

HEPATITIS C

CAROLINA ABRIL NUÑEZ
ADRIANA LÓPEZ PANTOJA
LYNDA REYES MANRRIQUE
MARCELA SUAREZ CASTRO

Director temático
Myriam Alarcón

OD, Es en cirugía, Implantología y Patología Oral.

Director metodológico
Sandra Tovar V.
OD, Es en Epidemiología.

COLEGIO UNIVERSITARIO COLOMBIANO
COLEGIO ODONTOLÓGICO COLOMBIANO
AREA DE INVESTIGACIÓN Y SALUD PÚBLICA
SANTAFÉ DE BOGOTÁ, D.C
1999

18-7-01-111

HEPATITIS C

**CAROLINA ABRIL NUÑEZ
ADRIANA LOPEZ PANTOJA
LYNDA REYES MANRRIQUE
MARCELA SUAREZ CASTRO**

**Monografía presentada como
requisito parcial para optar al
título de Odontólogo**

**Director temático
Myriam Alarcón B.
OD, Es en cirugía, Implantología y Patología Oral.**

**Director metodológico
Sandra Tovar V.
OD, Es en Epidemiología.**

**COLEGIO UNIVERSITARIO COLOMBIANO
COLEGIO ODONTOLÓGICO COLOMBIANO
AREA DE INVESTIGACIÓN Y SALUD PÚBLICA
SANTAFÉ DE BOGOTÁ, D.C
1999**

La monografía HEPATITIS C, elaborada por MARTHA CAROLINA ABRIL NUÑEZ, ADRIANA ANGELICA LÓPEZ PANTOJA, LYNDY JENNY REYES MANRIQUE y ELISA MARCELA SUAREZ CASTRO ha sido aprobada como requisito para optar al título de Odontólogo.

Director temático

Director metodológico



Director Departamento de Investigación y Salud Pública

Santafé de Bogotá, Noviembre de 1999

AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan sus agradecimientos a:

Myriam Alarcón, Odontóloga, Especialista en Cirugía, Implantología y Patología Oral y Directora temática de la investigación, por sus valiosas orientaciones.

Sandra Tovar, Odontóloga, Especialista en Epidemiología y Directora metodológica de la investigación, por su constante motivación en este trabajo y las invaluable orientaciones.

Janeth del Pilar Sánchez, Coordinadora de Estudios Clínicos de la División de Biotecnología y oncología, Laboratorio Shering – Ploung S.A., por su colaboración en la realización de este proyecto.

A nuestros padres,
hermanos y amigos con
todo el amor por la gran
paciencia y colaboración
que tuvieron.

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	1
1. ASPECTOS TEÓRICOS.	
1.1 DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.	3
1.2 JUSTIFICACIÓN	3
1.3 PROPÓSITO	3
1.4 MARCO TEÓRICO	4
1.4.1 Virus de la Hepatitis A (VHA).	11
1.4.2 Virus de la Hepatitis B (VHB).	13
1.4.3 Virus de la Hepatitis D (VHD).	16
1.4.4 Virus de la Hepatitis E (VHE).	17
1.4.5 Virus de la Hepatitis G (VHG).	18
1.5 OBJETIVOS	
1.5.1 General	19
1.5.2 Específicos	19
2. ASPECTOS METODOLÓGICOS	
2.1 TIPO DE ESTUDIO.	21
2.2 FUENTES DE INFORMACIÓN.	21
2.3 UNIDADES TEMÁTICAS.	21
2.4 RESULTADOS.	

2.4.1	Virología.	22
2.4.2	Pruebas de laboratorio	36
2.4.2.1	Pruebas serológicas de rastreo	39
2.4.2.2	Pruebas confirmatorias de anticuerpos	41
2.4.2.3	Pruebas basadas en la serología	49
2.4.3	Epidemiología.	50
2.4.4	Características Clínicas.	65
2.4.5	Transmisión.	75
2.4.5.1	Aspectos de transmisión relevantes a odontología.	78
2.4.6	Factores de riesgo.	79
2.4.7	Tratamiento	81
2.4.8	Prevención	84

3. CONCLUSIONES

4. RECOMENDACIONES

BIBLIOGRAFÍA

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Hígado en estado normal.	4
Figura 2. Ubicación anatómica del hígado.	5
Figura 3. Aporte sanguíneo del hígado.	6
Figura 4. Inflamación del hígado.	7
Figura 5. Virus de la hepatitis A.	12
Figura 6. Hepatitis B crónica activa.	13
Figura 7. Virus de la hepatitis B.	16
Figura 8. Virus de la hepatitis C.	23
Figura 9. Cápsula del virus de la hepatitis C.	24
Figura 10. Estructura de la cápsula del virus de la hepatitis C.	24
Figura 11. Ilustración genética del virus de la hepatitis C.	27
Figura 12. Distribución de los diferentes genotipos a la población mundial.	32
Figura 13. Principales causas de contagio de la hepatitis C.	52
Figura 14. Corte de un hígado con falla hepática fulminante.	66
Figura 15. Cirrosis micronodular producida por el VHC.	69
Figura 16. Cirrosis macronodular producida por el VHC.	71
Figura 17. Lesión cutánea causada por el VHC.	75
Figura 18. Ruta principal para contagio por VHC.	77
Figura 19. Vista microscópica de los cristales de interferon alfa.	82

LISTA DE TABLAS Y CUADROS

	Pág.
Tabla 1. Transmisión de la hepatitis viral.	10
Tabla 2. Infección por VHC en poblaciones con diferentes ambientes sexuales.	61
Tabla 3. Factores asociados con el antiVHC sobre los odontólogos.	64
Tabla 4. Características demográficas asociados con el riesgo de infección con VHC.	63
Cuadro 1. Probable evolución tras el contacto con el virus de la hepatitis C.	73

INTRODUCCIÓN

Los virus ahora se hacen más visibles pero más contagiosos, por que les ofrecemos nuevas formas de transmisión. Como todas las especies, los virus evolucionan con el tiempo por una selección natural que escoge a los más resistentes a los cambios del medio. Pero se reproducen más rápido en el hombre. Un virus patógeno puede nacer de un virus inofensivo.

Hoy en día el área de infectología causada por virus es vastísima pero afortunadamente muchas patologías han sido erradicadas o controladas gracias a los esfuerzos científicos, sin embargo, con el paso del tiempo siguen apareciendo nuevas enfermedades que atacan al hombre y la forma de eliminarlas o detenerlas conlleva a su estudio por mucho tiempo. alguna de esas enfermedades es la hepatitis, la cual se define como la inflamación del tejido hepático, cuya función primordial es permitirle al hígado filtrar, remover bacterias y sustancias tóxicas de la sangre y regular la concentración de sustancias como el colesterol, las hormonas y las enzimas.

La hepatitis se puede clasificar según el virus que la ocasione, en A, B, C, D, E, y recientemente se ha descubierto la G.

Durante la Segunda Guerra Mundial y después de ésta se establecieron en forma concluyente dos modalidades diferentes de transmisión para la hepatitis humana, una de ellas propaga en forma epidémica y la otra por vía parenteral, sobre todo mediante transfusiones sanguíneas o la inoculación por el uso de agujas contaminadas.

El auge mundial de la drogadicción intravenosa y la promiscuidad sexual no sólo son la causa del SIDA y de otras enfermedades de transmisión sexual, es causa de epidemias mayores y de peores consecuencias, como la hepatitis C, detectada por primera vez en 1989, como una de las más peligrosas de los últimos años.

Por consiguiente, este documento enseña al lector lo más importante del VHC, por que constituye una fuente de consulta para cualquier inquietud sobre la infección. La obra en su contenido estudia 7 grandes capítulos: virología, pruebas de laboratorio, epidemiología, características clínicas, transmisión, tratamiento y prevención, haciendo un análisis de cada uno de ellos, tomando de referencia los aportes de muchos autores especialistas en la materia. Este libro servirá a todo aquel que desee ampliar sus conocimientos y cuidar su salud y la de los suyos.

1. ASPECTOS TEÓRICOS

1.1 DEFINICIÓN DEL PROBLEMA:

Cuál es la virología, epidemiología, transmisión, diagnóstico, factores de riesgo, terapia, aspectos orales y manejo a nivel odontológico de la infección por virus de la hepatitis C?

1.2 JUSTIFICACIÓN:

En Colombia no se ha difundido suficiente información acerca de la infección por virus de la hepatitis C, razón por la cual se elaboró este documento puesto que como individuos sociales y profesionales de la salud nos involucra directamente.

1.3 PROPÓSITO:

Informar a la comunidad sobre la adquisición, factores de riesgo, prevención y posible tratamiento de la hepatitis C y estimular al grupo médico – odontológico al reforzamiento de las técnicas de bioseguridad.

1.4 MARCO TEÓRICO

Robbins (1) afirma que el hígado es una glándula anexa al aparato digestivo que vierte la bilis producto de su secreción externa, en el duodeno, es el órgano más voluminoso del organismo mide 28cm transversalmente, 16cm de ancho y 8cm de espesor (Figura 1).

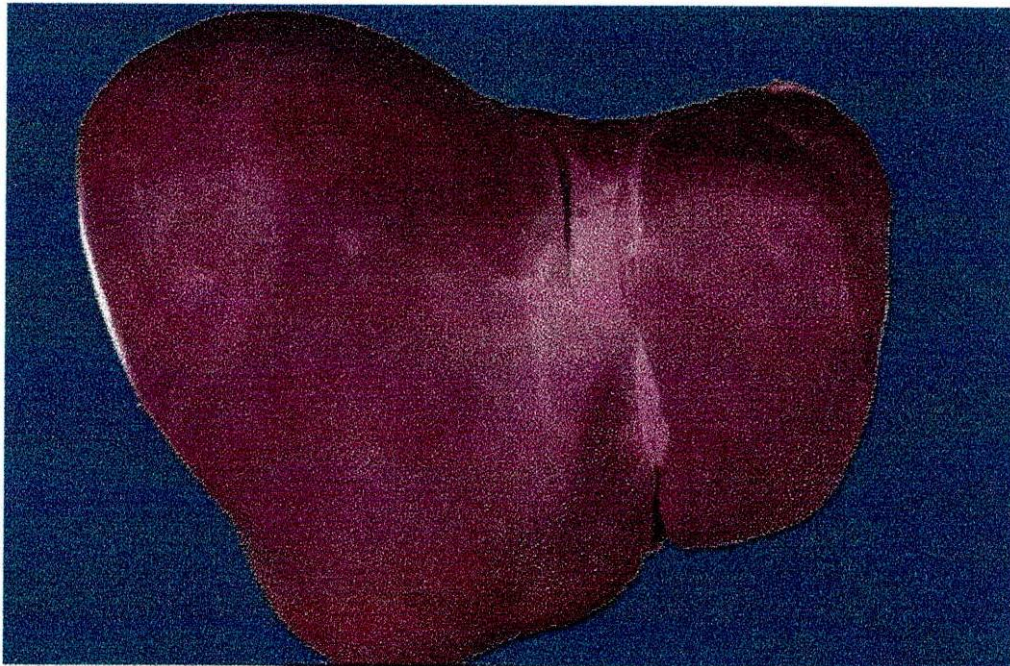


Figura 1. Hígado en estado normal. (www.hepatitisweb.com.ar)

Según M. Lataryet (2) el hígado esta situado debajo del diafragma, arriba del duodeno y adelante del estómago (ver figura 2). Tiene el enorme trabajo de mantener la homeostasis metabólica del organismo, lo cual abarca el procesamiento de aminoácidos, carbohidratos, lípidos y vitaminas de la dieta,

la fagocitosis de materiales fragmentados en la circulación esplánica, la síntesis de proteínas séricas, la biotransformación de metabolitos circulantes y la detoxificación y excreción hacia la bilis de productos de desecho endógenos y contaminantes xenobióticos. El hígado normal del adulto pesa entre 1.400 y 1.600 grs. (2.5 % del peso corporal).



Figura 2. Ubicación anatómica del hígado. (www.hepatitisweb.com.ar)

El aporte sanguíneo al hígado llega a través de la vena porta (60 a 70% del flujo sanguíneo hepático) y la arteria hepática (30 a 40%) a través del pórtico de entrada del hígado, el hilio hepático; la bilis sale a través del conducto biliar hepático común (Figura 3). Clásicamente, el hígado se ha dividido en lobulillos hexagonales.

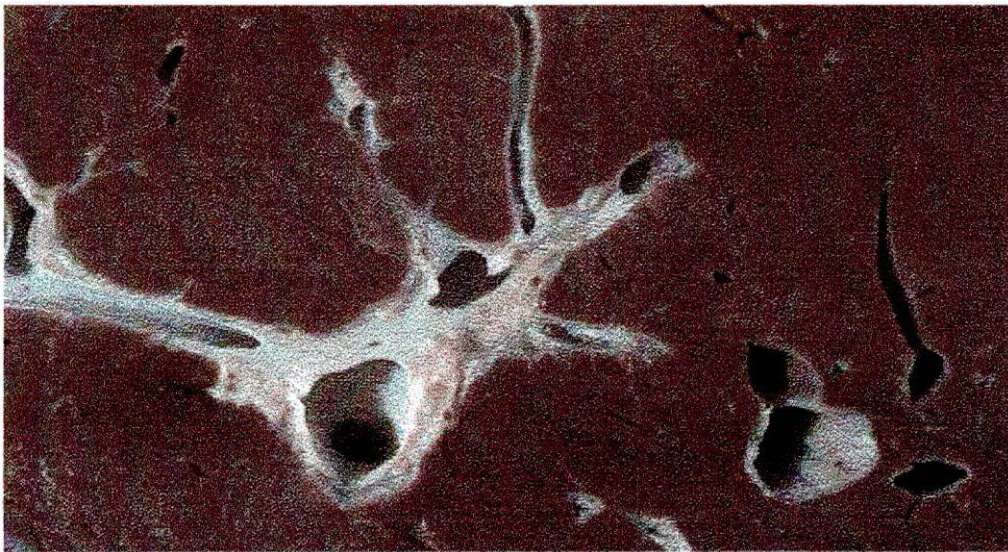


Figura 3. Aporte sanguíneo del hígado.(www.hepatitisweb.com.ar).

De acuerdo con Robbins (3), el hígado es vulnerable a una gran variedad de agresiones metabólicas, tóxicas, microbianas, circulatorias y neoplásicas. En algunos casos, la enfermedad es primaria del hígado, como en la hepatitis viral y el carcinoma hepatocelular. Con más frecuencia, la afección hepática es secundaria de algunas de las enfermedades más comunes del hombre, como la descompensación cardíaca, cáncer diseminado, alcoholismo e infecciones extrahepáticas.

La enorme reserva funcional del hígado enmascara en cierta medida el impacto clínico de la lesión hepática temprana.

El hígado es un órgano intrínsecamente único, con un limitado repertorio de respuestas a acontecimientos lesivos e independientemente de su etiología, se presentan 5 reacciones generales como son: necrosis, degeneración, regeneración, fibrosis e inflamación.

Algunas de las enfermedades más comunes del hígado son: ictericia, insuficiencia hepática, trastornos hereditarios del metabolismo de la bilirrubina, trastornos circulatorios, síndrome de Reye, colangitis y absceso hepático, enfermedad inducida por fármacos, cirrosis y trastornos inflamatorios. Estos últimos definidos como la afluencia de células inflamatorias agudas o crónicas al hígado, y denominados generalmente **HEPATITIS** (figura 4).

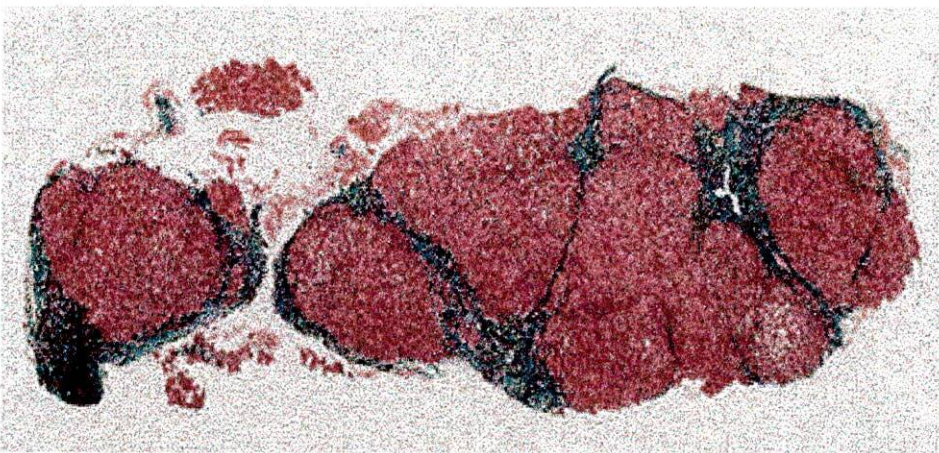


Figura 4. Inflamación del hígado.(www.hepatitisweb.com.ar)

La hepatitis es una enfermedad inflamatoria del hígado, relativamente frecuente y de variada etiología. Las hepatitis más frecuentes son de tipo vírico que se presentan de dos formas: la sérica producida por el virus SH de naturaleza iatrogénica que se produce por inoculación parenteral, por inyecciones o transfusiones sanguíneas y a veces por estado nosocomial; es decir, adquisición del virus en un ambiente intra-hospitalario. La otra forma, es la infecciosa propiamente dicha producida por el virus IH cuyo contagio es por vía respiratoria o por vía oral. La sintomatología es muy parecida en muchas formas; comienza con fiebre elevada, astenia, anorexia, álgias reumatoideas, suelen producirse vómitos y decaimiento general y en el examen complementario se comprueba hepatoesplenomegalia. La ictericia no es un signo constante, es un dato de laboratorio de mayor interés diagnóstico en la determinación de las transaminasas en sangre.

Otras formas totalmente individualizadas son las supuradas y las tóxicas. En las supuradas se presentan abscesos pútridos, circunscritos, únicos o múltiples procedentes de otros focos (territorio de la porta, apendicitis, anexitis, etc.).

Los agentes causales más frecuentes de la hepatitis son las amebas, cocos y agentes anaerobios. El cuadro clínico corresponde a un síndrome tóxico - infeccioso acompañado de una sintomatología local hepática (dolor, tumefacción, a veces ictericia, fluctuación del lóbulo derecho, etc.). La hepatitis

tóxica se produce por agentes químicos endógenos (reacciones alérgicas) o exógenas (fósforo, cloroformo, anestésicos, etc).

Hepatitis viral: de acuerdo con Robbins (4), existen diversos agentes virales, como el virus de Epstein-Barr de la mononucleosis infecciosa, citomegalovirus, virus de la fiebre amarilla y virus del herpes, que pueden causar infecciones sistémicas que en ocasiones afectan el hígado. No obstante, el término "hepatitis viral" en general se reserva a infecciones hepáticas primarias causadas por un virus de un grupo específicamente hepatotrópico.

