

# Hepatitis C.

## Historia natural y estado actual de su manejo

**Palabras clave:** Hepatitis C, virus de la hepatitis C, VHC, detección viral, diagnóstico, pronóstico, tratamiento.

**Key words:** Hepatitis C, hepatitis C virus, HCV, viral detection, diagnosis, prognosis, treatment

Recibido: 22/09/2003  
Aceptado: 09/10/2003

Arturo M Terrés-Speziale\*

\* Director de Asesoría Investigación y Desarrollo.

Correspondencia:  
Dr. Arturo M. Terrés Speziale  
Asesoría, Investigación y Desarrollo  
Blvd. Adolfo López Mateos 2109-502  
01710 México, D.F.  
E-mail: arturoterres@hotmail.com  
aterres@aidmx.com

### Resumen

A poco más de diez años de su descubrimiento en 1989 y de su ubicación con respecto a la hepatitis no-A no-B, en México existen relativamente pocos artículos que evalúen la historia natural del virus de la hepatitis C (VHC) en las que se incluyan: virología,<sup>1-9</sup> epidemiología,<sup>10-14</sup> factores de riesgo,<sup>15-19</sup> clínica y autoinmunidad,<sup>20-22</sup> detección de anti-VHC,<sup>23-26</sup> aminotransferasas,<sup>27,28</sup> detección del virus,<sup>29-36</sup> pronóstico,<sup>37,38</sup> tratamiento<sup>39-42</sup> y precauciones universales.<sup>43-53</sup> A pesar de que esta enfermedad es una causa mayor de hepatopatía crónica en el ámbito mundial, tenemos que reconocer que nuestro conocimiento es actualmente limitado aun cuando se trata de un problema de gran importancia médica. El virus de la hepatitis C se caracteriza por ser hepatotrópico y linfotrópico por lo que, además de ser causa de hepatitis crónica, cirrosis y hepatocarcinoma, también es una causa importante de enfermedades autoinmunes y dermatosis diversas. Existen patrones epidemiológicos distintivos en cada región, así como cofactores y manifestaciones extrahepáticas que dificultan la comprensión y el manejo de este padecimiento. Mucha de la información actualmente disponible es el resultado de estudios retrospectivos de casos publicados en revistas internacionales.

### Virología

**E**l VHC es un ARN virus que pertenece al grupo 3 de la familia *Flavivirus*. Está compuesto por una envoltura lipoproteica que rodea una cápsida

### Summary

Ten years after the discovery of the Hepatitis C Virus (HCV) on 1989 and its association with NA-NB hepatitis as a major cause of chronic liver disease, our knowledge worldwide is still limited. In Mexico few National publications are available on: Virology, epidemiology, risk factors, clinic and autoimmunity, anti-HCV, aminotransferases, viral detection and viral load, prognosis, treatment, universal precautions. Even when the disease is a global major cause of liver disease, it is important to recognize that our present knowledge of this problem is still limited. HCV is primarily hepatotropic and secondarily lymphotropic; in consequence, it is a recognized and important cause of chronic hepatitis, cirrhosis and hepatocarcinoma, associated to autoimmune diseases including several dermatoses. Globally there are distinctive epidemiological patterns on each region, diverse co-factors and clinical extra hepatic manifestations that difficult the understanding and management on HCV associated pathologies. Much of the available information comes from retrospective experience from clinical cases that have been previously published on international journals.

side icosaédrica de a 60 nm. Su genoma monocatenario de polaridad positiva está compuesto por un solo gen de lectura abierta con 9,500 nucleótidos capaces de sintetizar las lipoproteínas virales que están compuestas por más de 3,000 aminoácidos.

cidos (figura 1). Dado que tiene una envoltura lipídica, se inactiva con solventes oleosos, calentamiento, tratamiento con formol y exposición a luz ultravioleta. El VHC suele circular en concentraciones muy bajas, por lo que no se han podido visualizar partículas virales. Al parecer, el VHC se replica, lo mismo que otros flavivirus, por medio de una cadena negativa de ARN intermediario. El genoma del VHC se compone de una región no codificable adyacente a los genes que codifican las proteínas estructurales (core de la nucleocápside y envoltura viral). Los genes 5' no codificantes y del core, que se conservan en todos los genotipos, tienen un papel importante en la replicación; la síntesis de las proteínas de la envoltura es codificada por la región hipervariable, que varía entre los diferentes especímenes e incluso en el mismo virus. Esto permite que el virus evada los mecanismos inmunitarios del huésped que van dirigidos contra las proteínas de envoltura viral. El extremo 3' del genoma contiene los genes de las proteínas no estructurales (NS) 1 a 5. El grado de variabilidad no es homogéneo; dentro de todo el genoma generalmente se conservan el área 5', y las secuencias de aminoácidos de los productos codificados por los genes del núcleo, así como NS3 y NS4. Por el contrario, las glicoproteínas de la envoltura codificada por los genes E1 y E2/ NS1 y las proteínas codificadas por los genes NS2 y NS5 muestran una gran variabilidad entre los distintos virus que se han aislado. Esta distribución segmentaria de la heterogeneidad en el genoma del VHC posiblemente se deba a las diferencias existentes

entre los genes que codifican las proteínas esenciales para la replicación del virus, que toleran pocas mutaciones y los genes de la envoltura en donde la presión inmunológica del huésped puede dar lugar a una evolución rápida.

