

Epidemiología y Diagnóstico de la Infección por el Virus de la Hepatitis C

Dr. J.C. López Talavera, Dr. J.I. Esteban Mur
Unidad de Hepatología. Servicio de Medicina Interna.
Hospital General Vall d'Hebrón. Barcelona

INTRODUCCION

El reciente aislamiento del virus de la Hepatitis C (Choo QL et. al 1989) y el desarrollo de un ensayo para detectar anticuerpos específicos dirigidos hacia un polipeptido recombinante no estructural (C-100-3) (Kuo G et al. 1989) ha proporcionado una herramienta útil para el estudio de la epidemiología de este virus.

Tal y como se esperaba, de 84 pacientes seguidos prospectivamente en su desarrollo de hepatitis postransfusional No-A No-B, la seroconversión a anti-VHC ha sido detectada en un 89% con un intervalo medio de seroconver-

sión de 12 semanas después de la transfusión, a pesar de que algunos pacientes pueden tomar más tiempo y una minoría puede no presentar seroconversión.

Entre pacientes adictos a drogas intravenosas la seropositividad para anti-VHC fue descubierta en un 74%. Esta prevalencia no está relacionada con el estado serológico para VIH, edad, duración del consumo de la droga y compartir agujas y estado inmune. Esto sugiere que VHC puede ser una de las primeras infecciones adquiridas por adictos a drogas por vía endovenosa.

Entre hemofílicos, se estima que un 70% de los pacientes que están bajo tratamiento presentan anti-VHC positivos, estando relacionado con el tipo de reposición terapéutica recibida, ya que va desde 0 en los que recibieron algún factor concentrado de un anticuerpo purificado monoclonal, inactivado por un detergente soluble o por calor, 46% en aquellos tratados sólo con plasma o crioprecipitado y 88% entre los receptores de factores no tratados. No es valorable el hecho que entre hemofílicos y drogadictos una proporción escasa de individuos con anti-VHC negativo (cerca de un 40%) tenga niveles elevados de ALT, en ausencia de infección de Hepatitis B. Esto sugiere la posibilidad de infección crónica seronegativa por VHC. Consecuentemente es posible que la real prevalencia de infección VHC haya sido subestima-

“Entre pacientes adictos a drogas intravenosas la seropositividad para anti-VHC fue descubierta en un 74%. Esta prevalencia no está relacionada con el estado serológico para VIH. Esto sugiere que VHC puede ser una de las primeras infecciones adquiridas por adictos a drogas por vía endovenosa.”

“No parece que el VHC sea fácilmente transmitido a través de relaciones sexuales. Sólo un 1,5% de 40 hombres homosexuales infectados por HIV fueron anti-VHC positivos.”

da mediante el ensayo de anticuerpos.

Los pacientes en hemodiálisis han sido considerados durante largo tiempo con alto riesgo de Hepatitis No-A No-B. En nuestra experiencia, 8 de 42 pacientes han sido encontrados positivos, y de estos, todos menos uno habían sido transfundidos varias veces. Esto sugiere que la transfusión de sangre (facilitada a menudo a pacientes en programa de trasplante) más que la hemodiáli-

sis, es el factor asociado al alto riesgo de infección por VHC en esta población.

El descubrimiento más importante en nuestra evaluación inicial de anti-VHC fue la alta prevalencia de este anticuerpo entre pacientes con una variedad de enfermedad crónica del hígado (ECH) de origen viral insospechado. En este estudio, el anti-VHC fue encontrado en un 25% de pacientes con cirrosis alcohólica, 44% de 32 pacientes con ECH de origen autoinmune y en un 56% de 87 pacientes con carcinoma hepatocelular. En los tres grupos, la seropositividad fue relacionada con una historia transfusional previa. La relativa alta frecuencia de anti-HCV entre alcohólicos con cirrosis hepática puede ser explicada por el aditivo efecto del alcohol y por la infección viral en la cirrosis originada. Es probable que entre pacientes con hepatitis crónica activa autoinmune, la escasez diagnóstica cuente con una proporción sustancial de casos positivos para anti-VHC, ya que ninguno de estos casos típicos con título alto de anticuerpos antinucleares, y que respondieron a tratamiento esteroideo fueron positivos.

La relación entre infección por VHC y cáncer de hígado no implica necesariamente un papel oncogénico de VHC. Una posible explicación sería que el VHC, induciendo una cirrosis silente, determina el fondo apropiado para que otro factor desencadene la transformación maligna del hepatocito. En cualquier caso, independientemente del papel del VHC en la hepatocarcinogénesis, este descubrimiento epidemiológico sugiere un cercano control de los pacientes cirróticos con anti VHC positivo.