Se han caracterizado bien dos de esos agentes, el virus de la hepatitis A (VHA) y el virus de la hepatitis B (VHB). Pero además, ahora se han culpado por lo menos 1, o quizás 2 o más agentes, conocidos por la cautelosa denominación de "Virus no A no B (VNANB)" es decir que no reúne las características del VHA y tampoco las del VHB y hoy conocido como hepatitis C.

Se ha encontrado que hay otro virus más que causa hepatitis, el llamado agente Delta, que carece de capacidad de replicación y en consecuencia depende del virus de la hepatitis B para multiplicarse; también se encuentra el virus de la hepatitis E (VHE) y G (VHG), de este último no se encuentra reportada información suficiente (ver tabla 1).

La invasión del hígado por estos agentes virales origina gran variedad de síndromes que van desde infección oculta asintomática, enfermedad debilitante aguda (hepatitis icterica aguda), hasta varias formas de hepatitis crónica y rara vez se produce necrosis hepática fulminante submasiva o masiva.

Más aún, hay un estado de portador que puede aparecer después de algunas de esas afecciones, pero que a veces se descubre en individuos que no tienen antecedentes de infección viral hepática manifiesta. Quizás en esa variabilidad participan factores del huésped y del invasor, pero en realidad dichos factores no están bien comprendidos.

Tabla 1. Transmisión de la hepatitis viral.

RUTAS DE TRANSMISION	HEPATITIS A	HEPATITIS B	HEPATITIS C	HEPATITIS D	HEPATITIS E
ALIMENTOS	●	■	■	■	●
FECAL-ORAL	●	■	■	■	●
AGUA	●	■	■	■	●
COMIDA DE MAR	●	■	■	■	●
NOSOCOMIAL	●	●	●	●	●
U. DE DROG. INY	▲	●	●	●	■
TRANFUSION	▲	●	●	●	▲
HEMODIALISIS	■	●	●	●	■
SEXUAL	▲	●	▲	●	▲
ANAL-ORAL	●	■	■	■	▲
CONTACTO	●	▲	■	■	●
HOGAR	●	▲	▲	▲	●
MADRE A HIJO	▲	●	▲	●	▲

▲ INFRECUENTE
● COMUN
● SOSPECHOSO
■ NUNCA

Fuente: www.epidemic.org/hepatitisC.

1.4.1 Virus de la hepatitis A (VHA). La hepatitis A es desde hace tiempo conocida como "hepatitis infecciosa" la cual es una enfermedad benigna autolimitada, con un período de incubación de 2 a 6 semanas.

El virus de la hepatitis A (VHA) no produce hepatitis crónica ni estado de portador y, solo en raras ocasiones, causa una hepatitis fulminante, de ahí que la tasa de mortalidad asociada al VHA esté cerca del 0.1%. El VHA existe por todo el mundo, es endémico en países con higiene y salubridad inferiores a la normal, de forma que la gran mayoría de la población nativa posee el antiVHA detectable hacia los 10 años de edad. De acuerdo con Porter (5), la enfermedad clínica tiende a ser leve o asintomática, y es rara después de la infancia.

En los países desarrollados, la enfermedad por VHA tiende a ser esporádica y febril. El VHA se transmite por la ingesta de agua y alimentos contaminados (especialmente el marisco) y se mantiene en las heces durante 2 a 3 semanas antes y 1 semana después del inicio de la ictericia. Por tanto, un contacto personal íntimo con una persona infectada, o la contaminación fecal - oral durante este período, es la principal causa de transmisión en la mayor parte de los casos, y explica la aparición de brotes en ámbitos institucionales como escuelas y jardines de infancia. El VHA es un picornavirus RNA monocatenario, pequeño y no recubierto que ocupa su propio género,

hepatovirus. Ultraestructuralmente, el VHA esta formado por una cápside icosaédrica de 27 nm de diámetro (ver figura 5).

Según Porter (6), el VHA provoca la formación de anticuerpos (antiVHA) al principio de tipo IgM, seguidos con rapidez por el isótopo IgG. La aparición de anticuerpo IgM antiVHA coincide a grandes rasgos con la declinación de diseminación fecal del virus. Después de varias semanas a meses, se reduce el título de anticuerpos IgM, en tanto que los IgG persisten varios años y confieren inmunidad protectora contra la reinfección por cualquier cepa de VHA (impulso para el desarrollo de una vacuna).

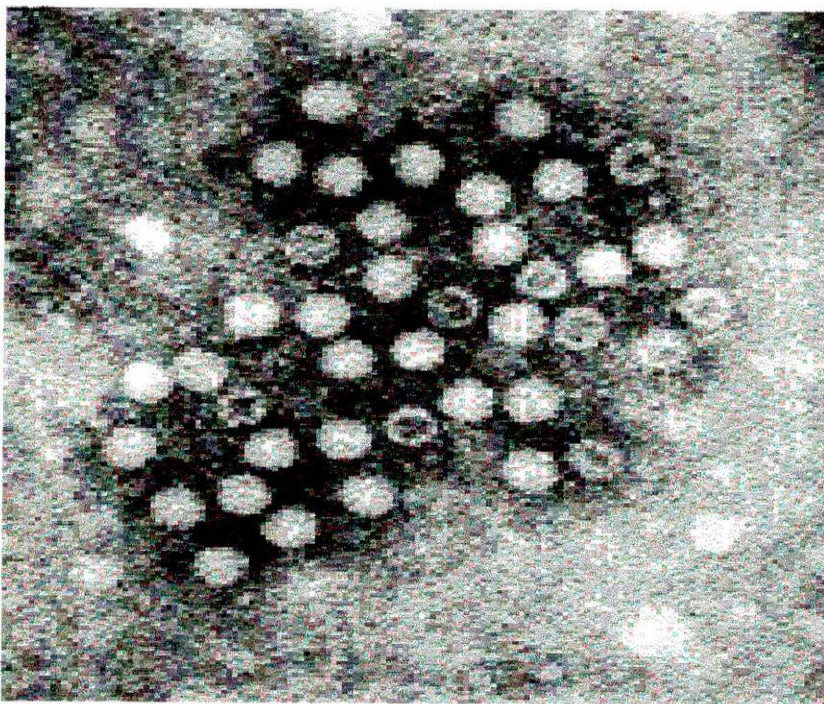


Figura 6. Virus de la hepatitis A.(www.epidemic.org/hepatitisA)

1. 4 .2 Virus de la Hepatitis B (VHB). La causa de la “hepatitis sérica”, es el más versátil de los virus hepatotróficos. Según Robbins (7), el VHB puede producir: 1. hepatitis aguda, 2. hepatitis crónica no progresiva; 3. enfermedad crónica progresiva que finaliza en cirrosis (Ver figura 6); 4. hepatitis fulminante con necrosis hepática masiva y 5. estado de portador asintomático con o sin enfermedad progresiva. Además, el VHB desempeña un papel muy importante en el desarrollo de carcinoma hepatocelular.

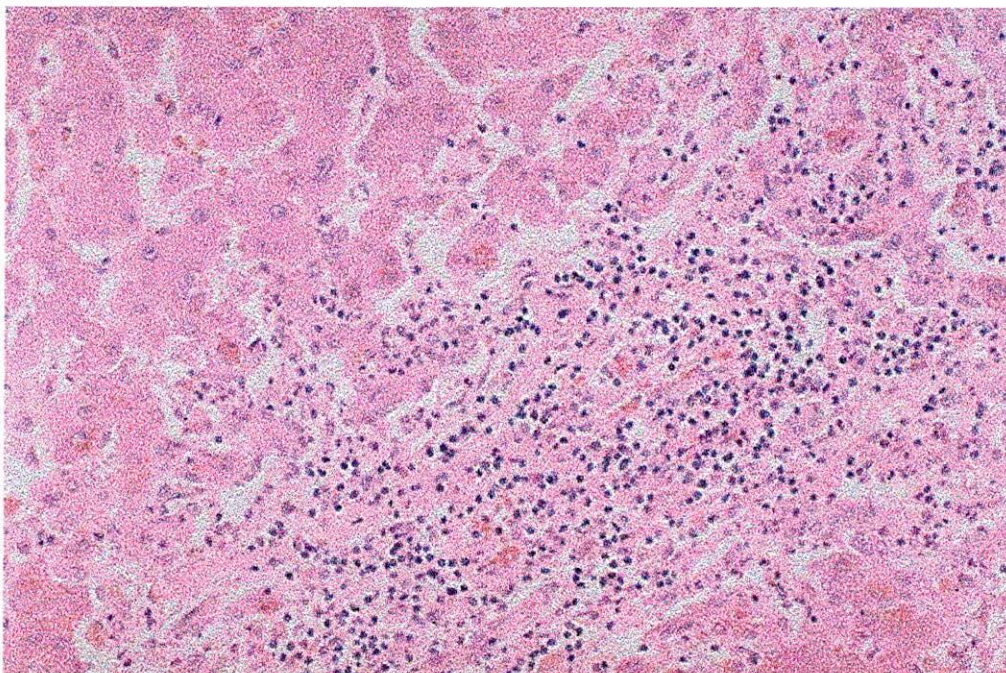


Figura 6. Hepatitis B crónica activa. Corte histológico ([www. Epidemic. Org/ hepatitis B](http://www.Epidemic.Org/hepatitis%20B))

Al contrario que el VHA el VHB se encuentra presente en la sangre, durante los últimos estadios del período de incubación (30 a 180 días) y durante los episodios

activos de la hepatitis aguda y crónica, está presente en todos los líquidos corporales fisiológicos y patológicos excepto en las heces.

El VHB es un virus resistente y puede resistir grados extremos de temperatura y humedad. Por tanto, aunque la sangre y los líquidos corporales son los vehículos primarios de la infección, el virus puede transmitirse también por el contacto con secreciones corporales, como, por ejemplo, semen, saliva, sudor, lágrimas, leche materna y derrames patológicos.

La transfusión, productos sanguíneos, diálisis, accidentes por punción con agujas entre profesionales de la salud, drogadicción intravenosa y actividad homosexual constituyen las principales categorías de riesgo para la infección por VHB; en un tercio de los pacientes, la fuente de infección es desconocida según Robbins (8).

El VHB es miembro de la familia hepadnavirus, un grupo de virus que contiene ADN con cepas que producen hepatitis en el hombre, marmotas, ardillas de tierra y árboles, patos y otras especies aviarias.

El virión VHB maduro es una partícula de ADN de doble capa esférica y de 42 nm. que tiene una envoltura superficial de proteínas, lípidos y carbohidratos que encierra un núcleo ligeramente hexagonal, electrodensos de 28 nm (Ver figura 7).

Hay tres tipos de antígenos bien definidos relacionados con el VHB, dos de los cuales (HBcAg y HBeAg) se relaciona con el centro del virus en tanto que el tercero, el antígeno de superficie de la Hepatitis B (HBsAg) es el principal determinante antigénico de la cubierta de la superficie externa.

Las infecciones por VHB pasan por dos fases. La fase proliferativa, que es un período durante el cual el VHB-ADN esta presente en forma episomática y en una fase integradora (incorporación de ADN viral al genoma de la célula del huésped).

En ocasiones, pueden surgir microorganismos variantes de VHB durante la infección activa, como por ejemplo la mutación de tipo salvaje.

Aunque la mayor parte de los mutantes no pueden formar viriones infecciosos, algunos se replican con éxito pero son incapaces de expresar el HBeAg, a pesar de una producción continuada de HBcAg.

La ausencia de una respuesta de anticuerpos hacia el HBeAg por parte del huésped se asocia con hepatitis fulminante.

Un segundo desarrollo ominoso es la aparición de mutantes de escape los cuales parecen replicarse en presencia de una inmunidad inducida por vacunas.

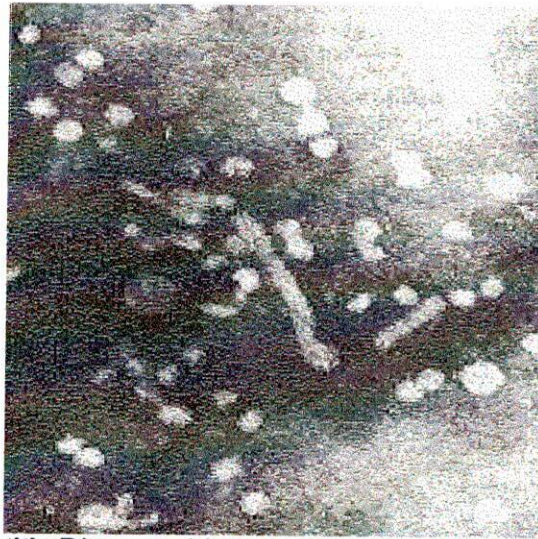


Figura 7. Virus de la hepatitis B(www.epidemic.org/hepatitisC).

1.4.3 Virus de la hepatitis D (VHD). Fue descubierto en 1977, el agente delta o el virus de la hepatitis D es un virus RNA que requiere la presencia del antígeno de la hepatitis B (HBsAg) para su propagación y hepatotropismo, es un virus de replicación defectuosa debido a su condición de virus secundario. Porter (9) afirma que es el virus animal más pequeño que se ha conocido, contiene una nucleoproteína, un antígeno delta (HDAg) y permanece cubierto con el HBsAg.

El periodo de incubación es de 3 a 7 semanas y la mayoría de infecciones de VHD causan ictericia franca; la infección delta puede presentarse en coinfección con hepatitis B aguda o como superinfección en pacientes con hepatitis B crónica.

Se transmite por ruta parenteral principalmente, siendo así los usuarios de drogas inyectables el grupo de mayor riesgo, se adquiere también por contacto sexual y

cercano con personas VHD infectadas o por sangre y productos sanguíneos, originalmente fue identificado en Italia y las regiones costeras del Mediterráneo, el agente delta a sido encontrado en muchas otras parte del este de Europa, en los Estados Unidos, Sur América (especialmente en el Amazonas), en el medio oeste de Africa, Australia, Las Islas Pacíficas y especialmente los Balcanos y lo que fue conocido como la URSS. La infección del VHD no es común en los grupos del Sudeste de Asia.

Los pacientes quienes tienen serología VHD positiva son usualmente HBAG positivos (antihepatitis B positivos). El VHD parece tener refracción a la terapia con interferon y solamente el cuidado sintomático esta disponible, la vacuna contra el VHB indirectamente previene la infección por VHD.

1.4.4 Virus de la hepatitis E (VHE). El virus de la hepatitis E (VHE) es una infección de origen hídrico, transmitida por vía parenteral que se presenta principalmente en adultos jóvenes y de mediana edad; la infección esporádica y la enfermedad manifiesta son raras en niños.

Un rasgo característico de la infección es la elevada tasa de mortalidad entre mujeres embarazadas, que se aproxima al 20% en la mayor parte de los casos, la enfermedad es autolimitante; el VHE no se asocia con enfermedad hepática crónica o viremia persistente. El período de incubación medio, tras la exposición es de 6 semanas según Porter (10).

El VHE es un virus RNA monocatenario no recubierto que se caracteriza mejor como un calisivirus. Las partículas virales son de 32 a 34 nm de diámetro. Puede identificarse un antígeno específico (VHEAg) en el citoplasma de los hepatocitos durante la infección activa.

El diagnóstico se basa en la detección por inmunomicroscopia electrónica de partículas de tipo viral en muestras de heces de pacientes gravemente enfermos, o por métodos de inmunofluorescencia para detectar la actividad serológica anti VHE según Robbins (11)

1.4.5 Virus de la hepatitis G (VHG). Recientemente se ha identificado un nuevo virus de hepatitis, la hepatitis G, ésta se encuentra actualmente bajo estudio. El primer estudio del virus se ha reportado en aquellos pacientes infectados por otros medios además de transfusiones sanguíneas y que no han desarrollado enfermedad crónica hepática y en los cuales el virus se ha mantenido en su sangre por muchos años.

No está muy claro hasta ahora como es el medio ambiente de la hepatitis G, cuáles son sus medios de transmisión o cuáles son sus efectos precisos sobre los pacientes infectados según Takata (12).

1.5 OBJETIVOS

1.5.1 GENERAL

Presentar un documento que contenga los aspectos más importantes de la infección por virus de hepatitis C, para así brindar a la comunidad una información clara y precisa que estimule actitudes preventivas.

1.5.2 ESPECÍFICOS

1. Describir el tipo de virus que produce la infección de la Hepatitis C.
2. Presentar las diferentes pruebas de laboratorio que llevan a la detección del virus de la hepatitis C.
3. Describir la incidencia y prevalencia de infección por virus de la hepatitis C en sus diferentes rutas de transmisión y en los variados ambientes donde se puede desarrollar.
4. Enunciar las características clínicas que conducen a un diagnóstico presuntivo de la hepatitis C.
5. Describir las vías de transmisión del virus de la hepatitis C.
6. Informar a la población en general sobre los factores de riesgo que pueden conducir al contagio del VHC.
7. Indicar el posible tratamiento de la hepatitis C.

8. Estimular a la población a tomar medidas preventivas para evitar un contagio con el virus de la hepatitis C.

2. ASPECTOS METODOLÓGICOS

2.1 TIPO DE ESTUDIO.

Revisión Bibliográfica.

2.2 FUENTES DE INFORMACIÓN.

Se revisaron 34 artículos provenientes de las bibliotecas de la Universidad El Bosque y La Pontificia Universidad Javeriana, hallados a través del Medline de la Fundación Santafé de Bogotá y la Escuela Colombiana de Medicina, 4 artículos fueron obtenidos a través de Internet por medio del motor de búsqueda de www.altavista.com. De la totalidad de dichos artículos se seleccionaron 14 los cuales se relacionaban con el riesgo ocupacional y el manejo odontológico; también fueron tomados 4 libros de las áreas de medicina (anatomía, patología y diccionario básico de medicina).

2.3 UNIDADES TEMATICAS.

Las unidades temáticas tenidas en cuenta para la revisión de la presente monografía fueron:

- Virología.
- Pruebas de laboratorio.
- Epidemiología
- Características clínicas.
- Vías de transmisión.
- Factores de riesgo.
- Tratamiento
- prevención

2.4 RESULTADOS

2.4.1 Virología. El estudio del virus de la hepatitis C (VHC), se basa en varios aspectos teniendo en cuenta, su composición genética y así mismo la descripción de su estructura, la cual debido a estrategias durante su replicación hacen que el virus sea genéticamente heterogéneo.

El VHC es actualmente reconocido como el mayor agente de hepatitis viral el cual fue previamente determinado como hepatitis parenteral no A no B.

