

Los pacientes co-infectados representan un grupo diverso con replicación viral variable y perfiles inmunológicos que pueden inducir una mayor agresividad en la evolución de una enfermedad hepática⁽⁵³⁾.

La prevalencia de co-infección es aproximadamente de 10 a 20% de los pacientes con infección crónica por el VHB y de 2 a 10% de pacientes anti-VHC positivos, señalados por tener marcadores de infección por VHB. La co-infección VHB y VHC se presenta más frecuentemente en individuos usuarios de drogas inyectadas⁽⁵⁴⁾, pacientes en tratamiento con hemodiálisis⁽⁵⁵⁾, recipientes de órganos transplantados⁽⁵⁶⁾, sujetos VIH positivos⁽⁵⁷⁾ y enfermos de talasemia⁽⁵⁸⁾.

En trabajo efectuado por Saravanan y cols. en la India, analizaron 251 muestras de suero de individuos con enfermedad hepática crónica. Ellos lograron determinar que 15 de esos sujetos, aproximadamente el 6%, tenían infección dual (VHB/VHC). En 12 (80%) el HbsAg fue detectado por enzimoinmunoanálisis. El VHB-ADN solo fue identificado por RCP en 3 pacientes (20%), el anti-VHC únicamente en 13 (87%) y ambos anti-HBc (inmunoensayo enzimático) y VHC-ARN (RCP) en 15% para un total de 100%⁽⁵⁹⁾.

La denominada infección oculta (silente) fue evidente en tres pacientes en quienes el marcador convencional HbsAg no fue detectado, pero si lo fue el anti-HBc (IgG) y el VHB-ADN, demostrados por inmunoensayo enzimático y RCP respectivamente. En esos pacientes el VHC-ARN fue significativamente más alto que el VHB-ADN⁽⁵⁹⁾.

Se ha especulado en el sentido de que la infección por el VHC tiene un efecto supresor en la replicación del VHB evidenciado por la pérdida de marcadores de replicación tales como el

VHB-ADN (60, 61). Esta acción inhibidora del VHC sobre el VHB necesita más estudios para una debida confirmación.

Existe la posibilidad de que ambos virus pudieran inhibirse, uno al otro simultáneamente. Cada uno de ello puede jugar un papel dominante ya que tienen la capacidad para inducir a la seroconversión uno al otro. La cronología de la infección juega un rol en determinar cual es el virus dominante, aun cuando los dos virus pudieran alternar en su efecto dominante (60, 61).

Diferentes escenarios han sido considerados con la infección dual con VHB y VHC, incluyendo la hepatitis viral aguda, la infección oculta del VHB y la hepatitis crónica por el VHC y la superinfección de cualquiera de estos dos virus en pacientes con hepatitis crónica pre-existente debida a otros virus. En muchos pacientes co-infectados por VHB y VHC no se logra determinar una clara cronología de la infección. Aunque se ha señalado que la infección dual ocasiona una mutua supresión de ambos virus, algunos estudios han sugerido que la infección dual VHB y VHC está asociada con una severa presentación clínica (62). De acuerdo a Zarski y cols. la co-infección del VHB y VHC aumenta la severidad de la hepatitis; esto ha sido sustentado por evidencias histológicas de estudios donde se hacen comparaciones de las características histológicas de pacientes con hepatitis crónica por VHB y VHC y los que presentan hepatitis crónica solo por el VHC (63).

Complicaciones:

Entre las complicaciones más importantes de las infecciones por el VHC se incluyen:

- Las manifestaciones semejantes a la enfermedad del suero como fiebre, artralgias, exantema urticariano, etc.
- Anemia aplástica
- Pancreatitis
- Las complicaciones más importantes de la infección por el VHC son la cirrosis y el carcinoma hepatocelular
- Cirrosis, es el estado terminal de una hepatopatía crónica. Se define como la destrucción de la arquitectura hepática, la cual es reemplazada por tabiques fibrosos que rodean a nódulos regenerativos de hepatocitos. Se produce una necrosis hepatocelular persistente.
- Carcinoma hepatocelular. Se piensa que el VHC es carcinógeno para las células hepáticas infectadas, de manera permanente.
- La hepatitis fulminante es una complicación grave, pero rara en las infecciones por el VHC (44).

