

8.2 VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC)

Hepatitis C

Desde el punto de vista clínico, la hepatitis C se asemeja a la B, pero suele ser mucho más leve. Sin embargo, cerca del 50% de los pacientes presenta infección HCV crónica y el 20% de éstos podría experimentar hepatopatía crónica que lleva a la muerte por cirrosis o carcinoma primario del hígado.

El virus de la hepatitis C es un virus ribonucleico (RNA), descubierto en 1989 que ha cobrado gran importancia ya que se calcula que existen alrededor de 170 millones de infectados en el mundo y se ha convertido en la principal causa de cirrosis y trasplante hepático en los países desarrollados. Hasta ahora su historia natural y porcentaje exacto de complicaciones mayores como son la cirrosis y el hepatocarcinoma son difíciles de determinar, ya que la mayoría de estudios se realizaron en forma retrospectiva y en pacientes que adquirieron la enfermedad por transfusiones, situación que ha cambiado gracias a las pruebas de laboratorio que se realizan en los bancos de sangre para prevenir la infección. Sin embargo, hoy en día se acepta que 80% de los infectados se cronican y aproximadamente en un periodo que va entre 20 y 30 años, 20% de los pacientes con infección crónica desarrollarán cirrosis y de éstos 30% presentan falla hepática en la siguiente década, y tienen una incidencia de hepatocarcinoma de 1 a 2% por año.

La forma de adquirir la infección es por contacto con sangre contaminada con el virus, actualmente la infección por transfusiones es baja y emergen otros modos de transmisión como son el uso de drogas intravenosas, los accidentes de trabajo entre los profesionales de la salud, la hemodiálisis, los tatuajes, procedimientos odontológicos y endoscópicos etc; todos relacionados con la exposición parenteral con sangre a través de utensilios que podrían contener partículas virales infecciosas. La controversia está en si existe o no la transmisión sexual, hay grupos que han hecho seguimiento a pacientes infectados, encontrando en sus parejas porcentajes de seroconversión de 2% en las parejas de pacientes con infección crónica y hasta de 14% para las compañeras sexuales de pacientes con infección aguda cuando las cargas virales son muy altas. De otro lado la transmisión entre homosexuales también parece ser posible especialmente cuando se asocia con lesiones de linfogranuloma venéreo. Los detractores de estos trabajos argumentan que la transmisión entre estos pacientes puede darse más bien por compartir utensilios cortopunzantes como cuchillas de afeitar entre otros. Aunque ya se ha logrado aislar el virus en los fluidos corporales.

Una de las razones para que existan aún vacíos sobre el comportamiento del virus de la hepatitis C es que la mayoría de los pacientes que adquieren la infección cursan asintomáticos o con síntomas muy inespecíficos como fatiga, debilidad y febrículas, que pueden ser confundidas con otras enfermedades virales y al mejorar espontáneamente pasan desapercibidos, permaneciendo sin diagnóstico hasta que debutan muchos años después con cirrosis o hepatocarcinoma. Además, el diagnóstico al inicio de la enfermedad es muy difícil de confirmar ya que los anticuerpos inicialmente pueden ser negativos, pues estos solo empiezan a aparecer a partir de la semana ocho. En los periodos iniciales el RNA viral puede detectarse ya que aparece tan temprano como dos semanas luego de la infección incluso antes de la elevación de las aminotransferasas que ocurre entre la semana seis y la doce. La prueba de oro para el diagnóstico de hepatitis C aguda es la demostración de la seroconversión de un paciente que previamente presentaba unos anticuerpos negativos para el virus de la hepatitis C, asociado a una carga viral positiva y con aminotransferasas elevadas, sin embargo esta situación es excepcional sobre todo en nuestro medio, pues cuando nos enfrentamos a un paciente con una hepatitis aguda rara vez conocemos su estado serológico previo y al encontrar unos anticuerpos positivos asociados a una carga viral elevada y alteración en las aminotransferasas no podemos diferenciar si se trata de una hepatitis C aguda o una reactivación de un paciente con hepatitis C crónica.

Presentación clínica

Existen varias formas de presentación en los pacientes que adquieren la infección con el virus de la hepatitis C. Como ya se mencionó, la mayoría son asintomáticos o con síntomas inespecíficos como fatiga (60%), dispepsia (38%), dolor abdominal (17%). Sólo 20% desarrollan un cuadro clínico de hepatitis aguda con ictericia, dolor en hipocondrio derecho, mialgias, vómito y fiebre, cuando esto ocurre usualmente se presenta entre las 2 y 12 semanas de la infección, durante este tiempo los niveles de anticuerpos pueden fluctuar, algunas series han encontrado que el virus de la hepatitis C puede explicar entre 12 y 16% de las hepatitis agudas en los Estados Unidos.