Según Koop (13), el virus de la hepatitis C (VHC) es un virus RNA (lo que significa que muta frecuentemente) de cadena positiva simple o monocatenario encuadrado dentro de los *flavivirus* patógenos pertenecientes a un grupo de agentes llamados

arbovirus (figura 8), identificado por primera vez en 1989 por codificación de proteínas de plasma de RNA de un chimpancé infectado e inmunosuprimido con suero de un paciente con diagnóstico de hepatitis viral no A no B.

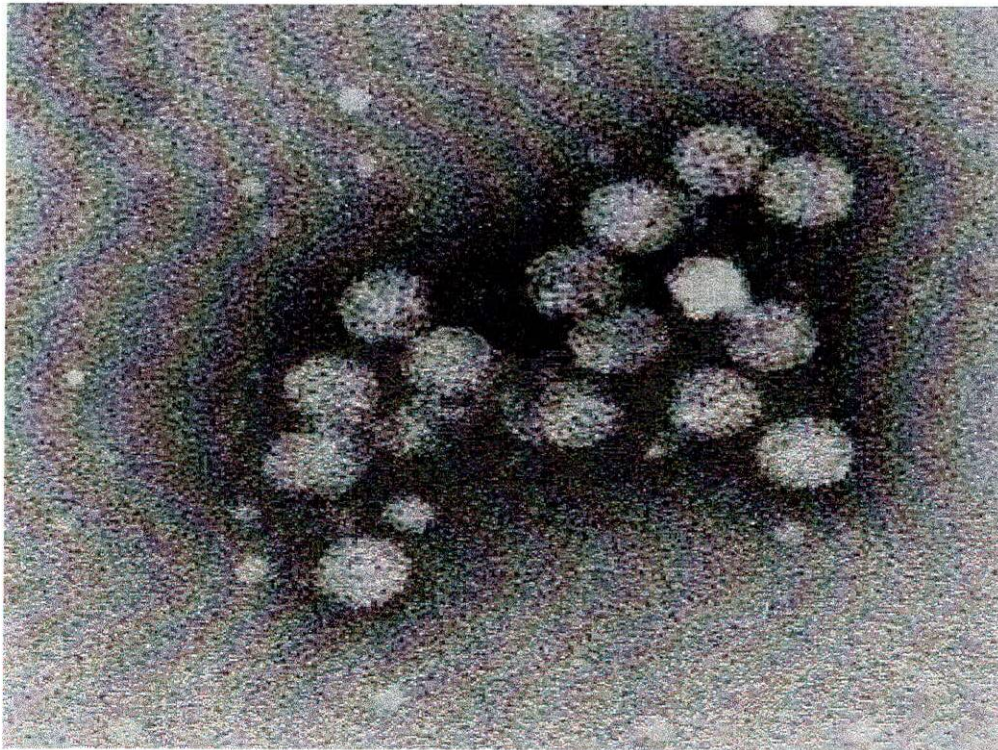


Figura 8. Virus de la hepatitis C (epidemic.org/hepatitisC).

Según Miriam J. Alter (14), la estructura del virus de la hepatitis C es una de las más complejas, posee una cubierta de material genético (RNA), a su alrededor existe un área de proteínas protectoras y se encuentra encapsulado en un lípido, (grasas) envuelto en material celular (ver figura 9 y 10).

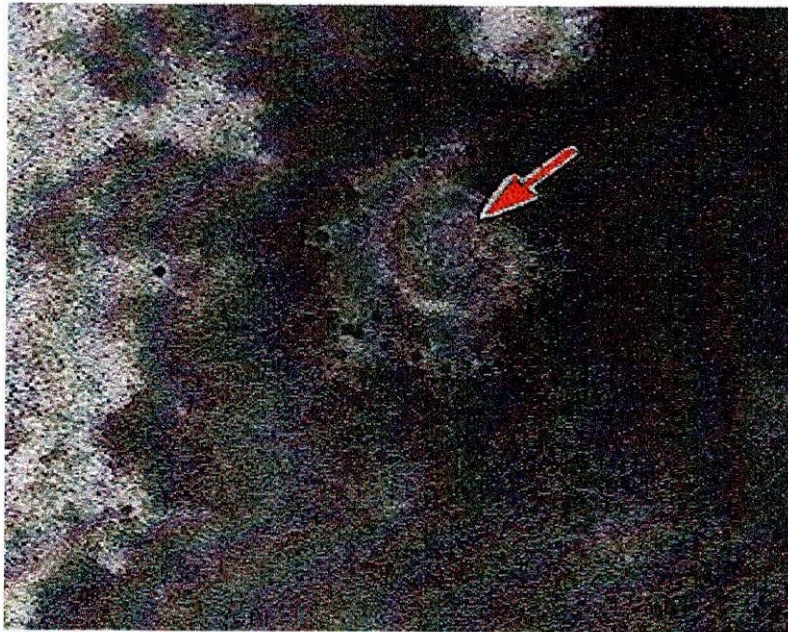


Figura 9. Cápsula del virus de la Hepatitis C (www.epidemic.org/hepatitisC).

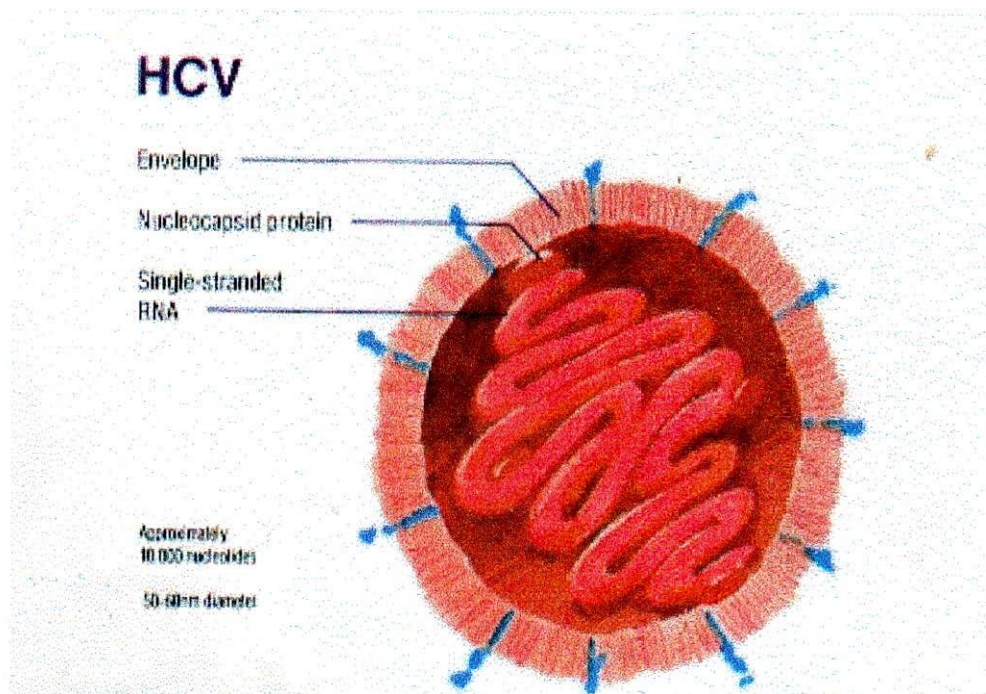


Figura 10. Estructura de la cápsula del virus de la hepatitis C. (www.hepatitisweb.com.ar).

Koop (15), afirma que el virus agrupa una variedad de virus muy diferentes cuya característica común es la de ser transmitidos mediante artrópodos pero que, paradójicamente, excluye a otros que genéticamente son muy similares y no son transmitidos por esta vía. Para el VHC no se conoce ningún artrópodo vector y sus infecciones producen enfermedad crónica y en algunos casos, los menos, una enfermedad aguda autolimitada o inaparente seguida de eliminación del virus y curación.

Es un virus extremadamente pequeño, mide solamente 50 nanómetros de diámetro aproximadamente. Un nanómetro es una billonésima parte de un metro, es decir si ubicáramos 200.000 virus de hepatitis C de extremo a extremo tendríamos solamente 1 cm de longitud (son tan pequeños que no poseen color y son más pequeños que la unidad de longitud de la luz visible).

Su extracción a partir de plasma infeccioso mediante disolventes lipídicos (cloroformo), el calor, formol y la luz ultravioleta inactivan el virus indicando que los lípidos son una parte esencial de su estructura presumiblemente de la envoltura, terminando así con sus propiedades biológicas.

Picazo (16) describe la secuencia completa del VHC (ver figura 11), la cual contiene una única zona de lectura (ORF) que codifica una poliproteína precursora de 3011 aminoácidos, que posteriormente es fragmentada en diferentes polipéptidos estructurales y funcionales. Igual que los otros flavivirus el genoma

del VHC tiene en la posición 5' una región que codifica las proteínas de la partícula viral (proteínas estructurales) y otra hacia el extremo 3' que codifica proteínas enzimáticas (proteínas funcionales que no forman parte de la estructura viral (NS).

El virus del VHC en su forma estructural presenta 2 regiones, la región codificante y la región no codificante:

Región no codificante:

Más allá del extremo 5' del genoma existe una pequeña secuencia de unas 34 bases que no expresa proteínas (región no codificante, 5'UTR), región inmóvil siendo la zona más conservada (92, 98 % de igualdad) en todos los tipos de virus aislados. Esta homogeneidad de 5'-UTR hace presumir que contiene información de elementos reguladores para la traslación y también para la replicación y empaquetamiento del virus. Casi con certeza las mutaciones a este nivel son letales para el virus y no son toleradas.

Región codificante:

- ♣ Región estructural: también llamada región de la envoltura y se le denomina región **E**. En esta región están los genes C (proteína central, se cree que es el casquete viral y desarrolla proteínas) E1 y E2, el gen C codifica una proteína de unos 191 aminoácidos que forman la nucleocápside, se denomina p22 (antígeno c22). Los genes E1 y E2, este último llamado inicialmente como NS1, codifican las proteínas de la envoltura viral, E1 es el responsable de una

glicoproteína de 192 aa. (antígeno gp33). E2 responde de la traslación de otra glicoproteína de 327 aa. (antígeno gp70), muy variable y que parece ser el blanco de los anticuerpos neutralizantes.

- ♣ Región no estructural (NS). Contiene los genes NS2, NS3, NS4 y NS5 que codifican proteínas funcionales, cada una con diferentes funciones. El VHC no produce ADNs intermediarios de la replicación ni se ha encontrado material genético integrado en el genoma del huésped desconociéndose hasta este

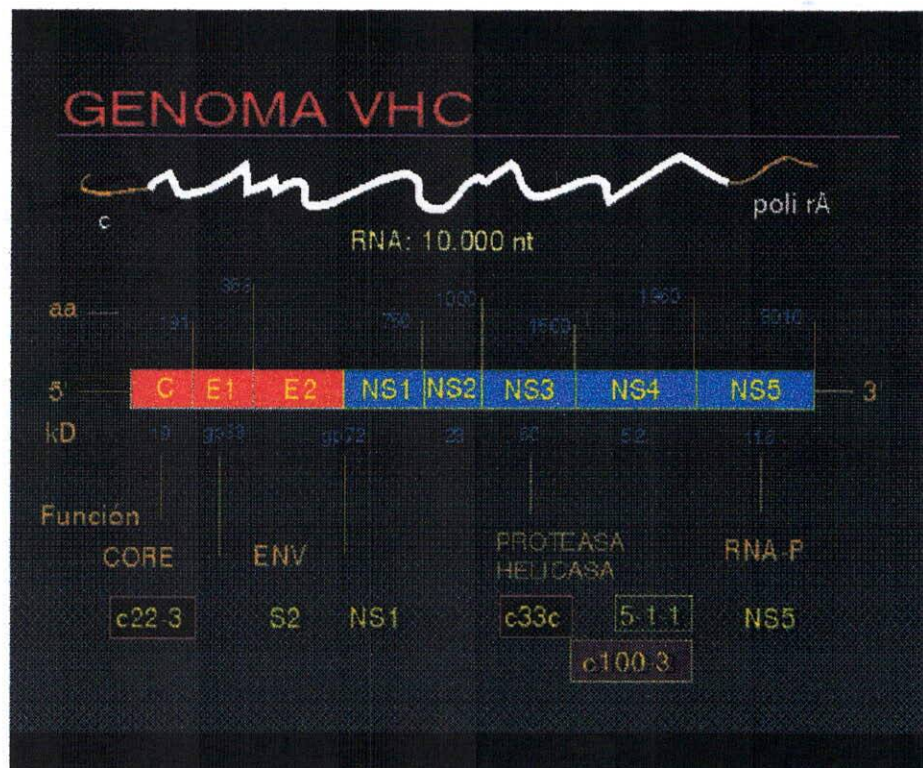


Figura 11. Ilustración genética del virus de la hepatitis C.(www.altavista.com. Diagnóstico de la infección por virus de la hepatitis C).

momento el mecanismo oncogénico de este virus. La comparación entre los genomas del VHC han mostrado una considerable variabilidad en las regiones de la envoltura E y en las no estructurales NS, mientras que la 5' no codificante (5' – UTR) varía en menor grado siendo altamente conservada.

Todos los organismos, con la excepción de los virus RNA, almacenan su información permanente en el DNA, usando solamente el RNA como mensajero de información temporal; el DNA es una molécula estable, particularmente no es reactiva con otras moléculas y los procesos que la reproducen, cometen pocos errores en el proceso de copia de la molécula (1 en 1 millón y 1 en 10 millones).

La mayoría de estos errores son normalmente corregidos en el momento en el que ocurren, esto hace que el DNA sea un formato ideal para el almacenamiento de información; las mutaciones (errores) ocurren ocasionalmente y la mayoría no son significativas.

Según Ortiz (17) el RNA es una molécula reactiva, su naturaleza inestable le proporciona su factor mutagénico, permitiendo al virus de la hepatitis C el desarrollo de nuevas variaciones genéticas y la capacidad de reactivarse por sí mismo bajo las condiciones correctas (habilidad de mutación). El promedio de error que se ha observado durante la copia es de 1 error por 10 mil nucleótidos.

El RNA representa un espacio muy pobre para el almacenamiento de la información genética, sin embargo, todas estas propiedades hacen del RNA un lugar ideal para el almacenamiento de información viral. Una vez que el sistema inmune ha aprendido a reconocer un virus infectante y a crear anticuerpos contra él (desarrolla una inmunidad), entonces puede rápidamente destruirlo y el virus no puede usar por mucho tiempo al mismo huésped, primero debe cambiar su naturaleza lo suficiente hasta que el sistema inmune no lo reconozca, en otras palabras, se debe mutar, y debido a que cada virus se autoreproduce miles de veces, las mutaciones en la secuencia del RNA ocurren frecuentemente, permitiéndole evolucionar más rápido que cualquier otro tipo de organismo viviente. Esta evolución es conocida como "**flujo antigénico**".

Las mutaciones ocurren a través de la totalidad de la longitud del RNA viral y de hecho la mayoría no son perfectas, produciendo virus los cuales están necesitados de una proteína lo que indica que están en desventaja, sin embargo, debido al enorme número de descendencia producida por cada virus, incluyendo el alto rango de mutación, no se ha determinado la supervivencia del virus. Cuando ocurren mutaciones ventajosas, son rápidamente seleccionadas por sí mismas y se reproducen, inclusive dentro de un solo paciente, el VHC puede existir como un espectro de muchos genomas relacionados cercanamente referidos como **cuasiespecies**.

El RNA viral por su parte puede ser leído directamente por las células huésped o ribosomas funcionando como el RNA normal presente en la célula, el virus no necesita habilidades especiales para sí mismo, usa sus propios ribosomas para producir cualquier cosa que necesite procesar y reproducir. Esto quiere decir que la hepatitis C requiere sólo un pequeño grado de RNA para codificar su capa de información y que posee su propia área de información genética dentro de las porciones no esenciales de su RNA.

Después de que el secuenciamiento de su número aislado ha sido completado, es evidente que los diferentes cordones del VHC pueden mostrar diferencias significativas en las secuencias de los nucleótidos de los genomas. El secuenciamiento de los nucleótidos de muchos grupos aislados mundialmente ha permitido el desarrollo de diferentes sistemas de clasificación.

En 1994, sobre las bases de estudios colaborativos se comparan las secuencias de la región NS5b de un panel mundial de variantes de VHC, se desarrolló una clasificación dividiendo los virus conocidos dentro de los mayores tipos que difieren del 31 al 34% de los genomas y numerados en orden de descubrimiento con números arábigos. Cada tipo está dividido en subtipos que difieren casi en el 25% y son identificados en orden de descubrimiento por letras minúsculas. Independientemente del costo y del tiempo de consumo del secuenciamiento de cada genoma los métodos de codificación incluyen el análisis de los productos de reacción de las cadenas de transcriptasa – polimerasa reversa (RT – PCR), la

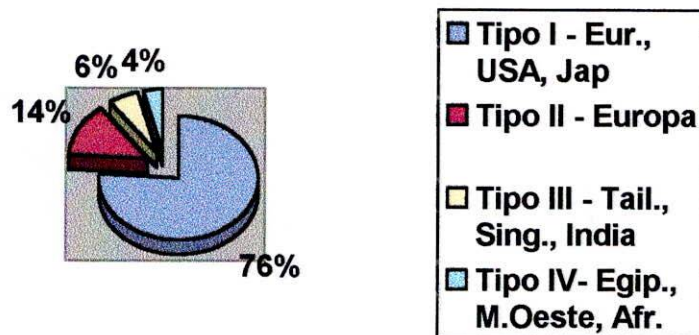
cual está acompañada por varias técnicas y ensayos serológicos; este último a pesar de ser más fácil y más económico que el análisis RT-PCR, permite la prueba a personas no virémicas pero no puede discriminar entre los subtipos. Además la técnica de no codificación es completamente exacta, estudios comparativos muestran una alta concordancia entre todos los métodos.

Según Porter (18) la distribución de los diferentes genotipos en la población de VHC positiva no es mundialmente la misma; el genotipo 1 es probablemente una de las variables más comunes en Europa, Estados Unidos y Japón (76%). Además su prevalencia puede variar considerablemente, el genotipo 2 es menos común en Europa que en Japón y China (14%). El genotipo 3 es más frecuentemente encontrado en Tailandia, Singapur y parte de la India (6%). El genotipo 4 es encontrado en Egipto, el Medio Oeste y África Central (4%), mientras que los genotipos 5 y 6 están presentes en Sudafrica y Sudeste de Asia (ver figura 12).

Los datos demográficos muestran que los pacientes con genotipos 3 y 4 son usualmente más jóvenes que aquellos con tipo 1. La mitad de los pacientes con tipo 1 tiene una historia de transfusión mucho mayor que el que no lo es (25%).