Se han identificado seis genotipos distintos aunque todos ellos parecen ser similares desde el punto de vista antigénico (1, 2, 3 / a, b, c). Existen diversos genotipos VHC, los cuales se presentan en todo el planeta de manera característica. En Sudamérica, Europa, Estados Unidos y Japón los tipos 1, 2 y 3 son los más frecuentes con predominio del subtipo 1b en la forma postransfusional mientras que 1a y 3a son más comunes en drogadictos. La forma 1b causa alteraciones mayores en las mitocondrias, afectando la fosforilación oxidativa. En México, se ha informado que el genotipo predominante es el 1b, el cual se caracteriza por desarrollar una rápida resistencia frente al IFA-interferón alfa.

## Epidemiología

No cabe duda que las enfermedades virales representan una de las mayores amenazas biológicas para el ser humano, destacando la influenza, hepatitis C y el sida como las tres más importantes. En el siglo XIX, el virus de la influenza se presentó como una pandemia de alcance mundial que provocó la muerte de más de 20 millones de seres humanos. En 1917, el mismo virus mató a más personas que la primera Guerra Mundial. En 1968, el llamado virus de Hong Kong cobró 700,000 víctimas. Hoy día, científicos de todo el mundo temen que una nueva cepa del virus

180

Proteína recombinante	<b>C</b>	<b>Cápside, Envoltura Envoltura</b>	<b>Proteínas estructurales</b>
	<b>E1</b>		
	<b>E2</b>		
	<b>NS2</b>	<b>Transmembrana</b>	
Proteína recombinante	<b>NS3</b>		
	<b>NS4A</b>	<b>RNA helicasa, serinproteasa</b>	
Proteína recombinante	<b>NS4B</b>		
	<b>NS5A</b>	<b>Cofactor</b>	
Proteína recombinante	<b>NS5B</b>		
	<b>NS5B</b>	<b>Represor - INF</b>	<b>Proteínas funcionales</b>
		<b>Polimerasa dependiente de RNA</b>	

**Figura 1.** Características del VHC (Ortho® HCV 3.0 ELISA). Tiene un genoma de 9,500 nucleótidos que codifica un polipéptido de 3,000 AA.

de la influenza alcance proporciones mundiales, la cual podría, en el peor de los casos, afectar a 40% de los seres humanos, considerando la facilidad con la que se puede diseminar hoy día, dadas las condiciones de transporte aéreo, terrestre y las concentraciones urbanas que existen en las megalópolis. Se calcula que a principios del tercer milenio, en el mundo existen 200 millones de personas infectadas por el VHC, lo que representa que cerca de 3.3% de la población mundial se encuentra en riesgo de desarrollar las complicaciones crónicas de esta enfermedad, incluyendo hepatocarcinoma, que coloca la importancia de esta enfermedad por encima del sida, del que se estima que existen alrededor de 50 millones de personas infectadas por VIH. De ahí que la prevención y control de las enfermedades virales represente actualmente una de las prioridades del ser humano. Estudios realizados en México señalan que la prevalencia de anticuerpos contra el VHC oscila entre 2.1% en personal médico y 13.6% en pacientes con hepatopatía crónica. Existe evidencia de que la prueba anti-VHC es más frecuentemente positiva que la del VIH y la de hepatitis tipo B (Hbs-Ag) (*cuadros I y II*).

Aunque la prevalencia nacional de VHC no ha sido completamente establecida en México, está bien establecido que es la principal causa de hepatitis postransfusional y que es la responsable de 20 a 50% de hepatitis aguda esporádica. Se estima que en países desarrollados de 0.5 a 1.5% de los donadores de sangre son anti-VHC positivos. La frecuencia es similar a la de donadores mexicanos en los que se ha observado seropositividad de 0.2 a 2.0% (*cuadro III*).

El Centro Nacional de Transfusión Sanguínea en la ciudad de México ha estado rastreando al virus por más de una década, observando una tendencia decreciente (*cuadro IV*).

## Factores de riesgo

Además de la transfusión sanguínea existen una serie de condiciones asociadas con la diseminación

del VHC incluyendo: Procedimientos médicos y quirúrgicos, abuso de drogas y contacto familiar.

Aunque en México se desconoce la frecuencia real por la que se transmite, se estima que la principal causa es la transfusional seguida por los mecanismos de la comunidad y de la familia, y finalmente por procedimientos médicos y quirúrgicos (*cuadro V*).

**Abuso de drogas:** las personas que han utilizado drogas intravenosas, incluyendo aquellas que lo han hecho una sola vez hace varios años y las que han aspirado cocaína, representan un número importante de pacientes con VHC adquirido fuera del medio hospitalario. Los pacientes adictos a drogas, al estar en contacto con sangre a través de jeringas y agujas contaminadas, no sólo están en riesgo de adquirir hepatitis C, sino que además tienen riesgo de infectarse por hepatitis A, B y por VIH.

**Transmisión familiar:** el mecanismo fundamental es el de la transmisión por la vía sexual, incluyendo el embarazo. LA transmisión vertical de la madre al hijo por la vía transplacentaria puede ocurrir cuando la carga viral es mayor de 10 por mL, lo cual puede suceder en 0.1 a 13.0% de las madres infec-

**Cuadro I.** Frecuencia de detección positiva de las pruebas anti-VHC, Ag-HBs y anti-VIH en 78,566 donadores altruistas en el Noroeste de México.

Prueba	%
Anti-VHC	0.47
Ag-HBs	0.16
Anti VIH	0.12

(Ayala GJ et al. Rev Gastroenterol Mex 1997).

**Cuadro II.** Marcadores virales.

Marcadores virales	Sueros	
	n	%
Anti-VHC-Ac 3a gen positivo	944	46
Anti-VIH-Ac-positivo	723	35
HbsAg Positivo	385	19
Total	2,052	100

**Cuadro III.** Anti-VHC en México, 1991.

	%
Zacatecas	0.2
CNTS	0.3
Aguascalientes	0.7
México, D.F.	1.2
Yucatán	1.3
Centro Médico «La Raza»	2.0

Sánchez GF, Terrés AM. *Anales Médicos* 1991; 3: 94.  
CNTS = Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea.