Otras complicaciones en las infecciones por el VHC se refieren a:

- Las concernientes a las esferas pulmonar y cardiovascular. El síndrome hepato-pulmonar ocasiona disnea debido a las derivaciones arteriovenosas intrapulmonares y alteraciones en el sistema perfusión-ventilación. La hipertensión porto-pulmonar ocurre en pacientes con

hipertensión portal⁽⁶⁴⁾.

- Hidrotórax: puede desarrollarse en pacientes con cirrosis y ascitis⁽⁶⁴⁾.
- La necrosis masiva del hígado pudiera asociarse a insuficiencia respiratoria, con el necesario soporte ventilatorio.
- La infección bacteriana es común en pacientes cirróticos por compromiso del sistema de defensa del huésped⁽⁶⁴⁾.
- El carcinoma hepatocelular puede ocasionar metástasis hematógenas en el pulmón, en los nódulos linfáticos intra-torácicos, extensión directa al corazón y embolismo pulmonar.
- La terapia con interferón en el tratamiento de la hepatitis crónica por el VHC, pudiera producir alteraciones en la inmunidad celular y ocasionar una sarcoidosis⁽⁶⁴⁾.

Tosti y cols. señalan que las infecciones por el VHC son la principal causa de cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular, pero también es posible su asociación con otras enfermedades malignas como el cáncer mamario, de tiroides, linfoma no Hodgkin, etc. Ellos atribuyen la asociación a una respuesta inmune desencadenada por el virus⁽⁶⁵⁾.

TRATAMIENTO

No existe tratamiento para la hepatitis viral aguda por este agente infeccioso. En la hepatitis crónica por el VHC debe considerarse el tratamiento si:

- Existe elevación persistente de las aminotransferasas séricas.
- Si se está frente a una carga viral positiva del VHC
- Si la biopsia hepática demuestra inflamación activa o fibrosis⁽⁶⁶⁾

El tratamiento más efectivo combina dos medicamentos: interferones y ribavirina. Interferón pegilado (de liberación lenta) alfa-2b a dosis de 1,5mg/Kg por vía subcutánea (s/c) una vez a la semana durante 48 semanas. Interferón pegilado alfa-2a, en dosis de 180 mg/Kg vía s/c en dosis semanal durante 48 semanas. Interferón alfa 2b, dosis para adultos de 3 millones de unidades por vía s/c 2 veces por semana durante 48 semanas. Ribavirina, dosis para adultos con peso < 75 Kg de 1.000 mg; adultos con peso corporal \geq 75 Kg, 1.200 mg, ambos por la vía oral una dosis diaria por 48 semanas. Niños con peso corporal entre 25 y 36 Kg, 400 mg/día, peso entre 36 y 49 Kg, 600 mg/día, entre 49 y 61 Kg 800 mg/día⁽⁶⁶⁾.

La investigación del genotipo influye en las decisiones terapéuticas, siendo el genotipo 1 el más resistente a los antivirales. En las infecciones por los genotipos 2 y 3, la duración del tratamiento suele ser más corto, de 24 semanas⁽⁶⁶⁾.

La ribavirina es análogo a la guanosina. Actúa alterando el “pool” de nucleótidos celulares e inhibe la síntesis del ARN. Es un antiviral de amplio espectro. Es activo frente a virus ADN y sobre todo ARN (hepatitis C). Tiene una biodisponibilidad de 50% aproximadamente, pico sérico 1,5 mg/L con 600 mg por la vía oral y 3,2 mg/L con 2,4 g por vía oral y la vida media es de 9,5 h. La eliminación de la ribavirina es a través del metabolismo hepático y excreción renal (30 a 50%). La ribavirina debe ser usada con mucha cautela en pacientes con aclaración de creatinina < 50 mL/min.

Pisula y cols. recomiendan el uso del interferón alfa 2 b pegilado asociado a ribavirina, en aquellos pacientes con hepatitis crónica tipo C y que fueron tratados con interferón alfa y ribavirina, sin resultados positivos (67).

PROFILAXIA

Son aplicables medidas generales de control para la infección por el VHC que incluyen:

Esterilización adecuada de jeringas y agujas utilizadas en la obtención de sangre. Emplear equipos desechables siempre que sea posible.

- En los bancos de sangre se deben buscar sistemáticamente anticuerpos contra el VHC en todos los donantes y deben desecharse todas las unidades de sangre donadas en las que se detecten niveles elevados de enzimas hepáticas. Es necesario realizar actividades tales como inactivar el virus en los productos derivados del plasma (2).
- Brindar orientación sobre la reducción de los riesgos a las personas no infectadas, pero con alto riesgo (por ejemplo trabajadores de la salud).
- Mantener bajo vigilancia todos los casos de hepatitis post-transfusional; llevar un registro de todas las personas que hayan donado sangre para cada paciente.
- La inmunoglobulina con fines profilácticos no es eficaz.
- Velar por la inactivación adecuada del virus en todos los productos biológicos que se distribuyen en el comercio internacional (2).

