

Artículos

- [Resumen](#)
- [El virus C](#)
- [Patogenia](#)
- [Transmisión y prevención](#)
- [Prevalencia](#)
- [Diagnóstico](#)
- [Manifestaciones clínicas](#)
- [Historia natural](#)
- [Tratamiento](#)
- [Referencias](#)

Gastroenterología

Hepatitis C

Fecha de recepción: 31/12/2000

Fecha de aceptación: 31/12/2000



Actualmente se reconocen 7 virus que se replican primordialmente en el hígado (A, B, C, D, E, G, TTV) con un reciente nuevo candidato el virus SEN-V. Estos virus hepatrópicos tienen la capacidad de penetrar selectivamente en los hepatocitos donde encuentran las condiciones necesarias para multiplicarse de acuerdo con su particular estrategia de replicación. La infección por los virus, A, B, C, D y E se asocia con un proceso de inflamación y necrosis de las células hepáticas. En el caso de los virus A y E este proceso es autolimitado, solo provocan hepatitis aguda. En cambio, los virus B, C y D, luego de la infección aguda inicial pueden permanecer en algunos pacientes indefinidamente provocando infección o hepatitis crónica. Los virus G y TTV, si bien con frecuencia provocan infección crónica, no hay evidencias ciertas que provoquen hepatitis.

Miguel A. Gerassini S.
migagar514@cantv.net
 Gastroenterólogo

Resumen

La infección por virus de la hepatitis C se transmite fundamentalmente por medio de la sangre de la persona infectada. La forma más eficiente es a través de transfusiones o mediante la exposición percutánea repetida.

El 80% de las personas que adquieren el virus C desarrollan una infección crónica.

En la mayoría de los sujetos la infección provoca un proceso necro-inflamatorio hepático persistente y progresivo.

La mayoría de las personas infectadas no desarrollan enfermedad hepática significativa. Solo alrededor del 20 % progresa hacia cirrosis en 20 años y de estos el 3 al 5 % por año desarrollan hepatocarcinoma.

Por lo general la hepatitis crónica C es asintomática y solo se hace clínicamente aparente cuando ya existe cirrosis o sus complicaciones.

El diagnóstico de infección se realiza mediante la detección de anticuerpos anti-VHC y se confirma al detectar el ARN del virus en el suero, siendo posible además determinar la carga viral y el genotipo.

La biopsia hepática permite diagnosticar hepatitis crónica por la presencia de infiltrado portal mononuclear, establecer la actividad por la magnitud de la necrosis de los hepatocitos y estadiar el proceso al evaluar la fibrosis y posible formación de nódulos.

El tratamiento que ha dado mejores resultados es la combinación de Interferón alfa más Ribavirina, sin embargo, solo un porcentaje de los pacientes responden.

La respuesta a este tratamiento es mejor cuando la infección es por genotipo diferente al 1 con cargas virales bajas.

El virus C

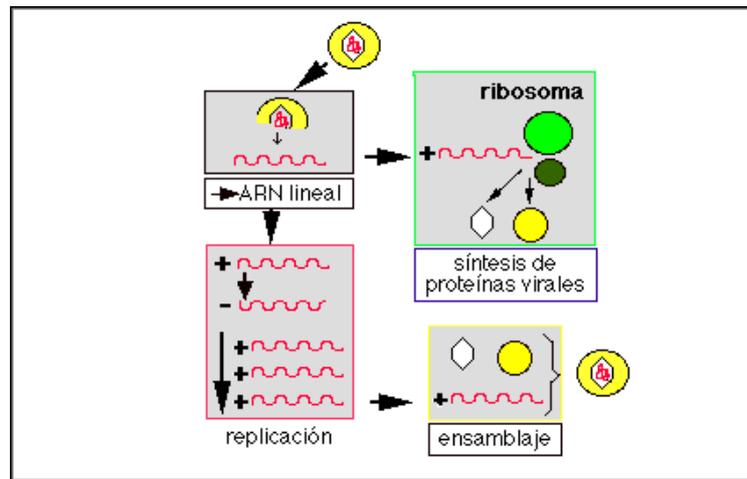
El Virus de la hepatitis C (VHC) pertenece a un género propio dentro de la familia Flaviviridae. A esta familia viral también pertenecen los virus del Dengue y de la Fiebre Amarilla, ambos transmitidos por mosquitos, sin embargo, no se ha comprobado que el virus C se transmita de este modo.

Las características del virus y sus mecanismos de replicación han sido ampliamente estudiados. La cápside viral (core) sirve de estuche protector al genoma viral y está rodeada por una segunda envoltura (E) de naturaleza lipoproteica. Tanto la cápside como la envoltura están constituidas por proteínas específicas que en el organismo actúan como antígenos virales y determinan la aparición de anticuerpos. La detección de dichos anticuerpos circulantes ha resultado de gran utilidad para el diagnóstico de la infección viral.

El genoma está contenido en ácido ribonucleico en una cadena simple de polaridad positiva de alrededor de 9.600 nucleótidos. El mismo gen genómico actúa como gen mensajero y utiliza las ribosomas de la célula huésped, para, al traducirse, sintetizar las proteínas virales. En el genoma viral se distinguen dos regiones traducibles, la adyacente al extremo 5' inicial contiene los genes que codifican proteínas estructurales que han de conformar la cápside y la envoltura: constituye la región denominada "estructural" del ARN viral. A continuación se ubican los genes de la región "no estructural" que codifican la síntesis de proteínas funcionales necesarias para la replicación viral, entre las cuales destacan una helicasa, una proteasa y una polimerasa, todas enzimas específicas del virus C.

Replicación viral

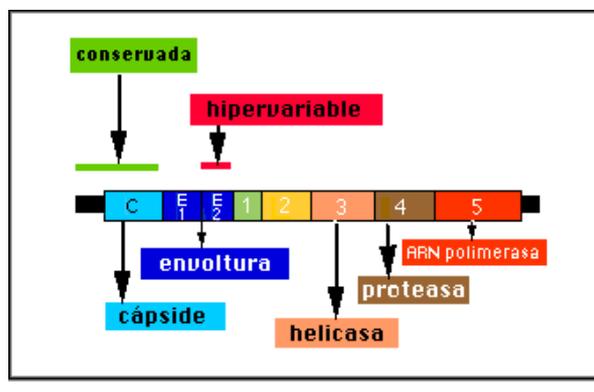
El virus C penetra en el hepatocito mediante endocitosis mediada por receptores específicos. Lo hace por tanto sin dañar la membrana plasmática, igual ocurre cuando abandona la célula. Una vez en el interior del hepatocito el ARN sale de su estuche protector y el primer paso consiste en desenrollarse y pasar de la situación de ovillo en que estaba empaquetado en el interior de la cápside a una estructura lineal. Para ello se requiere la enzima helicasa. El genoma viral se replica generando primero una cadena de ARN complementaria negativa la cual sirve de molde o template para formar cadenas positivas. La polimerasa codificada por el propio virus o "ARN polimerasa ARN viral dependiente" resulta indispensable para este proceso de replicación del genoma. Una vez replicado el ARN viral, y sintetizadas las proteínas estructurales, el nuevo virión se ensambla y abandona la célula por exocitosis.



Estrategia de replicación del virus C. Una vez que el ARN se desenrolla y adopta una estructura lineal, sigue dos caminos. El mismo gen genómico actuando como gen mensajero utiliza las ribosomas de la célula para sintetizar proteínas virales. Para replicarse se transcribe en una cadena negativa que sirve como template para la síntesis de cadenas positivas. Finalmente los diferentes componentes se ensamblan y el virus abandona el hepatocito por exocitosis, sin lesionar la membrana plasmática. Para cumplir con estas funciones utiliza enzimas codificadas por el propio virus: helicasa, proteasa y ARN polimerasa.

Síntesis de proteínas virales

El genoma se traduce en los ribosomas de la célula huésped para sintetizar las proteínas virales. Para ello primero se forma una gran poliproteína que contiene alrededor de 3.000 aminoácidos. Esta gran poliproteína, así generada, debe ser cortada en sitios específicos para formar las distintas proteínas individuales tanto estructurales como funcionales. Para ello se utilizan las proteasas, enzimas que cortan las cadenas de aminoácidos en sitios específicos. Algunas de las proteasas utilizadas pertenecen a la célula huésped y están presentes en la célula invadida, pero ciertos sitios de la poliproteína solo pueden ser cortados por una proteasa específica del propio virus, codificada en su genoma.



Traducción del genoma de Virus de la Hepatitis C. A la izquierda en azul las regiones que codifican proteínas estructurales del virus: el core y la envoltura. La región E2 es hipervariable y al mutar cambia las características antigénicas de la envoltura y el virus deja de ser reconocido por el sistema inmunológico. Las regiones no estructurales del genoma (del 1 al 5) se traducen en enzimas necesarias para la replicación viral.

Cinética viral

El virus C se replica a una velocidad formidable, el número de viriones que se generan diariamente en una persona es de miles de millones llegando hasta un billón. Sin embargo, la vida media del virus una vez que abandona el hepatocito y circula en el organismo es relativamente corta, por lo general de horas a pocos días. El hepatocito infectado tiene una vida media de 2 a 3 meses, inferior a la vida media normal de alrededor de un año.

Si bien el número de viriones circulantes, o carga viral, puede variar mucho de una persona a otra, en una determinada persona crónicamente infectada se estabiliza y mantiene dentro de un margen bastante estrecho. La carga viral va a depender fundamentalmente del número de hepatocitos infectado y la media vida del virión circulante. Ambos factores son influenciados por el sistema inmunológico.

Genotipos y cuasiespecies

La enzima ARN polimerasa viral, responsable de la replicación del genoma, tiene la particularidad de ser poco precisa, de tal manera que con frecuencia comete errores en la transcripción. Por otro lado, carece de mecanismos de autocorrección. Estos hechos determinan la aparición de variantes virales, o sea, de viriones con genomas que muestran diferencias con el virus original en la secuencia de nucleótidos de su ARN. La mayoría de estos nuevos virus imperfectos no tienen posibilidad de subsistir, pero para algunos escogidos, este proceso evolutivo al azar pueden ser ventajoso, lo que les permite persistir en forma de cuasiespecies.

Esta tendencia del virus a mutar y formar una gran variedad de subtipos virales se incrementa por la acción del sistema inmunológico o por los medicamentos antivirales que ejercen presión selectiva favoreciendo la aparición de mutantes de escape. Existen regiones del genoma viral que son más propensas a mutar denominadas zonas "hipervariables" y otras regiones que no tienen esta tendencia llamadas "conservadas". Una de las regiones hipervariables del genoma se encuentra ubicada en la región que codifica la síntesis de proteínas que han de formar parte de la envoltura del virus (Región E2). La envoltura es lo que el virus circulante expone al sistema inmunológico y constituye la estructura viral susceptible de ser reconocida por anticuerpos. Al mutar y cambiar sus características el virus es capaz de "disfrazarse" y burlar al sistema inmunológico y de esta manera facilitar su perpetuación.

Los genotipos son variedades virales que se generaron hace muchos años y se han mantenido estables durante períodos largos de tiempo. Mediante estudios de virología molecular evolutiva se ha estimado que los diferentes genotipos del virus C divergieron hace aproximadamente 300 años. Los genotipos muestran entre sí una diferencia grande en la secuencia de nucleótidos que puede llegar hasta el 30 %, muy superior a la que se presenta entre cuasiespecies que son producto de mutaciones que aparecen en períodos cortos de tiempo, durante el lapso que dura la infección en un mismo sujeto infectado, y que solo se diferencian entre sí por variaciones menores de 5%. Se han clasificado los genotipos en 6 tipos principales denominados con números del 1 al 6, cada tipo a la vez puede tener algunos subtipos que se denominan con letras en minúscula (Tabla 1). Si bien los Genotipos se distribuyen en todo el mundo, existen diferencias regionales en su prevalencia lo cual tiene importancia desde el punto de vista epidemiológico. Asimismo la existencia de genotipos es más que una simple curiosidad molecular ya que puede influenciar, entre otras, la respuesta al tratamiento.