**Cuadro IV.**

VHC (+) Riesgo	Grupo 1 Bajo	Grupo 2 Alto	CNTS 2002
Prueba	%	%	Índice
ELISA %	0.937	2.003	2.1
RIBA %	0.148	0.667	4.5
PCR %	0.098	0.500	5.1
Riesgo alto determinado por exclusión.			

CNTS = Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea.

182

tadas. El riesgo promedio de transmisión materna es de aproximadamente 5%, lo que puede ocurrir al momento del parto sin que exista un tratamiento preventivo específico. No existe evidencia de transmisión por medio de la lactancia; sin embargo, es conveniente que las madres se abstengan de alimentar a los bebés, sobre todo si existen grietas en los pezones. La mayoría de los niños infectados durante el parto cursan asintomáticos durante la infancia; sin embargo, aún se requiere de mayores estudios de larga duración para establecer cuál será la evolución y el pronóstico. Todavía no existen lineamientos ni tratamientos aprobados para el manejo de estos casos. Los niños que presenten elevaciones enzimáticas de SGPT/ALT deben ser referidos a un pediatra con experiencia en el manejo de enfermedades hepáticas. Los hijos de madres infectadas con VHC no deberán ser evaluados con una prueba para detectar anticuerpos anti-VHC antes del primer año de edad.

Con base en lo expuesto, es claro que se deben establecer medidas preventivas en los servicios de salud, en la comunidad y en los hogares de los pacientes infectados con VHC. Los sujetos seropositivos a VHC, al igual que los portadores de VIH y VHB, son potencialmente infectantes, por lo que representan un problema de salud pública que debe ser reconocido y controlado.

## Clínica

El VHC es una causa importante de:

**Patología hepática:** aguda y crónica, siendo además una causa importante de cirrosis y carcinoma hepático.

**Patología extrahepática:** autoinmune, dermatológica, neuropática, renal, neoplásica y otras.

El personal de salud que maneja componentes sanguíneos se encuentra dentro de los grupos de riesgo. La infección aguda con VHC es clínicamente silenciosa en cerca de 95% de los individuos infectados, el pico de aminotransferasas generalmente es bajo (de 200 a 600 UI) y sólo 5% manifiestan ictericia. El riesgo de insuficiencia hepática fulminante con hepatitis C aguda es menos de 1%; sin embargo, 80% de los pacientes con hepatitis aguda progresan a la cronicidad, la cual suele ser asintomática o cursar sólo con fatiga; en etapas avanzadas se manifiesta como síndrome icterico, astenia, adinamia, hiporexia y

**Cuadro V.** Factores de riesgo identificados en México.

Transfusión sanguínea	70%
Drogadicción endovenosa	
Contactos sexuales	
Medio familiar	
Otros grupos no identificados	25%
Trabajadores de la salud	
Trasplante de órganos	
Punciones contaminadas	5%

más raramente con manifestaciones clínicas extrahepáticas. De los pacientes con hepatitis crónica, 20% progresan a cirrosis hepática dentro de los primeros cinco años después del diagnóstico; se ha descrito el desarrollo de carcinoma hepatocelular una vez que la cirrosis se establece; 9% presenta evidencia clínica de hipertensión portal a los 15 años. Una característica de la hepatitis C es la fluctuación de las aminotransferasas con varios picos de elevación que pueden persistir elevados o normalizarse por completo, no existe inmunidad protectora para el virus; en etapas avanzadas se presenta hipoalbuminemia e hipocolesterolemia, así como cambios en la biometría hemática relacionados con el hiperesplenoismo. Se ha observado que el intervalo medio que transcurre entre una transfusión y la hepatitis crónica sintomática, cirrosis hepática o carcinoma hepatocelular es de 10, 21 y 29 años, respectivamente. La probabilidad de resolución espontánea es prácticamente nula.

Actualmente es claro que la enfermedad cursa asintomática en la mayoría de los pacientes, evolucionando de manera lenta y silenciosa durante un lapso de 20 a 40 años. Estrictamente hablando, no existen "portadores sanos de VHC". En más de 80% de los casos, la infección evoluciona hacia una hepatitis aguda, de los cuales 2/3 progresa hacia la forma crónica, en donde 1/3 es severa, lo cual conduce a cirrosis y carcinoma hepatocelular en un lapso de ocho a 12 años. La coinfección con hepatitis B y el abuso del alcohol son factores de riesgo adicionales ya que inducen un fenómeno severo de apoptosis.

## Hepatitis crónica

La evolución crónica se asocia al consumo de alcohol. Existe evidencia clínica y experimental de que VHC asociado a etanol inducen apoptosis en el hígado. Aunque el rol preciso de la apoptosis es aún desconocido, es probable que esté relaciona-

do con la regulación de la expresión de bcl-2. El diagnóstico de hepatitis crónica se establece mediante biopsia hepática, la cual establece los grados de actividad por el puntaje de la clasificación histológica de Knodell, así como el grado de fibrosis. Los hallazgos histopatológicos encontrados en la hepatitis crónica C son: esteatosis, nódulos linfoides y colangitis crónica.