REFERENCIAS

1. Sabaki A. Hepatitis C virus entry: the early steps in the viral replicative cycle. Virol J 2009;4:117-125.
2. Organización Panamericana de la Salud OMS. Hepatitis vírica C. El Control de las Enfermedades Transmisibles. David L Heymann Editor. Décimoctava edición 2005. pág: 343-346. Washington.
3. Seeff L. Natural history of chronic hepatitis C. Hepatol 2002;36:S35-S46.
4. Levrero M. Viral hepatitis and liver cancer: the case of hepatitis C. Oncogene

2006;25:3834-3847.

5. Moradipour D, Penin F, Reel C. Replication of hepatitis C virus. *Nat Rev Microbiol* 2007;5:453-463.
6. Tang H, Grisé H. Cellular and molecular biology of HCV infection and hepatitis. *Clin Sci (Lond)* 2009;117:49-65.
7. Simmonds P, Bukh J, Combat C, et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C. *Virus genotypes*. *Hepatology* 2005;42:962-973.
8. Delic D, Nesic Z, Prostran M, et al. Assessment of Chronic Hepatitis C Virus RNA and Genotypes from 110 Patients with Chronic Hepatitis C Infection in the Serbia. *International Journal fo Infectious Diseases*. 2006. Lisbon. Portugal.
9. Marques N, Serra J, Saraira de Cunha J, Melico-Silvestre A. HCV Genotype 4: epidemiological and Clinical Report of 54 Patients. *12th ICID Abstracts*. 2006:59012. Pág. S 269. Lisbon. Portugal.
10. Baseras M, Fernandez M, Sota M, et al. Changes in the Prevalence of Hepatitis C Virus Genotypes in Northen Spain During a Six-Year Period. *International Congress of Infectious Diseases*. 2006. Abstracts. Lisbon. Portugal.
11. Icardi G, Sticchi C, Riccio C. Different Seroprevalence and Molecular Epidemiology Patterns of Hepatitis C Virus Infection in Italy. *12th ICID*. 2006. Abstracts: S275. Lisbon. Portugal.
12. Vigani A, Macedo de Oliveira A, Pavan M, et al. Comparative Study Between Hepatitis C Virus Genotypes 1 and 3 in Patients with Chronic Hepatitis. *12th ICID* 2006. Abstracts: S 279. Lisbon. Portugal.
13. Liu Z, Robida J, Chinnaswamy S, et al. Mutations in the hepatitis C virus polymerase that increase RNA binding confer resistance to cyclosporine A. *Hepatol*. 2009;50:25-33.
14. Newmann A, Lana N, Dahori H, et al. Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon.alpha therapy. *Science*. 1998;282:103-107.
15. Morikawa K, Zhao Z, Date T, et al. The roles of CD 81 and glicosaminoglycans in the adsorption and uptake of infections HCV particles. *J Med Virol*. 2007;79:714-723.
16. Molina S, Castet V, Fournier-Wirth C, et al. The low density lipoprotein receptor plays a role in the infection of primary human hepatocytes by hepatitis C virus. *J Hepatol*. 2007;46:411-419.
17. Cormier E, Durso R, Tsamis F, et al. L SIGN (CD 209 L) and DC - SIGN (CD 209) mediate transinfection of liver cell hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101:14067-14072.
18. Akazawa D, Date T, Morikawa K, et al. CD 81 expression is important for the permissiveness of Huh 7 cell clones for heterogeneous hepatitis C virus infections. *J Virol*. 2007; 81:5036-5045.
19. Grove J, Huby T, Stamakky Z, et al. Scavenger receptors BI BII expression levels modulate