Tabla 1 Genotipos del virus C (según Simmonds)

| Tipo | Subtipos | Dist. geográfica | Prevalencia | Respuesta al Tratamiento |
|------|--------------|-------------------|-------------|--------------------------|
| 1 | 1a, 1b, 1c.. | Universal | 40-80 % | pobre |
| 2 | 2a, 2b, 2c.. | Universal | 10-40 % | buena |
| 3 | 3a, 3b, 3c.. | Universal | 5-10 % | buena |
| 4 | | M.Oriente, Africa | | pobre |
| 5 | | SurAfrica | | ? |
| 6 | | Hong Kong, Macau | | ? |

Patogenia

Al igual que sucede con otros virus hepatotrópicos, el virus C no parece ser citopático lo que le permite convivir por períodos largos de tiempo en la célula huésped sin dañarla. Existen evidencias de que la lesión hepatocelular la provoca el propio sistema inmunológico, específicamente la rama celular, al destruir los hepatocitos infectados como única manera de erradicar al agente invasor apertrechado en su interior.

Existen diferencias notables en los mecanismos patogénicos involucrados en la hepatitis crónica provocada por el virus de la hepatitis B y del C. En ambos casos la lesión hepática no se debe a la sola presencia del virus, ya que los dos son capaces de replicarse en el hepatocito sin dañarlo. En los dos tipos de hepatitis la lesión del hígado es provocada por el sistema inmunológico al destruir los hepatocitos infectados. Los mecanismos difieren cuando se analiza la razón por la cual el sistema inmunológico no logra erradicar por completo la infección viral. En el caso del virus B la respuesta inmunológica es insuficiente, no tiene capacidad para erradicar por completo la infección. En el caso del virus C, la respuesta inmunológica es adecuada, pero el virus al mutar cambia su estructura antigénica y no es reconocido por el sistema inmunológico que tiene que desarrollar una nueva respuesta con los iguales resultados, perpetuándose la infección en este círculo vicioso.

Cuando un hepatocito es invadido por el virus, procesa las proteínas virales que se generan en su interior y las expone en la superficie celular para que sean identificadas por el sistema inmunológico. Para ello expresa en su membrana superficial moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad que sirve como brazo de sostén a las proteínas virales. Estos antígenos virales son identificados por las células encargadas del reconocimiento inmunológico que transmiten la información al resto del sistema desencadenando una respuesta. Como respuesta de la rama humoral del sistema inmunológico se activan linfocitos B, los cuales, transformados en plasmocitos, generan anticuerpos específicos capaces de afectar a los virus circulantes impidiendo la infección de nuevos hepatocitos. Como último eslabón de la cadena de la respuesta celular se generan linfocitos T CD8 efectoras citotóxicas específicas programadas para destruir los hepatocitos que expongan dichos antígenos. Los linfocitos efectoras se adosan al hepatocito infectado y lo destruyen mediante acción directa por medio de moléculas que perforan la membrana celular (perforinas) creando poros por donde penetran proteasas que destruyen componentes intracelulares (granzimas). También el linfocito efector posee ligandos específicos (FasL) que se unen a receptores de membrana de apoptosis (Fas) lo cual provoca señales que desencadena el proceso de autodestrucción (apoptosis) de la célula invadida. Durante este proceso se generan numerosas moléculas mensajeras o citocinas secretadas también por linfocitos CD4, algunas de las cuales son capaces de lesionar las células hepáticas. Este proceso por tanto afecta no solo a las células infectadas sino también a células vecinas "inocentes" las cuales son lesionadas o destruidas. Se produce de esta manera un proceso caracterizado por inflamación y necrosis que en el contexto de una infección crónica va lesionando lenta pero progresivamente al tejido hepático estimulando a la vez la fibrogénesis.

Transmisión y prevención

La infección por VHC se transmite fundamentalmente por medio de la sangre de la persona infectada. La forma más eficiente es a través de transfusiones o mediante la exposición percutánea repetida. Las rutas de transmisión que se han demostrado son: administración de sangre o sus derivados, compartir agujas hipodérmicas o pitillos para uso intranasal entre drogadictos, pinchazo accidental con objetos punzantes o cortantes, ambiente de hemodiálisis, perinatale de madre a hijo, contacto intrafamiliar, procedimientos médicos invasivos, trabajos odontológicos, relaciones sexuales, tatuajes, procedimientos cosméticos y de peluquería, mordedura humana, y trasplante de órganos. En un grupo significativo (20%-40%) de personas infectadas con el virus C no se logra precisar el mecanismo de transmisión.

Las medidas de prevención se basan en el conocimiento de los diferentes mecanismos de transmisión y se exponen al analizarlos individualmente. Varios organismos nacionales e internacionales han establecido pautas para evitar o minimizar la probabilidad de contagio, las cuales pueden ser consultadas en Internet.

CDC 99: Viral Hepatitis C Prevention

MMWR 98: Recommendations for Prevention and Control of Hepatitis C Virus (HCV) Infection and HCV-Related Chronic Disease. <http://www.cdc.gov/epo/mmwr/preview/mmwrhtml/00055154.htm>

CDC 98: Recommendations for Prevention and Control of Hepatitis C Virus (HCV) Infection and HCV-Related Chronic Disease <http://aepo-xdv-www.epo.cdc.gov/wonder/PrevGuid/m0055154/m0055154.htm>

CDC 99: Viral Hepatitis C - Frequently Asked Questions <http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/c/faq.htm>

Transfusiones

Si bien la determinación rutinaria de anti-VHC a los donantes ha provocado una notable disminución de la tasa de transmisión por transfusiones, el riesgo no ha desaparecido por completo. La presencia de anticuerpos anti-VHC a niveles detectables depende del estado del sistema inmunológico. Se ha demostrado la existencia de sujetos con infección crónica que presentan ARN viral en su sangre pero en quienes no se puede demostrar la existencia de

anticuerpos. Las personas con infecciones recientes solo desarrollan anticuerpos a partir de las 6 semanas de haberse contagiado, pero ya tienen virus circulantes a partir de las 3 semanas y por tanto capacidad de transmitir la infección. Si bien estas situaciones son poco frecuentes, los integrantes de este grupo de personas serían aceptados como donantes a pesar de estar infectados.

NIH 97: Infectious Disease testing for Blood Transfusions. http://odp.od.nih.gov/consensus/cons/099/099_intro.htm

A partir de 1992, con la implementación rutinaria de la determinación de anti-VHC con métodos de segunda y tercera generación, el riesgo de provocar infección por unidad de sangre administrada se redujo a 0,001%. El riesgo de adquirir la infección se incrementa proporcionalmente al número de transfusiones, o de derivados que requieran para su elaboración de múltiples donantes, como los concentrados plaquetarios o la administración de varias unidades de plasma fresco congelado. Algunos lotes de gamma globulina fueron involucrados en la transmisión del virus C, sin embargo posteriormente han sido adoptadas medidas efectivas que evitan esta eventualidad.

CDC 94: Epidemiologic Notes and Reports: Outbreak of Hepatitis C Associated with Intravenous Immunoglobulin Administration <http://aepo-xdv-www.epo.cdc.gov/wonder/prevguid/m0031948/entire.htm>

Drogadicción

La drogadicción compartiendo inyectadoras, o los pitillos que se utilizan para la cocaína intranasal, constituyen mecanismos efectivos para la transmisión de la infección viral. El compartir agujas e inyectadoras representa uno de los factores de riesgo de transmisión más frecuentes en numerosos países del mundo. En los Estados Unidos, constituye en los momentos actuales el mecanismo de transmisión responsable del 60% de los pacientes que se infectan con VHC.

Pinchazos accidentales en trabajadores de la salud

Los trabajadores de la salud están a riesgo de infectarse con virus C, especialmente como resultado de exponerse al contacto directo con sangre contaminada, a través de heridas percutáneas con agujas, o al cortarse con objetos afilados,. El personal médico y paramédico que interviene en procedimientos quirúrgicos o invasivos está más expuesto, igual sucede con el personal de laboratorio que maneja muestras de sangre o cristalería contaminada. Un estudio encontró que la prevalencia de anti-VHC entre cirujanos era mayor que la del resto de los empleados de un hospital y hasta del doble de la que presentaba la población general.

Los pinchazos accidentales con agujas o instrumentos constituyen un riesgo ocupacional prácticamente inevitable en el cuidado diario del paciente,,,. Se estima que en los Estados Unidos se producen alrededor de 800.000 pinchazos accidentales cada año en personal de salud. Las enfermeras constituyen uno de los grupos a mayor riesgo de contaminarse.

CDC: Evaluation of Safety Devices for Preventing Percutaneous Injuries Among Health-Care Workers During Phlebotomy Procedures 1993-95. <http://aepo-xdv-www.epo.cdc.gov/wonder/PrevGuid/m0045648/m0045648.htm>

Conducta ante una persona que se pincha

El pincharse accidentalmente representa una experiencia atemorizante ante la perspectiva de contaminarse con infecciones transmitidas por sangre, en especial hepatitis B, C y VIH. Las Instituciones deben estar preparadas para proveer asesoramiento al personal expuesto. La administración de gamma globulina post-exposición no tienen efecto protector sobre la infección por virus C

Los sujetos que se pinchan requieren de un seguimiento y eventual tratamiento en caso de resultar infectados,. Cada Institución debe establecer políticas y procedimientos para realizar pruebas de las personas que sufran exposición a sangre ya sea percutánea o a través e las mucosas. Lo ideal sería que a todo el personal se le realice la prueba para saber si tiene anticuerpos anti-VHC, esto ha de facilitar el manejo de la situación en caso de pinchazo accidentalmente.

A partir del momento de la contaminación deben pasar al menos dos semanas para que el ARN VHC sea detectable con métodos de amplificación (PCR). Los anticuerpos anti-VHC comienzan a ser demostrables a partir de 6 semanas y pueden aparecer solo después de 8 a 10 semanas. Una estrategia podría ser el realizar la determinación de anti-VHC de inmediato y de ser negativo repetirlo después de 2 o 3 meses, esta conducta permitiría confirmar que la infección se produjo a raíz del contacto reciente con la sangre y no se trata de una infección crónica previa.

Dado que la persona que se infecta inicialmente con virus C tiene una alta de probabilidad de desarrollar una infección crónica, se plantea la conveniencia de tratarla durante esta fase a fin de evitar esta eventualidad. Existen actualmente recursos de informática mediante los cuales se pueden obtener recomendaciones con relación a las medidas de prevención y la conducta post-exposición. El CDC de Atlanta tiene un sitio en la red de Internet: <http://www.cdc.gov> a través del cual se pueden obtener las recomendaciones periódicas; cuenta asimismo con un teléfono gratuito para información sobre hepatitis viral: 888 433 7232. En Venezuela se puede solicitar la opinión de profesionales ligados a la hepatología, así como presentar casos específicos por Internet a través del Club de Hígado: higado-l@majordomo.ucv.edu.ve .

Endoscopias

Al igual que otros procedimientos invasivos, los procedimientos endoscópicos han sido involucrados en la transmisión de los virus B, C y VIH.