## Autoinmunidad

Es muy probable que exista una asociación entre VHC y las enfermedades autoinmunes (EAI), por lo que es común observar marcadores biológicos positivos en estos pacientes. Este evento es de importancia mayor tanto en las manifestaciones clínicas extrahepáticas como en el desarrollo de una vacuna. VHC es un virus hepatotrópico y linfotrópico, que muta frecuentemente evadiendo la respuesta humoral y celular, estimulando constantemente a los linfocitos T y B. Dentro de los padecimientos con mecanismos inmunológicos observados con mayor frecuencia destacan crioglobulinemia mixta, anemia aplásica, linfomas, neuropatías, glomerulonefritis membranosa y glomerulonefritis membranoproliferativa. Dentro de los problemas dérmicos se encuentran porfiria cutánea tarda, liquen plano y vasculitis leucocitoclástica (*figura 2*). De tal manera que es recomendable que ante una enfermedad autoinmune convenga descartar la presencia de VHC, ya que el uso de interferón en estos casos puede beneficiar al paciente.

## Detección del VHC y de la respuesta inmune

Desde el punto de vista de su detección en el laboratorio clínico, las infecciones virales se caracterizan por dos etapas:

**Fase 1. Eclipse:** detección del virus por métodos tales como cultivo, biología molecular o inmunoensayos. En VHC es de siete a 21 días.

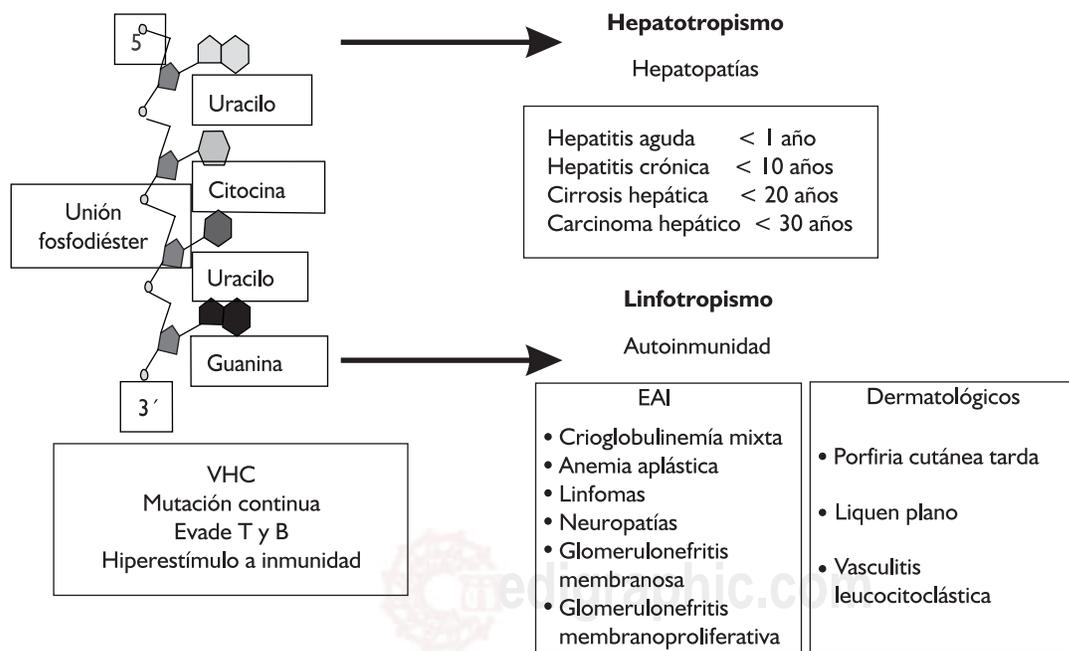
**Fase 2. Ventana:** detección de los anticuerpos contra el virus, generalmente por medio de inmunoensayos. En VHC es de 49 a 63 días, si se emplea métodos ELISA de tercera generación.

Durante el intervalo que existe entre las fases 1 y 2, el paciente es altamente infeccioso y su sangre es un potente transmisor. De ahí que resulte indispensable encontrar métodos confiables y económicos que permitan detectar la fase 1 con efectividad, eficiencia y eficacia (*cuadro VI*).

### Aminotransferasas

A pesar de que TGO-ASAT y TGP-ALT son marcadores reconocidos de inflamación hepática ante VHC, muestran un comportamiento atípico, ya que existen casos de pacientes infectados con enzimas normales o negativas, lo que plantea un dilema sobre si estos enfermos deben o no someterse a biopsia hepática y tratamiento con interferón y ribavirina. Se calcula que 25% de los pacientes con VHC tienen

transaminasas dentro de límites normales, sobre todo pacientes del sexo femenino (58 a 90%), y que menos de 15% tienen niveles francamente elevados. Sin embargo, en pacientes que se han sometido a biopsia hepática es posible encontrar alteraciones histopatológicas hasta en 80% de los casos. No obstante que los hallazgos sean moderados, existe evidencia de que la enfermedad es progresiva, aunque a paso más lento que en aquellos que tienen enzimas anormales. Los estudios virológicos de los pacientes con enzimas normales no son muy diferentes en cuanto a genotipo o carga viral. De manera que el paciente, y no el virus, es probablemente el responsable de la respuesta clínica. Hoy día, aparte de la biopsia hepática, no existe todavía una prueba de laboratorio que permita evaluar la presencia y la magnitud del daño hepático. Aparentemente, el tratamiento antiviral con interferón induce una remisión duradera sólo en un bajo porcentaje de pacientes con transaminasas normales, por lo que el costo-beneficio de las medidas terapéuticas en estos enfermos aún es cuestionado.



**Figura 2.** Historia natural de la hepatitis C

**Cuadro VI.** Etapas de la infección viral de acuerdo a su detección en el laboratorio clínico. Obsérvese que la historia natural de la hepatitis C evoluciona de manera más lenta y riesgosa que la del VIH.

