

HEPATITIS POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C

Aurora Casanova Rituerto y Teresa Casanovas Taltavull

Servicios de Microbiología y Gastroenterología, Ciudad Sanitaria y Universitaria de Bellvitge. Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) en la población general se caracteriza, por una evolución crónica y, en general, benigna, tal como demuestran los estudios epidemiológicos prospectivos y retrospectivos. Sin embargo, en su evolución crónica, pueden aparecer de una manera progresiva lesiones histológicas hepáticas: hepatitis crónica, cirrosis y hepatocarcinoma, así como complicaciones clínicas, por la hipertensión portal y deterioro analítico de la función hepática. Por lo tanto, en la clínica se pueden considerar diversos pronósticos: desde enfermedades leves lentamente progresivas hasta enfermedades muy graves que provocan insuficiencia hepática, con complicaciones potencialmente mortales, y que pueden precisar un trasplante hepático.

EL VIRUS DE LA HEPATITIS C

El VHC fue identificado y caracterizado en 1989 después de múltiples investigaciones para la detección del genoma del virus de las hepatitis no A- no B. (NANB), reconociéndose como la causa mayor de este tipo de hepatitis y una causa importante de las hepatitis crónicas. No se ha podido infectar cultivos celulares y el único animal de experimentación útil es el chimpancé. El hecho más notable de las infecciones por VHC es su capacidad para persistir aún en presencia de una buena respuesta inmune humoral y celular del huésped, debido tanto a la alta tasa de mutaciones (*quasiespecies*) que facilita mecanismos de escape como a la elevada producción y aclaramiento de viriones de VHC, la cual se produce a un ritmo de 10^{12} viriones/día, con una vida media del virión de 2,7 h.

El virión del VHC tiene un genoma RNA, rodeado por una cápside icosaédrica (*core*) y una envoltura que contiene 2 glucoproteínas, E1 y E2. Las partículas virales tienen 50 nm aproximadamente de diámetro y el *core* en torno a los 30 nm. Tanto el tamaño como la organización genómica del VHC guarda semejanza con la de los flavivirus; debido a esto, el International Committee for the Taxonomy of Viruses ha propuesto que este virus sea asignado dentro de la familia *Flaviviridae*.

El genoma (Figura 1) está constituido por una cadena única de RNA de polaridad positiva, de algo menos de 10.000 bases, con una única estructura de lectura (ORF, *open reading frame*) que expresa una proteína de 3.011 aminoácidos aproximadamente. El RNA funciona como mensajero y su traducción conduce a un precursor poliproteico a partir del cual se producen las distintas proteínas funcionales, estructurales y no estructurales, por la acción de proteasas celulares y de codificación vírica. Los genes estructurales (*core*, C; envoltura, E1 y E2), están localizados en la zona próxima al extremo 5' del genoma, mientras que los genes no estructurales (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) son adyacentes a 3'. Los extremos 5' y 3' son secuencias no codificadoras (UTR, *untranslated region*) que flanquean la ORF.

La porción 5'-UTR, también conocida como 5'-NCR (*non-coding region*) se inicia con una región de unas 341 bases que precede el codón de arranque de la poliproteína. Esta secuencia, muy bien conservada, con analogías de superiores al 98% entre todas las cepas hasta ahora secuenciadas, probablemente contiene importantes lugares para la traducción, replicación y ensamblaje del genoma. Su principal función es permitir la unión del ribosoma de la célula huésped al RNA vírico en la estructura conocida como IRES (*internal ribosome entry site*). La región codificadora del VHC termina en un único codón final seguido por la región no codificadora 3'-URT, de 27-51 bases.

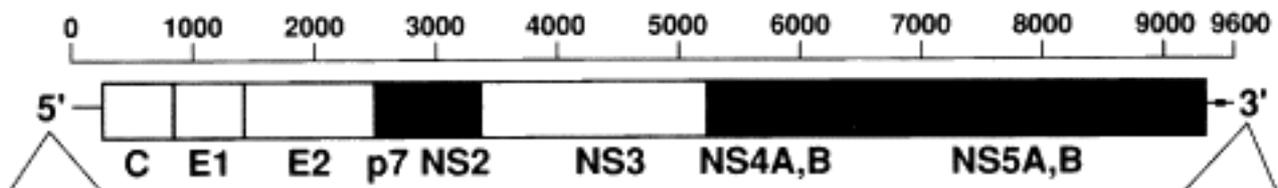


Figura 1. Organización genómica del virus de la hepatitis C.

A las distintas proteínas codificadas del VHC se les adjudican distintas funciones. El gen C codifica una proteína de la nucleocápside; los genes E1 y E2 codifican las proteínas de la envoltura del virión, conteniendo numerosas zonas de glucosilación. La proteína de E2 se desdobra en dos proteínas, la E2 y la P7. Se supone que ésta última tiene un papel importante en la maduración de la glucoproteína y en el acoplamiento del virus. Los genes NS2 y NS3 son componentes de la proteasa NS2-3, siendo la NS3 también componente de la proteasa-serina, NTPasa y helicasa. La proteína codificada por NS4A actúa como cofactor de la proteína-serina de NS3, siendo la función de la p27 derivada del gen NS4B desconocida. Del gen NS5A no se conoce muy bien su función, aunque parece estar involucrado en la resistencia al interferón, y la proteína NS5B tiene actividad de polimerasa de RNA dependiente de RNA.

Una característica muy importante del VHC es la variabilidad genética, es decir, el alto grado de heterogeneidad en las secuencias genómicas y, por lo tanto, de las proteínas codificadas. Esta característica tiene implicaciones en la patogenia y persistencia del virus, diseño de vacunas, selección de mutantes resistentes durante el tratamiento, y diseño e interpretación de los métodos diagnósticos. Además, da lugar a una población de genomas con variantes del RNA conocida como *quasiespecies*.

Es decir, que un solo aislamiento del VHC, comprende muchos millones de secuencias diferentes pero íntimamente relacionadas. El genoma viral de una *quasi-especie* difiere de un 1 a 2%.

Sin embargo, la variabilidad genética no parece ser igual en todas las áreas del genoma, hay unas partes del genoma que están bien conservadas, mientras que otras muestran distintos grados de variabilidad. En la región codificadora, los genes de envoltura E1 y E2, sobre todo la secuencia de este último, conocida como zona hipervariable HVR1, muestran la mayor variación genética, mientras que el gen de la proteína *core* es la más altamente conservada. La 5'-UTR y porciones de 3'-UTR también están conservadas. La región HVR1 es, probablemente, el mayor epítipo de neutralización del VHC y las mutaciones que se acumulan en esta región permiten al virus evitar la neutralización contribuyendo al establecimiento de infecciones persistentes, y en la respuesta deficiente al tratamiento con interferón.

Basándose en la secuencia de nucleótidos y en el análisis filogenético, se han definido seis grupos mayores del virus VHC, llamados *genotipos*, designándose éstos por números (genotipos 1 al 6). Estos genotipos, se han subdividido en subgenotipos (o subtipos) y se designan con letras minúsculas. Los genotipos tienen aproximadamente un 65% de homología entre sí, mientras que los subtipos muestran de un 77-79%. Aunque los diferentes genotipos se pueden encontrar repartidos por todo el mundo, hay claras diferencias en cuanto a su distribución geográfica, incluso entre los diferentes grupos de población de una misma área geográfica. Así pues, los genotipos 1a, 1b, 2a, 2b, 2c y 3a se encuentran en el 90% de las infecciones por el VHC en América del Norte y en Sudamérica, Europa, Rusia, China, Japón, Australia y Nueva Zelanda; el 1b produce la mayoría de las infecciones del Este y Sur de Europa, China y Japón. El genotipo 3 es muy frecuente en América y en Europa, y los otros genotipos se encuentran en Asia o África.