- hepatitis C virus infectivity. *J Virol.* 2007;81:3162-3169.
20. Moe C, Grove J, Harris H, et al. Effect of cell polarization on hepatitis C virus entry. *J Virol.* 2008;82:461-470.
21. Blanchard E, Becouzard S, Gonestain L, et al. Hepatitis C virus entry depends on clathrin-mediated endocytosis. *J Virol.* 2006;80:6964-6972.
22. Lavillette D, Bertoseh B, Noarrisson D, et al. Hepatitis C virus glycoproteins mediate low pH dependent membrane fusion with liposomes. *J Biol Chem.* 2006;281:3909-3017.
23. Bernfield M, Gotte M, Park P, et al. Functions of all surface heparan sulfate proteoglycans. *Annu Rev Biochem.* 1999;68:729-777.
24. Barth H, Schnober E, Zhang F, et al. Viral and cellular determinants of the hepatitis C virus envelope-heparan sulfate interaction. *J Virol.* 2006;80:10579-10590.
25. Lozach P, Lorat-Jacob H, de Lacroix A, et al. DC-SIGN and L-SIGN are high affinity binding receptors for hepatitis C virus glycoprotein E2. *J Biol Chem.* 2003;278:20358-20360.
26. Pileri P, Vematsu Y, Campagnoli S, et al. Binding of hepatitis C virus to CD8. *Science.* 1998;282:938-941.
27. Hemler M. Tetraspamin function and associated microdomains. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2005;6:801-811.
28. Cocqueril L, Kuo C, Dubusson J, Levy S. CD 81- dependent binding of hepatitis C virus E1 E2 heterodimers. *J Virol.* 2003;77:10677-10683.
29. Bertaux C, Dragic T. Different domains of CD 81 mediate distinct stages of hepatitis C virus pseudoparticle entry. *J Virol.* 2006;80:4940-4948.
30. Flint M, Maidens C, Loomis-Price L, et al. Characterizations of hepatitis C virus E glycoprotein interaction with a putative cellular receptor CD 81. *J Virol.* 1999;73:6235-6244.
31. Cornier E, Tsamis F, Kajumo F, et al. CD 81 is an entry coreceptor for hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101:7270-7274.
32. Rigotti A, Acton S, Kriegar M. The class B scavenger receptors SR-B1 and CD 36 are receptors for anionil phospholipids. *J Biol Chem.* 1995;270:16221-16224.
33. Heo T, Lee S, Barteach B, et al. Hepatitis C virus E2 links soluble human CD 81 and SR -B 1 protein. *Virus Res.* 2006;121:58-64.
34. Evans M, von Hann T, Tacherne D, et al. Claudin -1 is a hepatitis C virus co-receptor required for a later step in entry. *Nature.* 2007;446:801-805.
35. Ploss A, Evans M, Gaysinskaya V, et al. Human occludin is a hepatitis C virus entry factor required for infection of mouse cells. *Nature.* 2009;47:882-886.
36. Reynolds G, Harris H, Jennings A, et al. Hepatitis C virus receptor expression in normal and

disease liver tissue. *Hepatol.* 2008;47:418-427.

37. Lehermann B. Hepatitis C virus versus innate and adaptive immune responses: a tale of co-evolution and coexistence. *J Clin Invest.* 2009; 119:1745-1754.

38. Rubin E, Farber J. El hígado y las vías biliares. La patología de las hepatitis aguda y crónica. En: Patología Rubin/Farber. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires.1998. Pág. 675-679.

39. Rubin E, Farber J. Cirrosis. En: Patología Rubin/Farber. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires.1998. Pág. 691-693.

40. Organización Panamericana de la Salud. Hepatitis vírica C. En: El control de las enfermedades transmisibles. David L. Heymann Editor. Decimonovena edición, 2011. Pág: 397-400. Washington.

41. Seef L. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatol* 2006; 36:535-546.

42. Levrero M. Viral hepatitis and liver cancer: The case of hepatitis C. *Oncogene* 2006; 215:3834-3847.

43. Rubin E, Farber J. Neoplasias Malignas. Carcinoma hepatocelular. En: Patología Rubin/Farber. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires.1998. Págs. 719-721.

44. Isada C, Kasten B, Goldman M, et al. Hepatitis C Virus. In: Infectious Diseases. Layi-Comp. Chicago.1999. Pág. 103-105.

45. Kao H, Ran F, Guan W, et al. Evaluation of the permanence of the E1 Agen HCV test for detection of hepatitis C virus infection. *J Viral Methods.* 2009; (E pub ahead of print).

46. McGovern B, Birch B, Bowen M, et al. Improving the diagnosis of Acute Hepatitis C Virus Infection with Expanded Viral Load Criteria. *Clin Infect Dis.* 2009; 49:1051-1060.

