

Hepatitis C. El virus, métodos de diagnóstico, epidemiología, enfermedad autolimitada y crónica

Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica

A. de la Vega Bueno

Servicio de Hepatología. Hospital Infantil La Paz. Madrid. España.

EL VIRUS

El virus de la hepatitis C (VHC) pertenece a la familia Flaviviridae. Es un virus de 40-50 nm de diámetro, con envoltura lipídica. El genoma es ARN, con un solo gen, que codifica una proteína que es luego escindida por proteasas del huésped o del virus. Las proteínas que forman el *core* y envoltura viral se codifican en regiones del ARN llamadas C, E1, E2 y NS1. Las proteínas no estructurales (enzimas) son codificadas por las regiones NS2, NS3, NS4 y NS5.

En sujetos distintos pueden identificarse VHC con amplias diferencias en el genoma. Diferencias en más del 30% de los nucleótidos permiten establecer varios "genotipos del VHC". Hay 6 genotipos, con diferente prevalencia entre países. El más común en Europa y América es el genotipo 1. Los genotipos 1, 2 y 3 tienen una distribución mundial, el 4 se detecta en África central y Oriente Medio, el 5 en Sudáfrica y el 6 en Asia. Dentro de cada genotipo se distinguen "subtipos" (p. ej., 1a, 1b), definidos por una diferencia del 10-15% en la secuencia del genoma¹.

Las mutaciones son frecuentes en el proceso de replicación del VHC. A lo largo del proceso de infección en un mismo individuo puede identificarse virus con menos del 2% de diferencia en el genoma (cuasiespecies), siempre dentro del mismo genotipo y subtipo.

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en la demostración de anticuerpos anti-VHC determinados por inmunoenzimático (ELISA) y en la detección de viremia por técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR)².

El ARN-VHC es detectable en el suero en 7 a 21 días después de la exposición, y los anticuerpos anti-VHC aparecen en un plazo medio de 50 días. Al comienzo de

la hepatitis los anticuerpos anti-VHC se detectan en el 50-70% de los casos. Entre 3 y 6 semanas después todos los individuos inmunocompetentes tendrán detectable el anti-VHC.

Tras la infección el anti-VHC permanece positivo de manera indefinida. Los sujetos anti-VHC positivos deben ser analizados para ARN-VHC. Si es negativo, indica infección resuelta; si es positivo, la infección sigue activa, haya o no disfunción hepática.

No hay una definición unánime de infección crónica. En adultos se emplea el criterio de disfunción hepática de duración mayor de 6 meses, con ARN-VHC positivo. Normalmente han tenido el inóculo de riesgo muchos años antes. En niños hay evidencia de que la infección puede curarse dentro de los primeros 3 años desde el inóculo, por lo que es preferible esperar ese tiempo hasta definir que existe hepatitis crónica si la viremia persiste.

El pronóstico de la enfermedad hepática no guarda relación con el genotipo ni con la carga viral, pero ambos datos tienen valor para predecir la respuesta en los pacientes que van a recibir tratamiento.

EPIDEMIOLOGÍA

Los estudios de prevalencia detectan en la población general el 0,5-2% de sujetos anti-VHC positivos en todo el mundo. Del total de individuos anti-VHC positivos que son detectados, el 20-30% son hepatitis resueltas, y el resto corresponden a infecciones crónicas. Los estudios en la población general infantil detectan un 0,1-0,9% de niños anti-VHC positivos³.

Las transfusiones, el uso de drogas ilícitas intravenosas y las actividades médicas con materiales no desechables en el pasado son las responsables de esa tasa tan elevada de infectados en todo el mundo. La determinación obligatoria de anti-VHC en los donantes de sangre junto

Correspondencia: Dra. A. de la Vega Bueno.
Servicio de Hepatología. Hospital Infantil La Paz. Madrid. España.
Pº de la Castellana, 261. 28046. Madrid. España.