Los diferentes genotipos se han asociado con la tasa de respuesta al tratamiento con interferón y también a la combinación de interferón y ribavirina. Así pues, los pacientes infectados con virus del genotipo 1, en particular el subtipo 1b, responden peor al tratamiento que los infectados con genotipos 2 ó 3. En nuestro medio, el 80-90% de las infecciones se deben al genotipo 1b. También las personas infectadas con virus de los genotipos 4 y 5 tienen un bajo índice de respuesta. Por el contrario, las mejores respuestas se producen en los infectados por los genotipos 2 y 3 que se han distribuido con mayor frecuencia en el subgrupo de pacientes con antecedentes de adicción a drogas por vía endovenosa.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE LABORATORIO

El diagnóstico del VHC se puede aplicar en diferentes situaciones diagnósticas, bien como cribado en la población de bajo riesgo, como serían los donantes de sangre; en el diagnóstico clínico en aquellos pacientes con factores de riesgo para el VHC, o en los que clínicamente está indicado por las alteraciones analíticas o clínicas. El diagnóstico de la infección por el VHC se realiza inicialmente por una prueba de cribado, como son las pruebas de inmunoensayo (EIA), seguidas por técnicas suplementarias para confirmar la infección. Estas pruebas suplementarias incluyen tanto las técnicas serológicas de detección de anticuerpos específicos como las moleculares para detectar, cuantificar y tipar el RNA viral. Deberán ser aplicados en función de la población estudiada y de los síntomas clínicos. Sólo las pruebas serológicas están aprobadas por la *Food and Drug Administration* norteamericana (FDA) para el diagnóstico; mientras que las pruebas moleculares, hoy día, se consideran sólo para uso en investigación, lo que no quiere decir que no tengan utilidad en el diversas situaciones clínicas, como se comentará más adelante.

Métodos de cribado

Para la detección de anticuerpos se usan normalmente técnicas EIA, ya que no resultan costosas, son cómodas de realizar y, además, están adaptadas a sistemas automatizados. El primer ensayo de EIA (EIA-1) se desarrolló en 1990 usando una sola proteína recombinante como antígeno (C100-3), derivada del gen NS4. Este ensayo carecía de sensibilidad y especificidad y fue rápidamente sustituido por otro de segunda generación (EIA-2), que apareció en 1992, añadiéndole las proteínas C33c de la región NS3, C22-3 de la región *core* y C200 de las regiones NS3 y NS4 del genoma viral. Posteriormente, en el año 94, apareció otro de tercera generación (EIA-3), añadiéndole a las proteínas ya existentes, una de la región NS5 y modificando la proteína NS3 para aumentar la sensibilidad. Ambos ensayos, EIA-2 y EIA-3, aumentaron la sensibilidad y especificidad comparándolas con las del EIA-1. Estudios posteriores comparando la sensibilidad y especificidad entre los ensayos de EIA-2 y EIA-3, no encontraron diferencias significativas entre ellos. Parece que, en poblaciones de alta prevalencia, el EIA-3 es más sensible (97 a 100%), mientras que en donantes de sangre la especificidad es del 99,3 a 100%. A pesar de que la prueba EIA-3 ha mejorado comparándolo con el EIA-2, todavía puede observarse un pequeño porcentaje de falsos positivos en poblaciones de baja prevalencia. El período de seroconversión en la primoinfección (ventana serológica) se ha reducido considerablemente con los EIA-2 y EIA-3, cifrándose en 7-8 semanas para los últimos.

Los antígenos usados en los ensayos serológicos son derivados del genotipo 1a, lo cual puede dar lugar a resultados falsos negativos en pacientes infectados con otros genotipos. Para solucionar éste problema, se está desarrollando un nuevo ensayo que no está disponible en el mercado y que usa un antígeno de fusión de múltiples epítipos e incorpora proteínas de la región de envoltura. Este antígeno quimérico contiene epítipos de las regiones estructurales y específicos de genotipo. Estudios preliminares indican que el antígeno de envoltura específico de genotipo puede aumentar la sensibilidad y especificidad en las pruebas EIA.

También se han desarrollado pruebas de detección de anticuerpos IgM anti-VHC, pero no han alcanzado las expectativas previstas, ya que los métodos existentes no permiten detectar una respuesta significativa en la mayoría de los pacientes y su patrón de producción es demasiado variable.

Recientemente, ha aparecido un ensayo cualitativo para la detección del antígeno *core* del VHC (Ortho®). Se realiza por técnica EIA, y se detecta en muestras de suero o plasma. Se ha propuesto como una prueba de cribado para los donantes de sangre y se está probando como una ayuda en el diagnóstico temprano de la infección aguda (período ventana), con resultados

prometedores, aunque es pronto para tener una opinión definida.

Métodos suplementarios

Se les llama así, mejor que confirmatorios, porque no están aprobados por la FDA. Los sueros que dan un resultado positivo con los ensayos de cribado tienen que ser confirmados muchas veces, pero no siempre, por técnicas de *immunoblot*, mediante las cuales se detectan individualmente los anticuerpos frente a las distintas proteínas recombinantes. Estas pruebas son más específicas que las EIA, pero menos sensibles, por lo que nunca deben ser utilizadas como método de cribado.

El formato RIBA (*recombinant immunoblot assay*), que es un inmunoensayo sobre una tira de nitrocelulosa, fue desarrollado por Bayer-Chiron. La primera versión, contenía unas bandas que comprendían el antígeno original que codificaba 5-1-1 producido en *Escherichia coli* y el antígeno c100-3 producido en células de levadura, así como, una banda de SOD (superóxido dismutasa humana), que representa la proteína de transporte, así como otras dos bandas de control de las IgG. Esta prueba carecía de suficiente sensibilidad y especificidad, siendo luego reemplazada con técnicas de segunda y tercera generación (RIBA-2 y RIBA-3). El RIBA-2 incorporaba dos antígenos, uno del gen no estructural (c33c) y otro del *core* (c22-3). El RIBA-3 es más sensible y específico que el RIBA-2. En esta última versión se ha añadido una proteína modificada y dos antígenos sintéticos (c100p y c22p), así como la proteína recombinante NS5. Hay otras firmas comerciales que disponen de técnicas de *immunoblot*, tales como, INNO-LIA de Innogenetics, Deciscan® de Bio-Rad y Bioblot® de Biokit-Izasa.

Una prueba de *immunoblot* se considera positiva si el suero reacciona con dos ó más proteínas; indeterminado si sólo reacciona con una y negativo si no se observa ninguna banda, siempre sin contar la reactividad de la SOD. El RIBA-3 produce menos resultados indeterminados que el RIBA-2, aunque todavía hay resultados de este tipo. La inclusión de la proteína *core* disminuyó el tiempo de seroconversión de 9 a 6-7 semanas, ya que esta proteína es de las primeras que aparecen en la mayoría de las personas. Sin embargo, esta proteína es también la que causa más resultados falsos positivos en las pruebas de cribado aplicadas a los individuos normales, e indeterminados en el RIBA. En los individuos inmunocompetentes, el número de indeterminados no supera el 5% y suelen corresponder a estadios muy precoces de la infección. Por el contrario, en las poblaciones de bajo riesgo (baja prevalencia), como los donantes de sangre, etc., la frecuencia de resultados indeterminados puede superar el 30%.