47. Reyes H, Navarro P, *Hepatitis viral.* En: *Enfermedades Infecciosas Virales.* Editorial Disinlimed.1998. Pag: 327-365.Caracas.

48. Resouli M, Ziagen M, Abbasian A, et al. HCV/HIV Co-Infection in Iranian patients. 12th ICID 2006. Abstracts. 5900. Pag. 3268. Lisbon. Portugal.

49. Marques N, Serra J, Saraira de Cunha J, Melico-Silvestre A. Epidemiological, Clinical and Histological Aspects in Mono-infected and Co-infected (HIV) Patients. 12th ICID 2006. Abstracts: 59011. Pag. S269. Lisbon. Portugal.

50. Crockett S, Keeffe E. *Natural history and treatment of hepatitis B virus and hepatitis C virus co-infection.* *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2005;4:13-18.

51. Lee W. Hepatitis virus infection. *N Engl J Med.* 1997;227:1733-1745.

52. Centers for Diseases Control and Prevention. Recommendation for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *MMWR* 1998;47:1-39.

53. Dovi K, Singh N, Mara J, et al. Seroprevalence of Hepatitis B vírus and Hepatitis C vírus

among Hepatic Disorders and Injecting Drugs Users in Manipur. A Preliminary Report. Indian J Med Microbiol. 2004;22:136-137.

54. Pallas J, Farinas-Alvarez C, Prieto D, Delgado-Rodriguez M. Co-infections by HIV, hepatitis B and hepatitis C in imprisoned injecting drug users. Eur Epidemiol. 1999;15:699-704.

55. Reddy G, Dakshinamurthy K, Necladresad P, et al. Prevalence of HBV and HCV dual infection in patients on hemodialysis. Indian J Med Microbiol. 2005;23:41-43.

56. Aroldi A, Lampertico P, Montagnino G, et al. Natural history of hepatitis B and C in renal allograft recipients. Transplantation 2005; 79: 1132-1136

57. Kabinowska-Nowak A, Bociaga-Lasik M, Garlicki A, Skaware P. Prevalence of hepatotropic viruses HBV and HCV in HIV infected patients from Southern region of Poland. Acta Virol. 2000; 44: 23-28

58. Irshad M, Peter S. Spectrum of viral hepatitis in thalassemic children receiving multiple blood transfusions. Indian J Gastroenterol. 2002;21:183-184.

59. Saravanam S, Vijayakumar V, Nandakumar S, et al. Hepatitis B vírus and hepatitis C vírus dual infection, among patients with chronic liver disease. J Microbiol Immunol Infect. 2009;4:122-128.

60. Liaw Y. Concurrent hepatitis B and C virus: is hepatitis C virus stronger? J Gastroenterol Hepatol. 2001;16:597-598.

61. Jardi R, Rodríguez F, Buti M, et al. Role hepatitis B, C and D viruses in dual and triple infection influence of viral genotypes and hepatitis B precore and viral core promoter mutations in viral replicative interference. Hepatol. 2001;34:404-410.

62. Crespo J, Lozano J, de la Cruz F, et al. Prevalence and significance of hepatitis C viremia in chronic active hepatitis B. Am J Gastroenterol. 2004;8:1147-1151.

63. Zarski J, Bohn B, Basic A, et al. Characteristics of patients with dual infection by hepatitis B and C viruses. Hepatol. 1998;28:27-33.

64. Kim YK, Kim Y, Shimm S. Thoracic complications of liver cirrhosis; radiologic findings. Radiograph. 2009;29:825-837.

65. Tosti M, Mariano A, Blanco E, et al. Extra-hepatic Cancer Incidence Among Patients with Hepatitis C Virus Infections. A cohort Study. Int J Infect Dis. 2006. Abstracts. 5901. Pág:3268. Lisbon. Portugal.

66. Organización Panamericana de la Salud. OPS. Tratamiento de las Enfermedades Virales. En: Tratamiento de las Enfermedades Infecciosas. 3^a Ed. 2008. Pág. 200-217. Washington.

67. Pisula A, Janczewska-Kazek E, Smalyk A, et al. Re- therapy with Pegylated interferon and Ribavirin in Patients with Chronic Hepatitis Previously Treated with Interferon Alfa and Ribavirin. 12th ICID. 2006. Abstracts. Vol 10. S 272. Lisbon. Portugal.

Vitae Academia Biomédica Digital | Facultad de Medicina-Universidad Central de Venezuela
Abril-Junio 2017 N° 70 DOI:10.70024 / ISSN 1317-987X