Entre 27.137 rutinarios donantes de sangre consecutivos y voluntarios, elegidos desde julio de 1989, hemos identificado 309 do-

nantes anti-VHC positivos, que corresponde a un 1,13%.

VIAS DE TRANSMISION

Transmisión parenteral:

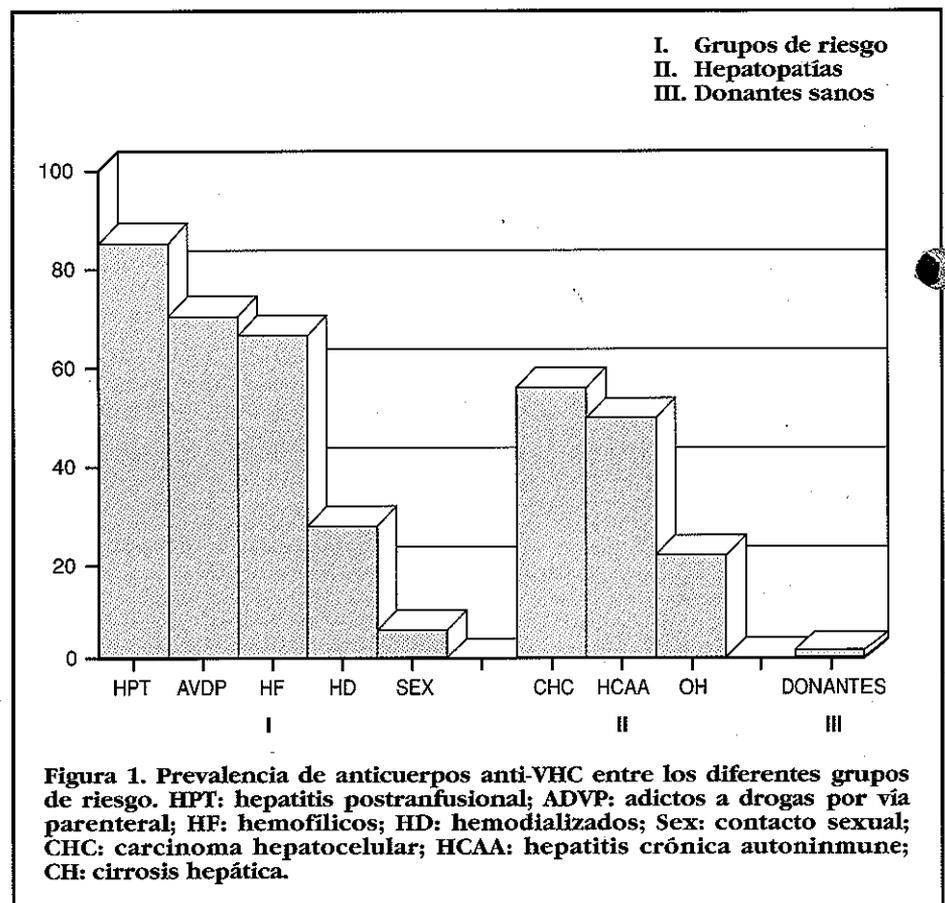
De los datos arriba mencionados se puede deducir que el VHC es un agente transmitido por sangre. Sin embargo, la frecuente búsqueda de anti-VHC entre individuos sin historia transfusional o alguna otra exposición percutánea a la sangre, sugiere que debe haber otras vías de transmisión para el VHC.

Transmisión sexual:

No parece que el VHC sea fácilmente transmitido a través de relaciones sexuales. Sólo un 1,5% de 40 hombres homosexuales infectados por HIV fueron anti-VHC positivos. Así mismo, de 159 parejas heterosexuales de pacientes VHC positivos (incluyendo esposas de donantes de sangre positivos, de hemofílicos, de pacien-

“ El VHC es un agente transmitido por sangre. La frecuente búsqueda de anti-VHC entre individuos sin historia transfusional o alguna otra exposición percutánea a la sangre, sugiere que debe haber otras vías de transmisión para el VHC. ”

tes con hepatitis postranfusional crónica, o parejas de drogadictos seropositivos) sólo 3 (1,8%) fueron encontrados VHC positivos.



Consecuentemente, aunque la transmisión sexual del VHC puede ocurrir, este mecanismo no explica la elevada frecuencia de gente infectada por VHC que no han sido expuestos a la vía parenteral.