Recibido en enero de 2003.
Aceptado para su publicación en febrero de 2003.

con el uso de materiales desechables o esterilizados correctamente ha cambiado notablemente la incidencia de hepatitis C en los países desarrollados. Con una detección basada en técnicas serológicas de tercera generación (desde 1993) la transmisión por hemoderivados está limitada por la posibilidad de que el donante esté en un período ventana desde la exposición hasta el desarrollo de anti-VHC, un riesgo que se estima de 1 de cada 233.000-700.000 donantes.

De forma natural, la hepatitis C se difunde poco entre individuos. La convivencia y la vía sexual son vías posibles pero poco eficaces. La tasa de infección en convivientes incluyendo parejas sexuales prolongadas sólo duplica la tasa de infección encontrada en la población general. La transmisión vertical puede ser la transmisión natural más importante y también es poco frecuente.

La hepatitis C vertical es la casi única vía de adquisición de hepatitis C en niños nacidos en los últimos 10 años en países desarrollados.

Alrededor del 1% de mujeres embarazadas tiene anti-VHC positivo. De ellas, el 70% tienen infección activa, con viremia detectable mediante PCR. El 30% son hepatitis C curadas, con viremia negativa, y no tienen posibilidad de transmitir la infección.

Durante el embarazo no hay paso transplacentario del virus, salvo si existe rotura placentaria, amenaza de aborto, de parto prematuro, o amniocentesis. La transmisión predominante probablemente ocurre en el momento del parto, más si hay distocia y/o si se aplican sistemas de monitorización cruenta en el niño.

En niños nacidos de madre anti-VHC positiva ARN-VHC positivo se recomienda hacer al menos dos controles: uno con 1-3 meses de edad y otro a los 18-24 meses. En los niños no infectados se detecta anti-VHC positivo transferido de la madre hasta una edad máxima de 16 meses. Antes de esa edad la infección debe diagnosticarse mediante la determinación de viremia (ARN-VHC). La positividad de anti-VHC a partir de los 18 meses indica que el niño ha sido infectado.

El 3-5% de niños nacidos de madres anti-VHC positivo ARN-VHC positivo resultan infectados⁴. El riesgo es 5 veces mayor (19%) si la madre tiene infección por VIH. El uso de drogas ilícitas activo o en el pasado también aumenta el riesgo de forma independiente a la positividad de VIH en la madre.

La realización de cesárea por criterio obstétrico tiene el mismo riesgo de transmisión que el parto vaginal. No debe indicarse cesárea programada para evitar la infección, ya que no hay datos que apoyen esa práctica como preventiva. El virus existe en la leche materna, pero no se asocia a la transmisión de la infección. La tasa de infectados es igual en los niños alimentados con leche materna o comercial. La posibilidad de infección ocurrida después del nacimiento, por convivencia íntima con la madre, se considera nula.

ENFERMEDAD POR VHC

La patogenia de la lesión hepática en la infección VHC tiene un mecanismo inmunomediado. El VHC no es directamente citopático. Una respuesta vigorosa, temprana y multiespecífica de linfocitos cooperadores CD4+ con fenotipo Th1 (productores de interferón gamma, interleucina [IL-2] y factor de necrosis tumoral [TNF- α]) y una respuesta de CD8+ contra el virus en períodos tempranos de la infección se ha relacionado con un curso autolimitado. Una función cooperadora específica para el VHC deficiente junto a una citotoxicidad de CD8 ineficaz tiene como resultado la persistencia de viremia y la evolución a cronicidad.

No se ha identificado un anticuerpo concreto que se asocie a curación. Tanto los sujetos con curso agudo como crónico desarrollan anticuerpos contra las proteínas de envoltura de VHC. El virus tiene una elevada tasa de mutaciones espontáneas y eso puede ser una ayuda para escapar de la presión del sistema inmunitario.