El tener un resultado positivo para un *immunoblot* no necesariamente indica una infección activa por el VHC, ya que podría ser el resultado de una infección pasada. Por otra parte, hay un alto porcentaje de pacientes que son seronegativos, como los hemodializados, inmunodeprimidos o los infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y que necesitan técnicas moleculares para ser diagnosticados correctamente. El primer año después de la exposición al virus casi un 100% de los pacientes con el sistema inmunitario intacto son positivos para los prueba de cribado y de confirmación. La mayoría de los pacientes infectados y que son negativos, son aquellos que tienen un sistema inmunitario deficiente o en pacientes con infección por VIH.

Las condiciones idóneas de aplicación de estas pruebas son motivo de controversia. Varios son los factores a considerar a la hora de tomar decisiones. Además de la prevalencia de la infección y la inmunocompetencia o no del paciente, hay que valorar el precio. Pueden tener utilidad en la confirmación de los positivos en los donantes de sangre con un resultado EIA positivo, aunque es posible encontrar bastantes indeterminados. Más dudosa es su aplicación para confirmar un resultado positivo de las pruebas de cribado en poblaciones de alta prevalencia, como en los pacientes con una infección sintomática, o en los pacientes seropositivos para el VIH adictos a drogas por vía parenteral (mecanismos de exposición compartidos y transmisión más eficiente del VHC que del VIH). En estas dos últimas situaciones, probablemente, no es necesario confirmar las pruebas de cribado. En otras, la duda es sustituir los *immunoblot* por las técnicas moleculares de detección de RNA vírico. Aquí, el precio puede ser un factor a tener en cuenta, como también lo es las dificultades para introducir las técnicas moleculares cualitativas, muy sensibles y, por ello, proclives a los falsos positivos.

Se han descrito muy pocos casos de pérdida espontánea de anticuerpos aunque actualmente, debido a la eficacia de los tratamientos antivíricos, se han documentado casos de disminución de los niveles de anticuerpos, e incluso la pérdida de los anticuerpos detectables en el suero.

Métodos moleculares

Hay varios métodos moleculares para detectar el RNA viral y cada laboratorio los elegirá en función de sus necesidades. Las pruebas cualitativas se usan para confirmar una infección activa por VHC en algunos pacientes seropositivos con resultados dudosos, para diagnosticar la infección en los seronegativos con sospecha clínica manifiesta (infección muy precoz) y en los pacientes inmunodeprimidos (menos de un 5%). Las pruebas cuantitativas de medición de la carga vírica y la detección de genotipos se usan para evaluar la enfermedad por el VHC y para establecer un pronóstico sobre la eficacia del tratamiento y para monitorizar la respuesta a éste.

La detección y cuantificación, generalmente, se realiza en muestras de suero o plasma, siendo muy importante una estricta y correcta manipulación de las muestras para obtener una buena rentabilidad. Deberían ser separadas de los hematíes en un plazo no superior a las cuatro horas tras la extracción de la sangre, para prevenir la degradación del RNA por las RNAasas endógenas, recomendándose su rápida refrigeración y almacenamiento a -70°C para asegurar la óptima estabilidad del RNA. Deben evitarse las sucesivas congelaciones y descongelaciones. El proceso de manipulación pre-analítica (separación de sueros y alícuotas) es proclive a producir contaminaciones cruzadas entre muestras positivas y negativas, por lo que deben extremarse las precauciones, sobre todo si se utilizan técnicas cualitativas de una gran sensibilidad.

Pruebas cualitativas

Las pruebas cualitativas informan de la presencia o ausencia de RNA del VHC. Los primeros ensayos cualitativos se basaban en

la reacción en cadena de la polimerasa previa transcripción del RNA a cDNA (RT-PCR), de los que el sistema más habitual es el comercial Roche Amplicor® 2.0. Recientemente, se ha introducido el método TMA (*Transcription-Mediated Amplificación*), basado en una amplificación isotérmica. Debido a la variabilidad genómica, los iniciadores que se emplean en los procedimientos de amplificación están basados en la región 5'-UTR que es la mejor conservada.

Actualmente, existen sistemas comerciales que facilitan su uso en los laboratorios. La sensibilidad (límite de detección) de la RT-PCR cualitativa es muy alta, entre 50 a 700 copias de RNA viral/ml dependiendo de los sistemas. La especificidad es asimismo muy elevada. Inicialmente se utilizaron ensayos puestos a punto por cada laboratorio, pero en la mayoría de los centros se usan actualmente métodos comerciales con diferentes desarrollos del proceso de automatización. El más habitual, Roche Cobas Amplicor®, permite detectar hasta 50 UI/ml (100 copias/ml, aproximadamente) y una alta concordancia con el método estándar. El sistema TMA detecta hasta 50 copias/ml. La experiencia es más reducida, pero prometedora, sobre todo si, en la práctica real, se reduce el número de reacciones positivas falsas atribuibles a una manipulación inadecuada de la muestra.

Pruebas cuantitativas

Para determinar la carga vírica del VHC se han desarrollado diferentes ensayos cuantitativos basados en distintas tecnologías, que difieren en variabilidad, intervalo lineal, precisión y reproducibilidad. El más introducido es la RT-PCR cuantitativa de Roche. Otros métodos comerciales son el NASBA (*Nucleic Acid Sequence-Based Assay*) de Organon Tecnica, la tecnología de DNA ramificado (bDNA de Bayer Diagnostics) y el DNA Elisa de DiaSorin. Últimamente, se han descrito técnicas de detección por PCR en tiempo real, todavía no comercializadas, pero que pueden ser los métodos del futuro debido a su alta sensibilidad y precisión, buena reproducibilidad y su amplio intervalo de linealidad.

Debido al auge que están alcanzando éstos métodos moleculares, se hacía necesaria una normalización adecuada para poder intercambiar los resultados de las distintas técnicas. Valorando esto, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó el desarrollo de un estándar, lo que se logró con el denominado WHO 96/7909, gracias a la ayuda de la Sociedad de Tecnologías de Amplificación (SoGAT). Este estándar se distribuyó y evaluó entre distintos laboratorios, llegando a un consenso y reconociéndolo como el "primer estándar internacional" para el VHC, determinando su valor contenido en Unidades Internacionales (UI).

En los **métodos de PCR**, el contenido de RNA vírico puede determinarse estableciendo el título final (*end point*), lo que proporciona una semicuantificación, pero lo frecuente es hacerlo por comparación con un estándar interno que se añade con cada reacción. El ensayo comercial Roche Amplicor® Monitor es el más utilizado y dispone de un sistema semiautomatizado (Cobas Amplicor®) que puede complementarse con un procedimiento de extracción del RNA automático (Ampliprep®). Se estima que el límite de detección es de 10^3 copias/ml, aproximadamente 10 veces menos que su homólogo cualitativo. En la nueva versión de este ensayo, los títulos de RNA se informan en UI/ml, mediante la incorporación del estándar de la OMS. Al parecer, este ensayo cuantifica de forma similar todos los genotipos conocidos del VHC.