CDC 91: Recommendations for Preventing Transmission of Human Immuno deficiency Virus and Hepatitis B Virus to Patients During Exposure-Prone Invasive Procedures. <http://aepo-xdv-www.epo.cdc.gov/wonder/PrevGuid/p0000286/p0000286.htm>

Un artículo publicado procedente de Francia describe la infección de dos pacientes al practicársele una colonoscopia luego que el instrumento fue previamente utilizado en una persona infectada con virus C. Durante los procedimientos se utilizó el mismo endoscopio y se tomaron múltiples biopsias con la misma pinza. Se pudo determinar que el equipo no había sido debidamente procesado entre exploraciones, no se pasó el cepillo de limpieza por el canal de biopsia, se sumergió en glutaraldehído por solo 5 minutos y no se esterilizó adecuadamente la pinza de biopsia.

La posibilidad de que el endoscopio se contamine con el virus C ha sido demostrada. Una publicación relata la investigación realizada sobre 39 gastroscopias con toma de biopsia en pacientes con hepatitis crónica C. Se investigó la presencia del virus practicando por PCR la detección del ARN viral en agua estéril que se pasó previamente por el canal de biopsia del instrumento. La detección del virus se realizó inmediatamente al finalizar la exploración y luego de haber sometido al equipo a los procedimientos de desinfección. Se detectó el virus en dos casos antes pero en ningún caso después de practicarse el proceso completo de limpieza y desinfección de acuerdo con las normas vigentes. Las conclusiones del trabajo son que el instrumento se puede contaminar con virus C, pero que los procedimientos de desinfección son efectivos cuando se siguen todas las recomendaciones.

CDC 98: Recommendations for Prevention and Control of Hepatitis C Virus (HCV) Infection and HCV-Related Chronic Disease <http://aepo-xdv-www.epo.cdc.gov/wonder/PrevGuid/m0055154/m0055154.htm>

Limpieza y desinfección de los endoscopios

En los últimos 15 años diversas Instituciones han mostrado preocupación por el riesgo de transmisión de infecciones por las exploraciones endoscópicas y han publicado recomendaciones para el procesamiento de los equipos. Dichas normas son actualizadas periódicamente. En Abril de 1998 sale publicado en la revista Gut el reporte de una comisión de trabajo de la Sociedad Británica de Gastroenterología sobre la limpieza y desinfección de los equipos utilizados en endoscopia gastrointestinal.

<http://gut.bmjournals.com/cgi/content/abstract/42/4/585>

Dicho informe detallado revisa y actualiza las recomendaciones emitidas diez años antes por una comisión similar. <http://gut.bmjournals.com/cgi/content/abstract/42/4/585>. Las recomendaciones de dicho trabajo se pueden resumir en lo siguiente: 1- el glutaraldehído al 2% (Cidex ®) sigue siendo el desinfectante más utilizado, es efectivo contra bacterias vegetativas, hongos y la mayoría de los virus, es de un costo aceptable y no daña los endoscopios, los accesorios o las máquinas automáticas de desinfección. 2- El mayor problema asociado al uso del glutaraldehído proviene de su capacidad de provocar reacciones adversas en el personal de endoscopia tales como dermatitis, conjuntivitis, irritación nasal y asma. . (En una encuesta que investigó la frecuencia de estas reacciones, el 87% de 1.000 enfermeras y el 65% de 500 gastroenterólogos refirieron haber experimentado algún efecto adverso). 3- Cuando se utiliza el glutaraldehído para desinfección manual o automática, se recomienda la inmersión del endoscopio por 10 minutos antes de comenzar las sesiones y entre pacientes y por 20 minutos al final de la sesión. Cuando se realizan colangiopancreatografías o se examinan a pacientes con SIDA, así como otros estados de inmunodepresión o tuberculosis pulmonar, el tiempo de inmersión debe ser de al menos 20 minutos. 4- La limpieza y desinfección tiene que ser realizada por un personal entrenado, que entienda los principios involucrados, en un ambiente que reúna las condiciones adecuadas. 5- Se considera que el paso más importante es la limpieza manual del equipo antes de la desinfección. Esta debe realizarse utilizando un detergente neutro o enzimático (de acuerdo con las instrucciones de los fabricantes, el equipo debe sumergirse en el detergente enzimático hasta que toda la materia orgánica este disuelta, recomendándose un tiempo mínimo de un minuto), realizando una cuidadosa limpieza tanto de la parte externa de todo el equipo, como de los conductos internos, en especial el de succión y biopsia, para lo cual debe pasarse el cepillo de limpieza en ambas direcciones limpiando la punta del cepillo con otro cepillo cada vez que se asoma por el extremo opuesto y antes de retraerlo. Uno de los mayores peligros de contaminación y transmisión de patógenos proviene de restos de sangre o de tejidos o de moco (en el caso del h. pylori) que impide que la solución desinfectante entre en contacto con el germen. 6. Todas las válvulas deben ser retiradas y lavadas individualmente. 7- El equipo debe sumergirse completamente en la solución de glutaraldehído preparada de acuerdo con las instrucciones del fabricante para que quede al 2 % la cual tiene una duración máxima de 14 días después de activada. Durante la inmersión los canales internos deben estar llenos con la solución desinfectante. 8- El uso de máquinas automáticas de desinfección resulta adecuado pero requieren un mantenimiento y sobre todo desinfección periódica de lo contrario la misma máquina puede contaminarse y servir como medio de transmisión. El uso de máquinas automáticas no obvia la limpieza manual previa. 9 – Concluida la desinfección es necesario lavar nuevamente con agua filtrada incluyendo los canales internos para luego secar utilizando el sistema de succión para secar los conductos internos. 10- El equipo debe guardarse en posición vertical en un ambiente protegido y no en la maleta de transporte.

Transmisión intrafamiliar

Los estudios realizados con relación a la transmisión intrafamiliar han reportado resultados variables y si bien en general muestran que el riesgo es bajo, algunos señalan cifras más significativas. Un estudio de seguimiento de hasta 15 años de un grupo de mujeres que fueron contaminadas con inmunoglobulina anti-D para evitar la incompatibilidad Rh, mostró que de los 231 hijos de dichas madres, solo 3 (1,3%) presentó evidencia serológicas de infección por VHC y ninguno de ellos desarrolló enfermedad hepática aparente. La investigación de los contactos del hogar de 535 personas infectadas con VHC mostró una seroprevalencia de anti-VHC en los niños de 3% cuando la madre era la infectada y de 0,6% cuando lo era el padre.

La persona infectada tiene que tener cuidado con lesiones abiertas que deben ser adecuadamente cubiertas así como cualquier otra circunstancia en que su sangre pueda contaminar. Se recomienda no compartir cepillos de dientes y hojillas de afeitarse. Es conveniente informar a la persona infectada y sus familiares que el virus C no se transmite al estornudar, abrazar, toser, a través del agua o de los alimentos, al compartir utensilios de comida o vasos o por contacto casual o al bañarse en piscinas, y que las personas VHC positivas no deben ser excluidas de su trabajo, escuela, juegos y centros de cuidados de niños.

CDC 99: If You Have Hepatitis C <http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/resource/chronic.htm>

Transmisión perinatal

Si bien los estudios reportados confirman la posibilidad de la transmisión de madre a hijo en el momento del nacimiento y en el período neonatal, a diferencia de lo que sucede con el virus B, la transmisión vertical es infrecuente, y no parece tener un impacto significativo en la prevalencia de la infección. En dos estudios solamente las madres con alta carga viral transmitieron la infección a sus hijos, la probabilidad de que ello suceda es baja y se sitúa alrededor entre el 0 al 13 % con un promedio de 6%.

Contacto sexual

A través de la actividad sexual se puede transmitir el virus C. Esta aseveración está sustentada por numerosos trabajos epidemiológicos, algunos apoyados en estudios de genotipos y homología de secuencia del genoma viral presente en la pareja. Se desconoce con exactitud los mecanismos mediante el cual se transmite el virus durante el acto sexual. Existen algunos reportes sobre la presencia de ARN del virus C en saliva y en semen, sin embargo, otros trabajos publicados no lo detectaron en estos fluidos al tomar una serie de precauciones para evitar la contaminación de los mismos con la sangre de la persona,.

La eficacia de este modo de transmisión y la frecuencia con que sucede es motivo de controversia ya que las publicaciones al respecto muestran resultados variables. Sobre la base de los primeros estudios realizados en parejas estables, sexualmente activas, que convivían por largos períodos de tiempo, se llegó a la conclusión que la transmisión sexual era poco frecuente, y notablemente más baja que con el virus de la hepatitis B y VIH,. Aproximadamente solo en 5% de estas parejas en las cuales uno de los integrantes estaba infectado con virus C se produjo la infección cruzada,.

El riesgo relativo de infección por VHC se incrementa al aumentar el número de contactos sexuales con diferentes parejas. Un estudio realizado en España en mujeres embarazadas que tenían 2 a 4 parejas sexuales además de su pareja regular tenían 3 veces más riesgo de hepatitis C, y en aquellas con más de 4 parejas el riesgo se elevaba 8 veces por encima del de las mujeres que no practicaban sexo extramarital.

Los resultados de un estudio realizado en Italia analizando 1.359 casos de hepatitis C aguda comprobaron que la actividad heterosexual con múltiples parejas se asocia con riesgo aumentado de adquirir la infección y que el riesgo aumenta al aumentar el número de parejas. El tener dos o más parejas sexuales durante los 6 meses previos al inicio de la hepatitis fue el factor de riesgo reconocido en el 35% de los pacientes, cifra prácticamente similar al 36% que utilizaba drogas por vía endovenosa, el factor de riesgo más frecuente en ese país.

Intervenciones quirúrgicas

En una publicación proveniente de Australia se reporta el caso de 4 pacientes que fueron sometidos a cirugía ambulatoria el mismo día y se infectaron con el mismo genotipo de VHC, se pudo establecer que un paciente con infección crónica C había sido operado inmediatamente antes.

Para describir la naturaleza y frecuencia del contacto con sangre en el personal que labora en quirófano, observadores entrenados monitorearon durante 6 meses las operaciones realizadas en 6 Servicios de Cirugía de un Hospital en los Estados Unidos . En 62 (30,1%) de 206 operaciones se detectó al menos un contacto con sangre. El número promedio de contactos con sangre por 100 personas/procedimiento fue mayor para los cirujanos (18,6). El mayor riesgo de contacto se presentó 1. - en los cirujanos que realizaban procedimientos en traumatizados, en quemados o procedimientos traumatológicos de emergencia; 2. - cuando la pérdida de sangre del paciente durante el acto quirúrgico era superior a 250 ml y 3. - el permanecer en pabellón por más de 1 hora. De 110 contactos con sangre entre cirujanos, 81 (74%) eran potencialmente prevenibles mediante barreras adicionales de protección como máscaras protectoras y batas resistentes a fluidos. De 29 contactos con sangre entre personal de anestesia y circulante, 20 (69%) se hubieran evitado mediante el uso, de guantes.

Trabajos odontológicos

Los trabajos odontológicos constituyen actividad que reúne las condiciones para transmitir la infección, tanto del paciente al odontólogo como entre pacientes y por el odontólogo. En odontología se trabaja con equipos mecánicos de altas revoluciones y con instrumentos potencialmente punzantes y cortantes. La mayoría de los instrumentos no son descartables y se reutilizan sucesivamente en los pacientes. En un estudio practicado en 4 clínicas odontológicas docentes, en el período de 63 meses se documentaron 428 exposiciones parenterales a sangre o fluidos orgánicos; los estudiantes de odontología y los asistentes dentales presentaron el mayor número de episodios que se produjeron durante las inyecciones, al limpiar los instrumentos y durante el uso de los taladros.