Primera exposición	Eclipse ¿No infeccioso?	Viremia Infeccioso	Respuesta humoral
VIH	6 a 10 días	12 a 16 días	< 22 días
VHC	7 a 21 días	49 a 61 días	> 70 días

Aunque el VHC aún no había sido visualizado, su existencia se sospechó desde los años 70. En 1989 se estableció la prueba para determinar el anticuerpo a VHC (anti-VHC), pero las primeras pruebas carecían de sensibilidad y especificidad. Las pruebas de segunda generación (ELISA II y RIBA II) tienen excelente sensibilidad y especificidad. La diferencia básica entre las pruebas de primera y segunda generación es el número de antígenos virales utilizados. Un inmunoensayo de tercera generación está en venta en ciertos países; la prueba incluye todos los antígenos virales de la prueba de segunda generación y un nuevo antígeno de la región NS5. Se ha observado que tiene mayor sensibilidad que el inmunoensayo de segunda generación. El RIBA II incluye los dos antígenos originales C33-cy y c22-3. Los antígenos virales son inmovilizados en un medio de nitrocelulosa; la positividad se manifiesta con dos o más bandas oscuras; si sólo aparece una banda, la prueba se denomina "incierto", la intensidad de las bandas es de 1 (+) a 4 (+). La posibilidad de detectar el ARN del virus ha permitido entender mejor la patogenia de esta enfermedad viral.

La hepatitis C comprende un grupo de varias cepas virales que pertenecen a un grupo mayor, el cual se subdivide en subtipos. Los genotipos del VHC tienen importancia clínica, ya que se sabe que el subtipo 1b es más resistente al tratamiento con antivirales. El diagnóstico de VHC se debe hacer actualmente mediante la prueba de ELISA de tercera generación. Esta prueba es la que más se utiliza en la actualidad. Detecta la presencia de

anticuerpos a las cuatro semanas después de la inoculación, con sensibilidad y especificidad mayor de 95%. Con la prueba RIBA, se puede detectar el ARN del VHC en suero; en una o dos semanas después de la transfusión, se encuentra en forma transitoria en la hepatitis aguda y de manera indefinida durante la hepatitis crónica. Esta prueba permite diagnosticar con mayor certeza la transmisión vertical del VHC, pero no es del todo adecuada para evaluar la respuesta al tratamiento antiviral. Se ha informado la visualización de partículas virales en tejidos de pacientes con hepatitis No-A No-B. La presencia de partículas del antígeno viral en el citoplasma es un hallazgo muy temprano de la enfermedad, pero aún requiere verificación.

La reacción de la polimerasa en cadena PCR-ARN-VHC es una prueba en la que la amplificación de los ácidos nucleicos (*figura 3*) y, por tanto, del antígeno presente en sangre; se estima en un promedio de 39 días con intervalo de 23 a 72 días. Desafortunadamente, es poco utilizada debido a que no existe infraestructura tecnológica suficiente en México. Dado que el costo de la prueba PCR es muy elevado, para fines pretransfusionales generalmente se lleva a cabo en "minipools" de muestras. En Alemania y Austria se introdujo esta estrategia desde 1997. A principios del año 2002, ellos ya contaban con una experiencia de 3.6 millones de donadores, los cuales estudiaron empleando microplacas de 12 x 8, con las que se prueban 96 donadores simultáneamente, empleando técnicas automatizadas (Genesis, Tecan, Switzerland) para preparar (100 uL cada una), concentrar por centrifugación (48,000 G x una hora) y analizar (Amplicor, Roche Diagnostics). Sus conclusiones son satisfactorias en cuanto a la reducción del periodo de ventana desde el punto de vista de confiabilidad y reducción del costo cuando se compara con PCR individual, pero no en cuanto a la oportunidad para los casos de urgencia (*Transfusión*: 2002; 42: 862-868).

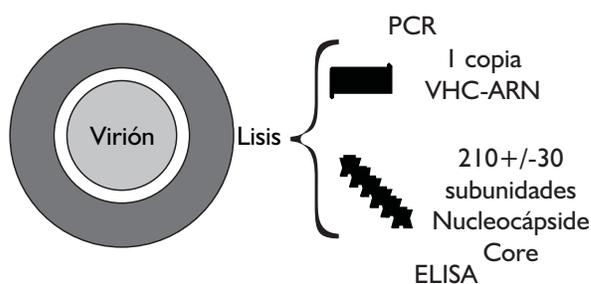


Figura 3. Carga viral.

Estudios realizados por diversos autores muestran que los marcadores de VHC tienen lapsos de 13 a 14 días para la presencia de antígenos (Ag) y ácidos nucleicos de VHC y de 70 días para la presencia de anticuerpos (Ac) VHC de 3a generación (figura 4).

La prevalencia de VHC y la gravedad del padecimiento, aunados a los avances tecnológicos para su detección económica, automatizada y confiable, justifican ampliamente el establecimiento de campañas de prevención y control en beneficio de los pacientes, de sus familias y de la sociedad. De tal manera que diversas agencias de salud en Europa y en los Estados Unidos han desarrollado normas y lineamientos para este fin, incluyendo la detección oportuna dentro del estudio integral del donador de sangre, así como en poblaciones de alto riesgo, incluyendo personal de salud expuesto y usuarios de drogas intravenosas.

Con objeto de detectar los antígenos virales sin requerir de pruebas de biología molecular, recientemente se ha desarrollado una prueba inmunoenzimática altamente sensible y específica. El reactivo Ortho-VHC-Ag ELISA es la primera prueba desarrollada en el mundo para la detección del antígeno core de la hepatitis C en muestras individuales. Esta prueba ha sido diseñada y es fabricada de acuerdo a los requisitos de la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos; actualmente ya ha sido validada para el tamizaje de los donadores de sangre, cumpliendo los requisitos que se definen como: "El esta-

Infeción	VHC ARN	VHC Ag	EIA 3a Gen	EIA 2a Gen	EIA 1a Gen
0					
	13 14		70	80	150 días
VHC-RNA-Ag	VHC-Ac	Ventana	Infecciosidad*		
Neg	Neg	Eclipse	Baja		
Pos	Neg	Viremia	Alta		
Pos	Pos	Sero-Positivo	Menor		
Neg	Pos	¿Portador?	Posible		

\* El momento más riesgoso es el previo a la seroconversión

Figura 4. Tiempo de detección de los marcadores VHC.