No hay diferencia en los niveles de viremia en pacientes infectados con los tipos de VHC 1, 2 y 3. Otros estudios, mayormente de Japón y de Europa, han mostrado que los pacientes con infección de VHC tipo 1 pueden tener un alto nivel

Figura 12. Distribución de los diferentes genotipos en la población mundial.



Fuente: Porter, Scully y Samaranayake. Londres. 1994.

de viremia comparado con pacientes infectados con tipo 2 y 3. Es posible que otros factores epidemiológicos estén envueltos en la determinación del nivel de viremia en una cierta población de pacientes.

Según Picazzo (19) los 6 tipos o genotipos básicos de VHC contienen 15 subtipos registrados, los cuales varían en prevalencia en diferentes regiones del mundo.

Cada uno de estos genotipos pueden diferir significativamente en sus efectos biológicos en términos de replicación, rangos de mutación, tipo y severidad del daño hepático y detección y opciones de tratamiento. Sin embargo, estas diferencias todavía no están claramente entendidas.

Las 21 variaciones en genotipos (6 tipos y 15 subtipos), se complican por la mutación constante del virus dentro de los individuos infectados, esto representa una gran problemática para el desarrollo de tratamientos y vacunas contra el VHC e inclusive para la detección real del virus. Una vez la infección ha comenzado, la hepatitis C crea diferentes variaciones genéticas de sí misma dentro del cuerpo del huésped. Las formas de mutación son frecuentemente diferentes a las de sus ancestros y el sistema inmune no puede reconocerlas. Es decir, que cuando el sistema inmune comienza a defenderse contra una variación, la cadena mutante rápidamente se transforma y realiza nuevas cadenas predominantes.

.Según Koop (20) el virus de la hepatitis C se adhiere e infecta las células del hígado para llevar a cabo su ciclo de vida y reproducción esto explica su asociación con dichas células. Afirma que hay una respuesta de anticuerpos directa al involucramiento de proteínas y que esas proteínas varían rápidamente con el tiempo. Estas se mueven en forma de emergencia de manera que la variación de la cubierta es un proceso de escape inmune. Poco se conoce acerca del proceso natural exacto de la hepatitis C, pero como otros virus, debe completar 8 pasos para llevar a cabo su ciclo de vida:

1. El virus se ubica y se adhiere por sí mismo a las células del hígado. El virus de la hepatitis C usa proteínas particulares presentes sobre su cubierta lipídica protectora para adherirse al área receptora (una estructura reconocible sobre la superficie de las células del hígado).

2. Las proteínas del virus penetran la membrana del plasma y entran a la célula.
El VHC utiliza su cubierta lipídica protectora (grasa), de manera que se une con la membrana externa de la célula (la cubierta esta compuesta de un fragmento de membrana plasmática de otras células del hígado). Una vez la cubierta lipídica se ha unido satisfactoriamente a la membrana plasmática, la membrana cubre totalmente el virus y la superficie viral se encuentra adentro de la célula.
3. La cubierta de proteína se disuelve y libera el RNA viral en la célula. Esto puede ser realizado durante la penetración a la membrana celular (ésta se rompe cuando es liberada dentro del citoplasma), o enzimas especiales presentes en las células del hígado pueden ser usadas para disolver la vaina
4. El RNA viral comienza la producción de materiales necesarios para la reproducción. Debido a que el virus de la hepatitis C almacena su información en una cadena de RNA, el RNA viral puede ser leído directamente por los ribosomas de la célula huésped, funcionando como el RNA normal presente en la célula. De la misma manera en que comienza la producción de materiales codificados en su RNA, el virus probablemente inhibe la mayoría de las funciones normales de la célula, conservando su energía para la producción del material viral y ocasionalmente parece que la hepatitis C estimula a la célula a reproducirse (se presume que es para crear mas células que puedan producir el virus), por esta razón la hepatitis C está frecuentemente asociada con el cáncer de hígado. El RNA viral primero sintetiza la transcriptasa del RNA que necesita para su reproducción.

5. Una vez se adecua la transcriptasa del RNA, el RNA viral crea una versión antisensorial (la pareja opuesta) de sí misma para la creación de nuevo RNA viral. El RNA viral ahora es copiado cientos o miles de veces haciendo material genético para los nuevos virus. Algunos de estos nuevos RNA contienen mutaciones.
6. El RNA viral luego dirige la producción de los capsómeros proteínicos (la construcción de bloques para la cubierta de proteínas protectoras del virus). Los ribosomas crean las proteínas y las liberan para su uso.
7. Los capsómeros rodean el nuevo RNA viral dentro de nuevas partículas virales. Los capsómeros están diseñados para atraer a todos los demás y unirlos de ciertas formas. Cuando hay suficientes capsómeros unidos ellos toman una forma esférica, llamada cápside, la cual encapsula completamente el RNA del virus. La partícula completa se llama una nucleocápside.
8. Los nuevos virus formados viajan a la porción interna de la membrana del plasma y se adhieren a ella, creando un capullo. La membrana del plasma rodea al virus y luego lo libera proporcionando al virus su cubierta lipídica protectora la cual después usará para unirse a otra célula del hígado. Este proceso de encapsulamiento y liberación de nuevos virus continua por horas en la superficie celular hasta que la célula muere exhausta.

Aquellos virus que sobreviven y que no son destruidos por el sistema inmune o por otros factores del medio ambiente pueden producir cientos o miles de descendencias; la finalización del ciclo de reproducción resulta en un daño

significativo al hígado, ya que miles y miles de células son destruidas por la reproducción viral o porque el sistema inmune ataca a las células infectadas.

Como resultado, el desarrollo de anticuerpos contra VHC no produce una inmunidad contra la enfermedad como lo hace con la mayoría de los otros virus. Más del 80% de los individuos infectados con VHC progresan a la forma crónica de la enfermedad, o pueden promoverla más severa y menos susceptible a una terapia.

2.4.2 Pruebas de laboratorio. Las pruebas de laboratorio o pruebas serológicas que normalmente se llevan a cabo en un paciente presuntivo de hepatitis C, se realizan generalmente después de un examen físico el cual presume la presencia de enfermedad hepática. Las pruebas más conocidas y que actualmente son llevadas a cabo sobre los pacientes para llegar a un diagnóstico definitivo son: la prueba de aspartato aminotransferasa (AST – 560T) para detectar la deficiencia hepática, la alanina aminotransferasa (ALT) para monitorear el curso de la enfermedad, la prueba de enzimas inmunoabsorventes (ELISA) en su primera y segunda generación (ELISA – 2), el ensayo recombinado de inmunoblastos (RIBA) en su primera y segunda generación, estos últimos para definir la presencia del virus y así mismo los antígenos específicos del VHC, para este último aspecto, existe la prueba del PCR la cual es considerada como la más efectiva.

Según Picazzo (21) las pruebas de laboratorio se pueden dividir en dos grupos:

- Las que ponen de manifiesto anticuerpos frente a diferentes antígenos constitutivos del virus o frente a proteínas producidas en su proceso de replicación, su positividad indica que el paciente estuvo o está infectado con el virus. De ninguna manera significa únicamente infección por VHC.
- Las que detectan componentes del virus y que por tanto, su positividad, es expresión de la presencia del virus y de infección.

Las diferentes proteínas producidas durante el proceso de replicación del virus de la hepatitis C (VHC) producen una respuesta serológica muy variada. No ha podido encontrarse una relación precisa entre los diferentes patrones de respuesta inmune y el estadio biológico o clínico de la infección. Únicamente sabemos con certeza que los anticuerpos frente a la cubierta (core) (antígeno c22-c o relacionados) y NS3 (c33-c y similares) son los primeros en aparecer en los cuadros de primoinfección o infección primaria donde los anticuerpos pueden hacerse detectables entre la tercera o cuarta semana después del comienzo de la enfermedad pero puede alargarse como media a las 8 semanas (depende en gran parte de la dosis inefectiva que aportó el mecanismo de transmisión). También puede detectarse IgM del virus.

El RNA es detectable mucho antes de la seroconversión y su concentración suele ir en incremento hasta que los anticuerpos alcanzan su meseta. Luego, si el

paciente cura, desaparece rápidamente. Si evoluciona a la cronicidad su presencia puede ser o constante y con concentraciones oscilantes o intermitente con incrementos y descensos arbitrarios.

Robbins (22) afirma que el periodo de incubación para la hepatitis por VHC varia entre 2 a 26 semanas, con una media de 6 a 12 semanas. El RNA del VHC se detecta en la sangre durante 1 a 3 semanas, coincidiendo con elevaciones en las transaminasas séricas en la fase aguda de la enfermedad, con progresión a enfermedad crónica, en ocasiones estas transaminasas pueden permanecer constantes y normales o tener episodios de elevaciones persistentes de acuerdo a la enfermedad y es aquí donde las pruebas comienzan a ser efectivas.

- ♦ **Aspartato aminotransferasa (AST - 560T):** Inicialmente y para poder llegar a un diagnóstico definitivo de enfermedad hepática es necesario realizar pruebas sobre la función del hígado, una de estas pruebas es la AST-560T.(aspartato de aminotransferaza), la cual según Wisnom (23) se encuentra en concentraciones elevadas en el hígado y cuyos niveles pueden presentarse mayores de 1000 a 2000 IU, siendo el rango normal 1 a 40 UI,
- ♦ Las pruebas de ALT-56Pt., alanina aminotransferaza, que en hepatitis severa puede tener rangos de 4000 IU y cuyo rango normal es de 1 a 35 IU, ésta

puede ser usada para monitorear el curso de la enfermedad y así mismo las elevaciones de bilirrubina.

Otro indicativo de enfermedad crónica hepática que puede ser aplicable en la disminución de los niveles plequetarios o un aumento en la fosfatasa alcalina y seroglobulinas

2.4.2.1 Pruebas serológicas de rastreo

♠ **Elisa:** la determinación de la presencia del virus sobre los pacientes infectados con VHC se lleva a cabo cuando se detecta la aparición del anticuerpo anti-VHC. Este anticuerpo resulta detectable por medio de la prueba de Enzimas inmunoabsorbentes ELISA, esta prueba usa un antígeno purificado proveniente de clones derivados del genoma del virus. Este antígeno es clonado de la parte no estructural del genoma del virus y es denominado C100, se cree que es esencial para la supervivencia del virus. El ensayo es 30% sensitivo en la fase aguda y es del 70 al 80 % en los pacientes crónicamente infectados según Alter (24). La desventaja es que no puede distinguirse entre infecciones presentes y pasadas, es decir no indica si se está en fase actual aguda ó crónica de la infección y tampoco predice la progresión de la enfermedad.

ELISA contiene una mezcla de péptidos sintéticos o recombinantes, o una combinación de ambos, frente a los que se miden los anticuerpos IgG que tiene la muestra. Cuando se indica que un suero es reactivo con esta metodología se está afirmando que tiene anticuerpos frente a alguno o todos los antígenos empleados en la prueba, pero no sabemos frente a cuál o cuáles. Las pruebas serológicas han evolucionado con el tiempo mejorando su sensibilidad y especificidad. En la actualidad, todas las marcas comerciales poseen diferentes mezclas de antígenos y son considerados de "tercera generación". Incluyen antígenos derivados de la nucleocápside (c22-3), de la región no estructural NS3/NS4 (c33-c, c100-3, C200) y de alguna parte de NS5. Con el empleo de estas pruebas se ha acortado el período de ventana de las primoinfecciones a unas 4 semanas y, en el 80% de los casos, el paciente es seropositivo en la cuarta semana del comienzo de la enfermedad.

Un resultado positivo indica exposición al VHC. En la mayoría de los casos se correlaciona con la presencia de RNA del VHC en la sangre, por lo que es un marcador de alto valor predictivo de infección viral. Esto es especialmente cierto sobretodo en presencia de títulos elevados de anticuerpos obtenidos con ciertas marcas comerciales de ELISA. También puede indicar exposición pasada y curada en un 20-25% de los casos. Actualmente es usada una prueba Elisa en segunda generación (ELISA – 2) la cual tiene su aplicación para evitar falsos positivos, cuyos principios sólo varían en el número de antígenos usados para determinar la reacción.

2.4.2.2 Pruebas confirmatorias de anticuerpos: estas pruebas están diseñadas para conocer individualmente qué antígenos virales son los responsables de la reactividad obtenida mediante una prueba de ELISA . Algunas también ponen de manifiesto la especificidad de la reacción al poder discernir reactividades debidas a la presencia de antígenos que no son de procedencia viral. Esas pruebas pueden ser de dos tipos. RIBA y PCR.

Φ **RIBA:** Ensayo de inmunotinte recombinante confirmatorio, usado para la exclusión de falsos positivos Se realizan sobre un soporte de nitrocelulosa o nylon a la que se han adherido los péptidos antigénicos en diferentes lugares (bandas). También incluyen diferentes controles para asegurar el funcionamiento correcto de la prueba. La adición de la muestra y su revelado pone de manifiesto frente a qué péptidos existen anticuerpos. La prueba solo puede leerse como:

- **Negativa:** ausencia de bandas de reacción.
- **Positiva:** reactividad al menos para dos antígenos, preferentemente derivados de genes distintos.
- **Indeterminada:** cualquier otro patrón.

Aún con esta prueba confirmatoria de segunda y tercera generación se sigue obteniendo algunos resultados indeterminados. La sensibilidad de las "pruebas confirmatorias" para los diferentes anticuerpos es muy variable y, por tanto, el

valor predictivo de un indeterminado es limitado o confuso, especialmente en sueros con índices de ELISA bajos. En ocasiones se ha observado muestras que con una marca presentaban reactividad única para un péptido y con otra para otro diferente, llegando incluso a ser clasificadas como positivas. Esto indica que los resultados clasificados como indeterminados son, al menos, cuestionables y probablemente el paciente posea anticuerpos específicos frente al virus.

En muestras con pruebas confirmatorias indeterminadas o negativas también es posible detectar la presencia de RNA del virus. Esto último es especialmente cierto en los pacientes inmunodeprimidos o con alteraciones en la respuesta inmune, en el caso de que no exista una patología de este tipo deberá pensarse en una primoinfección.

El 90-97% de los sueros anti-VHC positivos por ELISA tienen la prueba confirmatoria RIBA positiva, del 1 al 3% casi siempre presentan prueba confirmatoria indeterminada o negativa. Los antígenos más frecuentemente reactivos son c33c y c22-3, aunque son posibles patrones de reacción muy diferentes, al igual que pasó con los métodos comerciales de ELISA, también estas pruebas han sido mejoradas, tanto en sensibilidad como en especificidad.

De esta manera fue desarrollado el Ensayo Recombinado de Inmunoblastos de segunda generación (RIBA -2), este ensayo puede detectar anticuerpos para el VHC, la cubierta o proteínas del núcleo, es sensitivo y puede detectar la infección

del VHC en una etapa temprana mejor que los ensayos de primera generación; esta prueba es definitivamente positiva cuando por lo menos dos bandas de la misma se muestran positivas según Piazza (25) y Klein (26).

Un resultado positivo con una prueba de confirmación se asocia estrechamente con la presencia de RNA viral en suero y enfermedad hepática.

Φ **PCR:** (Reacción de Tinte de Polimerasa). Se usa para la detección del suero de VHC-RNA, ésta se realiza por medio de censos sobre las áreas codificadas teniendo en cuenta tiempo y grados de temperatura de acuerdo a la muestra sérica según Ortiz (27). Esta prueba es más compleja posee 3 pasos básicos para que sea llevada a cabo partiendo de una pequeña muestra del virus:

Primer paso: se calienta la plantilla. Se calienta un trozo largo de ADN que contenga el pequeño fragmento que debe ser copiado. Las dos hebras pueden ser separadas una de otra calentando a elevadas temperaturas (y volverían a unirse lentamente si se dejase enfriar: “annealing”). Claro está, las dos hebras ahora separadas son complementarias una de la otra, y sirven de plantillas o modelos para que cada una sintetice una nueva hebra.

Segundo paso: se añaden los iniciadores “primers”. Para el próximo paso se precisa un elemento llamado iniciador. Los iniciadores son nucleótidos que constituyen una corta secuencia de la nueva hebra. Los iniciadores están

diseñados para ser complementarios de una secuencia conocida que es parte de otra más larga, y así se sabe en qué lugar de las secuencias largas se unirán (ó hibridarán) estos iniciadores. Los iniciadores se enganchan a los extremos del segmento de ADN que debe ser copiado (el segmento que se supone representa el material genético del VHC). Los iniciadores sirven para dos fines: a). Para marcar los extremos de un segmento, de manera que solamente este segmento sea ampliado y no toda la hebra, y b). Iniciar el proceso de duplicación.

Las nuevas hebras se construyen bloque a bloque, nucleótido a nucleótido, por la acción de un enzima especial llamado ADN – polimerasa. El trabajo de esta polimerasa es construir una nueva hebra de ADN paralelamente a la otra hebra ya existente. La polimerasa no funciona si a la hebra antigua (plantilla o modelo) no se han unido ya algunos nucleótidos (precisamente el iniciador) formando una corta secuencia de la nueva hebra. En otras palabras, la ADN - polimerasa sólo puede formar una nueva hebra si ésta ya ha sido formada parcialmente.

En la naturaleza, cuando se duplica el propio ADN de una persona, otra enzima especial llamada ADN- primasa construye el iniciador en las dos hebras antiguas u originales. Una vez que la polimerasa está en marcha, a lo largo de la hebra de ADN (la plantilla) añadiendo al iniciador uno a uno los bloques de construcción, es decir, los nucleótidos complementarios. El iniciador acaba siendo parte (justamente la parte inicial) de la nueva hebra formada.

En la naturaleza, las polimerasas separan las hebras de ADN al tiempo que van

construyendo la nueva hebra de ADN. Así es como las copias duplicadas de ADN son formadas, de manera que las células (como las de la sangre o las de la piel) pueden dividirse dando a lugar a nuevas células, proceso esencial para la vida.

El tercer paso: Amplificación. Se repite el mismo proceso: se calienta para separar los dobles segmentos y convertirlos en cuatro simples, se añade más iniciadores y nucleótidos, y se dejan enfriar de nuevo. La enzima polimerasa copia el ADN empezando por el iniciador, que sirve para hacer una nueva copia de cada segmento. Al final se obtiene cuatro fragmentos dobles del ADN. Este proceso se repite unas 30 ó 40 veces. Durante cada ciclo, se dobla la cantidad de segmentos, de manera que dos segmentos, se vuelven cuatro, estos se vuelven ocho, después dieciséis, etc. Al final del proceso se puede haber hecho miles de millones de copias del original. Ahora se tiene una gran acumulación de ADN, cuando al principio sólo se tenía una pequeñísima cantidad. Por eso se dice que la PCR es capaz de encontrar una aguja en un pajar.

Picazzo (28) afirma que este método está diseñado para amplificar exclusivamente ADN. Por ello es necesario transformar previamente el ARN del virus en ADN (cDNA) para amplificarlo posteriormente.