Como medida de prevención el odontólogo tiene que protegerse mediante el uso de la indumentaria adecuada incluyendo guantes y lentes de protección. Para evitar la contaminación entre pacientes, siempre que resulte posible se deben utilizar instrumentos descartables, en caso que esto no sea factible, entre paciente y paciente, someter todos los instrumentos y equipos a procesos que garanticen su segura desinfección y esterilización.

CDC: Recommended Infection-Control Practices for Dentistry, 1993 <http://aepo-xdv-www.epo.cdc.gov/wonder/PrevGuid/p0000191/p0000191.htm>

Prevalencia

La infección crónica por el virus de la hepatitis C es frecuente en todo el mundo. Estudios realizados en Estados Unidos indican que el 1,8% de la población de ese país está infectada, lo que representa aproximadamente 4 millones de personas.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m_d

Porcentajes similares se reportan en Europa Occidental donde se estima que existen alrededor de 5 millones de personas infectadas. En el ámbito mundial se calcula que hay alrededor de 150 millones de portadores crónicos del virus. La gran mayoría de estas personas no están conscientes de ello y no se sienten enfermas, sin embargo, no-solo están a riesgo de desarrollar hepatopatía crónica, sino que constituyen fuente de transmisión del virus.

CDC 98: Facts about Hepatitis C <http://www.cdc.gov/od/oc/media/fact/hepcqa.htm>

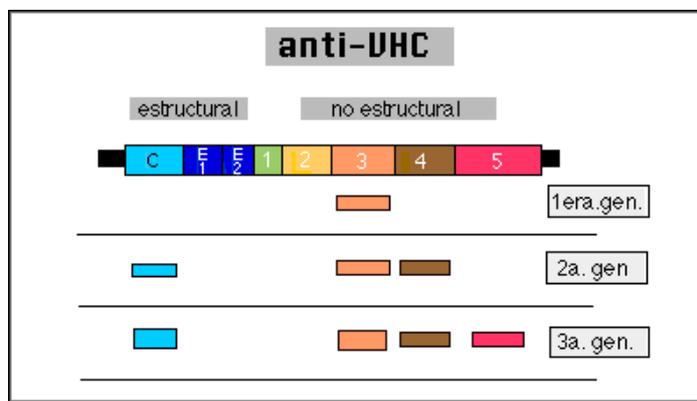
La seroprevalencia de anticuerpos anti-VHC en 38.703 donantes voluntarios de sangre en Venezuela fue de 0,6%; sin embargo, esta cifra no se puede aplicar directamente a la población general adulta, ya que los donantes voluntarios de sangre constituyen un grupo seleccionado de bajo riesgo. En el ámbito mundial, cuando se promedian los resultados de datos obtenidos en la población general, la tasa de seroprevalencia aumenta notablemente al compararla con la de los donantes; se puede estimar que en Venezuela se acerca al 1,5%, lo que significa que pueden haber alrededor de 150.000 adultos infectados. Las tasas tanto de incidencia como de prevalencia aumentan considerablemente cuando se trata de grupos con mayor riesgo de infección como, por ejemplo, los multitransfundidos, hemodializados y drogadictos.

Diagnóstico

Existen dos estrategias diferentes para diagnosticar infección por virus C: a- detectar anticuerpos contra proteínas codificadas por el virus (anti-VHC), b- identificar la presencia del ácido ribonucleico viral (ARN VHC).

Anti-VHC

El examen a utilizar de primera intención es la determinación de anticuerpos mediante ensayo inmunoenzimático: anti-VHC ELISA. Constituye la prueba ideal para pesquisa en Banco de Sangre así como para el examen inicial de toda persona en quien se sospeche infección por este virus. Es un examen sencillo de realizar, reproducible y de bajo costo. Las pruebas anti-VHC han evolucionado al incorporar cada vez mayor número de antígenos virales o reconfigurar dichos antígenos a fin de aumentar la sensibilidad del método. Con la prueba de 2a y sobre todo de 3a generación la sensibilidad es muy alta de tal forma que sería realmente excepcional que se dejara de detectar a una persona infectada. Esto pudiera suceder en el caso de que la persona se encuentre inmunocomprometida y no desarrolle anticuerpos, como puede suceder por ejemplo en pacientes con SIDA. Los anticuerpos anti virales se detectan tardíamente luego de la infección inicial pudiendo tardar más de 2 meses para que el anti-VHC se positivice durante una hepatitis aguda C.



Diagnóstico de la infección por virus de la hepatitis C mediante la detección de anticuerpos utilizando el ensayo inmunoenzimático : anti-VHC ELISA. Las pruebas han evolucionado al incorporar cada vez mayor número de antígenos virales (2a y 3a generación) lo que incrementa la sensibilidad del método.

Uno de los inconvenientes que tiene la prueba anti-VHC es que en población de bajo riesgo, como la de donantes voluntarios de sangre, se presentan con frecuencia falsos positivos (hasta en 40 %). Sin embargo, esta situación no se presenta en sujetos a riesgo o con elevación de las transaminasas, en cuyo caso los falsos positivos se reducen a menos del 5%. En el caso de un donante anti-VHC positivo con transaminasas normales, es necesario por tanto realizar algún método adicional para corroborar la positividad de la prueba. Para ello se puede utilizar otro método que también detecta los mismos anticuerpos pero que permite discriminar por separado cada uno de ellos como es el ensayo inmunoblot recombinante (RIBA). La prueba de RIBA por tanto es una prueba complementaria sencilla que permite comprobar si el resultado positivo del anti-VHC es un falso o verdadero positivo.

ARN del Virus C

La determinación del ARN viral (ARN VHC) es una prueba altamente específica que se utiliza como prueba confirmatoria de un anti-VHC positivo. Siendo un examen que requiere metodología de biología molecular, implica un procesamiento sofisticado y laborioso, es por tanto una prueba más delicada y costosa en su realización. Por este motivo actualmente no se utiliza normalmente para pesquisa o como prueba inicial y se justifica en aquellos sujetos en quienes necesitamos confirmar la infección, en especial cuando se plantea la necesidad de considerar tratamiento. El ARN del virus C se puede detectar en la sangre precozmente luego de una infección inicial, generalmente a partir de las dos semanas, de tal manera que el ARN VHC puede confirmar el diagnóstico de infección aguda antes de que aparezcan anticuerpos y por tanto antes de que el anti-VHC se torne reactivo.

Para la identificación del ARN del virus C se utiliza habitualmente un paso previo que consiste en amplificar la muestra, o sea, aumentar la cantidad del ARN específico del virus y de esta manera facilitar su detección. Para ello se utiliza la reacción en cadena de polimerasa (PCR). El PCR por tanto es una metodología inespecífica que sirve para aumentar la cantidad de cualquier tipo de ácido nucleico presente en una muestra. Al aplicarse a la detección del ARN del virus C la prueba se solicita como ARN VHC por PCR.

Tabla 2 Fortalezas y debilidades de las pruebas diagnósticas

| | Anti-VHC | ARN VHC por PCR |
|--------------------|--|--|
| Fortalezas | <ul style="list-style-type: none"> alta sensibilidad – fácil de realizar automatizable - poca variabilidad de resultados – bajos costos | <ul style="list-style-type: none"> alta sensibilidad y especificidad se positiviza precozmente (2 semanas) en infecciones agudas no depende del sistema inmunológico: detecta el virus en inmunosuprimidos paso previo para algunos métodos de genotipaje y cuantificación |
| Debilidades | <ul style="list-style-type: none"> falsos positivos en grupos de bajo riesgo tarda más de 2 meses en positivizarse en infecciones agudas puede ser negativo en inmunosuprimidos infectados que no generen anticuerpos | <ul style="list-style-type: none"> costoso – realización laboriosa y delicada muy crítico el manejo adecuado de la muestra de suero alta variabilidad de resultados entre diferentes laboratorios |

La ventaja del estudio del ARN viral no es solo que confirma la infección detectada por el anti-VHC, si no que abre las puertas para obtener información adicional que puede resultar importante. Nos referimos a la posibilidad de cuantificar la cantidad de virus circulantes (carga viral) así como determinar genotipo y cuasiespecies. También puede detectarse el genoma viral en tejido hepático el cual puede estar presente aun en ausencia de virus circulantes.

Carga viral

Para cuantificar existen pruebas ya comercializadas en kits diagnósticos entre las cuales cabe mencionar la que utiliza la amplificación por PCR (Q-PCR) que amplifica la señal por quimioluminiscencia (bDNA). La primera tiene la ventaja de poder detectar niveles más bajos de carga viral. Debido a la gran variabilidad de los resultados al aplicar a una misma muestra diferentes tipos de pruebas, para el seguimiento de un mismo paciente es necesario utilizar siempre el mismo procedimiento.

Genotipos

Existen dos maneras diferentes par detectar genotipos. Examinando el genoma viral, lo cual requiere la realización previa del ARN VHC por PCR y luego utilizar diferentes técnicas para detectar genotipos (RFLP, LIPA, nested PCR). Constituyen procedimientos complejos y laboriosos pero garantizan un resultado más preciso. La otra manera de establecer genotipos es estudiando los anticuerpos que se generan en una determinada persona como respuesta a antígenos virales que son exclusivos de cada genotipo. Este método de determinar anticuerpos en el suero o "serotipiaje" podría realizarse mediante técnicas sencillas como por ejemplo de RIBA lo cual facilitaría enormemente el procedimiento haciéndolo menos costoso y más asequible, aunque tiene mayores limitaciones y es menos exacto.

Tabla 3 Flujograma diagnóstico

| Anti-VHC negativo | Anti-VHC positivo |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> sin factores de riesgo, ALT normal: no-infección con factores de riesgo, ALT elevadas: practicar ARN VHC | <ul style="list-style-type: none"> sin factores de riesgo, ALT normales: practicar RIBA con factores de riesgo, ALT elevadas: infección por virus C <p>(realizar ARN VHC para confirmar, cuantificar o genotipar)</p> |

Biopsia hepática en la infección crónica

Como en toda hepatitis crónica, lo más característico es la inflamación portal por presencia de un infiltrado de predominio mononuclear acompañada o no de un proceso necro-inflamatorio periportal e intralobulillar y grados diversos de fibrosis que comienza como expansión portal para luego extenderse y distorsionar el parénquima vecino. Por lo general el proceso inflamatorio es leve o moderado y existen algunas alteraciones que apoyan el diagnóstico, como son el infiltrado portal rico en linfocitos que con frecuencia forman agregados o folículos linfoides; los conductillos biliares se aprecian lesionados con alteración del epitelio que los recubre cuyas células se muestran irregulares con vacuolización y estratificación pudiendo estar infiltrados por linfocitos. Las alteraciones intralobulillares incluyen infiltración de los sinusoides por linfocitos, degeneración de hepatocitos con formación de cuerpos acidófilos y en algunos casos la presencia de esteatosis macrovesicular.

Las alteraciones de la biopsia no son patognomónicas pero pueden orientar el diagnóstico y descartar otras patologías. La utilidad de la biopsia no recae sobre el diagnóstico etiológico si no sobre su capacidad para establecer la actividad necro-inflamatoria y el grado de progresión de la enfermedad hepática. La actividad está dada fundamentalmente por la existencia y magnitud de necrosis de los hepatocitos tanto periportales como intralobulillares. El estadio o progresión de la enfermedad hepática está dado por la presencia de fibrosis y el eventual desarrollo de nódulos de regeneración. Tanto la actividad necroinflamatoria como la fibrosis se puede expresar en forma separada en términos sencillos (Metavir – Scheuer). La actividad como ausente (0), leve (1), moderada (2) y severa (3); la fibrosis como ausente (0), leve (1), moderada(2), severa (3) y cirrosis (4).