El **sistema de bDNA** de Bayer (antes Chiron) se basa en la amplificación de la señal de detección. Los títulos de RNA del VHC se informan, en las pruebas de última generación bDNA 2.0, en equivalentes/ml. Este sistema detecta los genotipos 1, 2 y 3 con similar eficacia. La precisión de la prueba es muy alta y el sistema muy reproducible. Los coeficientes de variación interlote e interensayo son inferiores al 25% para la mayoría de las muestras, aunque la sensibilidad analítica (límite de detección) es menor que la de las técnicas de RT-PCR. Por otra parte, muestra una excelente linealidad en las cargas virales altas (por encima de 10^8 eq/ml) y tiene una buena reproductibilidad entre lotes, que asegura la confirmación de la viremia antes del tratamiento. En breve, estará disponible la última versión bDNA 3.0, más sensible que, según el fabricante, detectará hasta 600 UI/ml, alrededor de 2500 copias/ml. Para la monitorización del tratamiento se usa en combinación de una RT-PCR cualitativa o cuantitativa en todas las muestras negativas por la técnica bDNA. Los estudios que comparan los dos sistemas comerciales en paralelo demuestran que los valores no son intercambiables, siendo posible, sin embargo, derivar las ecuaciones matemáticas de un prueba con los de las otras, demostrando que los cambios en la carga viral se detectan por ambos métodos.

PCR en tiempo real

Este ensayo combina la tecnología Taqman® (Roche) y el sistema de detección de secuencia a tiempo real ABI Prism 7700 (Perkin Elmer). Permite la amplificación de PCR y detección de la secuencia de ácido nucleico amplificado en un solo tubo. El coeficiente de variación intra e interensayo es de 1 a 6,2%, respectivamente. La sensibilidad puede detectar menos de 10^2 copias/ml. Se están desarrollando sistemas comerciales automatizados.

Métodos para la determinación de los genotipos

Para determinar el genotipo del VHC se han desarrollado métodos serológicos y moleculares. La mayor utilidad del genotipado es como marcador de predicción de la respuesta al tratamiento, y también para el seguimiento epidemiológico. Los métodos moleculares son más sensibles que los serológicos, y permiten la subtipificación de las cepas, por lo que son los que habitualmente se usan en los laboratorios clínicos. El mejor método es determinar las secuencias de nucleótidos de la cepa en cuestión, pero no es práctico en un laboratorio de diagnóstico clínico, habiéndose simplificado con otras técnicas. Entre ellos cabe citar el RFLP (*Restriction Fragment Length Polymorphism*), la PCR con iniciadores específicos de tipo y el método comercial LiPA [*Line Probe Assay* (Innogenetics)]. Actualmente, también disponemos de otros ensayos comerciales que facilitan la determinación de los genotipos en el laboratorio diagnóstico, como el Gen-Eti-K DEIA® (DiaSorin), una PCR específica de tipo (Genlab Diagnostics) y el CFLT (Third Wave Technologies). El Gen-Eti-K® usa iniciadores de zonas conservadas de la región *core*, mientras que INNO-LiPA y CFLP amplifican la región 5'-UTR. El INNO-LiPA es el más habitual en los laboratorios asistenciales, detectando todos los genotipos conocidos y bastantes subtipos.

UTILIZACIÓN PRÁCTICA DEL DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

El diagnóstico de laboratorio resulta obligado por múltiples razones. Se aplica en diferentes situaciones que pueden requerir asimismo estrategias distintas: a) cribado de los donantes de sangre, b) pacientes sintomáticos con sospecha clínica, c) pacientes con factores de riesgo asociado al VHC, y d) personas con alteraciones esporádicas de la ALT. Como se ha dicho, la prueba clave es la detección de anticuerpos por técnicas de EIA de las últimas generaciones. En la figura 2 se muestra un algoritmo diagnóstico a aplicar en estas situaciones.

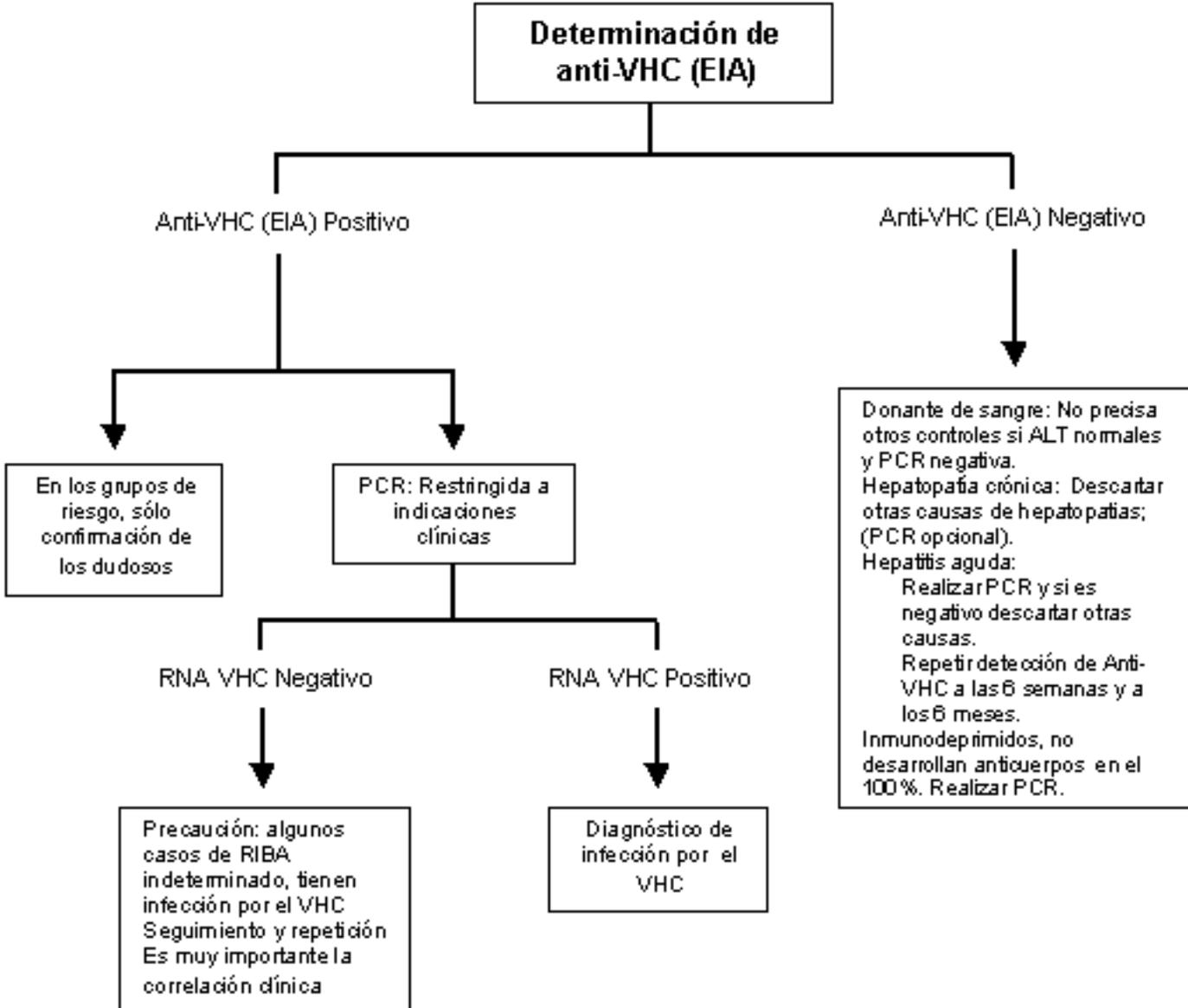


Figura 2. Esquema de decisiones del diagnóstico de laboratorio del VHC.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la infección por el VHC es variable, según la zona geográfica y los diferentes grupos de riesgo. En nuestro país, no existen muchos estudios dirigidos específicamente a determinar la frecuencia de la infección en la población general. A partir de estimaciones indirectas en donantes de sangre o de órganos, o de estudios específicos, se puede asumir una prevalencia cercana al 2%, aumentado conforme avanza la edad.