*blecimiento de evidencia documentada, que genere un alto nivel de seguridad, de que un proceso específico producirá repetidamente un resultado o un producto que satisfaga especificaciones predeterminadas y sus características de calidad".*

Es claro que las pruebas inmunológicas tienen una serie de ventajas de aplicabilidad sobre las pruebas de biología molecular (cuadro VII).

Ortho-VHC-Ag ya ha sido presentado a las agencias gubernamentales de Europa y los Estados Unidos para su uso en los bancos de sangre, obteniendo ya su aprobación en Francia y Hungría. El costo de la prueba VHC-Ag es más bajo que el de la PCR, con confiabilidad equiparable.

Las pruebas de detección y cuantificación de antígeno, así como la medición de la carga viral por métodos cuantitativos de PCR son dos herramientas poderosas no sólo en el diagnóstico, sino también en el pronóstico y vigilancia de la respuesta terapéutica, por lo que han sido ampliamente utilizadas para: detectar genoma, cuantificar carga viral y evaluar eficacia terapéutica

Desafortunadamente, como ya se mencionó, además de ser caras, estas pruebas tienen una serie de restricciones que impiden su uso masivo en los laboratorios clínicos convencionales. Actualmente es posible cuantificar la carga viral del virus de la hepatitis C con un método inmunométrico ELISA Ortho Trak-C Assay, el cual reúne características de confiabilidad y aplicabilidad suficientes para ser usado rutinariamente en los laboratorios clínicos, el cual resultará más conveniente que los métodos de biología molecular incluyendo B-DNA y PCR.

**Cuadro VII.** Comparación de pruebas inmunológicas frente a las de biología molecular para detección de VHC.

VHC	Inmunología Detección de antígeno	Biología molecular Amplificación genómica
Remodelar laboratorio	No	Sí
Personal especializado	No	Sí
Turnos por día	3	1
Entrenamiento	Mínimo	Complejo
Instrumentación	Básica	Compleja
Negociación	Comodato	Compra
Costo	Similar a AC-Anti-VHC	por 8 a 10
Insumos adicionales	No	Múltiples por prueba

## Evaluación inmunométrica del antígeno VHC

Ortho Trak-C Assay es una prueba inmunométrica para la cuantificación de "carga viral" del antígeno core (Ag-Core) de la nucleocápside del VHC en suero o plasma humano (EDTA, heparina) en presencia o ausencia de anticuerpos anti-VHC (ac-anti-VHC). Antes de efectuar la prueba, para liberar al VHC, se realiza un pretratamiento que desintegra los complejos inmunes circulantes que puedan existir en las muestras del paciente. Se emplean dos anticuerpos monoclonales específicos para dos regiones del VHC-Ag-Core, los cuales capturan al virus en las microplacas. Los fragmentos Fab de los anticuerpos monoclonales conjugados con peroxidasa se acoplan al Ag-Core previamente capturado, finalmente se lleva a cabo una prueba ELISA cuantitativa que correlaciona con la carga viral.

## Pronóstico

Existe evidencia clínica de que, en ciertos casos, la infección por VHC se puede resolver espontáneamente cuando la dosis del inóculo es baja, gracias a una respuesta inmunocelular T efectiva, aun en

ausencia de una seroconversión anti-VHC. Se calcula que la resolución total, tanto desde el punto bioquímico como virológico, ocurre en 10 a 50% de los casos de hepatitis aguda. Dentro de los factores probablemente involucrados destacan la ruta de infección, la magnitud del inóculo, el genotipo, la coinfección con HbsAg entre otras enfermedades virales, el abuso del alcohol, además de la presencia y la magnitud de la transaminasemia, entre otros. Es muy importante reconocer que la negatividad repetida de la carga viral y de la prueba PCR-VHC-ARN en suero no necesariamente correlaciona con la ausencia del VHC en el hígado.

## Tratamiento

Los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos patrocinaron la Conferencia Sobre Manejo de la Hepatitis C en marzo de 1997. En el documento final del panel de expertos se estableció un consenso sobre la detección, diagnóstico, prevención y tratamiento del VHC. Las conclusiones de este grupo han sido ampliamente difundidas y aceptadas, lo que ha generado cierta uniformidad de criterios. El reto actual es el de seguir desarrollando nuevas recomendaciones y que se apliquen de manera homogénea. A seis años de esta conferencia han surgido nuevas evidencias y nuevas tecnologías, por lo que al menos dos de las recomendaciones originales deben ser modificadas. Una de ellas es sobre la genotipificación y la otra es sobre el tratamiento.

El fármaco que en forma aislada tiene los mejores resultados es el interferón alfa, el cual debe considerarse en aquellos pacientes con evidencia serológica de anticuerpo contra el VHC vinculada con elevación persistente de aminotransferasas y biopsia compatible con hepatitis crónica. La dosis es de tres millones por vía subcutánea tres veces por semana por un mínimo de tres meses; 50% alcanza respuesta completa; al suspender el interferón existe recaída de 50%; sólo se ha observado respuesta sostenida en 20% de los casos.