Manifestaciones clínicas

La persona infectada con virus C se puede presentar ante el clínico de diversas maneras, ya sea con una hepatitis aguda, hepatitis crónica, cirrosis, hepatocarcinoma o por manifestaciones extrahepáticas.

Hepatitis C aguda

La infección aguda por lo general es oligosintomática y anictérica de tal forma que con frecuencia pasa desapercibida y solo es diagnosticada si algún factor de riesgo reciente induce a la realización de pruebas de laboratorio como la determinación de transaminasas o marcadores serológicos del virus C. La característica fundamental de la infección aguda por virus C es su alta tendencia a desarrollar infección crónica. Esto sucede en más del 80% de las personas que se infectan y por lo general el virus persiste en el organismo en forma indefinida.

Infección crónica

Las infecciones crónicas constituyen procesos clínicamente silentes que por lo general no se acompañan de síntomas o signos de enfermedad hepática y como única manifestación se ha señalado la presencia de astenia o cansancio, síntomas por otro lado son muy inespecíficos y frecuentemente referidos en numerosas afecciones o por personas físicamente sanas. Aun los

pacientes con cirrosis pueden permanecer asintomáticos durante períodos largos de tiempo y solo presentar manifestaciones clínicas cuando la cirrosis se descompensa ya sea por retención de líquidos y ascitis, sangramiento por varices esofágicas, ictericia o encefalopatía. Con frecuencia la cirrosis se diagnostica en forma casual por estudios clínicos o durante una intervención quirúrgica.

Manifestaciones extrahepáticas

Las manifestaciones extrahepáticas de la infección crónica por virus C, si bien infrecuentes, pueden en determinados casos constituir la alteración clínica con que se presente el paciente. Se deben principalmente a la presencia de complejos inmunes circulantes formados por antígenos virales y anticuerpos que junto con complemento tienden a depositarse en los pequeños vasos sanguíneos provocando vasculitis a nivel de la piel, los glomérulos renales etc. Las diferentes manifestaciones extrahepáticas se detallan en la tabla 4.

Tabla 4 Manifestaciones extrahepáticas de la infección crónica por virus C

- Crioglobulinemia
- Porfiria cutánea tarda
- Glomerulonefritis membrano-proliferativa
- Trombocitopenia
- Tiroiditis
- Sialadenitis
- Liquen plano
- Linfomas

Crioglobulinemia

En general la presencia de crioglobulinas constituye un hecho frecuente en los pacientes con infección crónica C. La mayoría de estos sujetos no tienen síntomas. La crioglobulinemia mixta esencial (tipo II) es poco frecuente y solo se manifiesta en 1 a 2 % de los pacientes con hepatitis crónica C. Sin embargo, cuando se estudian grupos de pacientes con crioglobulinemia mixta esencial, un porcentaje alto tienen marcadores serológicos para virus C. Se puede identificar el ARN del virus C en los precipitados de crioglobulinas séricas y en las paredes de los vasos en casos de vasculitis. La crioglobulinemia se caracteriza por episodios recurrentes de lesiones por vasculitis (púrpura palpable) a nivel de los miembros inferiores a lo cual se asocia artritis no deformante y lesiones renales con proteinuria, hematuria e hipertensión provocadas por glomerulonefritis, así como manifestaciones de otros órganos y del sistema nervioso especialmente en forma de neuropatía periférica. Se encuentra presente el factor reumatoideo. Algunos de estos pacientes responden al tratamiento antiviral con mejoría o desaparición de las manifestaciones lo que se asocia a reducción del ARN VHC.

Porfiria

Existe una fuerte asociación de la infección por virus C con la porfiria cutánea tarda. Marcadores serológicos para el virus C han sido reportados en 62 a 91 % de los pacientes con dicha afección. Si bien se desconocen los mecanismos patogénicos involucrados, se considera que el virus puede actuar como gatillo en sujetos genéticamente predispuesto a presentar dicha afección. Las manifestaciones clínicas más obvias se presentan a nivel de la piel, y se deben al efecto de fotosensibilidad provocado por la presencia de cantidades importantes de porfirinas. Las alteraciones más comunes son la fragilidad con erosiones superficiales, hipertricosis, pigmentación y bulas subepidérmicas.

Glomerulonefritis

La glomerulonefritis membranosa proliferativa puede llevar al paciente a insuficiencia renal terminal y puede ser la causa de su ingreso a unidades de soporte renal, de tal manera que un porcentaje, aunque pequeño, de pacientes en hemodiálisis infectados con virus C no adquirieron dicha infección en la Unidad sino que ya estaban infectados antes de su ingreso a la misma.

Trombocitopenia

La trombocitopenia en sujetos con infección crónica es relativamente frecuente y puede presentarse por dos circunstancias. El paciente con cirrosis hepática e hipertensión portal presenta por lo general trombocitopenia debida a hiperesplenismo. Sin embargo, pacientes sin hepatopatía avanzada, sin hipertensión portal y sin esplenomegalia pueden presentar trombocitopenia importantes con valores que descienden hasta menos de 50.000 plaquetas. Aun no se conoce bien la causa de esta alteración, se ha postulado que fenómenos autoinmunes pueden afectar las plaquetas, sin embargo no se han detectado anticuerpos antiplaquetarios aunque si se ha establecido la presencia de inmunoglobulinas asociadas a dichas plaquetas. También se ha pensado que la trombocitopenia se debe a un efecto directo del virus sobre las plaquetas. En cualquier caso la plaquetopenia en estos pacientes, más que provocar fenómenos hemorrágicos lo cual es excepcional, constituye un factor que dificulta el tratamiento, especialmente con medicamentos como el Interferón que de por sí provoca disminución de las mismas.

Tiroiditis

Anticuerpos antitiroideos se detectan hasta en el 12 % de los pacientes con hepatitis crónica C y las alteraciones tiroideas, sobre todo el hipotiroidismo, constituyen una de las afecciones autoinmunes más frecuentes en estos pacientes. El Interferón puede desencadenar o agravar

los trastornos tiroideos provocando una de las complicaciones tardías más relevantes del tratamiento.

Sialadenitis

Se ha detectado infiltración linfocitaria de las glándulas salivares hasta en 57% de pacientes con hepatitis crónica C. Sin embargo, solo un porcentaje pequeño de estos pacientes (8 a 36 %) presenta manifestaciones en forma de xerostomía o sequedad en la boca no asociada a xeroftalmía.

Liquen plano

El liquen plano se manifiesta a nivel de la piel como pápulas pruriginosas generalizadas de color violáceo. Pueden presentarse también alteraciones de las mucosas así como del cabello y de las uñas. Fenómenos autoinmunes están involucrados en su patogénesis. Se puede exacerbar durante el tratamiento con Interferón. Se detectan anticuerpos anti virus C en 10 a 38% de los pacientes con esta afección.

Linfomas

Alrededor del 20 al 40% de los pacientes con linfoma no Hodgkin de células B presentan anticuerpos contra el virus C, el porcentaje mayor se presenta en subgrupos con crioglobulinemia asociada.

Historia natural

La historia natural de la infección crónica por virus C se caracteriza por un proceso inflamatorio hepático que evoluciona lenta e insidiosamente a través de los años. Si bien existen muchas variaciones individuales, en general durante los primeros 10 años las lesiones hepáticas son discretas, en la segunda década pueden desarrollarse alteraciones más importantes de hepatitis crónica que se acompañan de fibrosis (tabla 5). La mayoría de las personas con infección crónica presentan enfermedad hepática leve de lenta progresión, de tal forma que a la larga tienen mayor probabilidad de fallecer con la infección pero no debido a la infección. Solo alrededor del 20 % de las personas infectadas tienen cirrosis a los 20 años. Existen ciertos factores que modifican la historia natural, por ejemplo, pacientes de sexo masculino, que adquieren la infección después de los 40 años y que ingieren alcohol presentan cirrosis en promedio en 13 años, mientras que en mujeres que adquieren la infección antes de los 40 años y que no ingieren alcohol, la cirrosis tarda alrededor de 40 años en desarrollarse.

Tabla 5 Historia natural de la Infección por virus C

- Erradican la infección: ~20 %
- Infección crónica: ~80 %
- Cirrosis: ~ 20 % a los 20 años
- Hepatocarcinoma: ~3 a 5 % de cirróticos por año

El paciente con cirrosis se encuentra a riesgo de desarrollar hepatocarcinoma, dicho riesgo se ha calculado en alrededor de 3 a 5 % por años y es superior al riesgo que tienen los pacientes infectados crónicamente por virus B a pesar que el virus C al contrario del B no se puede integrar al genoma ADN del huésped ya que su genoma es de ARN. Se considera que el desarrollo de hepatocarcinoma es secundario a la cirrosis y debido al proceso continuo y prolongado de necrosis y regeneración de los hepatocitos.

Virus C y alcohol

En general se acepta que la ingestión de alcohol ejerce un efecto sinérgico junto con la infección por virus C lo cual aumenta la probabilidad de evolucionar en menor tiempo a formas más avanzadas de enfermedad hepática y disminuye la probabilidad de respuesta al tratamiento. Se considera importante el recomendar a los sujetos infectados con virus C que se abstengan de ingerir alcohol, o de hacerlo en cantidad muy moderada.

Infección por Virus C en Unidades de Diálisis

La infección por virus C es frecuente en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) sometidos a tratamiento sustitutivo de la función renal. En el ámbito mundial la seroprevalencia de anti-VHC en este grupo de enfermos oscila entre 10 y 70%, siendo más baja en pacientes sometidos solo a diálisis peritoneal (5-12%). Si bien la mayoría de los pacientes se infectan luego de ingresar a la Unidades de diálisis, algunos ingresan ya infectados y en este caso la nefropatía puede ser consecuencia de la misma infección viral. La presencia de VHC en pacientes en hemodiálisis se correlaciona independientemente con el tiempo transcurrido desde el comienzo del tratamiento, las transfusiones recibidas y la drogadicción por parte del paciente.

La infección por virus C puede limitar y complicar tanto el tratamiento sustitutivo renal como el trasplante. Resulta necesario separar las alteraciones que puede provocar el virus sobre el hígado y las que afectan al riñón, en especial cuando el paciente es trasplantado.

En general las alteraciones hepáticas son leves o moderadas en los pacientes en IRCT infectados con virus C. La cirrosis se presenta en una minoría de los casos (3-5%) y aun la hepatitis crónica tiende a mostrar alteraciones menos severas que la que se observa en sujetos no nefrópatas, con menor actividad histológica y mayor frecuencia de transaminasas normales o solo elevación discreta de las mismas. Para explicar este hecho se ha postulado que una disminución de la competencia del sistema inmunológico en estos pacientes posiblemente provoca menos lesión de los hepatocitos infectados. Si estos pacientes son trasplantados, el hígado por lo general no ocasiona mayores problemas, y a pesar de la inmunosupresión a la cual deben someterse para evitar el rechazo, la progresión de la hepatitis crónica es lenta, tal como sucede en pacientes que se someten a trasplante hepático por cirrosis por virus C que tienen una evolución post-trasplante satisfactoria a pesar de que el nuevo hígado recibido se infecta con el virus.

El mayor problema post-trasplante en pacientes infectados con el virus C se presenta a nivel renal, estando aumentada la incidencia de rechazo, así como el desarrollo de glomerulopatía inducida por el virus C, y de insuficiencia renal, lo cual aumenta la tasa de morbi-mortalidad de estos enfermos.