La prueba puede realizarse en sangre, tejido hepático y leucocitos pero siempre deberán cumplirse algunos requisitos importantes, que el médico especialista

debe conocer y que están especialmente encaminados a no obtener resultados falsamente negativos. La extracción de la muestra en tubo estéril y libre de RNAsas, son exigencias imprescindibles; para mantener la integridad del ARN la muestra de sangre siempre debe de centrifugarse en las dos horas posteriores a la formación del coágulo; no sirve plasma heparinizado. Las muestras para rutina, si no se van a procesar en el mismo día, deben conservarse a una temperatura igual o inferior a -20°C. Si se desea una conservación más prolongada deberán mantenerse a -70 °C. igualmente se evitarán repetidos ciclos de congelación - descongelación que pudieran alterar el genoma vírico: el ARN es muy lábil y fácilmente degradado por RNAsas ambientales.

La cuantificación del ARN vírico en sangre puede realizarse de diferentes formas

- Dilución previa de la muestra del paciente y PCR en cada una de ellas.
- PCR Competitiva.
- El Branched DNA (detección de ARN mediante ADN ramificado) es el único procedimiento que no necesita de una amplificación previa y por lo tanto tiene una sensibilidad inferior a la PCR. Es discutible si esto es importante o no a la hora de monitorear los tratamientos.

La extracción del ARN del suero es una de las etapas fundamentales del PCR, especialmente cuando se trata de proceder a la cuantificación. Una mala extracción de ARN (recuperación) puede producir falsos negativos por lo que

siempre deberá emplearse, en cada determinación, una señal o marcador que indique la eficiencia de la misma. La obtención del ARN puede realizarse de diferentes formas: una es la disrupción mecánica o calórica. Es sencilla pero poco reproducible. Otra consiste en la lisis alcalina con enzimas y detergentes y una tercera, ya clásica, es el tratamiento con guanidina y precipitación con fenol, es el procedimiento más laborioso y más sensible.

La elección de uno u otro procedimiento se realiza en función de las necesidades y la utilización que se quiere dar a la prueba por lo que habrá que barajar el rendimiento que se necesite, la eliminación de inhibidores que puedan afectar a los enzimas de la PCR, la reproducibilidad y la rapidez, la manipulación en orden a evitar el riesgo de contaminaciones y por supuesto que haya sido comparado con métodos estándar.

Todas estas técnicas pueden realizarse mediante un protocolo propio, con los problemas de estandarización que esto genera, o mediante kits comerciales que la garantizan. Esta prueba inclusive puede detectar, según Piazza (29), la presencia del virus de la hepatitis C RNA cuando se trata de determinar la presencia del virus sobre superficies o la contaminación de instrumentos utilizados en procedimientos quirúrgicos dentales.

De acuerdo con el método PCR existen pruebas basadas en este ensayo que pueden determinar la presencia de VHC:

- Secuenciación del PCR: es la técnica de mayor efectividad puesto que determina la secuencia de nucleótidos del virus infectante; sin embargo, requiere un equipo de elevado coste que no se encuentra al alcance de todos los laboratorios de Microbiología Clínica. Por otro lado, el procesamiento de un gran número de muestras es muy laborioso. Se analizan las diferencias en las regiones Core y NS5.
- PCR utilizando cebadores específicos para cada genotipo. Es un método desarrollado por Okamoto y colaboradores para determinar los genotipos 1a, 1b, 2a, 2b y, posteriormente, el 3a. El uso de cebadores específicos para cada tipo es un método sencillo para identificar los genotipos ya que se puede resolver en un gel de agarosa, identificando cada tipo por la longitud de los productos obtenidos. Sin embargo, el ensayo se puede volver demasiado complejo al intentar determinar todos los genotipos aparecidos hasta el momento. Otro problema de este método parece ser el de producir falsos positivos para infecciones mixtas. Las regiones estudiadas para esta metodología corresponden a NS5, 5'UTR, Core/E1 y Core.
- Digestión de los productos amplificados mediante enzimas de restricción; RFLPs (polimorfismo longitudinal de los fragmentos de restricción). Es una técnica compleja cuyo principal inconveniente es detectar con irregularidad el genotipo 1b, el subtipo 2c y otros subtipos de los grupos 3,4,5 y 6. La zona amplificada y estudiada es la 5' UTR.

- Hibridación sobre membranas de nylon (LIPAS) del ARN de VHC, aislado y amplificado, con sondas de oligonucleótidos específicas para cada genotipo viral. Este es un método rápido y fiable que detecta los principales genotipos y que además permite identificar en la misma prueba infección por más de un genotipo. La zona amplificada y analizada es la 5' UTR. Es el método más empleado en la actualidad y que se recomienda por su sencillez.

2.4.2.3 Pruebas basados en la serología:

♣ **Tipado serológico.** Se realiza mediante métodos serológicos que se basan en detectar anticuerpos frente a diferentes péptidos sintéticos de las diferentes secuencias de la región NS4. Estos métodos presentan dos ventajas sobre los métodos basados en la PCR: rapidez y simplicidad en la preparación de la muestra y uso de equipos que se pueden encontrar en cualquier laboratorio de diagnóstico de virología; además, los ensayos se pueden ampliar a los nuevos tipos. Mediante este método puede determinarse la identidad de los 6 tipos mayores. Sin embargo, la similitud antigénica entre los subtipos, a menudo supone un problema a la hora de identificarlos. El único inconveniente puede ser la detección de un serotipo que ya ha sido eliminado.

El conocimiento del genotipo nos aporta datos sobre la posible respuesta al tratamiento. Se sabe que el genotipo 1b es el peor respondedor mientras que 2a, 2b y 3a tienen un mejor pronóstico. La prevalencia en países del tipo tropical del tipo 1b es predominante en un 80%. En pacientes jóvenes europeos el tipo 3a parece tener una importante prevalencia. También el genotipado es útil en los estudios epidemiológicos.

♣ **Detección de anticuerpos tipo IgM frente al VHC:** Se ha detectado respuesta de tipo IgM contra el antígeno core, NS3 y NS4, que habitualmente coincide en el tiempo con los IgG. La respuesta más intensa de IgM está dirigida contra el antígeno del core y en algunos casos es el primer marcador que aparece tras la infección por el virus. La duración de la respuesta de IgM es habitualmente breve, pero es frecuente seguir detectándola en la fase crónica de la enfermedad. En cualquier caso no se ha demostrado que la determinación de IgM anti-VHC en el diagnóstico de la infección aporte datos claros y concluyentes sobre la biología o estadio de la infección viral.

2.4.3 Epidemiología. Alter (30) relata que durante la década pasada, la hepatitis C ha sumado un promedio del 16% de la hepatitis viral aguda reportada en los Estados Unidos. Desafortunadamente, los datos de investigación nacional no reflejan exactamente la real incidencia de la hepatitis C aguda. La hepatitis no A no B comenzó a ser una enfermedad reportable en Norte América entre 1982 y

1990, cuando las pruebas empezaron a estar disponibles, la incidencia de la enfermedad como reportó el Nation Wide estuvo cerca de un caso por cien mil e iniciando 1990 hubo un pequeño aumento en los reportes de individuos con hepatitis C, esto puede ser un valor artificial debido a los reportes de personas con antiVHC positivo que no sufren la enfermedad.

Se conoce que la hepatitis C esta sustancialmente reportada en los Estados Unidos y existe un grupo de investigación cuyo sistema opera en diferentes ciudades con variada ubicación geográfica diferente entre Estados Unidos que habilita a dar datos de la incidencia de la hepatitis C aguda.

La incidencia varía con los cambios en los patrones de transmisión de la hepatitis C, el número de casos de transmisión asociada a la hepatitis C declinó significativamente después de 1985. La mayoría de dicha declinación ocurrió antes de que las pruebas de sangre de los donadores se realizaran y fueran temporalmente asociadas con cambios en los resultados de la población donadora resultando la autoexclusión de personas con alto riesgo para infección de VIH y la exclusión de donadores con anticuerpos VIH positivos. Hasta 1989, la incidencia declinó a un 80%

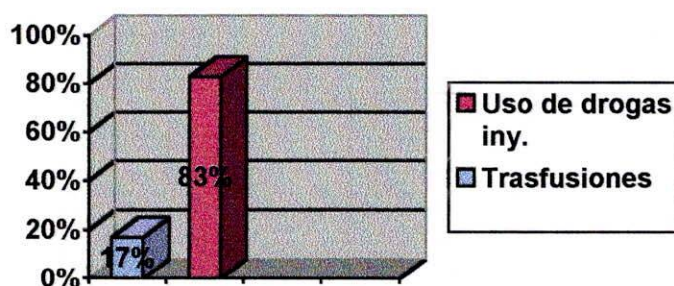
Existen datos considerables sobre la seropositividad mundial del VHC; figuras de los Estados Unidos, Japón y Europa las cuales están basadas sobre los

resultados de los ensayos serológicos de la primera generación para el VHC, sugieren que más del 2% de las donaciones de sangre son VHC seropositivas.

Sin embargo, los análisis mas detallados con los ensayos serológicos de la segunda generación y la prueba del PCR indica que el nivel actual de infección en individuos de bajo riesgo es mucho menos. Sin embargo puede haber variaciones considerables regionales y étnicas.

Un estudio reciente de pacientes quienes se atendieron en el departamento de emergencia de la ciudad de Iner en los Estados Unidos encontró que el 83% de las personas con anticuerpos VHC positivos fueron usuarios de drogas inyectables y el 17% de las personas VHC Seropositivos han tenido historia de transfusiones de sangre (figura 13).

Figura 13. Principales causas de contagio de la hepatitis C.



Fuente: M. J. Alter, USA. 1998.

La hepatitis C puede sumar cerca de 150000 nuevos casos de hepatitis viral en los Estados Unidos y esto puede ser mayor en Japón. La sangre, productos sanguíneos, inmunoglobulinas intravenosas y donación de órganos han transmitido VHC, sin embargo, los nuevos métodos de prueba de VHC y la preparación de sangre y productos sanguíneos han reducido pero no han radicado totalmente el riesgo de transmisión de VHC por estas rutas. Interesantemente, la infección del VHC previa no proporciona ninguna protección notable contra la hepatitis del VHC después del transplante de hígado.

Los casos de hepatitis C relacionados con el uso de drogas inyectables aumentó en 1989. La razón de este dramático aumento no es muy claro pero puede incluirse el cambio de patrón del uso de drogas, saturación de la población susceptible o prácticas usando agujas no desechables. Usualmente solo el 4% de los casos de hepatitis C aguda tienen una historia de transfusión entre las 6 semanas y los 6 meses antes de una punción con agujas; el 38% están asociadas con el uso de drogas inyectables, el 1% en pacientes con diálisis, el 2% ocurre en trabajadores de la salud con exposición ocupacional a sangre y 10% en pacientes que tienen historia de contacto sexual o contacto doméstico con aquellos que han tenido patrones de exposición sexual múltiple relacionada a la hepatitis. Estos tipos de riesgos se han demostrado en estudios de casos control al estar significativamente asociados con la adquisición de la hepatitis C. El 45% de los pacientes no tienen conocimiento de los factores de riesgo de la hepatitis C, de los pacientes reportados con hepatitis C aguda, cerca del 16% son

hospitalizados por esta causa, casi el 80% de estos pacientes presentan ictericia y el 75% presentan niveles de ALT mayores y superiores a 15 veces del límite normal.

La transmisión parenteral del VHC, los pacientes que han recibido múltiples transfusiones como la talasemia y la leuquemia estuvieron previamente en alto riesgo de ser portadores de VHC y de una subsecuente enfermedad al hígado.

La plasmaferesis ha sido previamente causada por la transmisión del VHC. Los ensayos serológicos de segunda generación y las pruebas de PCR han confirmado que los pacientes quienes reciben hemodiálisis están en un riesgo mayor de ser portadores de VHC y que el VHC no necesita estar asociado con transfusiones sanguíneas previas. La infección del VHC puede ser la mayor causa de enfermedad hepática crónica después de un transplante renal.

La transmisión horizontal del VHC dentro de las familias es generalmente rara, sin embargo un estudio encontró el 5.8% de familiares de los pacientes con hemodiálisis en Italia eran VHC seropositivos. Los residentes de instituciones por incapacidad mental no eran portadores del VHC, la mayoría eran VHB infectados.

En estudios usando los ensayos de primera generación ELISA, se encontró la transmisión vertical de VHC de madre a hijo es rara pero es más fácil si la madre

es coinfectada con VIH. Otros estudios más recientes y exactos sugieren que la transmisión vertical es rara pero posible y puede ocurrir en ausencia de infección con VIH.

Es de interés, que la transmisión vertical del VHC puede ser silenciosa y puede pasar a través de más de una generación. La leche materna de madres enfermas VHC infectadas parece contener un bajo o indetectable nivel de VHC-RNA.

Según Alter (31) en seis estudios que siguieron 129 niños nacidos de mujeres con anti VHC positivo, un promedio del 6% de los niños resultaron infectados, con un rango de 0-13%. En estos estudios, usando el PCR para detectar el VHC-RNA no resultó una proporción sustancialmente mayor de niños infectados identificados.

En un estudio que siguió 58 niños de mujeres que fueron co-infectadas con VHC y VIH, el 5% de los niños desarrollaron la infección, un rango que no es mayor que el de niños nacidos de mujeres infectadas con VHC solamente. Dos estudios han sugerido que el riesgo de transmisión perinatal está relacionado al tipo del VHC RNA.

Estos estudios nos indican que otras infecciones virales con múltiples factores, probablemente, afectan la transmisión del VHC. Los estudios acerca de los trabajadores de la salud dental también reflejan la transmisión nosocomial, (intrahospitalariamente), relativamente baja del VHC. En 1990, el 1% de un grupo

de trabajadores de la salud dental en los Estados Unidos se encontró ser seropositivo, la infección del VHC resulta ser mayor en los auxiliares dentales (1.4%) que en los cirujanos orales (0.3%). Sin embargo, se incluyó en este estudio un grupo de no control.

El riesgo para los trabajadores de la salud en estudios retrospectivos indican que más del 4.1% de los trabajadores de la salud pueden tener anticuerpos VHC positivos (seropositivos). Sin embargo, algunas investigaciones iniciales usaron ensayos que tienden a sobre estimar la seropositividad del VHC. En el United Kindown (UK) en USA el 0.28% de una gran cohorte de trabajadores de la salud se encontró que eran VHC seropositivos.

En el **UK** a ninguno de los 90 cirujanos dentales se les encontró estar infectados con VHC, el 68% del grupo en estudio tenían injurias y cortes substanciales en la práctica dental. Por otro lado, solo 3 de 481 (0.65%) odontólogos de Taiwan estaban VHC infectados, el rango de seroprevalencia es similar al de los donadores de sangre (0.95%) y mujeres embarazadas (0.63%).

En otros estudios los trabajadores de la salud afirman haber sido accidentalmente expuestos a fluidos corporales contaminados (usualmente injurias con agujas) sugiere que con la excepción de 2 estudios, que menos del 2.7% de dichas injurias resultan en infección de VHC, dentro de 17.6 meses de exposición de VHC. Este promedio es mucho menor que el riesgo de la Hepatitis B donde el

40% de las injurias percutáneas resultan en transmisión de VHB y mayor que 0.2 - 0.5% de riesgo de transmisión de VIH por la misma injuria.

La transmisión del VHC en el área ocupacional ha sido evaluada en pocos estudios. Si miramos dos estudios usando las pruebas de segunda generación de antiVHC hemos examinado la incidencia de la infección del VHC sobre los trabajadores de la salud después de exposiciones percutáneas a sangre con antiVHC positivo. Encontramos que el riesgo de transmisión es del 6 al 7%.

Cuando se uso la prueba PCR (Reacción de Tinte de Polimeraza) para el VHC RNA, el riesgo de adquirir la infección se encontró que era del 10%, demostrando que la prueba antiVHC no es lo suficientemente sensitiva para establecer la totalidad de la infección. Infortunadamente, se tiene poco que ofrecer a los individuos que han tenido exposiciones accidentales en esta área.

Según Klein (32) el VHC -RNA puede estar presente en la saliva en más del 50% de los pacientes con hepatitis C aguda o crónica. La transmisión del VHC por una mordida animal ha sido reportada y la hepatitis parenteral NANB ha sido transmitida por saliva entre los chimpancés. El VHC - RNA salivar puede correlacionarse con la viremia en un reciente estudio de 10 pacientes infectados con VHC-RNA se detectó el virus en la saliva de 5 personas. Sin embargo, no

existen datos epidemiológicos que sugieran que la transmisión salivar del VHC es frecuente y algunos estudios han fallado para detectar el VHC en la saliva.

Muchos estudios sugieren que la transmisión del VHC por intercurso sexual es rara. El intercurso anal no conlleva a ningún riesgo adicional notable de transmisión de VHC. Las secreciones vaginales de una mujer VHC infectada contienen VHC-RNA.

Dos estudios encontraron que la transmisión sexual del VHC no está significativamente asociada con las prácticas sexuales, números u otras parejas sexuales, historia de enfermedades transmitidas sexualmente o seropositividad del VIH, pero un estudio encontró una alta prevalencia de seropositividad de VHC en heterosexuales con enfermedades transmitidas sexualmente comparado con controles de salud sin enfermedades transmitidas sexualmente.

Otro punto interesante es que si promediamos todos los estudios de parejas o individuos quienes están co-infectados tanto con el VHC como con el HIV, encontramos que la prevalencia de infección en esos contactos no es mayor que sobre los contactos con individuos del VHC positivos únicamente, sugiriendo que el VIH no aumenta sustancialmente la transmisión del VHC.

La infección con VHC y VHB y virus de la hepatitis D (VHD) o triple infección puede ocurrir inclusive en personas con enfermedad crónica hepática pero no se

han reconocido factores de riesgo para adquisición de combinaciones de estos virus y el VHC puede transitoriamente suprimir el VHB o el VHD en algunos pero no en todos los pacientes.

Sobre mas de 10.000 individuos serológicamente probados, el 1.4% fueron antiVHC positivos. El rango de positividad de anti VHC fue mayor sobre hombres que sobre mujeres y mayor en negros que en blancos. El pico de edad específica en prevalencia es en el grupo de los 30 a 39 años y es particularmente mayor en negros, demostrando un rango de casi 8%.

Acerca de los hombres negros en la categoría de los 30 a los 39 años, el rango es del 12%. En un estudio poblacional de enfermedad crónica hepática en la ciudad de Jefferson, (Alabama), una de nuestras áreas vigiladas, encontramos que el VHC contribuye al 40% de la enfermedad crónica hepática identificada a través de la investigación activa. El 26% de estos casos estuvieron asociados con el VHC solamente y el 14% en combinación con enfermedad hepática por alcohol.