Para investigar si la exposición percutánea a VHC puede ser una vía de transmisión efectiva, se han estudiado 111 trabajadores de personal sanitario que han mantenido frecuentemente exposición a pinchazos. La prevalencia más alta encontrada en este grupo fue 4% que es estadísticamente más alta que la hallada entre donantes de sangre. Este descubrimiento sugiere la posibilidad de que una proporción desconocida de individuos anti-VHC positivos pueda haber sido infectada años atrás a través del uso de agujas y jeringas no desechables y poco desinfectadas.

Utilizando el test de anticuerpo anti-VHC, no se ha podido mostrar la transmisión de VHC de madre a hijo. De 21 bebés nacidos de madres positivas, el VHC transitorio sólo fue detectado en tres casos. La cuestión recuerda que, sin embargo, como el VHC puede ser transmitido en ausencia de una respuesta positiva de

anticuerpos en el niño, la demostración de la transmisión perinatal y su relevancia epidemiológica tendrán que esperar el uso de técnicas más sensibles como la detección de RNA-VHC por PCR.

SIGNIFICADO DE ANTI-VHC EN POBLACION DE BAJO RIESGO (Donantes de sangre)

La prevalencia de anti-VHC entre donantes de sangre en España es 1,1% (309/27.137), parecido a la de otros países del sur de Europa. Respecto al sexo no hay diferencias significativas (1,17% varones, 1,08% hembras). Sin embargo, la seroprevalencia entre donantes varones menores de 30 años, es tres veces más alta que en los donantes femeninos de la misma edad (1% vs 0,3%; p menor que 0,003) probablemente reflejando una alta prevalencia de abuso de drogas y tatuajes. Más significativamente, los donantes de sangre mayores de 50 años, tanto varones como hembras, tienen una más alta prevalencia de anti-VHC que los donantes menores de 50 años (2,3% vs 0,8%; p menor que 0,0001) el cual no puede ser explicado por una frecuencia de exposición a sangre.

De hecho, la investigación de

riesgos potenciales asociada con seropositividad anti-VHC entre donantes es solamente otro ejemplo de nuestro limitado entendimiento de la epidemiología de la infección VHC. Una detallada encuesta de 164 donantes seropositivos, y 165 controles seronegativos, mostró que la historia de transfusión de sangre, abuso de drogas IV y tatuajes, y la presencia de enfermedades crónicas del hígado en padres y/o hermanos, era mucho más común entre donantes anti-VHC positivos.

Sin embargo un 70% de donantes seropositivos no tenían historia de exposición de sangre por vía parenteral.

En la ausencia de un test confirmante, pueden ser usados dos indicadores para estimar el resultado de ELISA: infectividad y enfermedad del hígado. En un análisis retrospectivo, encontramos que 14 de 16 donantes seropositivos (90%) estaban implicados de hepatitis postransfusional. Más recientemente, hemos llevado a cabo biopsias hepáticas en 61 donantes seropositivos e intentado correlacionar la histología hepática con la intensidad de la lectura ELISA (expresada como ELISA ratio: muestra de densidad óptica/cut-off) y el nivel de ALT. Un 56% tenía hepatitis crónica y el resto, tanto cambios mínimos como histología normal. Encontramos que el nivel de ALT fue un predictor muy específico de enfermedad del hígado, 90% de donantes con niveles de ALT mayor de 30 IU/L (por encima del nivel normal 25 IU/L) tuvo hepatitis crónica, independientemente del Ratio ELISA. Por el contrario, entre donantes con niveles de ALT normales, el riesgo de tener hepatitis crónica, se correlacionó con la intensidad de ELISA. (ELISA ratio menor que 2; 0, ER 2-5: 30%; ER mayor que 5: 73%). Consecuentemente, el nivel de ELISA ratio, y el significado de al menos 3 niveles ALT en distintas muestras, puede ser una combinación útil para orientar a los donantes seropositivos.