Las interacciones entre el virus de la hepatitis C y el sistema inmune del hospedero son complejas y de la forma como estas se desarrollen dependerá el curso clínico que tome la infección en cada paciente. Se han encontrado algunos factores tanto en el virus como en la respuesta inmune que pueden determinar la persistencia o no del virus y así la cronificación de la infección, dentro de estos factores están: el inóculo del virus al momento de la infección, porque algunos estudios sugieren que los pacientes expuestos a cargas virales mayores tienen más propensión a la infección crónica, como ocurre en los que se infectan por transfusiones. Lo anterior se explicaría porque altas tasas de replicación viral podrían sobrepasar la capacidad del sistema inmune para responder adecuadamente. Sin embargo, estos hallazgos son derivados de estudios retrospectivos y no han sido corroborados por otros autores.

El desarrollo de cuasiespecies durante la infección aguda, puede generar el escape de éstas frente a la respuesta inmune, evitando su eliminación, estudios que evaluaron la distancia filogenética; entre estas cuasiespecies encontraron que a mayor número de variantes virales mayor era la progresión a estados crónicos de la enfermedad. El desarrollo de las cuasiespecies también depende de la presión que el sistema inmune genere durante los estadios iniciales de la infección, la respuesta humoral desempeña un papel muy importante en este sentido, pues cuando ésta se desarrolla contra unas pocas variantes virales, se produce un mayor número y complejidad de éstas favoreciendo su persistencia.

La respuesta inmune celular tiene un papel central en el control de la infección y su eventual depuración del organismo, es así como en pacientes que tuvieron infección autolimitada se encontró una respuesta de tipo CD4 más amplia e intensa contra múltiples antígenos virales, que en los pacientes con persistencia de la infección. A su vez en primates se han encontrado resultados similares con la respuesta de tipo CD8.

Algunas variables clínicas también se han relacionado con la probabilidad de eliminación espontánea del virus, siendo la presencia de enfermedad sintomática y acompañada de ictericia la más asociada. Otras variables como el sexo femenino y la edad avanzada no han sido hallazgos tan consistentes en los estudios. Sin embargo, ninguno de estos factores nos sirve cuando nos enfrentamos al paciente individual, pues no existe ningún hallazgo clínico o paraclínico que nos permita predecir cuál va a ser el comportamiento de la infección en un determinado individuo.

El virus de la hepatitis C

El virus de la hepatitis C es un ARN virus perteneciente al género Hepacivirus de la familia Flaviviridae. Basados en la secuencia de nucleótidos y en el análisis filogenético se han caracterizado seis genotipos, de los cuales el genotipo 1 es el más frecuente en México, con una frecuencia aproximada de 75%. Este tipo de virus es el que con mayor frecuencia tiene una peor evolución y que responde menos al tratamiento.

El virus tiene una vida media de 2,7 hr en sangre y existe una alta producción diaria de partículas virales (10^{12}) en los pacientes con infección crónica; la cinética de replicación viral es superior incluso a la del VIH. En segundo lugar, la enzima que se encarga de la replicación tiene una tasa de error aproximada de 10^{-4} y por lo tanto una tasa de mutaciones (quasi-especies) que facilita mecanismos de escape.

Historia natural

El estudio de la historia natural de la infección por el virus de hepatitis C (VHC) ha presentado limitantes debido a que el momento de inicio de la infección se conoce en pocos casos (generalmente no ocurren síntomas al contagiarse), su estudio prospectivo es difícil debido a su duración prolongada y existen variaciones al estudiar diferentes poblaciones. Lo que es claro es que a diferencia de la infección por otros virus de hepatitis, la infección por el VHC persiste en la mayoría de los casos con el subsecuente desarrollo de hepatitis crónica, fibrosis hepática, cirrosis y en algunos casos cáncer de hígado. El conocimiento del curso natural de la hepatitis C crónica y de los factores que lo modifican es importante con fines de pronóstico así como para diseñar estrategias de vigilancia y tratamiento.