Sobre los hombres homosexuales, el promedio de prevalencia mundial de antiVHC esta cerca del 3%, con un rango del 1% y un pico del 18%. Este rango elevado ha sido encontrado en recientes estudios en hombres homosexuales en la Clínica de Baltimore.

Cuando se evalúan los estudios en cuanto al riesgo sexual doméstico y transmisión perinatal de VHC es importante tomar en consideración las limitaciones de los estudios publicados: tamaño de mezclas inadecuadas; factores de riesgo percutáneos e historias incompletas; el uso de ensayos de primera generación únicamente; fallas en los ensayos de uso suplemental que dan el papel a falsos positivos; seguimiento incompleto; estudios particularmente perinatales y diferentes estudios metodológicos que hacen comparaciones entre las dificultades de los estudios.

Una manera de examinar la transmisión sexual del VHC es examinando las poblaciones con diferentes ambientes sexuales. Muchos estudios han encontrado que el número aumentado de personas está asociado con un riesgo aumentado de positividad de antiVHC. (ver tabla 2). Sobre las poblaciones heterosexuales, el promedio de prevalencia está cerca al 4% con un rango de 1 - 10%. Los estudios han demostrado una asociación entre la positividad del antiVHC y el número aumentado de personas que no usan condones.

Sobre las mujeres prostitutas, se ha encontrado un promedio de prevalencia del 6%, con un rango del 1 - 19%. Los estudios han demostrado una asociación entre la infección del VHC y un número aumentado de personas, historia de otras enfermedades sexualmente transmitidas, años de trabajo en la prostitución, el no uso de condones y actividades sexuales que involucran trauma.

Tabla 2. Infección del VHC en poblaciones con diferentes ambientes sexuales.

Alter, USA. 1998

ANTIVHC

GRUPO DE RIESGO	RANGO PROMEDIO Y PREVALENCIA DE ANTIVHC	RANGO PROMEDIO Y PREVALENCIA DE ANTIVHC
HOMOSEXUALES	3% (1%-18%)	NUMERO DE PERSONAS
HETEROSEXUALES	4% (1%-10%)	NUMERO DE PERSONAS Y NO USO DE CONDON
PROSTITUTAS	6% (1%-19%)	NUMERO DE PERSONAS, NO USO DE CONDON, DURACIÓN, Y SEXO CONTRAUMA

En 300 parejas de hombres y mujeres heterosexuales se encontró que sobre los hombres la prevalencia de antiVHC tuvo un estatus similar de antiVHC sobre sus parejas mujeres. Sin embargo, las mujeres fueron 3.7 veces más susceptibles a ser positivas si su pareja hombre es positivo también.

Otro grupo de estudios que examinaron la transmisión de la infección del VHC sobre la pareja sexual y contactos domésticos son estudios de contactos familiares de pacientes con hepatitis C crónica.

En estos estudios se encuentra que en Asia, el 25% de los contactos sexuales de pacientes con hepatitis c crónica son positivos comparados con solo el 5% de los contactos sexuales de pacientes con hepatitis c crónica en estudios conducidos en Europa del Este, los Estados Unidos y Australia. La razón de estos porcentajes no es muy clara, pero el alto rango de infección encontrado en Asia es probablemente por sus hábitos sexuales. Si sumamos el sondeo de la enfermedad aguda o crónica asociada con el VHC en los Estados Unidos, encontramos que sobre la última década, un promedio de 150.000 nuevas infecciones con VHC han ocurrido anualmente. Se ha estimado que de tres y medio millones de americanos están crónicamente infectados con este virus y cerca de 8 a 10 mil muertes al año ocurren por enfermedad crónica hepática asociada con VHC. Los costos de esta enfermedad son también considerables, cerca de 500 millones de dólares anualmente.

Robbins (33) afirma que la infección del VHC resulta en daño crónico en el 70 a 80% de los pacientes, alrededor del 20% desarrollan cirrosis hepática a los 5 años de adquirida la enfermedad y el 10% de los casos pueden desarrollar carcinoma hepatocelular.

Klein (34) realizó un estudio comprendido desde octubre de 1985 a mayo de 1987, haciendo parte de éste 459 odontólogos quienes cumplían con ciertas características exigidas. Los sujetos control fueron escogidos al azar siendo en total 723. Este estudio arrojó los siguientes resultados: de 721 donadores

quienes proporcionaron información, el 25.5% nunca habían donado sangre, el 1.75% de los 456 odontólogos seleccionados fueron seropositivos para antiVHC comparados con 0.14% de 723 controles, de los 43 odontólogos especializados en cirugía oral, el 9% tenían antiVHC comparados con el 1% de 413 que no eran cirujanos orales, los odontólogos seropositivos declararon haber tratado más pacientes con SIDA, hombres homosexuales, usuarios de drogas intravenosas y hemofílicos (Ver tabla 3). Las variables demográficas y de práctica dental asociados con el riesgo de la infección de la hepatitis C se muestran en la tabla 4.

Tabla 4. Características demográficas asociados con el riesgo de infección con VHC.

	NUMERO DE SUJETOS	
	Odontólogos (N=456)	Controles (N=723)
Género		
Masculino	392	522
Femenino	64	200
Raza/Etnia		
Blanca	..	676
Negra	..	24
Asiático	..	12
Hispano	..	9
Otra	..	2
Edad		
10-19	0	2
20-29	72	154
30-39	150	280
40-49	81	179
50-59	73	91
Mayor de 60	71	17

Fuente: Klein y Col. New York. 1991.

Tabla 3. Factores asociados con el antiVHC sobre los odontólogos.

ESTADO ANTI VHC	POSITIVO (N=8)	NEGATIVO (N=448)
Edad promedio	50	43
Mayor promedio en años de práctica	28	13
Mayor promedio en años de Especialidad		
Cirugía oral	49	16
Restauración	24	50
Periodoncia	11	11
Endodoncia	11	12
Ortodoncia	1	3
Higiene dental	4	5
Numero de odontólogos con mayor práctica		
Cirugía oral	4(50%)	39(9%)
Todas las otras	4(50%)	409(91%)
Promedio de pacientes más tratados		
Pacientes con SIDA	1.8	1.1
Hombres homosexuales		
Previo al mes de estudio	5.2	2.8
Usuario de drogas intravenosas		
Previo a una semana	1.9	0.4
Previo a un mes	6.4	1.8
Hemofílicos	2.4	1.9
Promedio de inoculaciones accidentales		
Previo a 5 años	11.4	20.9

Fuente: Klein y Col. New York, 1991.

2.4.4 Características clínicas de la infección: los síntomas de la hepatitis C son difíciles de reconocer, ya que son progresivos por naturaleza y frecuentemente demasiado leves, por lo menos en los estadios tempranos de la infección. Por más de 6 meses siguiendo a la infección inicial la enfermedad es virtualmente indetectable.

Según Porter (35) la hepatitis C tiene un período de incubación estimado entre 2 y 26 semanas aunque en el 80-90% de los infectados los síntomas aparecen entre la cuarta y décima semana y la incubación de las postransfusionales es más corto.

Una minoría de pacientes pueden tener viremia VHC persistente sin evidencia serológica o clínica de enfermedad hepática. La infección del VHC raramente conduce a una falla hepática fulminante (ver figura 14), pero una enfermedad potencial y severa del hígado puede relacionarse al tipo de infección causante del VHC o a la respuesta inmune del huésped, particularmente de las células mediadoras de las reacciones. Cerca del 25% de los pacientes infectados desarrollan malestar general, orina oscura y deposiciones pálidas, seguidos por una ictericia en la cual la piel y las áreas blancas de los ojos se observan amarillas. La piquiña en la piel puede presentarse. Casi el 80% de los pacientes infectados tienen niveles de suero persistentes elevados de transaminasas hepáticas y más del 60% de los pacientes pueden tener evidencia histológica de enfermedad crónica hepática.

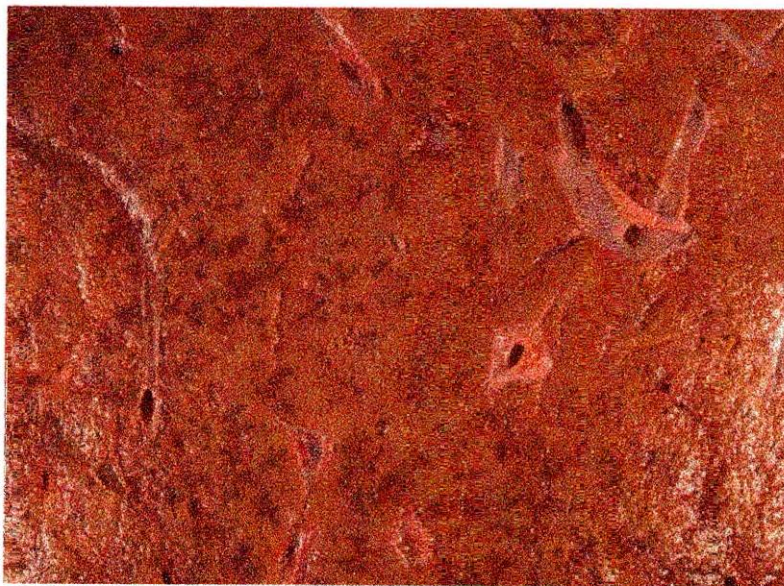


Figura 14. Corte de un hígado con falla hepática fulminante.(www.hepatitisweb.com.ar)

Los síntomas más comunes, comienzan algunas veces años después de la infección inicial como la fatiga. Otros síntomas incluyen fiebre ligera, dolores musculares, náuseas, vómitos, pérdida de apetito, dolor abdominal vago y algunas veces diarrea, algunas personas presentan pérdida de peso de 5 a 10 libras. Muchos casos no son diagnosticados ya que los síntomas son demasiado leves y el paciente no se percata de tener alguna enfermedad inusual.

Los individuos infectados con VHC son frecuentemente identificados debido a que se encuentran en exámenes de rutina con un nivel elevado de enzimas al hígado y una prueba positiva para anticuerpos de VHC (antiVHC) determina que un individuo tiene hepatitis C crónica.

Un nivel bajo de infección, donde el individuo afectado es virtualmente asintomático pero altamente contagioso puede continuar por años e inclusive décadas antes de detectarse una progresión significativa de la enfermedad.

Según Koop (36) los síntomas se encuentran asociados con enfermedad al hígado donde se destaca el malestar abdominal debido a la retención de fluidos. Como regla general la infección de VHC es asintomática en el 90-95% de los casos. Las formas agudas suelen ser poco habituales (10%) y escasamente graves.

El cuadro clínico de la forma aguda es similar al de otras hepatitis, pero el virus C produce nivel de ALT (alanina aminotransferasa) más bajo y generalmente fluctuante, alcanzando su máximo nivel entre los 30 - 60 días post-infección y en coincidencia con la inflamación aguda del hígado, los cuadros más intensos no suelen ser habituales (5%) y dependen en gran parte de la dosis. Las formas fulminantes son muy poco frecuentes.

Aunque la resolución definitiva de la enfermedad es posible (10 - 15 % de los casos), lo más frecuente en cualquiera de sus formas clínicas es la evolución a la cronicidad. La proporción de pacientes con infección aguda por VHC que se transforman en infecciones crónicas se estima de un 60-80%.

Si la infección ha sido adquirida por transfusión, la cronicidad es la norma en el 50-70% de los infectados mientras que en los casos esporádicos estas cifras descienden a rangos del 15- 30%; sólo el 40-60% de los pacientes con infección crónica desarrollan hepatitis, la situación puede variar desde un estado asintomático sin daño hepático hasta una forma con hepatitis rápida que en poco tiempo, 8 - 10 años, produce cirrosis.

Dicha cirrosis puede presentarse de dos formas: la macronodular y la micronodular. Según Rubin (37) en la fase temprana de la cirrosis se encuentra el tipo micronodular caracterizado por nódulos pequeños y uniformes separados por tabiques fibrosos delgados.

En una fase tardía de la cirrosis se presenta la macronodular donde hay presencia microscópica de nódulos irregulares y se acompaña de nódulos extensos de tamaño y forma variable rodeado por bandas de tejido conectivo que son vistas al microscopio. Puede existir la combinación de estos dos tipos, la cual se denomina cirrosis mixta.

La cirrosis micronodular era conocida anteriormente como cirrosis de Laennec Portal, Septal ó Nutricional; esta cirrosis se asocia con nódulos escasamente mayores que en lobulillo --menos de 3mm. de diámetro (ver figura 15).



Figura 15. Cirrosis micronodular por hepatitis C. ([www. Hetitisweb.com.ar](http://www.Hetitisweb.com.ar))

Los micronódulos no presentan indicios de arquitectura lobulillar en forma de espacios portales o vénulas centrales. Los tabiques de tejido conectivo que separan a los nódulos en general son delgados pero el colapso focal irregular del perénquima puede conducir a la formación de tabiques más anchos. En las fases activas de este proceso cirrótico, se observa numerosas células inflamatorias mononucleares y conductillo biliares proliferantes en el interior de los tabiques.

Las estrechas relaciones entre capilares y vénulas, fibroblastos, células inflamatorias mononucleares y tejido conectivo inmaduro en el interior de los tabiques generan un aspecto similar al del tejido de granulación en otros órganos.

Se ha observado que los mismos mecanismos que controlan la cicatrización de una herida por el tejido de granulación en zonas extrahepáticas operan también en el hígado cirrótico.

El prototipo de cirrosis micronodular es la cirrosis alcohólica, pero este patrón patológico también se detecta en las cirrosis biliares primarias y secundarias, en la hemacromatosis en la enfermedad de Willson, en la obstrucción crónica del drenaje venoso hepático (síndrome de Budd-Chiari) y en ciertos trastornos hereditarios.

La cirrosis macronodular se conocía antiguamente como postnecrótica, posthepática o multilobulillar. Los nódulos grandes e irregulares a menudo contienen espacios portales y conductos venosos eferentes, lo que indica que el proceso original se caracteriza por una necrosis multilobulillar, que cicatriza con la formación de extensas zonas reparativas que rodean a más de un lobulillo único (ver figura 16). Sin embargo, en la actualidad se sabe que el patrón micronodular puede ser convertido en un patrón macronodular mediante la regeneración de la expansión continua de los nódulos preexistentes.

Si se cuenta con tiempo suficiente, casi todos los casos 90% de cirrosis micronodular se convertirá en macronodular, por lo general en el curso de 2 a 3 años.

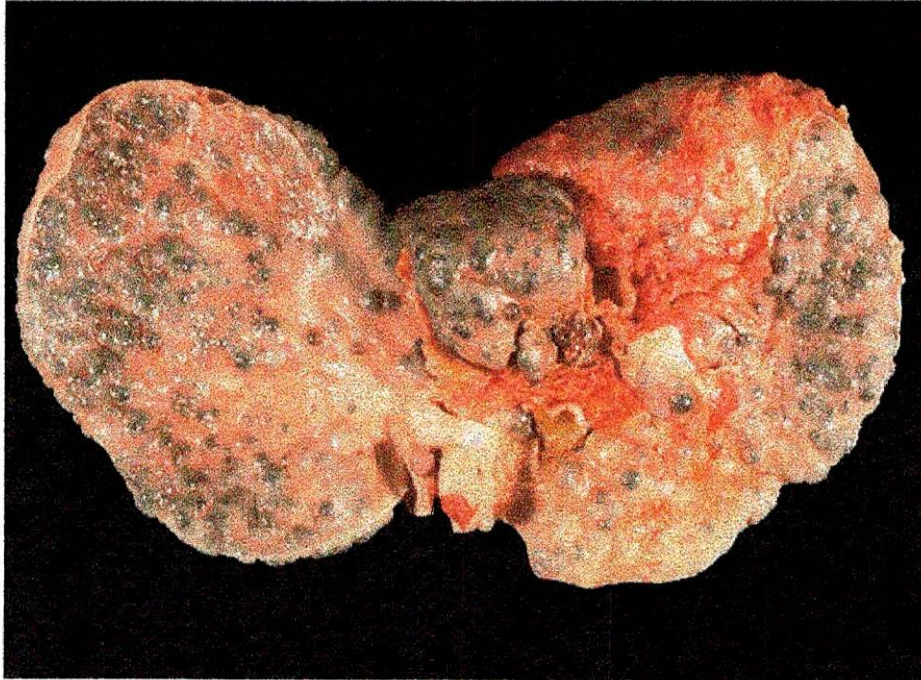


Figura 16. Cirrosis macronodular producida por la infección de hepatitis C.
(www.hepatitisweb.com.ar)

La cirrosis macronodular esta prácticamente asociada con la hepatitis crónica activa. En ocasiones también es el resultado de una necrosis hepática submasiva, en cuyo caso el hígado puede estar bastante deformado.

La práctica repetida de biopsias hepáticas muestra una gran heterogeneidad entre los pacientes infectados crónicamente por VHC; en algunos casos las lesiones se mantienen estables durante años, en otros empeoran progresivamente y en otros alternan fases de empeoramiento y de mejoría. La progresión a cirrosis, parece producirse de forma gradual, por lo que la proporción de pacientes cirróticos aumenta con el paso de los años. No se han comprobado diferencias claras en la

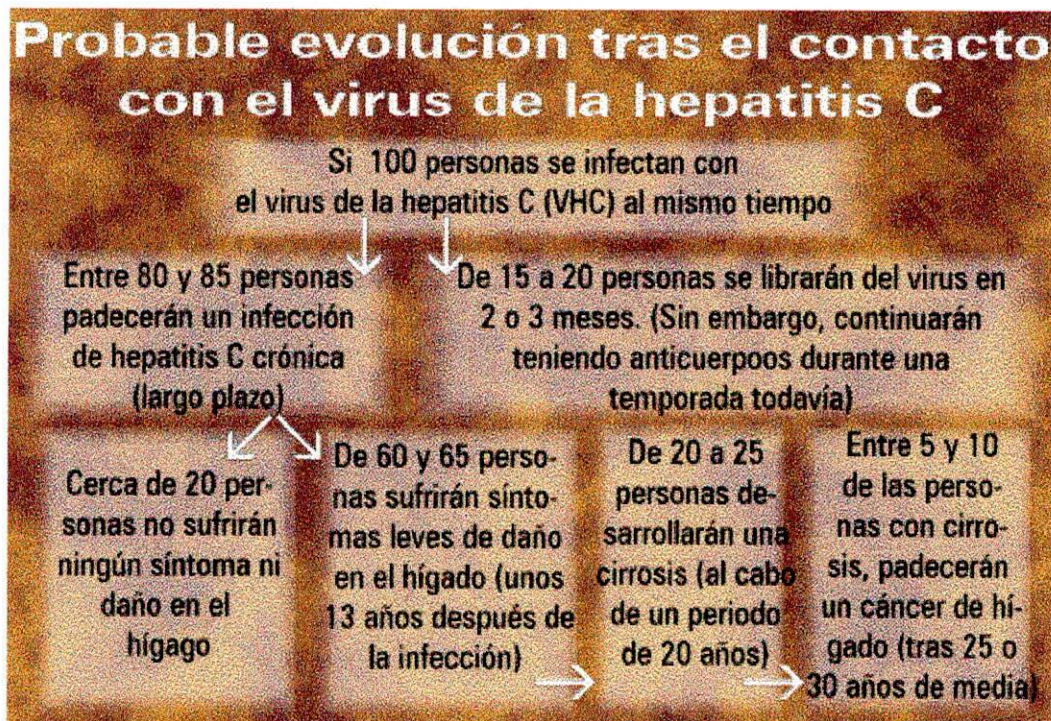
evolución entre los pacientes con hepatitis por VHC adquirida por transfusión y la de adquisición esporádica.