El tratamiento con Interferón pre-trasplante está justificado. Lo publicado con relación a la respuesta a dicho tratamiento ha sido contradictorio, algunos estudio señalan una menor respuesta, otros una respuesta similar a los sujetos no nefrópatas. Existe cierto consenso en que resulta conveniente tratar a todo paciente infectado candidato para trasplante hepático, que no tenga contraindicación para ello. No hay suficiente experiencia sobre el tratamiento combinado Interferón-Ribavirina. El problema que se prevé está relacionado con la anemia que provoca la ribavirina tomado en cuenta que el paciente nefrópata ya tiene una anemia importante.

El tratamiento con Interferón post-trasplante aumenta el riesgo de rechazo y de insuficiencia renal aguda por lo cual se considera contraindicado.

Tratamiento

Tratamiento de la Infección aguda reciente

Dado que la persona que se infecta inicialmente con virus C tiene un 80% de probabilidad de desarrollar una infección crónica, se plantea la conveniencia de tratarla durante esta fase a fin de evitar la cronicidad. Los ensayos realizados al respecto han dado, en general, resultados satisfactorios, de tal forma que un grupo grande de hepatólogos considera conveniente tratar a las personas con infecciones recientes, ya que aparentemente la probabilidad de respuesta virológica es mayor que en el caso de infección crónica. Un meta-análisis de un grupo de trabajos demostró un 69% de respuesta completa mediante tratamiento con Interferón de pacientes con hepatitis C aguda, mientras que en un grupo control que no recibió tratamiento la erradicación espontánea solo ocurrió en 29%.

Cuando se trata de una persona que se ha infectado accidentalmente, como por ejemplo personal de la salud que se pincha con aguja contaminada, existen grupos que consideran apropiado el comenzar tratamiento tan pronto como aparezca el ARN viral en el suero, lo cual puede suceder a las pocas semanas, antes de que aparezcan los anticuerpos o las manifestaciones bioquímicas de hepatitis (elevación de las transaminasas). Algunas evidencias sugieren que en estas circunstancias se puede retardar el comenzar del tratamiento por algunos meses, con la esperanza de que la persona logre erradicar espontáneamente la infección y que este retardo en el tratamiento aparentemente no afectaría la respuesta.

La experiencia limitada que se tiene hasta el momento indica que los medicamentos a utilizar serían los mismos que en la hepatitis crónica, pero probablemente por un tiempo más reducido (4 a 6 meses),..

Tratamiento de la Hepatitis crónica C

Interferón

El primer medicamento aceptado para el tratamiento de la hepatitis crónica C ha sido el Interferón alfa. Los interferones constituyen una familia de moléculas mensajeras o "citocinas" presentes en el hombre cuya función primordial es la de servir como antivirales universales para poder combatir de inmediato toda infección viral dando tiempo a que se desarrolle una respuesta inmunológica específica.

Existen 3 tipos principales de Interferones, el alfa, beta y gamma. El Interferón alfa ha sido el más utilizado y sobre el cual se tiene mayor experiencia. El Interferón beta ha sido utilizado sobre todo en Japón y el Interferón Gamma no ha mostrado ser efectivo.

Actualmente se cuentan para uso terapéutico con diferentes tipos de interferones alfa: alfa 2a y 2b, idénticos a sus formas naturales, y el de consenso cuya molécula ha sido programada para que contenga las secuencia de aminoácidos que más se repiten en todo el grupo. Al añadirle una molécula de polietilenglicol a estos interferones se transforman en Interferón-peg (pegilado), de liberación prolongada, lo cual representa una doble ventaja: una sola inyección semanal y el mantenimiento de niveles sanguíneos estables (Tabla 6).

Tabla 6 Tipos de Interferón utilizados en el tratamiento

| | |
|--------------------------|--|
| Interferón alfa 2a y 2 b | los más utilizados |
| Interferón de consenso | en quienes no han respondido al IF alfa2 (?) |
| Interferón-peg | de liberación prolongada |
| Interferón beta | poca experiencia en Occidente |

A pesar de que se han ensayado numerosos esquemas terapéuticos variando la dosis y la duración del tratamiento con Interferón alfa 2, en general la respuesta sostenida bioquímica y virológica solo se obtiene entre el 15 y 20 % de los pacientes. Esto deja un grupo mayoritario de pacientes, quienes luego de someterse a esta terapia prolongada, no exenta de efectos secundarios y costosa, no logran eliminar el virus. Algunos de estos pacientes así tratados logran sin embargo reducir el nivel de transaminasas y la carga viral, efecto que con frecuencia se prolonga por un tiempo luego de finalizado el tratamiento. Existe alguna evidencia de que esta respuesta "parcial", sin erradicación viral, se acompaña también de mejoría del proceso necroinflamatorio hepático y de la fibrosis evaluados en la biopsia hepática.

Interferón + Ribavirina

Las nuevas modalidades terapéuticas se basan en la combinación de medicamentos, para lo cual se administra el Interferón alfa junto con otros fármacos antivirales, siendo la Ribavirina la más utilizada actualmente.

La Ribavirina es un nucleósido análogo de la guanina utilizado con éxito desde hace varios años como antiviral contra algunas infecciones entre las cuales cabe mencionar la neumonitis sincicial en los niños. La administración de ribavirina sola a un paciente con hepatitis crónica C provoca normalización de las transaminasas pero no disminuye la carga viral y las transaminasas retornar a su valor pre-tratamiento una vez suspendido el mismo.

El tratamiento combinado de Interferón con Ribavirina ha determinado un aumento de la respuesta sostenida cuyo porcentaje prácticamente se duplica (~ 40%). De los estudios clínico-terapéuticos hasta ahora realizado ha quedado establecido que dos factores, el genotipo y la carga viral, tienen influencia importante en la respuesta al tratamiento combinado. Los pacientes infectados con el genotipo 1 responden menos que los infectados con genotipo 2 o 3. Los pacientes con cargas virales altas, mayores de 2 millones de equivalente virales por ml de suero, responden menos que los que tienen cargas por debajo de esta cifra.

Respuesta al tratamiento

Las posibles respuestas y su nomenclatura se detallan en la tabla 7. La respuesta se puede evaluar de acuerdo con la normalización de las transaminasas: respuesta bioquímica, la desaparición del ARN viral utilizando un método de amplificación (PCR): respuesta virológica, y evaluando los cambios favorables en la biopsia hepática: respuesta histológica. De acuerdo con el momento en que se producen dichos cambios, 3 respuestas son particularmente importantes, la respuesta inicial, la que se presenta al finalizar el tratamiento y la sostenida.

Tabla 7 Nomenclatura de las respuestas

| | |
|---|---|
| Respuesta bioquímica | normalización de transaminasas |
| Respuesta virológica | desaparece el ARN VHC por PCR |
| Respuesta histológica | disminución de la actividad y de la fibrosis en la biopsia |
| No-respuesta | ALT no se normalizan o ARN VHC no desaparece |
| Respuesta inicial | (bioquímica – virológica): dentro de los 3 A 6 primeros meses de iniciado el tratamiento |
| Respuesta al final del tratamiento | (bioquímica y o virológica) |
| Respuesta sostenida | (bioquímica y o virológica): mantenida a los 6 o 12 meses de haber suspendido el tratamiento |
| Escape | (breakthrough): ALT o ARN VHC se normalizan y luego se elevan nuevamente durante el tratamiento |

La respuesta virológica a los 3 o 6 meses del inicio constituye el factor que mejor predice la respuesta al final del tratamiento. Los pacientes con respuesta bioquímica pero que permanecen ARN VHC positivos a los 6 meses de haber terminado el tratamiento tienen con frecuencia una recidiva bioquímica.

Pacientes con respuesta virológica sostenida (ARN VHC por PCR negativo 6 meses post-tratamiento) tienen alta probabilidad de que la respuesta sea persistente. Los pacientes con respuesta virológica sostenida mejoran la histología hepática y el ARN VHC desaparece de los hepatocitos lo que sugiere que la infección viral ha sido erradicada.

Probabilidad de responder al tratamiento

Numerosos factores han sido mencionados como predictores de respuesta al Interferón, los mismos se reseñan en la tabla 8.

Tabla 8 Hepatitis crónica C. Factores que se han asociado con respuesta al tratamiento con Interferón alfa + Ribavirina

| Probabilidad de responder | |
|---|--|
| Mayor | Menor |
| Genotipos 2 ó 3 Baja viremia (<2Millones/ virus/ml) Sin cirrosis Sujetos jóvenes (< 45 años) Infección reciente (< de 5 años) Poca actividad inflamatoria (biopsia) genética (cuasiespecies) | Genotipo 1 Alta viremia (> 2 M/V/ml) Con cirrosis Edad avanzada, obesidad Infección de larga data (> 5 a.) Mucha actividad inflamatoria Poca diversidad Diversidad de cuasiespecies Alta concentración de Hierro ALT normales Ingesta de alcohol |

La mayor probabilidad de respuesta es en pacientes infectados con genotipos 2 o 3 con cargas virales bajas. Estos pacientes presentan respuestas virológicas sostenidas con tratamientos utilizando dosis menores y de menor duración. Sobre la base de lo expuesto, la tendencia actual es a utilizar diferentes esquemas terapéuticos individualizados para cada paciente de acuerdo sobre todo con el genotipo y la carga viral.

Esquemas terapéuticos

La mayor probabilidad e respuesta se presenta en pacientes infectados con genotipo 2 o 3. En estos pacientes resulta suficiente el tratamiento a base de Interferón alfa 3 millones de Unidades 3 veces por semana subcutáneo y Ribavirina vía oral a una dosis de 1.000 mg para personas con peso menor de 75 Kg y de 1.200 mg para los que pesan más de 75 Kg por un período **de 6 meses**.

En los pacientes infectados con **genotipo 1** el tratamiento se debe prolongar hasta completar **un año**; si a los 6 meses del tratamiento no se constata una respuesta bioquímica y virológica, la probabilidad que esto suceda es muy pequeñas y se recomienda suspender el tratamiento.

Estos esquemas de tratamiento están sujetos a revisiones periódicas de acuerdo con la experiencia que se va adquiriendo con su implementación.

Efectos secundarios del tratamiento Interferón + Ribavirina

Tanto el Interferón como la Ribavirina provocan individualmente efectos secundarios, no se ha demostrado que dichos efectos se potencien por acción sinérgica. Los efectos secundarios indeseables se presentan con una frecuencia significativa y obligan a suspender el tratamiento en el 10% de los pacientes que se tratan por 6 meses y en hasta el 20% de los que se tratan por un año. La tabla 9 reseña los efectos secundarios más frecuentes.

Tabla 9 Efectos secundarios más frecuentes del Interferón y la Ribavirina

| Interferón | Ribavirina |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • "síndrome gripal" • neutropenia, • trombocitopenia • irritabilidad, ansiedad, • depresión • mialgias, fatiga • pérdida del cabello • pérdida de peso • cambios hábito • intestinal • infecciones bacterianas • presencia de • autoanticuerpos • hipo o hipertiroidismo | <ul style="list-style-type: none"> • anemia (hemólisis) • teratogénesis |

Algunos de los efectos secundarios del **Interferón** sí bien determinan molestias al paciente no provocan afecciones graves. Otras en cambio, de aparición más tardía pueden determinar alteraciones severas.

Cabe destacar los efectos que se aprecian sobre todo al comienzo del tratamiento como son los síntomas tipo "síndrome gripal" que aparece a las pocas horas de haberse inyectado y que por lo general tienen a desaparecer a las pocas semanas debido al desarrollo de tolerancia. Pueden persistir molestias como irritabilidad, dificultad para la concentración, astenia, caída reversible del cabello. Requieren atención las alteraciones hematológicas, en especial la neutropenia y la trombocitopenia que pueden obligar a reducir o suspender el tratamiento.