Los factores de riesgo y la vía de transmisión y adquisición del VHC son variables. Como es sabido, la más frecuente es la vía parenteral percutánea. La transmisión por esta vía resulta relativamente eficiente, con un riesgo que se situaría entre el del virus de la hepatitis B (VHB) y el del VIH. Así, en nuestro medio, se considera que las transfusiones pueden ser responsables de menos del 2% de los pacientes infectados en la actualidad, aunque es un factor en claro descenso a partir del momento en que se controlan las donaciones, como demuestran los estudios más recientes de incidencia. Por el contrario, el uso de drogas por vía parenteral es un factor de riesgo responsable de hasta un 40% en los estudios de prevalencia. Si se analizan ciertos grupos de riesgo, todavía el impacto es mayor. Por ejemplo, los pacientes infectados por el VIH y que son adictos a drogas parenterales, en su práctica totalidad están coinfectados por el VHC, lo que tiene consecuencias desde el punto de vista del diagnóstico de laboratorio y del manejo clínico en estos momentos. Los pinchazos accidentales (agujas no desechables, personal sanitario, tatuajes, etc.) son responsables del 2-4% de los casos actuales.

También es posible la transmisión no percutánea, pero es claramente menos eficiente. Se estima que la vía sexual (en sentido

amplio) podría ser responsable de un 5%, si bien es difícil deslindar el efecto concreto atribuible a las prácticas sexuales de otros factores, como la convivencia o el compartir objetos que hayan podido estar en contacto con la sangre. El contagio madre-hijo es otra vía posible, cuyo efecto sobre la prevalencia podría estimarse en un 5%, si bien existen factores de riesgo añadidos. Por ejemplo, en las mujeres coinfectadas por el VIH, el riesgo de transmisión es del 10%, pero varía si la gestante está bajo tratamiento antirretroviral o no. La posible transmisión intra-parto, o por la lactancia materna, no está suficientemente aclarada y es motivo de investigación. Sin embargo, como puede apreciarse,7 queda un 40% al menos de los casos en los que no es posible encontrar un factor de riesgo concreto. Estas infecciones, denominadas esporádicas, constituyen una característica típica de la infección por el VHC.

HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

La historia natural de la infección crónica es difícil de establecer puesto que el contagio suele pasar inadvertido y es una enfermedad, en general, asintomática en sus inicios. El diagnóstico de la hepatitis aguda es habitualmente ignorado, por ser anictérica. Una vez establecida la infección, persiste en la mayoría de los pacientes. Es bien conocida su marcada tendencia a la cronicidad (80%). La progresión de la enfermedad es silente y suele diagnosticarse en controles rutinarios, controles de empresas, al ser donantes de sangre o por razones intercurrentes. La evolución desde una hepatitis crónica a la cirrosis hepática, en la población inmunocompetente, puede producirse después de 30-40 años de evolución y ocurre, aproximadamente, en un tercio de los pacientes. Se conocen algunas circunstancias que favorecen la evolución a la cronicidad, así como la aparición precoz de cirrosis. Así, podemos citar el sexo masculino, déficit inmune, coinfección con otros virus como el VHB o el VIH, además de otros factores como el consumo de alcohol o el tabaquismo.

Por los estudios epidemiológicos, tanto retrospectivos como prospectivos, se observa que la muerte causada por la hepatopatía del VHC no sería muy frecuente, aunque es posible observar en estos grupos casos de fallecimiento causado por insuficiencia hepática y hepatocarcinoma. La aparición de hepatocarcinoma suele producirse en el 15% de casos de cirrosis.

DIAGNOSTICO Y MANEJO DEL PACIENTE EN LA PRACTICA CLÍNICA DIARIA

El diagnóstico de hepatitis crónica C se realiza por las manifestaciones clínicas hepáticas y extrahepáticas, junto con diversas exploraciones complementarias. El diagnóstico definitivo etiológico sólo se establece con el soporte de las pruebas de laboratorio, fundamentalmente las pruebas de detección de anticuerpos.

La infección aguda suele ser asintomática aunque en ocasiones se detecta ictericia. En la mayoría de pacientes la infección por VHC se descubre en la fase crónica. Pueden detectarse alteraciones de los niveles de las enzimas hepáticas ALT y AST. Los niveles de estas enzimas suelen hallarse sólo levemente elevados, de forma fluctuante, e incluso, en ocasiones, pueden normalizarse, aunque persistan otros marcadores de la infección por el VHC. A veces se detecta una serología positiva para el VHC, o una plaquetopenia casual (v. g., al realizar un estudio analítico preoperatorio). Se han observado manifestaciones extrahepáticas que pueden ser secundarias al depósito de complejos inmunes en asociación con el virus intacto o con proteínas virales. Se han descrito, como más frecuentes, la crioglobulinemia mixta, con o sin vasculitis, glomerulonefritis membrano-proliferativa, fibrosis pulmonar idiopática, etc.

Cuando la infección se cronifica puede observarse astenia, cansancio fácil, falta de energía, etc., síntomas cuya gravedad no se relacionan con el grado evolutivo de la enfermedad hepática. El control evolutivo en las hepatitis crónicas se realiza de forma ambulatoria y se centra en la realización de pruebas analíticas y ecografías periódicas para despistar el desarrollo de esplenomegalia, la aparición de nódulos sospechosos de hepatocarcinoma, etc. En determinados pacientes, en especial los individuos jóvenes, se deberá valorar la conveniencia de realizar una biopsia hepática previa a la instauración de un tratamiento antiviral (ver más adelante).

Cuando la hepatopatía avanza pueden aparecer complicaciones clínicas en forma de descompensaciones: ascitis, encefalopatía hepática, hemorragia digestiva, infecciones, etc., complicaciones relacionadas con la hipertensión portal, que suelen ser causa de hospitalización o visitas a urgencias. La aparición de ictericia es rara y suele ir acompañada de otros signos de descompensación hepática. A medida que avanza el tiempo de seguimiento de las cirrosis por el virus C existe un riesgo mayor de aparición de un hepatocarcinoma.

Histología hepática: clasificación actual de las hepatitis crónicas

Actualmente, el diagnóstico de la actividad histológica de las hepatitis crónicas se realiza según el esquema de Scheuer, en el que debe diferenciar a) grado de las lesiones necróticas e inflamatorias, y b) estadio de la fibrosis. En las hepatitis por el VHC pueden observarse agregados linfoides, lesiones de los conductos biliares y esteatosis. En el estudio histológico del hígado puede observarse desde una mínima infiltración periportal con linfocitos a formas más agresivas con puentes de fibrosis, necrosis hepatocitaria o cirrosis.