Con independencia de la evolución histológica, que puede ser muy evolucionada incluso en pacientes totalmente asintomáticos y con ALT normales, las manifestaciones clínicas de la hepatitis crónica por VHC se mantienen modestas a lo largo de los años. La mayoría de los pacientes siguen libres de síntomas o con mínimas molestias inespecíficas que rara vez interfieren con su actividad cotidiana, esta ausencia de síntomas se comprueba no sólo en los pacientes que presentan lesiones hepáticas estables y mínimas sino también en los que progresan a la cirrosis, por lo que permanecer asintomático no garantiza una evolución favorable.

La relación entre el VHC y el carcinoma hepatocelular (HCC) parece ser fuerte, inclusive mayor que entre el VHB y el HCC, sin embargo, no es muy claro de cómo el VHC interactúa con otros factores como la infección del VHB, alcohol u otras hepatotóxicas en el desarrollo del HCC, pero la replicación persistente del VHC puede acompañar al desarrollo de un tumor debido a que el virus estimula la proliferación y reproducción de células en el hígado.

La gran mayoría de los pacientes con hepatocarcinoma asociado al VHC padecen cirrosis. Aunque, aproximadamente un 3% de los hepatocarcinomas se desarrollan sobre hígados no cirróticos, pero la ausencia de integración de este

virus estos datos lo hacen pensar en la existencia de un efecto oncogénico directo del VHC y el intervalo entre la infección por VHC y la aparición del hepatocarcinoma es de 7 a 30 años (cuadro 1).



Cuadro 1. www.altavista.com/hepatitisC. Protocolos de diagnóstico serológico.

Es posible que la aparición de mutantes que escapen a la vigilancia del sistema inmune explique en muchos casos la persistencia de la infección. Es así mismo posible que la infección por variantes genéticas con distinta capacidad aparecidas en el curso de la infección crónica bajo la presión del sistema inmune o adquiridas en el momento del contagio, pueda contribuir a explicar la marcada variabilidad evolutiva de la infección crónica por VHC. Los niveles de VHC pueden aumentar gradualmente con el tiempo en mas pacientes con infección de VHC crónica.

La hepatitis C postransfuncional no aumenta los registros de mortalidad pero puede aumentar el índice de muertes como resultado de la enfermedad al hígado, y la infección crónica del VHC no conlleva al deceso pero si aumenta su susceptibilidad a otras hepatotóxicas como el alcohol.

El VHC puede estar asociado con otras formas de crioglobulinemia, anemia aplásica y porfiria cutánea tardía.

Según Porter (38) la mejor asociación documentada de manifestaciones extrahepáticas es la crioglobulinemia la cual es un desorden multisistémico frecuentemente caracterizado por la triada de púrpura, debilidad y artralgia. La infección de VHC puede conllevar a la porfiria cutánea tardía, una condición resultante de la reducción de la actividad uroporfirinogena de carboxilasa y clínicamente caracterizada por un aumento de la fragilidad de la piel y lesiones cutáneas (ver figura 17), incluyendo eritema, ampollas, cicatrices y pseudoescleroderma que ocurre por la exposición a la luz solar; otras condiciones dermatológicas posiblemente asociadas con la infección de VHC incluyen a liquen plano, poliarteritis nodosa, eritema nodoso y urticaria. La enfermedad tiroidea, algunas veces pero no siempre con una base autoinmune, puede afectar mas del 10% de los pacientes con infección de VHC crónica. Una alta prevalencia de diabetes mellitus ha sido reportada en asociación con el virus

Según Wisnon (39) la hepatitis C puede desvariar la síntesis de los factores de coagulación, La alerta en el aumento de PT y PTT en la practica pueden conllevar a tendencias hemorrágicas.



Figura 17. Lesión cutánea causada por el virus de la hepatitis C. (www.hepatitis web.com.ar)

2.4.5 Transmisión: Según Porter (40) el virus de la hepatitis C es predominantemente transmitido por rutas parenterales; por ejemplo cortaduras con agujas infectadas o por vía sanguínea y productos de sangre y durante la hemodiálisis y plasmaferesis aunque esta última es rara. La transmisión por ruta sexual o in-utero no es muy común.

Las personas que generalmente son infectadas con el VHC son los usuarios de drogas inyectables, los pacientes quienes reciben repetidamente productos de sangre antes de la prueba de rutina del VHC para todas las donaciones o quienes reciben, otras formas de cuidados especiales hospitalarios; el VHC esta presente en la mayoría de los fluidos corporales de las personas infectadas con hepatitis C incluyendo saliva. La transmisión salivar del VHC no ha sido documentada in- vivo aunque la transmisión entre animales experimentales ha sido observada y existe por lo menos un reporte de la transmisión del VHC por medio de una mordida. El VHC esta generalmente confinado a diferentes grupos de pacientes, la saliva debe ser un vehículo no muy común para la transmisión del VHC. Estudios acerca de los trabajadores de la salud dental también reflejan la transmisión nosocomial relativamente baja del VHC.

Klein (41) y Porter (42) afirman los hemofílicos, los usuarios de drogas intravenosas (ver figura 18) y personas en hemodiálisis tienen alto rango de infección de VHC y sobre heterosexuales y posiblemente homosexuales, la transmisión sexual puede jugar un papel importante y que los trabajadores de la salud expuestos a sangre de pacientes infectados poseen un riesgo aumentado de VHC.

Según Piazza (43) la contaminación encontrada en cirugías dentales después del tratamiento con pacientes anti-VHC y VHC-RNA positivos se da por dispersión de

aerosoles y gotas de saliva y sangre en el medio ambiente intrínseco al tratamiento dental.

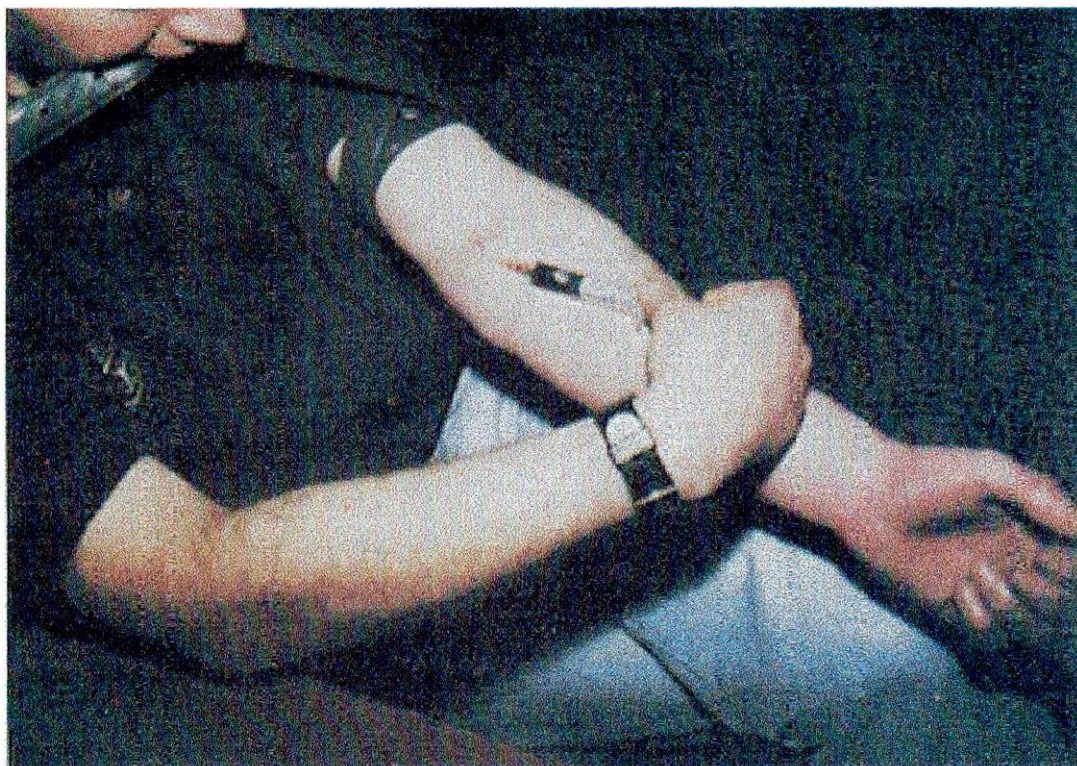


Figura 18. Ruta principal para contagio del virus de la hepatitis C. (www. Hepatitisweb.com)

Porter (44) sostiene que a pesar de que hoy en día los trabajadores de la salud no relacionados al área dental tienen conocimiento de la adquisición del VHC por la ruta ocupacional, hay una alta adquisición del VHC por la ruta ocupacional, hay una alta frecuencia de contaminación por injurias con agujas. La adquisición nosocomial de pacientes al VHC es posible y en algunas áreas geográficas el uso de agujas no desechables puede jugar un papel en la difusión de la enfermedad.

2.4.5.1 Aspectos de transmisión relevantes a odontología: Antes de la identificación del virus de la Hepatitis C se sugirió que la hepatitis NANB parenteral puede haber sido transmitida durante el tratamiento dental pero no existen buenos datos que indiquen que la transmisión del VHC es un resultado del tratamiento dental.

Las evidencias actuales sugieren que los trabajadores de la salud no están en un riesgo notable de adquisición del VHC como resultado de exposición ocupacional a menos que adquieran una injuria por agujas. El riesgo de infección de VHC después de una injuria por aguja con sangre contaminada de VHC puede ser mayor al 10%, sin embargo en un estudio prospectivo reciente solamente 3 de 92 y ninguno de 81 trabajadores de la salud quienes sufrieron injurias por agujas con sangre de pacientes VHC infectados subsecuentemente resultaron infectados. Sin embargo, trabajadores de la salud nosocomialmente infectados con VHC parecen no haber desarrollado hepatitis crónica hasta ahora, su infección puede ser subclínica y existe la posibilidad de transmisión de VHC a pacientes.

Porter (45) afirma que en el área dental en el Reino Unido y Taiwan en el presente no han tenido incidencia de VHC pero los trabajadores del área dental en los estados unidos particularmente de cirujanos orales pueden ser portadores de VHC. Sin embargo el riesgo de transmisión nosocomial de VHC es menor que el de VHB.

No existe un manejo específico para injurias con agujas que envuelvan sangre de un paciente VHC infectado, la terapia con inmunoglobulina o con interferón a corto plazo han sido sugeridas como procedimientos de posible manejo. Sin embargo, no existen datos que apoyen estas afirmaciones.

El VHC - RNA puede permanecer intacto por lo menos 7 días a temperatura ambiente. Es decir, que la infectividad del VHC todavía no es muy clara, es esencial adecuar los niveles de control de la infección cruzada para mantener en la práctica dental.

2.4.5 Factores de riesgo: los pacientes no tienen conocimiento de los factores de riesgo de la hepatitis C y el nivel socioeconómico bajo está asociado con una gran proporción de estos pacientes. Más de la mitad de las historias reportadas de alguno de los tipos de alto riesgo o contactos incluyen encarcelamiento, el uso de drogas ilegales no inyectables, contacto con una pareja sexual o miembro familiar que usa drogas inyectables, una o más enfermedades transmitidas sexualmente o drogas de uso inyectable pero que no pasan de los 6 meses, pacientes quienes reciben repetidamente productos de sangre antes de la prueba de rutina del VHC para todas las donaciones, otras formas de cuidados especiales hospitalario, historia de otras enfermedades sexualmente transmitidas, años de trabajo en la prostitución, el no uso de preservativos (condones) y actividades sexuales que involucran trauma.

La probabilidad de contraer el virus de hepatitis C se aumenta con la realización de tatuajes en sitio que no cumpla las normas de salubridad exigidas, en arreglo de las uñas en lugares cuya higiene no es la más adecuada y las relaciones sexuales con más de una pareja (promiscuidad) sin la protección adecuada.

Según Piazza (46) el no tener un cuidado particular ejercido sobre los instrumentos frecuentemente contaminados es un factor de riesgo, puesto que las características físicas de estos son deterioradas por las técnicas de esterilización más vigorosas y son además frecuentemente descuidadas. Los centros de prevención y control de enfermedades recomiendan que los objetos contaminados con virus de hepatitis deben ser esterilizados a temperatura de 121 grados bajo presión.

Porter (47) comenta que el VHC-RNA ha sido detectado sobre un número de diferentes superficies en la clínica dental después de un tratamiento con un paciente VHC positivo y puede continuar estable a temperatura ambiente por más de 5 días.

Según Thomas (48) los cirujanos orales se encuentran en mayor probabilidad de exposición al VHC al estar en contacto con pacientes de Alto riesgo que los odontólogos generales.

2.4.7 Tratamiento: Porter (49) refiere que los pacientes con infección de VHC han sido tratados con interferón alpha (INF-A) – Ver figura 19–, aciclovir y ribavirina para tratar de calmar el virus y reducir el riesgo o disminuir el desarrollo de secuelas al hígado. En casi todos los estudios sobre los beneficios clínicos del interferón alpha (INF-A) intramuscular o subcutáneo, los efectos antivirales del INF-A (una citokina producida por los linfocitos B y monocitos después de una infección viral o después de un estímulo antigénico), incluye la activación de ribonucleasas celulares y la inhibición de la penetración y transcripción viral.

El régimen estándar del INF-A en el tratamiento de la hepatitis crónica C es 3 millones de unidades internacionales (UI) administrada subcutáneamente 3 veces a la semana por 6 meses. La concentración de ALT en el suero retorna a su estado normal a las 12 semanas de comenzada la terapia (pacientes de respuesta), o experimentan una disminución en los niveles de ALT en suero del 40% al 50%, pero los niveles retornan en el 50 al 80% de los pacientes a los 6 meses determinar la terapia con INF-A. La replicación del VHC puede detenerse o disminuir con la terapia del INF-A pero puede recomenzar cuando se detiene la terapia (renacimiento de la viremia). Es conocido que el INF-A disminuye la progresión de hepatitis crónica a cirrosis y se recomienda que la longitud del tratamiento de INF-A debe ser aumentado a los 12 meses puesto que los regímenes más largos frecuentemente presentan una respuesta más sustanciosa.

La terapia con INF-A causa una influencia trascendente similar a un síndrome en unas pocas horas después de la administración inicial. Un número de otros efectos colaterales, ocurre en el curso del tratamiento, este incluye problemas gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarreas), pérdida de peso, manifestaciones neuro-psiquiátricas (irritabilidad, ansiedad), pérdida del cabello, supresión de la médula ósea (trombocitopenia, leucopenia), desórdenes inmunes (anticuerpos anti-inmunes, disfunción tiroidea), diabetes mellitus. Algunos efectos colaterales amenazantes como cardio-miopatía han sido reportados (miocardiopatías), así como muerte resultante de infección bacterial severa y suicidio. Muchos de los efectos colaterales del INF-A son la dependencia a la dosis que requiere reducción o el cese de la terapia.

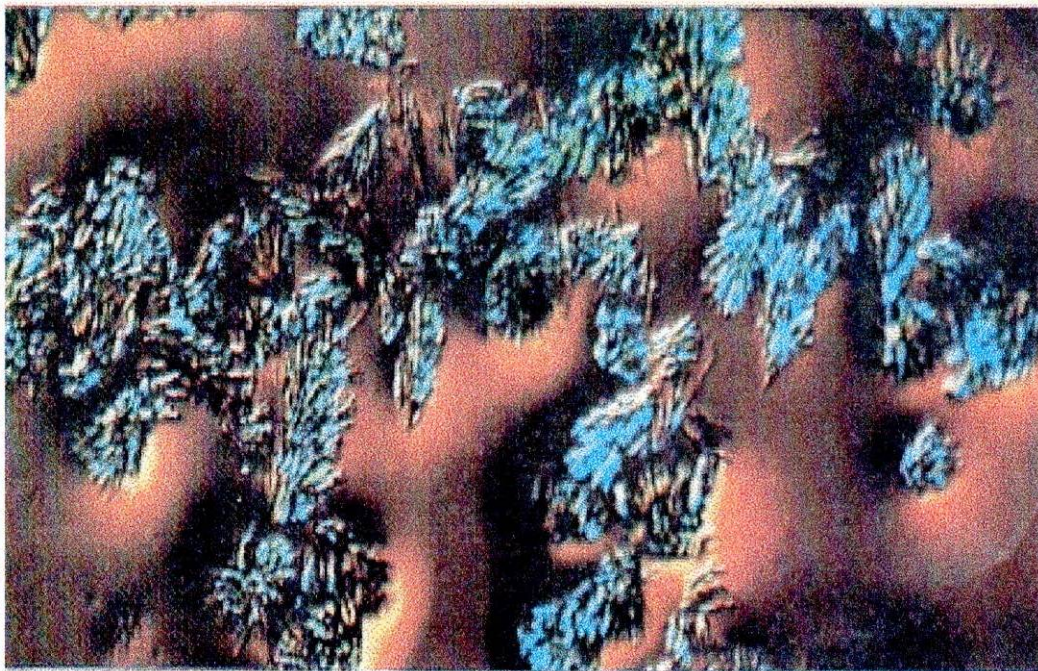


Figura 19. Vista microscópica de los cristales de interferon alfa. ([www. Hepatitisweb.com.ar](http://www.Hepatitisweb.com.ar)).

Debido a los numerosos efectos colaterales, el alto costo y la eficacia variable asociada con el INF-A, muchas terapias alternativas han sido probadas. Para mencionar la única droga que ha mostrado resultados prometedores es la ribavirina, un agente antiviral que en combinación con el INF-A aumenta el porcentaje de respuesta sustancial en los pacientes con enfermedad crónica de hepatitis C.

El interferon betha intravenosos ha sido encontrado por causar falla en los niveles de ALT en el suero e inhibir el VHC – RNA de la sangre y puede ser sostenido por 3 años.