Los estudios realizados a principios de la década de 1990 en pacientes con hepatitis C postransfusional demostraron que la mayoría de los pacientes no eliminaban el VHC y que entre 43 y 86% de los casos desarrollan infección persistente dependiendo de la edad del paciente, género, fuente de contagio, tamaño del inóculo, coinfección por otros virus, raza, abuso de alcohol y estado de inmunocompetencia del huésped. Así por ejemplo, las mujeres jóvenes evolucionan a la forma crónica con poca frecuencia; lo contrario ocurre en quienes se exponen a un inóculo grande, por ejemplo la transfusión, que confiere un riesgo elevado.

Los informes sobre la frecuencia en el desarrollo de cirrosis muestran datos variables dependiendo de la estrategia utilizada para adquirir la información. Se ha concluido que al menos 20% de los adultos crónicamente infectados por el VHC desarrollan cirrosis en un periodo de 20 años.

Factores de riesgo

Los principales factores de riesgo para adquirir la infección por el VHC son:

- Transfusión de sangre o de sus componentes antes de 1995 (en razón de que la versión definitiva de la NOM-003-SSA2-1993, que determina la detección de anticuerpos de VHC en los bancos de sangre, se dio a conocer hasta el 18 de julio de 1994).
- Trasplante de órganos antes de 1995.
- Uso de drogas vía intravenosa o vía intranasal (se debe investigar la infección por el VHC inclusive en personas que sólo usaron drogas inyectables una sola vez y no se consideran adictos).
- Contacto con sangre de una persona infectada a través de heridas, exudados de heridas y laceración de la piel o mucosas.
- Punciones accidentales al compartir agujas, inyecciones intravenosas o jeringas contaminadas con sangre infectada por el VHC.
- Practicarse tatuajes, piercing, perforaciones, acupuntura, manicure o podología con instrumentos no esterilizados y que estén contaminados.
- Tratamiento o extracciones dentales sin las condiciones de higiene adecuadas.
- El contagio del VHC puede ocurrir en los hospitales por hemodiálisis, uso de viales multidosis, cirujano infectado por el VHC o endoscopia con toma de biopsia.
- Ser personal de salud expuesto al contacto con sangre infectada por el VHC a través de las mucosas o por punción accidental con agujas infectadas.
- Transmisión vertical (de madre a hijo durante el nacimiento).
- Contacto sexual en caso de múltiples parejas o relaciones de alto riesgo (homosexual o heterosexual) sin protección. El riesgo de transmisión sexual es mínimo por contacto con una persona infectada por el VHC en parejas monógamas estables.
- La hepatitis C no se transmite por abrazar, besar, compartir utensilios para comer ni por lactancia materna.

Al disminuir los casos de hepatitis C relacionados con trasfusión en México es de esperarse que aumenten en importancia como factores de riesgo la transmisión nosocomial y el uso de drogas vía intravenosa o vía intranasal.

Tratamiento de la hepatitis C

El tratamiento de la hepatitis C es fundamentalmente con base en antivirales e inmunomoduladores, siendo el tratamiento estándar en la actualidad con base en interferon pegilado y ribavirina, mismos que se ajustan de acuerdo con el genotipo y el peso de los pacientes. En los pacientes genotipo 1 el tratamiento se administra por 12 meses mientras que en los otros genotipos se da por 6 meses. La respuesta ideal se expresa como respuesta viral sostenida, que es aquella en que la carga viral definida por la determinación cualitativa de ácido ribonucleico (ARN) mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR) está negativa y las aminotransferasas son normales después de 6 meses de haber terminado el tratamiento.

Existe una respuesta rápida definida como un ARN negativo a las cuatro semanas de tratamiento y otra denominada respuesta temprana, que es el mismo ARN negativo o disminución de la viremia en dos logaritmos a las 12 semanas de tratamiento. En ambas circunstancias este tipo de respuesta se acompaña de un pronóstico más favorable de alcanzar una respuesta viral sostenida al final del tratamiento, alrededor del 70%. Si al cabo de 12 semanas la carga viral ha negativizado o disminuido dos logaritmos, el valor predictivo negativo es del 100%. Este tipo de respuestas ha modificado los esquemas de manejo terapéutico permitiendo una mayor optimización del recurso terapéutico, situación muy importante al considerar políticas de tratamiento.

Se espera que en 2011 se aprueben nuevos medicamentos que actúan como antivirales directos (inhibidores de polimerasas) que administrados en forma conjunta con interferon pegilado y ribavirina, permitan alcanzar tasas de respuesta viral sostenida (curación) entre 70 y 90%, incluyendo pacientes que previamente no respondieron o que recayeron después de la administración de interferón pegilado y ribavirina.