HEPATITIS C VERTICAL: EVOLUCIÓN AGUDA Y CRÓNICA

El seguimiento prospectivo de niños infectados indica que la hepatitis C vertical no se acompaña de síntomas, no hay ningún caso de ictericia o malestar atribuible a ella. Sin embargo, la mayoría presentan disfunción hepática (elevación de transaminasas) a lo largo del primer año de vida. En un 30% de casos se alcanzan cifras de alanino aminotransferasa (ALT) superiores a 250 U/l (hasta 1.000 U/l) mientras que el resto tiene alteraciones poco llamativas. La alteración máxima puede ocurrir en el primer o en el segundo semestre. La viremia se detecta desde el primer control (entre el primer y tercer mes) mientras que la disfunción en la mitad de los niños no existe todavía a esa edad.

En el seguimiento, la alteración de ALT tiende a ser menor a partir del año, y en muchos oscila con valores normales. El anti-VHC es positivo de forma permanente y la determinación de ARN-VHC permite establecer si hay eliminación o no de la infección. Al año de edad solamente el 10% han aclarado el virus, al final del segundo año el 20-30%, y es raro observar curación más tardía, del tercer año. En conjunto, el 70-80% de los infectados por vía vertical continúan como infectados crónicos. No hay datos fiables predictivos de eliminación, pero una cifra de ALT muy alta en algún momento durante el primer año se ha asociado a curación posterior.

HEPATITIS CRÓNICA C

La infección crónica por VHC tiene el riesgo de progresión de fibrosis portal hasta llegar a establecer cirrosis, tras la cual el sujeto desarrolla insuficiencia hepática y/o hepatocarcinoma. Estos hechos suceden en una parte de sujetos infectados, y tras un tiempo largo de infección. Los factores de alto riesgo identificados en adultos

son el sexo masculino, la ingesta de alcohol, la infección, las sobreinfecciones por otros virus (VIH, VHB) edad mayor de 40 años, y una duración de la infección mayor de 20 años. La progresión de la fibrosis es la norma para todos los individuos, más lenta en los primeros 10 años, pero más rápida en los siguientes 10 años, y mucho más rápida en los siguientes 20 años⁵. El pronóstico individual es muy difícil de establecer, pero globalmente el 20% de los adultos tienen cirrosis tras 10 años de infección.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brechot C. Hepatitis C virus: Molecular biology and genetic variability. *Dig Dis Sci* 1996;41:6-21.
2. Pawlotsky JM. Molecular diagnosis of viral hepatitis. *Gastroenterology* 2002;122:1554-68.
3. Jonas MM. Children with hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S173-8.
4. Yeung LTF, King SM, Roberts EA. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Hepatology* 2001;34:223-9.
5. Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Fibrosis and disease progression in hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S47-56.

ANEXO 1. Información a los padres

La hepatitis C es una infección común en la sociedad (1%) que no se transmite de unos individuos a otros salvo en situaciones muy concretas. En los adultos es más frecuente porque antes era imposible detectar la infección y se desconocía la forma de inactivar el virus. Se transmitía por transfusiones, operaciones, inyecciones, dentistas, tatuajes. Desde 1993 es excepcional que la infección se produzca por transfusiones, pero hay un bajo riesgo aún.

La forma más frecuente de infección en los niños es la transmisión de la madre al hijo, en el momento del parto. Solamente entre 3 y 5 de cada 100 niños nacidos de una madre con hepatitis C adquieren la infección.

No hay procedimientos para impedir la transmisión madre-hijo al nacer, salvo evitar (si no es imprescindible) realizar amniocentesis en el embarazo y poner monitores implantados por punción en la cabeza del niño durante el parto. La lactancia materna y la convivencia íntima con el niño no transmiten la infección, aunque es lógico que evite que la sangre o materiales contaminados con ella contacten con heridas del niño. No deben compartirse por ejemplo afeitadoras ni tijeras.

La infección se diagnostica por la presencia de un anticuerpo en sangre (anti-VHC) y midiendo directamente la presencia del virus. Después de la infección solamente curan el 30%. El virus persiste en los demás, produciendo una hepatitis crónica. El hígado suele tener alteraciones por inflamación que se reflejan en alteraciones constantes o inconstantes de la cifra de transaminasas. Otros, sobre todo en los adultos, pueden tener análisis normales. La hepatitis C no produce síntomas, salvo cuando el hígado está gravemente afectado tras muchos años de infección.