El aciclovir no es benéfico pero la ribavirina puede causar una reducción significativa en los niveles de suero del VHC – RNA y el ALT.

Actualmente no existe un programa de inmunización pasiva o activa para la infección de VHC. Todos los métodos de inmunización actual parecen problemáticos por la reexpedición de pacientes VHC infectados o animales con cadenas diferentes de VHC que resultan en viremia posiblemente reflejando el gran numero de diferentes tipos de VHC y su rápido rango de mutación dentro del mismo paciente. Los resultados de los estudios de profilaxis con inmunoglobulina han sido equívocos.

Hasta hace un tiempo la única alternativa era el interferon alfa 2B (inyectable) y la ribavirina (cápsulas), pero ahora la FDA de U.S.A acaba de aprobar una nueva alternativa que los combina en uno sólo, dice un informe de la agencia Reuters.

La idea del nuevo tratamiento es atacar la hepatitis C con dos medicamentos en uno, un fármaco que suprima el virus y uno que estimule el sistema inmune del cuerpo, y que, según los primeros estudios, tiene grandes beneficios pero también contraindicaciones, por esta razón debe ser formulado por un médico, según Willis Maddrey, experto en hepatitis y profesor de medicina de la Universidad de Texas de Estados Unidos.

Se recomienda no donar sangre, esperma, plasma u órganos corporales si se tiene conocimiento de portar el virus, tampoco se debe consumir alcohol, ya que esto acelera el progreso de la enfermedad, debe mantener un estilo de vida saludable con una dieta sana, ejercicio y descanso adecuado. Un informe de la Cruz Roja Colombiana.

2.4.7 Prevención: La prevención de la hepatitis C es problemática. La clasificación de sangre, tejidos y donadores de órganos previene la transmisión del VHC a través de estos tipos de exposiciones. El alto riesgo en cuanto a la modificación del comportamiento puede contribuir a la disminución que se ha visto recientemente en casos asociados con el uso de drogas inyectables, si la disminución es sustancial o no es todavía indeterminado. La profilaxis pre y post-

exposición corrientemente no está disponible. Esto quiere decir que cada individuo debe ser aconsejado de prevenir la transmisión.

Dada la alta proporción de positividad del VHC-RNA sobre los individuos anti-VHC positivos, inclusive aquellos con niveles de ALT normal, podemos asumir que todos los individuos anti-VHC son potencialmente infecciosos. Obviamente ellos no deben donar sangre y no deberían compartir artículos personales de uso doméstico como cepillos dentales o maquinas de afeitar.

No se tiene ningún dato que permita aconsejar a un individuo sobre su riesgo específico de transmisión a otras personas, ellos necesitan ser informados acerca del potencial de transmisión sexual y se les debe proporcionar la información disponible.

Las recomendaciones tienen que ser individualizadas. Algunos individuos pueden escoger el uso del condón para prevenir la transmisión sexual si están negativos a tener riesgos pequeños pero definidos.

Obviamente, para personas con múltiples compañeros sexuales, el sexo seguro debería ser practicado: reduciendo el número de parejas, usando barreras para prevenir el intercambio de fluidos corporales e informando a sus parejas sobre su infección. Deben tomarse algunas consideraciones para probar a las parejas sexualmente expuestas para el anti-VHC y si son positivos, evaluarlos para la

enfermedad hepática crónica. Los datos no contemplan información acerca del embarazo basado en el estado de anti-VHC solamente, pero las parejas necesitan ser informados acerca del riesgo pequeño pero definido para el bebe.

No existe ninguna evidencia de recomendaciones de ningún tratamiento especial o consejos para la mujer embarazada sobre su descendencia. Existen muchas áreas definidas que ayudan a hacer recomendaciones individuales. Hoy en día es difícil aconsejar a los pacientes debido a la poca información. Solo se puede esperar que en el futuro estudios epidemiológicos más comprensibles nos proporcionen información útil.

La transmisión del VHC durante el tratamiento dental es rara. Los trabajadores de la salud dental deben continuar manteniendo los altos niveles de control de infección cruzada con los pacientes que puedan estar VHC infectados. Es importante que dicho personal entienda que la transmisión del VHC puede ocurrir por rutas no reconocidas en las unidades medicas y conocer la consecuencia de la infección incluyendo el posible lazo de respuesta a la terapia el riesgo de re-infección o formación de nuevas cadenas de VHC en el mismo paciente y el lazo de inmunización efectiva. La guía clínica de la BDA sobre infección cruzada y su control en odontología puede ser apropiada.

La asamblea de la guía dental general indica que los trabajadores de la salud oral saben manejar el VHC y no deben realizar procedimientos boca abajo y costosos.

El grupo consultor sobre hepatitis y el panel, de la UK para trabajadores de la salud infectados con virus óseo-sanguíneos han advertido que todos los trabajadores de la salud VHC infectados trabajan de esta manera.

CONCLUSIONES

1. El virus de la hepatitis C es un virus RNA de cadena positiva del tipo flavivirus, tiene 21 variaciones genotípicas lo que dificulta el establecimiento de una terapia efectiva y biocompatible.
2. Las pruebas de laboratorio que se utilizan para la detección y diagnóstico del VHC son ELISA 1 y 2, RIBA 1 y 2 y la prueba del PCR; la más eficaz de estas es la del PCR la cual es confirmatoria de las anteriores pruebas.
3. Los usuarios de drogas inyectables son los más susceptibles a contraer la infección por virus de hepatitis C (83%) y la segunda causa son las transfusiones (17%). En cuanto a la transmisión vertical y horizontal no son estadísticamente significativas, al igual que la que se da por intercurso sexual, la cual es rara. En el 70% al 80% de los casos de VHC, el paciente desarrolla daño crónico y el 20% cirrosis y el carcinoma hepatocelular.
4. El VHC tiene características clínicas difíciles de reconocer pero por lo general tiene los signos y síntomas de una hepatitis viral, como son: pérdida del apetito, náuseas, vómito, fiebre, debilidad, cansancio y dolor abdominal leve.

5. El VHC se transmite por vías parenterales, se encuentra presente en la mayoría de los fluidos corporales incluyendo la saliva, aunque esta no es el medio más común; el mayor medio de transmisión se presenta en personas usuarias de drogas intravenosas, hemodiálisis y hemofílicos. Los trabajadores de la salud tienen un riesgo moderado dependiendo del riesgo que les represente el paciente que se atiende.
6. El compartir agujas, donar o recibir sangre sin exámenes de laboratorio previos, no tener pareja sexual estable y no usar preservativos son los factores de riesgo de la infección por virus de la hepatitis C.
7. Los pacientes infectados con el VHC han sido tratados con interferon alfa, aciclovir y ribavirina, sin embargo se está combinando alfa beta y ribavirina para suprimir el virus y estimular el sistema inmunológico. Actualmente no existe un programa de inmunización pasiva o activa para la infección del VHC.
8. Realmente no se puede aconsejar a un individuo sobre el riesgo específico de transmisión, sin embargo, para evitar la infección por VHC se recomienda: No usar ni compartir artículos personales, no recibir sangre sin los exámenes rutinarios, ni donar en caso de padecer o sospechar la infección del VHC, tener un compañero/a sexual estable acompañado del uso de preservativos para evitar el intercambio de fluidos corporales.

RECOMENDACIONES

- ❖ Debido a que no existe un tratamiento ó específicamente un vacuna para la infección por virus de la hepatitis C, se debe seguir los protocolos de esterilización estrictamente, con el fin, de disminuir el riesgo de contagio.
- ❖ Los profesionales de la salud deben estar actualizando sus conocimientos sobre el área de la infectología, ya que así se informarán sobre la transmisión y tratamiento de las patologías producidas por microorganismos y de esta manera podrán motivar a los pacientes a cambiar su comportamiento personal y tener una actitud más preventiva.
- ❖ Estar en contacto con los tipos de tratamientos alternativos que se aplican a la infección por virus de la hepatitis C y así poder manejar y asesorar a un paciente infectado por VHC, en la consulta odontológica.
- ❖ Reforzar las medidas de bioseguridad para evitar, o por lo menos disminuir, el riesgo de infección no sólo del VHC, sino de cualquier microorganismo patógeno.

GLOSARIO

- **Algia:** dolor persistente, sordo y por lo general de intensidad moderada que puede ser localizada.
- **Anexitis:** Inflamación de los órganos anexos al útero, como son los ovarios o las trompas de falopio.
- **Astenia:** Disminución de la vitalidad.
- **Biopsia:** Examen del organismo vivo y especialmente estudio diagnóstico, por lo común microscópico de una porción de tejido extraído de un cuerpo vivo.
- **Carcinoma hepatocelular:** Tipo de tumor de evolución clínica maligna, constituido por tejido epitelial de crecimiento infiltrante a nivel de las células del hígado.
- **Circulación esplácnica:** Tiempo que requiere el flujo sanguíneo para pasar por una parte visceral del cuerpo (órganos internos).
- **Cirrosis hepática:** Endurecimiento fibroso del hígado debido a la proliferación debido a la proliferación del tejido conjuntivo del hígado.
- **Cirrosis:** Inflamación intersticial crónica de cualquier órgano.
- **Cohorte:** Conjunto de individuos que han vivido un mismo acontecimiento demográfico en el curso de un mismo periodo.

- **Colangitis:** Inflamación de los conductos biliares provocada por una invasión bacteriana u obstrucción del árbol biliar a causa de un cálculo o un tumor.
- **Crioglobulina:** Tipo especial de globulina, que precipita a consecuencia de un discreto descenso de la temperatura y que es responsable de algunas manifestaciones patológicas por sensibilización al frío.
- **Descarboxilasa:** Molécula encargada de la pérdida de bióxido de carbono de otras moléculas.
- **Enfermedad de No Hodking:** Enfermedad maligna de los órganos hematopoyéticos que predominan sobre los ganglios linfáticos.
- **Enzima:** Catalizador de naturaleza proteica, termolábil, susceptible de actuar sobre la célula o sobre el medio que la produce.
- **Episomático:** Unidad extracromosómica replicante que funciona autonomamente o con un cromosoma Y.
- **Epitopes Virales:** Determinante antigénico que produce una reacción específica con una inmunoglobulina. Consta de un grupo de aminoácidos sobre la superficie del antígeno.
- **Epstein-Barr:** VIRUS DE (VEB). Virus del grupo herpes que produce la mononucleosis infecciosa.
- **Eritema Nodoso:** Es la forma más común de paniculitis (reacción inflamatoria de la grasa subcutánea) se asocia a infecciones pero en muchos casos no se descubre una causa aparente.

- **Esteatorrea:** Pérdida excesiva de materias grasas por las heces, principalmente en las afecciones pancreáticas que se acompañan de disminución de la secreción de lipasa.
- **Fibrosis:** Proceso de formación de tejido fibroso.
- **Genoma:** Número básico de cromosomas de un organismo. En los organismos aploides es igual al número gamético, y en los diploides y poliploides ambos números no coinciden.
- **Genotipos:** Constitución genética completa de un organismo o grupo determinado por la combinación y localización particular de los genes en los cromosomas.
- **Glomerulonefritis Membrano-proliferativa:** Afección aguda o crónica del riñón de causa variable que afecta casi exclusivamente a los glomérulos.
- **Hemodiálisis:** Técnica de depuración extrarrenal por medio de riñón artificial.
- **Hepatitis:** Enfermedad inflamatoria del hígado, de tipo vírico sérica e infecciosa, producida por el virus CH e IH respectivamente que se adquieren por transmisión respiratoria o de tipo parenteral.
- **Herpes simple:** Enfermedad infecciosa crónica y reincidente, debida a un virus cuyas manifestaciones son cutáneas y neurológicas.
- **Homeóstasis:** Mantenimiento del medio interno en un estado relativamente constante gracias a un conjunto de respuestas adaptativas que permiten conservar la salud y la vida.

- **Inmunosupresor:** Dícese del medicamento o del método capaz de disminuir, e incluso suprimir, las reacciones inmunológicas de un organismo ante un antígeno. Los inmunosupresores han resuelto parcialmente los problemas relativos al rechazo de órganos en los trasplantes. Su efectividad depende del poder inhibitor sobre las defensas inmunológicas del receptor.
- **Interferon:** Proteína producida por la célula parasitada por un virus, y que la hace resistente a otras invasiones víricas.
- **Leucocitopenia:** Disminución anormal del número de glóbulos blancos de la sangre circundante.
- **Liquen Plano:** Trastorno de la piel y de las membranas mucosas, se resuelve espontáneamente en 1 o 2 años después de comenzar, pápulas pruriginosas, violasias de techo plano que localmente pueden formar placas entre si.
- **Nosocomial:** Enfermedades originadas por el acúmulo en el organismo de sustancias procedentes del exterior, generalmente a nivel hospitalario.
- **Nucleótido:** Molécula encargada de la transmisión de los caracteres hereditarios de generación en generación. Como las proteínas y los polisacáridos, los nucleótidos son polímeros constituidos por la unión de moléculas más sencillas o monómeros. Las diversas ordenaciones que pueden adoptar los monómeros en los ácidos nucleicos son el origen, a nivel molecular, de los caracteres que diferencian de unas especies a otras, de la transmisión de estos caracteres de

generación en generación y el control de su metabolismo. Existen 2 tipos: RNA y DNA.

- **Parenteral:** Vía de entrada no digestiva.
- **Picornavirus:** Integrante de un grupo de pequeños virus RNA que incluye los enterovirus, los rinovirus y los agentes causales de la encefalomiocarditis y enfermedad pie-boca.
- **Piógeno:** que produce pus, nombre de los microorganismos ordinarios de la supuración.
- **Poliarteritis Nodosa:** Colagenosis grave y de mecanismo patogénico mal conocido, que se caracteriza por la inflamación y necrosis de numerosas arterias de pequeño y mediano calibre, con una isquemia de los tejidos irrigados por ellas. Puede afectarse cualquier órgano o sistema, su causa es desconocida.
- **RNA:** Son las moléculas encargadas de la transmisión de los caracteres hereditarios de generación en generación, el RNA es una sigla que resume al ácido ribonucleico el cual interpreta el código DNA e interviene en la síntesis de las proteínas del organismo.
- **Seroconversión:** Cambio originado a partir del suero de un organismo.
- **Sialadenitis:** Inflamación de las glándulas salivares.
- **Taxonomía:** Sistema de clasificación de organismos basados en las relaciones naturales y en la asignación de un nombre apropiado para cada uno.

- **Transcriptasa:** Molécula encargada del proceso de síntesis del RNA a partir del DNA.
- **Trombocitopenia:** Disminución del numero de plaquetas de la sangre circulante.
- **Uroporfirinogena:** Porphirina excretada por la orina en pequeñas cantidades.
- **Urticaria:** Dermatitis edematosa y ampollosa muy pruriginosa y de origen habitualmente alérgico.
- **Virión:** Partícula vírica rudimentaria compuesta de un nucleótido central rodeado de una cubierta proteica o cápside.

BIBLIOGRAFÍA Y REFERENCIAS

- ALTER J. Miriam. Supplement Monograph of VHC. En: Shering – Plough. S.A. (Julio 1998). (14, 24, 30, 31)
- DEMAS Peter and Mc CLAIN R Jeffrey. Hepatitis: implications for dental care. En: Oral surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology. Pittsburg (USA): Vol. 88 No. 1 (July 1999) p. 2 – 4.
- JHONSON, Cristine. Cómo actúa la PCR?. En: www. Yupi. Com. Freenew. Dragonfire.net. 1993.
- KLEIN. S. Robert, FREEMAN Katherine, TAYLOR E. Patricia, STEVENS e. Cladd. Occupational risk for hepatitis C virus infection among New York City dentist. En: The Lancet. New York: Vol. 338. No. 878/83 (December 28 – 1991) p. 1539 – 1542. (26, 32, 34, 41).
- KOOP C. Everett. Hepatitis C an epidemic for anyone. En: www. Epidemic. Org. Trustess of Dartmounth College. (1998). (13, 15, 20, 36).
- LATARJET M, Ruiz Liard. Anatomía Humana. México: Panamericana, 1990. P. 1492 – 1519. (2)
- ORTIZ F. Antonio. Diagnóstico serológico de la infección por virus de la hepatitis C. En: www. Altavista. Com Hepatitis c. Madrid. (Junio 1998). (17, 27).

- PIAZZA Marcelo, BORGIA Guglieimo, PICCIOTTO Ludovico, NAPPA Salvatore, CICCIERELLO Salvatore and ORLANDO Raffaele. En: Journal of Medica Virology. Italy: Vol. 45 (1995) p. 40 – 42. (25, 29, 43, 46).
- PICAZZO J. Juan, ORTIZ De U. FUERTES Antonio. DSC: Protocolos de diagnósticos serológicos. En: www. Altavista . com. Hepatitis C. (Diciembre 1998). (16, 19, 21,28).
- PORTER R. Stephen, LODI Giovanni, SCULLY C. Hepatitis C virus infection – Review and implications for the dentist. En: Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology. London, United Kingdown. Vol. 86 No. 1 (July 1998) p. 8 – 18. (35, 38, 45).
- PORTER R. Stephen, LODI Giovanni. Hepatitis C virus (HCV)- an occupational risk to dentist?. En: Br. Dent- Journal. London. Vol. 180 No. 12 (June 22 1996) p. 473 – 474. (40, 42, 44, 47).
- PORTER Stephen, SCULLY Crispian, SAMARANAYAKE Laskhman. Viral hepatitis – Current concepts for dental practice. En: Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology. London and Hong Kong: Vol.78 No. 6 (December 1994) p. 682 – 695. (5, 6, 9, 10, 18, 49).
- ROBBINS. L, STANLEY, KUMAR Vinay. Patología Humana. México: Interamericana Mc. Graw Hill, 1991. P. 575 – 610. (1, 3, 4, 7, 8, 11, 22, 33).
- RUBIN Emanuel, FARBER L. Jhon. Patología General. México: Panamericana. 1993. (37).
- TAKATA Yutaka, TATESISHI Akira, KURORAWA Hideo, FUJIKAWA Megumi, MATSUMURA Kiyoshi, FUKUDA Jinichi and KAJIYAMA Minooru. Hepatitis G virus infection in a high – risk subgroup of hospitalized dental patients. En:

Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology: Vol. 87, No. 4 (1999) p. 442 – 445. (12).

- THOMAS L David, GRUNINGER E. Stephen, JOY D. Edwin, QUINN C. Thomas. Occupational risk of hepatitis C infections among general dentist and oral surgeons in North America. En: The American Journal of Medicine. Baltimore. Vol. 100 (January 1996) p. 41 – 45. (48).
- WISNOM J. Cristine. Medical/dental management of a chronic hepatitis C patient. En: Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology. Baltimore: Vol. 75 No. 6 (June – 1993). P. 786 – 790. (23, 39).