Entre las alteraciones autoinmunes que puede desencadenar el Interferón, la más relevante es la que afecta a la glándula tiroidea. Realizar exámenes de laboratorio que evalúan la función tiroidea resulta necesario antes de comenzar el tratamiento y se han de repetir durante el transcurso del mismo, en especial si aparecen síntomas o signos de disfunción tiroidea, entre los cuales destaca la pérdida de peso.

El tratamiento con Interferón puede provocar cambios importantes en el estado emocional del paciente. Especial atención debe tenerse con los estados depresivos, especialmente en aquellos sujetos propensos con

antecedentes al respecto ya que existe el riesgo de suicidio.

La **Ribavirina** provoca en un porcentaje alto de los pacientes anemia debida a hemólisis. Esto se pone de manifiesto en las primeras semanas de tratamiento y se puede esperar un descenso de las cifras de hemoglobina de hasta 3 gramos luego de lo cual las cifras de hemoglobina se estabilizan en cuanto se producen fenómenos compensatorios con aumento de la eritropoyesis. Se acompaña este fenómeno de aumento de los reticulocitos y de la bilirrubina indirecta. El aumento de la bilirrubina no conjugada puede en algunos pacientes provocar ictericia, esto resulta especialmente cierto en sujetos con Síndrome de Gilbert o con hemoglobinopatías. El descenso de la hemoglobina puede obligar a reducir la dosis de ribavirina (HB de menos de 12 gr %) o eventualmente suspender dicho medicamento (Hb de menos de 10 gr %).

Otro efecto secundario potencial de la ribavirina que debe ser tomado muy en cuenta es su capacidad teratogénica. Debe asegurarse que tanto la mujer como el hombre utilicen medios efectivos para evitar la procreación. La mujer en edad fértil debe practicarse pruebas de embarazo antes y durante el tratamiento. Independientemente que sea la mujer o el hombre quien reciba el tratamiento, ambos deben cuidarse.

¿A quién tratar?

En el caso de las hepatitis crónicas existen dos metas diferentes para el tratamiento, tratar la enfermedad hepática o erradicar la infección viral. Con los medicamentos actualmente en uso, en un porcentaje alto de los pacientes con hepatitis crónica C, lo más realista es tratar de disminuir o detener el proceso necro-inflamatorio hepático a fin de prevenir o demorar el desarrollo de hepatopatías más avanzadas. De esta manera se "gana tiempo" mientras se descubren nuevas medidas terapéuticas que tengan mayor impacto sobre la infección viral.

Teniendo en cuenta las anteriores consideraciones se ha planteado que se justifica el uso de los medicamentos actualmente asequibles (Interferón + Ribavirina) cuando se cumplen 3 condiciones básicas: 1. - riesgo significativo de enfermedad hepática (evolución a cirrosis); 2. - probabilidad razonable de respuesta al tratamiento 3; - costo aceptable del mismo. Periódicamente se han realizado reuniones de consenso para considerar estos aspectos, .

NIH Consenso 97: Management Hepatitis C http://odp.od.nih.gov/consensus/cons/105/105_intro.htm

Probabilidad de evolucionar a cirrosis

De acuerdo con la primera condición se justifica tratar a aquellos pacientes con evidencias bioquímicas (transaminasas alta) e histológicas de un proceso necro-inflamatorio moderado o severo y con fibrosis, pudiéndose incluir paciente con cirrosis bien compensada con evidencias de actividad inflamatoria. De estos factores, la presencia y magnitud de la fibrosis en la biopsia constituye el elemento más importante que permite predecir la evolución de la afección hepática.

De acuerdo con estos criterios no son buenos candidatos actualmente para tratamiento los pacientes con transaminasas normales y los que presentan cambios histológicos hepáticos mínimos o leves, especialmente los que no tienen fibrosis, ya que se considera que en estos casos, el proceso hepático ha de evolucionar lentamente, lo que daría tiempo a esperar a que surjan nuevos tratamientos más efectivos.

Otros factores que se han identificado como predictores de mayor probabilidad de evolución a cirrosis son: el sexo masculino, sujetos infectados después de los 40 años y la ingesta de alcohol. No existen elementos clínicos o bioquímicos que permitan predecir quien va a evolucionar hacia una hepatopatía importante. En pacientes con hepatitis crónica, sin evidencias clínicas de cirrosis, la biopsia hepática constituye prácticamente el único elemento que puede ayudar en este sentido al detectar la presencia y la magnitud de la fibrosis.

Probabilidad de responder al tratamiento

La probabilidad razonable de respuesta está dada principalmente por tres factores, el genotipo, la carga viral y lo avanzado del proceso hepático. El paciente con cirrosis o fibrosis avanzada, genotipo 1 con carga viral alta, tiene muy pocas probabilidades de responder al tratamiento, el paciente joven con enfermedad incipiente, genotipo 2 o 3 y carga viral baja tiene buenas probabilidades de erradicar la infección viral. Dentro de estos dos extremos se encuentran múltiples variaciones lo que obliga a individualizar cada caso a fin de adoptar la decisión más favorable para cada paciente.

El **costo** aceptable del tratamiento constituye un factor que hay que tomar en cuenta. Poco valor tiene detectar la infección y realizar una serie de exámenes costosos, algunos invasivos como la biopsia hepática, si de ello no se deriva un beneficio directo para el paciente a través del tratamiento. Lamentablemente los tratamientos son largos y costosos, en muchos casos inasequibles para el paciente. Es necesario al respecto crear consciencia en el ámbito de las compañías de seguros, los servicios prestadores de salud dependientes del estado y la industria farmacéutica para tratar de resolver o aliviar este problema.

En los momentos actuales no se pueden establecer normas rígidas para decidir una conducta terapéutica. Los criterios han de ir cambiando a medida que surjan nuevas experiencias con diferentes esquemas terapéuticos y a medida que se desarrollen nuevos medicamentos.

Futuros tratamientos

Resulta indispensable elaborar nuevas estrategias de tratamiento y desarrollar medicamentos que resulten más efectivos y permitan tratar a la mayoría o todas las personas infectadas, no-solo para evitar el desarrollo de enfermedad, sino para disminuir o eliminar la posibilidad de propagación de la infección. El conocimiento cada vez más preciso de la manera como el virus C se replica, y las enzimas que utiliza, constituye la base para el desarrollo de nuevos medicamentos,.

En los momentos actuales los fármacos más promisorios son los que afectan directamente al virus inhibiendo o compitiendo con ciertas proteínas y enzimas virales como las helicasas y proteasas específicas del virus C. Una lista de algunos de los tratamientos en desarrollo se aprecia en la tabla 10.

Tabla 10 Tratamiento futuros

- Anti-helicasas
- Anti-proteasas
- Anti-polimerasas
- Ribozimas
- Vacunas terapéuticas
- Inmunoglobulinas anti C

Referencias

1. **Major ME, Feinstone SM.** The molecular biology of hepatitis C . *Hepatology* 1997;25:1527-37.
2. **Simmonds P, Alberti A, Alter H, et al.** A proposed system for the nomenclature of hepatitis C viral genotypes. *Hepatology* 1994;19:1321-4.
3. **Davis G. Hepatitis C.** En Schiff's Diseases of the Liver, 8ª edición. Editado por Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC. Lippincot-Raven , Filadelfia 1999:793-836.
4. **Marrero C, Albornoz A, Rodríguez de León L, et al.** El tatuaje corporal como factor de riesgo para la transmisión de la infección por el virus de la hepatitis C. *GEN* 1997;51:227-8.
5. **Sun DX, Zhang FG, Geng YQ, et al.** Hepatitis C transmission by cosmetic tattooing in women. *Lancet* 1996;347:541.
6. **Mele A, Corona R, Tosti ME, et al.** Beauty treatments and risk of parentally transmitted hepatitis : result from de hepatitis surveillance system in Italy. *Scand J Infect Dis* 1995;27:441-4.
7. **Tumminaelli F, Marcellin P, Rizzo S, et al.** Shaving as a potential source of hepatitis C virus infection. *Lancet* 1995;345:658.
8. **Duscheico GM, Smith M, Sheuer PJ.** Hepatitis C virus transmitted by human bite. *Lancet* 1990;336:503-4.
9. **Zeuzem S, Teuber G, Lee JH, et al.** Risk factors for the transmission of hepatitis C. *J Hepatol* 1996;24(2 Suppl):3-10.
10. **Tibbs CJ.** Methods of transmission of hepatitis C. *J Viral Hepat* 1995;2:113-9.
11. **Karmochkine M, Carrat F, Valleron AJ, et al.** Transmission modes of hepatitis C virus. *Presse Med* 1998;27:871-6
12. **Aoki SK, Kuramoto IK, Anderson S, et al.** Evidence that use of a second-generation hepatitis C antibody assay prevents additional cases of transfusion-transmitted hepatitis. *J Viral Hepat* 1994;1:73-7.
13. **Infectious disease testing for blood transfusions.** NIH Consensus Development Panel on Infectious Disease Testing for Blood Transfusions. *JAMA* 1995;274:1374-9.
14. **Schreiber, GB, Busch, MP, Kleinman SH, Korelitz JJ.** The risk of transfusion-transmitted viral infections. *N Engl J Med* 1996;334:1685-90.
15. **Alvarez J, Vancampenhoud M, Comegna M, et al.** Hepatitis C: seroprevalencia en niños politransfundidos. *GEN* 1996;50:142-6.
16. **Conry-Cantilena C, VanRaden M, Gobble J, et al.** Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1996;334:1691-6.
17. **Alter MJ, Gerety RJ, Smallwood L, et al.** Sporadic non-A, non-B hepatitis: frequency and epidemiology in an urban United States population. *J Infect Dis* 1982;145:886-93.
18. **Polish LB, Tong MJ, Co RL, et al.** Risk factors for hepatitis C virus infection among health care personnel in a community hospital. *Am J Infect Control* 1993;21:196-200.
19. **Hanrahan A; Reutter L .** A critical review of the literature on sharps injuries: epidemiology, management of exposures and prevention. *J Adv Nurs*, 1997;25:144-54
20. **CDC Hepatitis Surveillance issues and answers.** What is the risk of acquiring hepatitis C for health care workers and what are the recommendations for prophylaxis and follow-up after occupational exposure to hepatitis C virus? Centres for Disease Control and Prevention. Report Number 56 - Issued April 1996.
21. **De Mercato R; Guarnaccia D; Ciannella G;** Hepatitis C virus among health care workers. *Minerva Med* 1996;87:501-4.
22. **Neal KR, Dornan J, Irving WL.** Prevalence of hepatitis C antibodies among healthcare workers of two teaching hospitals. Who is at risk? *BMJ* 1997;314:179-80.
23. **Davis GL.** Hepatitis C virus infection among health care workers. *JAMA* 1996 15;275:1474.
24. **Cardo DM; Bell DM.** Bloodborne pathogen transmission in health care workers. Risks and prevention strategies. *Infect Dis Clin North Am*, 1997;11:331-46
25. **Sepkowitz KA.** Occupationally acquired infections in health care workers. Part II. *Ann Intern Med*, 1996;125:917-28
26. **Wolff M.** Occupational accidents with exposure to biological fluids. Recommendations for the management of exposed workers. *Rev Med Chile*, 1997 May, 125:5, 605-13
27. **Krawczynski K, Alter MJ, Tankersley DL, et al.** Effect of immune globulin on the prevention of experimental hepatitis C virus infection. *J Infect Dis* 1996;173:822-8.