Los factores de falta de respuesta al interferón son enfermedad de larga evolución, carga viral con niveles altos de ARN, lesión histológica grave, genotipo IB, niveles bajos de ALT. Aunque aún está en investigación la terapia combinada ribavirina e interferón alfa, resultados preliminares de dos estudios multicéntricos ya han demostrado que el uso combinado de interferón con ribavirina es mejor que el uso de interferón alfa solo. Así mismo se demostró que el tratamiento de 24 semanas es adecuado para los genotipos 2 y 3, mientras que el genotipo 1 requiere terapia por 48 semanas.

Finalmente, vale la pena mencionar que el tratamiento contra VHC con interferón alfa y ribavirina es también una opción segura y efectiva en el manejo de pacientes pediátricos y adolescentes.

## Bibliografía

1. Choo QI, Kuo G, Weiner AJ et al. Isolation of CDNA clone derived from blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 359-361.
2. Kuo G, Choo QI, Alter HJ et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus human non-A, non-B hepatitis. *Science* 1989; 244: 362-364.
3. S Mehta, H L Bonkovsky. Hepatitis C: A review and update. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44 (2): 159-182.
4. Hepatitis C Infection: A Review. *Lippincott's Primary Care Practice* [Computer File], 1999; (3): 345-353.
5. Conte SVP. Chronic viral hepatitis C. Part 1. General considerations. *Arch Gastroenterol* 2000; 37 (3): 187-194.
6. Alberti A, Chemello A et al. Natural history of hepatitis C. *J Hepatology* 1999; 31 (suppl 1): 17-24.
7. Pagliaro L, Peri V, Linea C et al. Natural history of chronic hepatitis C. Source digestive and liver disease. *Intern J Gastroenterol Hepatol* 1999; 31 (1): 28-44.
8. Palafox-Zaldivar A. Hepatitis por virus C. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1999; 56 (9): 520-531.
9. Halabe-Cherem J. Hepatitis. *Rev Fac Med UNAM* 2000; 43 (3).
10. Choo QI, Weiner AJ, Overby LR, Kuo G, Houghton M. Hepatitis C virus: The major causative agent of viral non-A, non-B hepatitis. *Br Med Bul* 1990; 46: 423-441.
11. Sánchez GF; Terrés SAM. Frecuencia de anticuerpos anti-VHC. *Anales Médicos* 1991; 3: 94.
12. Zarate MFE. Prevalencia de Ac contra el VHC en personal médico del INP. *Acta Pediatr Mex* 1995; 16 (1): 6-8.
13. Flores CMS. Seropositividad de la infección por VHC y HBV en estudiantes universitarios en el Edo de NL, Mex. *Rev Gastroenterol Mex* 1996; 61 (4): 327-331.
14. Ayala GJJ. Prevalencia de marcadores virales para hepatitis B,C y HIV en donadores de sangre voluntarios del NE de México. *Rev Gastroenterol Mex* 1997; 62 (4): 250-253.
15. Merle V, Gorla O, Gourier-Frery C, Benguigui C, Huet P. Risk factors of contamination by hepatitis C virus. Case-control study in the general population. *Gastroenterologie Clinique Et Biologique* 1999; 23 (4): 439-446.
16. Trevisan A, Bicciato F, Fanelli G, Stocco E, Paruzzolo P. Risk of hepatitis C virus infection in a population exposed to biological materials. *Am J Indust Med* 1999; 35 (5): 532-535.
17. Kumar Rachana M. Interspousal and intrafamilial transmission of hepatitis C virus: A myth or a concern? *Obstetr Gynecol* 1998; 91 (3): 426-431.
18. Resti M, Azzari C, Mannelli F, Moriondo M, Novembre E, De Martino M, Vierucci A. Mother to child transmission of hepatitis C virus: Prospective study of risk factors and timing of infection in children born to women seronegative for HIV-1. Tuscany Study Group on Hepatitis C Virus Infection. *Br Med J* 1998; 317 (7156): 437-441.
19. Pianko S, Patella S, Sievert W. Alcohol consumption induces hepatocyte apoptosis in patients with chronic hepatitis C infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15 (7): 798-806.
20. Rambusch EG, Manns MP. Extrahepatic manifestations of hepatitis C infection. *Zeitschrift Fur Gastroenterologie* 1998; 36 (7): 579-586.
21. Alvarado EC. Inmunología de la hepatitis C. *Rev Invest Clin* 1999; 51 (5): 315-322.
22. Kristiansen MG, Florholmen J. Extrahepatic manifestations in hepatitis C. Are they overlooked? *Tidsskrift For Den Norske Lægeforening: Tidsskrift For Praktisk Medicin, Ny Rakke* 2001; 121 (4): 446-449.
23. Ouzan D, Pesle B, Baldini E, Rimboung H et al. Epidemiological information obtained from anti-hepatitis C virus screening in blood donors and candidates for autologous transfusion from 1992 to 1996 in the Alpes-Maritimes Region. *Gastroenterologie Clinique et Biologique* 2000; 24 (3): 337-341.
24. Soldan K, Barbara JA, Heptonstall J. Incidence of seroconversion to positivity for hepatitis C antibody in repeat blood donors in England, 1993-5. *Br Med J* 1998; 316 (7142): 1413-1417.
25. Gordon FD. Cost-effectiveness of screening patients for hepatitis C. *Am J Med* 1999; 107 (6b): 36s-40s.
26. Brunton C, Kemp R, Raynel P, Harte D, Baker M. Cumulative incidence of hepatitis C seroconversion in a cohort of seronegative injecting drug users. *Med Assoc New Zealand* 2000; 113 (1106): 98-100.
27. Montagnese F, Castellacci R, Puoti C. Hepatitis C Virus carriers with persistently normal aminotransferase levels: Healthy people or true patients? *Dig Liver Dis: Inter J Gastroenterol Hepatol* 2001; 32 (7): 634-643.
28. Busch MP, Korelitz JJ, Kleinman SH, Lee SR et al. Declining value of alanine aminotransferase in screening blood donors to prevent posttransfusion hepatitis B and C virus infection. *J Hepatol* 1995; 23: 742-745.
29. Kleinman S, Alter H, Busch MP, Holland P, Tegmeier G, Nelles M et al. Increased detection of hepatitis C virus (HCV) infected blood donors by a multiple antigen HCV enzyme immunoassay. *Transfusion* 1992; 32: 805-813.
30. Nakatsuji Y, Matsumoto A, Tanaka E, Ogata H, Kiyosawa K. Detection of chronic hepatitis C virus infection by four diagnostic systems: 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> generation ELISA, 2<sup>nd</sup> gen recombinant immunoblot assay and Nested Pcr. *Hepatology* 1992; 16: 300-305.
31. Tanaka T, Lau Jy, Mizokami M, Orito E et al. Simple fluorescent eia for detection and quantification of hepatitis C viremia. *J Hepatol* 1995; 23 (6): 742-745.
32. Orito E, Mizokami M, Tanaka T et al. Quantification of serum hepatitis C virus core protein level in patients chronically infected with different hepatitis C virus genotypes. *Gut* 1996; 39: 876-880.