La fibrosis se clasifica desde el grado 0 (ausencia de ésta) hasta el grado 3, en que el parénquima aparece desestructurado, y el grado 4 en donde ya es evidente el diagnóstico de cirrosis y se asocia con la posible aparición de complicaciones clínicas. La progresión de la fibrosis en el tiempo marca la historia natural y el pronóstico. Los estudios de Poynard *et al.*, y de otros autores, demuestran que el grado de fibrosis en las hepatitis por el VHC, seguidas durante años mediante estudios histológicos, presenta un aumento progresivo con el tiempo.

Factores pronósticos

Sólo los pacientes con grados avanzados de fibrosis o cirrosis tienen un riesgo cierto de desarrollar complicaciones hepáticas

debido a la hepatitis crónica C en un seguimiento de cinco años. En este grupo de pacientes, las alteraciones de los niveles de albúmina sérica, bilirrubina o del tiempo de protrombina indican una elevada probabilidad de complicaciones.

Correlación de los resultados clínicos y posibles complicaciones

La puntuación numérica de **Child-Pugh** (tabla 1) permite estratificar a los pacientes cirróticos según su gravedad teórica de una manera sencilla. Se empezó a utilizar para conocer el pronóstico operatorio en los pacientes cirróticos, pero luego se amplió a otras circunstancias en las que puede ser útil, puesto que permite conocer el grado de reserva hepática y en qué momento puede ser ya necesario trasplante hepático. Algunos procedimientos terapéuticos o quirúrgicos se hallan contraindicados en los pacientes con estadio C de Child. En los pacientes con estadio B de 8 ó 9 puntos, puede considerarse la indicación de trasplante hepático.

Tabla 1. Clasificación numérica de Child-Pugh en los pacientes cirróticos.

Parámetro a valorar	Puntuación		
	1	2	3
Ascitis	Ausencia	Leve-moderada	Gran volumen
Encefalopatía	Ausencia	Grado I-II	Grado III-IV
Bilirrubina ($\mu\text{M/l}$)	<40	40-60	>60
Albúmina (g/l)	>35	30-35	<30
Tiempo de Protrombina	<1,4	1,4-2	>2
Estadio Child-Pugh (Puntuación total)	Clase A		5-6 puntos
	Clase B		7-9 puntos
	Clase C		10-15 puntos

Riesgo de hepatocarcinoma

Los pacientes cirróticos de cualquier etiología tienen riesgo de desarrollar un hepatocarcinoma. La realización de una ecografía y la determinación de α -fetoproteína cada seis meses es la práctica habitual y está aceptado para su detección precoz. La incidencia del hepatocarcinoma varía dependiendo de la zona geográfica, el genotipo viral, la ingesta asociada de alcohol y la exposición previa al VHB (anti-HBc +).

El diagnóstico precoz y la posibilidad de realizar un trasplante hepático es la mejor estrategia terapéutica en este momento. No obstante, no puede ser aplicado de modo amplio por la escasez de donantes, edad del paciente, comorbilidad etc. El tratamiento quirúrgico con resección del tumor podría ser aceptable como segunda opción, pero la parte del órgano remanente cirrótico quedará en riesgo para desarrollar nuevos tumores. Actualmente, la quimioembolización del tumor mediante la inyección intra-arterial selectiva de adriamicina, lipiodol y espongotan es un buen tratamiento paliativo y, además, es útil para determinar el estadio evolutivo del tumor, previo al tratamiento quirúrgico (trasplante o bien resección).

TRATAMIENTO ANTIVIRAL

El conocimiento de la historia natural sin tratamiento y de algunos factores que contribuyen a la progresión de la enfermedad apoyan la necesidad de un tratamiento anti-VHC.

Los objetivos del tratamiento antiviral serán erradicar la infección viral, evitar la progresión de la enfermedad y eliminar el riesgo de contagio. En varios estudios retrospectivos se ha observado, además, una menor tasa de aparición de hepatocarcinoma en los pacientes que habían sido tratados previamente. El tratamiento se indica en los pacientes menores de 60-65 años, con elevación persistente de ALT, virémicos, y con evidencia de hepatitis crónica y fibrosis en la biopsia hepática.

¿Deberían recibir siempre tratamiento antivírico los pacientes diagnosticados de hepatitis crónica C? Idealmente sí, pero, debido a sus efectos secundarios y a que los resultados actuales son limitados en cuanto a eficacia, se indica sólo en pacientes seleccionados. En la tabla 2 se resumen las razones en pro y en contra.

Tabla 2. Razones a favor y en contra del tratamiento específico del VHC.

Razones a favor	Razones en contra
-----------------	-------------------

-
- Prevalencia del 1-3 % en la población general.
 - Causa frecuente de hepatitis.
 - Indicación frecuente de trasplante hepático (50% en nuestro medio).
 - Evolución progresiva con aparición de complicaciones.
 - Beneficios del tratamiento en un plazo corto.
 - Beneficios del tratamiento a largo plazo
 - Mejoría de la calidad de vida en los que responden el tratamiento
 - Tratamiento con una buena relación coste-beneficio
- En algunos pacientes, la progresión es lenta.
 - Tasas variables de progresión a fibrosis
 - Se trata de un tratamiento caro, y sólo eficaz en el 50%.
 - Los efectos colaterales de la medicación, son importantes y limitantes de la dosis.
 - Administración parenteral (interferón)
 - Tratamiento prolongado (hasta 12 meses).
-

Criterios para el tratamiento de las hepatitis crónicas por el VHC

El tratamiento estaría indicado en los pacientes con criterios mínimos, esto es, presencia de RNA del VHC, ALT elevada y fibrosis en la biopsia hepática. No obstante, es necesario tener siempre en cuenta que la historia natural de la enfermedad no es homogénea, que el tratamiento tiene efectos secundarios y la mitad de los casos no responden. Los criterios a considerar para indicar el tratamiento serían:

- Niveles de ALT elevados, al menos desde los seis meses anteriores.
- Detección de RNA del VHC en suero.
- Enfermedad hepática compensada
- Paciente capaz de seguir el tratamiento y los controles.
- Seguridad de una abstinencia en el consumo de alcohol y drogas.
- Biopsia hepática con fibrosis.
- Ausencia de contraindicaciones para el tratamiento (ver más adelante).

Hasta hace poco tiempo, el interferón alfa era el único tratamiento disponible para las hepatitis crónicas por el VHC. Los resultados obtenidos eran pobres, con tasas de respuesta mantenida alrededor del 18-20%. La asociación de interferón y ribavirina permite obtener mejores resultados (40-50%), y es el tratamiento de elección en el momento actual. El interferón inhibe la replicación viral y reduce la necrosis hepática, la inflamación y la fibrosis. En algunos trabajos, como ya se ha comentado, se postula su efecto preventivo del desarrollo de hepatocarcinoma. Se administra por vía subcutánea. La ribavirina es un análogo de los nucleósidos, con actividad antiviral que se administra por vía oral. Su actividad frente al VHC es escasa, pero administrada junto al interferón potencia el efecto de éste. En dos estudios amplios de Europa, Estados Unidos y Canadá con 1744 pacientes se ha demostrado que el interferón asociado a la ribavirina es superior a la monoterapia. Alrededor del 50% de pacientes responden a este tratamiento con una respuesta que se mantiene después de seis meses.