28. **Centres for Disease Control and Prevention.** Risk of acquiring hepatitis C for health care workers and recommendations for prophylaxis and follow-up after occupational exposure. *Hepat Surveill* 1995;56:3-6.
29. What is the risk of acquiring hepatitis C for health care workers and what are the recommendations for prophylaxis and follow-up after occupational exposure to hepatitis C virus? *Am J Infect Control* 1996;24:411-5.
30. **CDC.** Recommendations for follow-up of health-care workers after occupational exposure to hepatitis C virus. *MMWR* 1997;46:603-6.
31. **Noguchi S; Sata M; Suzuki H, et al.** Early therapy with interferon for acute hepatitis C acquired through a needlestick. *Clin Infect Dis*, 1997 May, 24:5, 992-4
32. **Spach DH, Silverstein FE, Stamm WE.** Transmission of infection by gastrointestinal endoscopy and bronchoscopy. *Ann Intern Med* 1993;118:117-28.
33. **Reynolds CD, Rhinehart E, Dreyer P, et al.** Variability in reprocessing policies and procedures for flexible fiberoptic endoscopes in Massachusetts hospitals. *Am J Infect Control* 1992;20:283-90
34. **Bronowicki J-P, Venard V, Botte C, et al.** Patient-to-patient transmission of hepatitis C virus during colonoscopy. *N Engl J Med* 1997;337:237-40.
35. **Rey JF, Halfon P, Feryn JM, et al.** Risque de transmission du virus de l'hepatite C par endoscopie digestive. *Gastroenterol Clin Biol* 1995;19:346-9.
36. **Axon AT.** Disinfection and endoscopy: summary and recommendations: working party report to the World Congress of Gastroenterology, Sydney 1990. *J Gastroenterol Hepatol* 1991;6:23-4.
37. **BSG Endoscopy Committee Working Party.** Cleaning and disinfection of equipment for gastrointestinal endoscopy. Report of a working party of the British Society of Gastroenterology Endoscopy Committee. *Gut* 1998;42:585-93.
38. **Weller IVD, Williams CB, Jeffries DJ, et al.** Cleaning and disinfection of equipment for gastrointestinal flexible endoscopy: interim recommendations of a Working Party of the British Society of Gastroenerology. *Gut* 1988;29:1134-51.
39. **Russell AD.** Review: glutaraldehyde: current status and uses. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994;15:724-33.
40. **Gannon PFG, Bright P, Campbell M, et al.** Occupational asthma due to glutaraldehyde and formaldehyde in endoscopy and X-ray department. *Thorax* 1995;50:156-9.
41. **Lynch DA, Parnell P, Porter C, et al.** Patient and staff exposure to glutaraldehyde from KeyMed Auto-Disinfectant endoscope washing machine. *Endoscopy* 1994;26:359-61
42. **Foss D, Monagan.** A national survey of physicians' and nurses' attitudes toward endoscope cleaning and the potential for cross-infection. *Gastroenterol Nurs* 1992;15:59-65.
43. **Meisel H, Reip A, Faltus B, et al.** Hepatitis C transmission of hepatitis C virus to children and husbands by women infected with contaminated anti-D immunoglobulin. *Lancet* 1995;345:1209-11
44. **Diago M, Zapater R, Tuset C, et al.** Intrafamily transmission of hepatitis C virus: sexual and non-sexual. *J Hepatol* 1996;25:125-8
45. **Centre for Disease Control and Prevention.** Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *MMWR* 1998;47(Nº RR19):30.
46. **Dienstag JL.** Sexual and perinatal transmission of hepatitis C. *Hepatology* 1997;26(3 Suppl 1):66S-70S.
47. **20.Ohto H, Terazawa S, Sasaki N, et al.** Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. *N Engl J Med* 1994;330:744-50.
48. **Lin HH, Kao JH, Hsu HY, et al.** Possible role of high-titer maternal viremia in perinatal transmission of hepatitis C virus. *J Infect Dis* 1994;169:638-41.
49. **Demelia L, Vallebona E, Poma R, et al.** HCV transmission in family members of subjects with HCV related chronic liver disease. *Eur J Epidemiol* 1996;12:45-50
50. **Kotwal GJ, Rustgi VK, Baroudy BM.** Detection of hepatitis virus specific antigen in semen from non-A non-B hepatitis patients. *Dig Dis Sci* 1992;37:641-4.
51. **Fried MW, Shindo M, Fong TL, et al.** Absence of hepatitis C vial RNA from saliva and semen of patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1992;102:1306-8.
52. **Everhart JE, Di BA, Murray LM et al.** Risk for non-A, non-B (type c) hepatitis through sexual or household contact with chronic carriers. *Ann Intern Med* 1990;112:544-5.
53. **Bresters D, Mause BE, Reesink HW et al.** Sexual transmission of hepatitis C. *Lancet* 1993; 342:210-1.
54. **Hallam NF, Fletcher ML, Read SJ, et al.** Low risk of sexual transmission of hepatitis C virus. *J Med Virol* 1993;40:251-3
55. **Eyster ME, Alter HJ, Aledort LM et al.** Heterosexual co-transmission of hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV) *Ann Intern Med* 1991;115:746-8.
56. **Salleras L, Bruguera M, Vidal J, et al.** Importance of sexual transmission of hepatitis C virus in seropositive pregnant women: a case-control study. *J Med Virol* 1997;52:164-7
57. **Stroffolini T, et al.** Increased risk of hepatitis C in heterosexual contact with multiple partners. *J Med Virol* 1999;57:111-3.
58. **NSW Health Department.** Investigation of possible patient-to-patient transmission of hepatitis C in a hospital. *NSW Public Health Bulletin* 1994;5:47-51.
59. **Panlilio AL, Foy DR, Edwards JR, et al.** Blood contacts during surgical procedures [JAMA 1991 Mar 27 265:12 1533-7
60. **Ramos Gomez F; Ellison J; Greenspan D, et al.** Accidental exposures to blood and body fluids among health care workers in dental teaching clinics: a prospective study. *J Am Dent Assoc*, 1997;128:1253-61
61. **Muscarella LF.** Sterilizing dental equipment. *Nature Medicine* 1995;1:1223-5.
62. **Lewis D, Arens M.** Resistance of microorganisms to disinfection in dental and medical devices. *Nature Medicine* 1995;1:956-8.

63. **McQuillan GM, Alter MJ, Moyer LA, et al.** A population based serologic study of hepatitis C virus infection in the United States. In Rizzetto M, Purcell RH, Gerin JL, Verme G, eds. *Viral Hepatitis and Liver Disease*, Edizioni Minerva Medica, Turin, 1997:267–70.
64. **Vetencourt RJ, Vetencourt ME.** Epidemiología de las hepatitis virales en Venezuela. *GEN* 1997;51:135-40.
65. **Lefkowitz JH, Schiff ER, Davis GL, et al.** Pathologic diagnosis of chronic hepatitis C: a multicenter comparative study with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1993;104:595-603.
66. **Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, et al.** Clasificación de hepatitis crónica: diagnóstico, gradación y estadiación. *Hepatology* 1994;19:1513-4.
67. **Tran A, Quaranta JF, Benzaken S, et al.** High prevalence of thyroid antibodies in a prospective series of patients with chronic hepatitis C before interferon therapy. *Hepatology* 1993;18:253-7.
68. **Deutsch M, Durakis S, Manesia EK, et al.** Thyroid abnormalities in chronic viral hepatitis and their relationship to interferon alpha therapy. *Hepatology* 1997;26:206-10.
69. **Haddad J, Deny P, Munz-Gotheil, et al.** Lymphocytic sialadenitis of Sjogren's syndrome associated with hepatitis 70virus liver disease. *Lancet* 1992;339:321-3.
70. **Sanchez-Perez J, DeCastro M. Buezo GF, et al.** Lichen planus and hepatitis C virus; prevalence and clinical presentation of patients with lichen planus and hepatitis C virus infection. *Br J Dermatol* 1996;134:715-9.
71. **Pozzato G, Mazzaro C, Crovatto M, et al.** Low-grade malignant lymphoma, hepatitis C virus infection, and mixed cryoglobulinemia. *Blood* 1994;84:3047-53.
72. **Fattovich G, Giustina G, Degos F, et al.** Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a prospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997;112:463-72.
73. **Di Bisceglie AM, Goodman ZD, Ishak KG, et al.** Long term clinical and histopathological follow-up of chronic posttransfusion hepatitis. *Hepatology* 1991;14:969-74.
74. **Ellet H, Shiffman ML.** Natural history of post-transfusion hepatitis: the wolf in sheep's clothing. *Am J Gastroenterol* 1993;88:1970-2.
75. **Schiff ER.** Hepatitis C and alcohol. *Hepatology* 1997;26 (suppl)39S-42S.
76. **Seeling R, Renz M, Bottner C, et al.** Hepatitis C virus infection in dialysis units: prevalence of HCV RNA and antibodies to HCV. *Ann Med* 1994;26:45-52.
77. **Poynard T, Leroy V, Cohard M, et al.** Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C. *Hepatology* 1996;24:778.
78. Viladomiu L, Genescà J, Esteban JL, et al. Interferon-alfa in acute posttransfusion hepatitis C: a randomized controlled trial. *Hepatology* 1992;15:767.
79. Lampertico R, Rumi M, Romero R, et al. A multiCentre randomized controlled trial of recombinant interferon alfa 2b in patients with acute trasnsfusion-associated hepatitis C. *Hepatology* 1994;19:19.
80. **Hwang SJ, Lee SC, Chan CY, et al.** A randomized controlled trial of recombinant interferon alfa 2b in the treatment of Chinese patients with acute post-transfusion hepatitis. *J Hepatol* 1994;21:861.
81. **Poynard T, Leroy V, Cohard M, et al.** Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C: effect of dose and duration. *Hepatology* 1996;24:778-89.
82. **Poynard T, McHutchinson J, Davis G, et al.** Impact of interferon alfa and ribavirin on the liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998;28(4):497A
83. **DiBisceglie A, Conjeevaram HS, Fried MW, et al.** Ribavirin as therapy for chronic hepatitis C, a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995;123:897-903.
84. **Poynard T, Marcellin P, Lee SS, et al.** Randomized trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *International Hepatitis Interventional Therapy group (IHIT). Lancet* 1998;352:1426-32.
85. **McHutchinson JG, Gordon SC, Schiff ER, et al.** Interferon alpha 2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatitis Interventional Therapy Group. N Engl J med* 1998;339:1485-92.
86. Proceedings of the National Institute of Health Consensus Development Conference on the Management of Hepatitis C. *Hepatology* 1997;26(Supplement1).
87. **EASL International Consensus Conference on Hepatitis C.** Paris, 26-28, February 1999, Consensus Statement. *European Association for the Study of the Liver. J Hepatol* 1999;30:956-61
88. **Lohmann V, Korner F, Herian U, et al.** Biochemical properties of hepatitis C virus NS5B RNA-dependent RNA polymerase and identification of amino acid sequence motifs essential for enzymatic activity. *J Virol* 1997;71:8416-28.
89. **Von Weizsacker F, Weiland S, Kock J, et al.** Gene therapy for chronic viral hepatitis: ribozymes, antisense oligonucleotides, and dominant negative mutants. *Hepatology* 1997;26:251-55.

NOTA: Toda la información que se brinda en este artículo es de carácter investigativo y con fines académicos y de actualización para estudiantes y profesionales de la salud. En ningún caso es de carácter general ni sustituye el asesoramiento de un médico. Ante cualquier duda que pueda tener sobre su estado de salud, consulte con su médico o especialista.