33. Negro F, Giostra E, Krawczynski K, Quadri R, Rubbia-Brandt L, Mentha G et al. Detection of intrahepatic hepatitis C virus replication by strand-specific semi-quantitative Rt-PCR: Preliminary application to the liver transplantation model. *J Hepatol* 1998; 29 (1): 1-11.
34. Robbins DJ, Pasupuleti V, Cuan J, Chiang CS. Reverse Transcriptase PCR quantitation of hepatitis C virus. *Clin Laborat Sci* 2000; 13 (1): 23-30.
35. Peterson J, Green G, Lida K, Caldwell B, Kerrison P, Bernich S et al. Detection of hepatitis C core antigen in the antibody negative "window" phase of hepatitis B infection. *Vox Sang* 2000; 78: 80-85.
36. Tanaka E, Chiharu O, Katsumi A et al. Evaluation of a new enzyme immunoassay for hepatitis C virus (HCV) core antigen with clinical sensitivity approximating that of genomic amplification of HCV RNA. *Hepatology* 2000; 32 (2) 388-393.
37. Bird SM, Goldberg DJ, Hutchinson SJ. Projecting severe sequelae of injection-related hepatitis C virus epidemic in the UK. Part 1: Critical hepatitis C and injector data. *J Epidemiol Biostat* 2001; 6 (3): 243-265.
38. Bird SM, Goldberg DJ, Hutchinson SJ. Projecting severe sequelae of injection-related hepatitis C virus epidemic in the UK. Part 2: Preliminary UK estimates of prevalent injection-related hepatitis C carriers, and derivation of progression rates to liver cirrhosis by gender and age at hepatitis C virus infection. *J Epidemiol Biostat* 2001; 6 (3): 267-277.
39. Babany G, Bourlière M, Chevalier H, Desmorat H, Gournay J, Loiseau D et al. Do general practitioners want to manage chronic hepatitis C and take part in hepatitis C health networks? A national survey. *Gastroenterologie Clinique Et Biologique* 1999; 23 (12): 1289-1295.
40. Shehab S et al. Management of hepatitis C patients by primary care physicians in the USA: Results of a national survey. *J Viral Hepatitis* 2001; 8 (5): 377-383.
41. Schwinger W, Deutsch J, Benesch M, Kerbl R, Preisegger KH, Lackner H et al. Interferon-alpha and ribavirin in treating children and young adults with chronic hepatitis C after malignancy. *Pediatrics* 2000; 106 (4): E53.
42. Hoofnagle JH. Management of hepatitis C: Current and future perspectives. *J Hepatol* 1999; 31 (suppl 1): 264-268.
43. Centers For Disease Control. Update: Universal precautions for prevention of transmission of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and other bloodborne pathogens in health-care settings. *MMWR* 1988; 37 (24): 377-387.
44. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Protection of laboratory workers from instrument biohazards and infectious disease transmitted by blood, body fluids and tissue: Approved guideline*. Villanova, PA: National Committee For Clinical Laboratory Standards, 1997;7 (9). (Nccls Document M29-P).
45. Occupational Exposure to Hazardous Chemicals in Laboratories, 29 Cfr 1910.1450.
46. Occupational Exposure To Bloodborne Pathogens, 29 Cfr 1910.1030.
47. World Health Organization, *Laboratory biosafety manual*. 2nd ed. 1993.
48. *Technical manual*. 12th Ed. Washington, DC: American Association of Blood Banks. US Dhhs Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories. 1996.
49. Sehulster LM, Hollinger FB, Dreesman GR, Melnick JL. Immunological and biophysical alteration of hepatitis B virus antigens by sodium hypochlorite disinfection. *Appl Environ Microbiol* 1981; 42: 762-767.
50. Bond WW, Favero MS, Peterson NJ, Ebert JW. Inactivation of hepatitis B virus by intermediate-to-high-level disinfectant chemicals. *J Clin Microbiol* 1983; 18: 535-538.
51. Block SS. *Disinfection, sterilization and preservation*. 4th ed. Philadelphia, PA: Lea and Febiger, 1991.
52. Council Directive of 7 June 1998 on the Approximation of the Laws, Regulations and Administrative Provisions of the Member States Relating to the Classification, Packaging and Labeling of Dangerous Preparations (88/379/Eec).
53. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Preparation and testing of reagent water in the clinical laboratory*. 2nd ed: Approved Guideline. Villanova, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards, (Nccls Document C3-A2) (Isbn1-562328-127-X). 1991; 11 (13).