Como se ha indicado, el tratamiento combinado con interferón y ribavirina no está libre de efectos adversos. Hasta un 20-30% de los pacientes no completan el tratamiento por falta de respuesta o por efectos adversos. Estos últimos serían responsables de un 3-5% de suspensiones del tratamiento. Los efectos secundarios más frecuentes atribuibles al interferón son mialgias, cefaleas, depresión, nerviosismo, labilidad emocional etc. Los efectos adversos más destacables producidos por la ribavirina son anemia hemolítica, síntomas digestivos, tos, prurito, entre otros.

Contraindicaciones para el tratamiento antiviral

El tratamiento con antivíricos de la hepatitis crónica por el VHC está contraindicado en las siguientes situaciones, atribuibles a un efecto del interferón, la ribavirina o de ambos:

- Embarazadas, mujeres lactantes o ausencia de métodos anticonceptivos eficaces (posible efecto teratógeno de la ribavirina).
- Cardiopatía no controlada.
- Hemoglobinopatías (anemia hemolítica, atribuible a la ribavirina).
- Hepatitis autoinmune.
- Enfermedad psiquiátrica no controlada.
- Epilepsia no controlada.
- Patología tiroidea no controlada.
- Hipertensión arterial no controlada

Hay otras situaciones, como la diabetes, psoriasis, y algunas enfermedades oculares, en las que el tratamiento no está totalmente contraindicado, pero se aconseja extremar los controles.

Factores pronósticos de una buena respuesta antiviral

El análisis continuado de la experiencia acumulada en los ensayos clínicos ha permitido conocer algunas circunstancias que influirían favorablemente en los resultados y son las siguientes:

- Edad menor de 40 años.
- Sexo femenino.
- Estadío de fibrosis grados 0-1, frente a grados 3-4.
- Viremia $<2 \times 10^6$ copias/ml.
- Genotipos diferentes del 1, 4 y 5.

Protocolo terapéutico

El protocolo estándar de tratamiento actual consiste en interferón alfa por vía subcutánea, a dosis de 3 Millones de Unidades (MU), tres veces por semana, durante 12 meses, junto con ribavirina, 1000 mg/día (o 1200 mg/día si el peso es de más de 75 Kg; comprimidos de 200 mg) durante 24-48 semanas. Esta pauta general es susceptible de modificación dependiendo del genotipo y de la carga viral basal. Por lo dicho anteriormente, es obligado determinar el genotipo y la carga vírica antes de iniciar el tratamiento. También lo es establecer controles periódicos clínicos y analíticos, con el fin de decidir a las 24 semanas si se continúa el tratamiento. Actualmente, el tratamiento combinado con interferón y ribavirina se administra a los pacientes diagnosticados de hepatitis crónica C y que no han recibido tratamiento previo.

La duración óptima del tratamiento ha sido motivo de múltiples estudios y controversias. Actualmente, existe un consenso para adecuarla a las características de cada paciente, según dos variables basales: el genotipo y la carga vírica. Si se trata de pacientes con una infección por los genotipos 2 y 3, se aconseja tratar durante seis meses, con independencia de la carga vírica basal, pues no hay diferencias prolongando el tratamiento. Por el contrario si, como es habitual en nuestro medio, el paciente está infectado por un virus de los genotipos 1, 4 ó 5, la duración será de 12 meses, excepto si la carga vírica basal es <800.000 UI/ml por el método Roche Monitor® (5×10^6 Eq./ml por el método Quantiplex® bDNA), en donde se ha visto que no hay diferencias con prolongarlo más de seis meses.

Otras situaciones que se observan en la práctica clínica son las de aquellos pacientes que no habían respondido a un tratamiento previo con interferón (monoterapia) y aquéllos que respondieron previamente, pero recayeron. En los que habían respondido, hay actualmente en marcha estudios, algunos de investigación clínica, con protocolos de tratamiento doble y triple, y con fármacos habituales y alternativos (interferón, ribavirina, amantadina). Con todo, los cambios más próximos en un futuro se refieren al uso de una prodroga del interferón, el conjugado con polietilén-glicol (interferón pegilado o peg-interferón). Se está investigando el tratamiento con peg-interferón en combinación con la ribavirina. El interferón pegilado permite una sola administración semanal, con una tasa de respuestas mayor y más prolongada según algunos estudios que deben ser confirmados con la práctica clínica diaria.

En los que recaen se acepta que vuelvan a ser tratados, pero van a precisar dosis mayores que las previas, y durante más tiempo, teniendo muchas probabilidades de recaer. Asimismo, existen poblaciones especiales que requieren protocolos específicos, como por ejemplo los pacientes en hemodiálisis, los infectados por el VIH, los que presentan manifestaciones extrahepáticas, los sometidos a un trasplante hepático, etc. En estas poblaciones, denominadas de "pacientes difíciles", el índice de respuesta es bajo y el riesgo de complicaciones y de efectos adversos, mayor, por su patología concomitante. Concretamente, el tratamiento con interferón se encuentra contraindicado en los trasplantados renales con un injerto funcional, debido a una mayor incidencia de rechazo del órgano, provocada por el tratamiento con interferón. En el resto de situaciones, las indicaciones y pautas son motivo de investigación en estos momentos.

Resultados y monitorización del tratamiento antiviral

Diversos autores advierten que se ha de ser prudente en la valoración de los resultados del tratamiento de la hepatitis C, ya que es una enfermedad cuya historia natural es muy variable y su progresión, habitualmente, se mide en décadas. Después del tratamiento antivírico, la posible "curación" se define como "respuesta", de forma similar a los tratamientos oncológicos. Los objetivos terapéuticos incluyen la respuesta bioquímica, virológica e histológica, definidas como la normalización de la ALT, negativización del RNA y disminución del índice de actividad histológica. Se entiende como **respuesta** al tratamiento la negativización del RNA del VHC en la sangre con los medios de detección actuales. La respuesta se mide al final del tratamiento, o **respuesta primaria**, pero la más importante es la **respuesta mantenida** si el RNA vírico continúa negativo al cabo de seis meses de finalizado el tratamiento. Los pacientes con este último tipo de respuesta van a seguir con el RNA negativo a largo plazo.

La negativización precoz del RNA del VHC a los tres meses de iniciado el tratamiento tiene un significado muy favorable en relación a la respuesta final, y viceversa. Las guías actuales recomiendan hacer un seguimiento virológico con los métodos cualitativos de detección del RNA vírico, ya que son más sensibles que los cuantitativos (y menos costosos). Sin embargo, es posible que esta percepción actual cambie o se matice en el futuro. Así, hay que señalar que las pruebas cualitativas son más sensibles, pero también más proclives a la inespecificidad. Además, las pruebas cuantitativas actuales son, con bastante probabilidad, suficientemente sensibles para este propósito: los pacientes que van a responder negativizan el RNA vírico en los tres primeros meses y los que no lo hacen mantienen cargas víricas por encima de los límites de detección de los métodos cuantitativos. Otro argumento a favor de las pruebas cuantitativas es que nos permiten una medida más fina de la dinámica de la infección vírica en el curso del tratamiento, con la posibilidad de adelantarnos en el pronóstico precoz de la respuesta.