CURSO CLINICO DE LA HEPATITIS CRONICA C

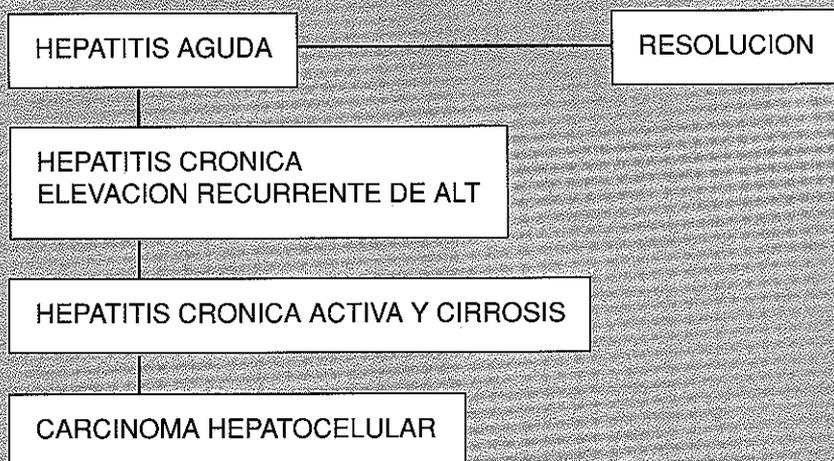


Figura 2. Historia Natural de la hepatitis por VHC. La importancia clínica de la infección por VHC radica en el gran porcentaje de cronificación y su relación con la aparición de hepatocarcinoma.

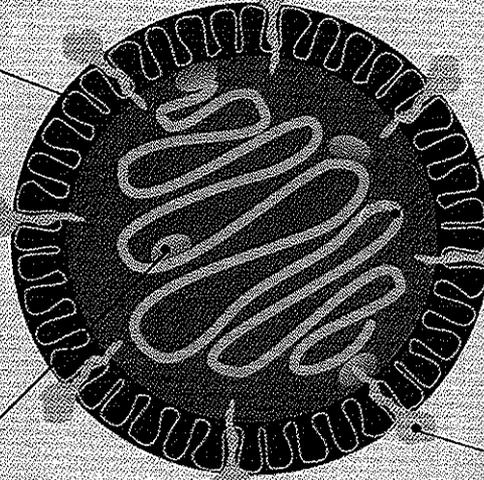
ANATOMÍA DEL VIRUS

Supuesta estructura del agente responsable de la hepatitis C

ENVOLTORIO

Está constituido por capas de lípidos y proteínas. Contiene las moléculas necesarias para fijarse a la superficie de la célula que infecta

PROTEÍNA DE NUCLEOCÁPSIDE



ARN MONOCATENARIO

Una cadena simple de ARN formada por unos 10.000 nucleótidos, muy similar al geroma de los togavirus, constituye el patrimonio genético del virus

PROTEÍNA TRANSMEMBRÁNICA

Fuente: «La Vanguardia». Medicina y Calidad de Vida. Viernes, 2 de noviembre de 1990.

Sin embargo, hay una absoluta necesidad para disponer de un buen ensayo confirmatorio. Recientemente, hemos testado muestras seropositivas usando el ensayo inmonoblot recombinante desarrollado en Chiron (Chiron Corp. Emeryville, Ca). De las 74 muestras testadas, un 60% fueron reactivas a ambas el 5.1.1 y bandas C-100, un 31% fueron relacionadas indeterminadas (reaccionando con sólo una banda) y un 9% fueron negativas.

Hoy por hoy, es difícil interpretar estos resultados, aunque se podría concluir que un RIBA positivo confirma el ELISA y el donante ha de ser considerado infeccioso (aunque probablemente no lo sean todos). Un modelo indeterminado mostrando una banda 5.1.1, incluso si es más débil que el control bajo IgG (+/-) debe ser también considerado positivo (en nuestras bandas, 10 de 13 con este tipo de

modelo fueron igual implicados en un caso de PTH o tuvieron enfermedad hepática). Un modelo indeterminado mostrando sólo la banda C-100, es asociado, en un 90% de los casos con una histología hepática normal o el donante no ha transmitido hepatitis. Un resultado negativo ha de ser interpretado con cuidado. Alguna muestra que no fue reactiva en el ELISA ni por RIBA había transmitido hepatitis.

En resumen, lo que se puede afirmar actualmente es que el test ELISA para el anti-VHC es justamente específico para la infección VHC. Hasta que no aprendamos más sobre el valor predictivo del test RIBA u otro test confirmatorio que sea asequible, cualquier donante ELISA positivo debería ser rechazado. Una combinación de ELISA, niveles ALT y resultados RIBA pueden ser útiles en el futuro consejo y administración de donantes seropositivos.

“ En resumen, lo que se puede afirmar actualmente es que el test ELISA para el anti-VHC es justamente específico para la infección VHC. Cualquier donante ELISA positivo debería ser rechazado. ”