En aquellos casos en que el RNA del VHC permanece positivo a los seis meses después de iniciado el tratamiento, se aconseja suspenderlo, por falta de respuesta. Si hay una respuesta primaria, debe evaluarse la respuesta mantenida seis meses después.

Es posible que la respuesta bioquímica y virológica no sean concomitantes: por ello se estudian al final del tratamiento y seis meses después (respuesta mantenida). El concepto más importante es que la respuesta bioquímica y virológica se asocia a una respuesta histológica, observando una mejoría de la histología, incluso en algunos pacientes considerados no respondedores según los criterios anteriores. La respuesta histológica es, claramente, un objetivo importante del tratamiento. Hay que hacer notar que los resultados histológicos obtenidos tras el tratamiento combinado con interferón y ribavirina, con el que se obtiene una mayor tasa de respuesta, aún no se conocen definitivamente.

Lesiones hepáticas por el VHC y fibrogénesis: efecto del tratamiento

La fibrosis hepática progresa en los pacientes no tratados. La velocidad de dicha progresión es, sin embargo, variable. Como se ha dicho, la respuesta histológica es el objetivo último del tratamiento. El diseño de estudios que evalúen el efecto real de los diferentes tratamientos resulta complicado. Es difícil establecer verdaderos grupos control tanto por la importante heterogeneidad clínica como por razones éticas (no es posible realizar tal estudio en grupos no tratados que incluyan biopsias de control evolutivo).

La tasa de progresión anual de la fibrosis se estima en unidades por año (METAVIR/año). Esta tasa es clínicamente más relevante que la actividad de la ALT y la presencia de viremia. La progresión de la fibrosis no es constante, pero el impacto del tratamiento antiviral en la progresión de ésta parece significativo. Se ha observado una mejoría histológica a corto plazo de la fibrosis hepática relacionada con la hepatitis C en estudios con más de dos años de seguimiento, pero los efectos a largo plazo del tratamiento con interferón no se conocen totalmente.

Aunque se necesita un seguimiento largo para establecer el beneficio, la falta de una respuesta completa al tratamiento no significa ausencia de efecto antifibrogénico comparado con la velocidad de progresión anual sin tratamiento. En el trabajo de Shiratori *et al* se valoró la mejoría histológica de la fibrosis en pacientes con hepatitis C que tuvieron respuesta mantenida al tratamiento con interferón. Se estudió un grupo de pacientes que habían recibido interferón durante 2-6 meses y se midió la fibrosis y la actividad inflamatoria en pares de biopsias hepáticas obtenidas de uno a diez años post-interferón (media 3,7 años), la fibrosis en grados F0 a F4 y la actividad inflamatoria con A0 a A3 (Metavir Cooperative Study Group). Se calcularon los cambios en el estadio de la fibrosis y en la actividad inflamatoria y las tasas anuales de progresión y regresión de la fibrosis. La respuesta mantenida al interferón se acompañó de una reducción de ésta, dependiendo del tiempo de seguimiento. Los autores concluyen que las diferencias observadas sugieren que, en los pacientes con hepatitis crónica, la regresión de la fibrosis se acompaña de una respuesta virológica mantenida.

Trasplante Hepático y VHC

La cirrosis hepática secundaria a la hepatitis crónica C es una de las indicaciones más frecuentes de trasplante hepático en los adultos. En nuestro ámbito representa el 50-60% de los casos, siendo el 90% aproximadamente originado en cepas del genotipo 1b. En ocasiones se asocia a hepatocarcinoma, o bien puede acompañar a otras enfermedades hepáticas, como la cirrosis biliar primaria, cirrosis alcohólica, hemocromatosis, etc. En el período post-trasplante, el 98% de los pacientes continúan virémicos.

Los resultados a corto plazo en este tipo de pacientes son relativamente buenos. Sin embargo, la recidiva histológica de la hepatitis C se produce en la mayoría de ellos y condiciona un pronóstico negativo. El 50% presenta una hepatitis histológica de gravedad variable en el primer año. El desarrollo de fibrosis, y en especial cirrosis precoz, en el curso evolutivo de estas hepatitis se halla favorecido por el tratamiento inmunosupresor y se asocia a una importante morbilidad y mortalidad. Actualmente existen estudios terapéuticos en curso, tanto con antivirales activos frente al VHC como con diversas pautas de inmunosupresores, con el objetivo de modificar la historia natural de la hepatitis C en los trasplantados hepáticos.

BIBLIOGRAFÍA

- Alter HJ, Conry-Cantilena C, Melpolder J, *et al*. Hepatitis C in asymptomatic blood donors. *Hepatology* 1997; 26: 29S-33S.
- Brillanti S, Levantesi F, Masi L, Bolondi L. Triple antiviral therapy as a new option for patients with interferon nonresponsive chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000; 32:630-634.
- Chandler L. Diagnostic test for hepatitis C virus. *Clin Microbiol Newsletter* 2000; 22:145-149.
- Chien DY. Use of a novel hepatitis C virus (HCV) major-epitope chimeric polypeptide for diagnosis of HCV infection. *J Clin Microbiol* 1999; 37:1393-1397.
- Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, *et al*. Isolation of a cDNA clone derived from blood-borne non A non B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244:359-362.
- Di Bisceglie AM. Natural history of hepatitis C: its impact on clinical management. *Hepatology* 2000; 31:1014-1018.
- Fattovich G, Giustina G, Degos F, *et al*. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997; 112:463-472.
- Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, *et al*. Interrelationship of blood transfusion non-A non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: analysis by detection of antibodies to hepatitis C virus. *Hepatology* 1990; 12: 671-675.
- Liang TJ, Rehermann B, Seeff LB, Hoofnagle JH. Pathogenesis, natural history, treatment and prevention of hepatitis C. *Ann Intern Med.* 2000; 132: 296-305.

McHutchison JG, Poynard T. Combination therapy with interferon plus ribavirin as initial treatment of chronic hepatitis C. *Seminars Liver Dis* 1999; 19 (Supl 1):57-66.

Martell M. High-throughput real-time reverse transcription-PCR quantitation of hepatitis C virus RNA. *J Clin Microbiol* 1999; 37:327-332.

Ostapowicz G, Watson KCR, Locarnini A, *et al.* Role of alcohol in the prognosis of liver disease caused by hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1998; 27:1730-1735.

Okuda K. Hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* 2000, 32:225-237.

Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997; 349:825-832.

Schiff ER, Hoofnagle JH. Update on Viral Hepatitis. Postgraduate Course 2000. Dallas: The American Association for the Study of Liver Diseases, 2000; pp 1-199.

Sheuer PJ. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. *J Hepatol* 1991; 13:372-472.

Shiratori Y, Imazeki F, Moriyama M, *et al.* Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained response to interferon therapy. *Ann Intern Med* 2000; 132:517-524.

Sobesky R, Mathurin P, Charlitte F, *et al.* Modeling the impact of interferon alfa treatment on liver fibrosis progression in chronic hepatitis C: a dynamic view. The Multivirc Group. *Gastroenterology* 1999; 116:378-386.

Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, *et al.* Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 131:174-181.

Zeuzem S, Feinman V, Rasenack J, *et al.* Peg-interferon alfa-2 a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000; 343:1666-1672.