

**HOSPITAL GENERAL DOCENTE “ALEIDA FERNÁNDEZ CHARDIET”,
GÜINES.**

HEPATITIS C: ESTRUCTURA VIRAL Y EPIDEMIOLOGÍA

Dra. Isaura Rodríguez Gardón.

Especialista de I grado en Gastroenterología

RESUMEN.

Se realiza una revisión bibliográfica en la que se expone las características estructurales del virus de la Hepatitis C a la luz de los hallazgos más recientes de la biología molecular, en la que se incluye la relación de estructura con las opciones terapéuticas, además se exponen detalladamente los principales elementos epidemiológicos tales como: de transmisión, grupos de riesgos y distribución geográfica de diferentes tipos y subtipos.

Descriptor DeCS: **HEPATITIS VIRAL NO-A NO-B**

INTRODUCCIÓN.

La hepatitis es un trastorno provocado por diversos factores capaces de generar inflamación del tejido hepático, originando con ello la lesión o destrucción de los hepatocitos y alteraciones en la arquitectura de dicho tejido.

En la mayoría de los casos este proceso inflamatorio se desencadena cuando el sistema inmune lucha contra las infecciones causadas por determinados virus o cuando un sistema inmune hiperactivo es capaz de atacar a sus propias células hepáticas. Además, puede ser producido por otros factores secundarios como drogas, alcoholismo, sustancias químicas diversas, entre ellas fármacos, (halotano, isoniacida, metil dopa, fenitoína, sulfamidas, entre otros), y tóxicos ambientales.

Esta enfermedad tiene una evolución muy variable, pudiendo ir desde una afección autolimitada, con recuperación total, hasta formas más prolongadas que llevan a una enfermedad crónica que persiste toda la vida.

En algunos casos la hepatitis aguda evoluciona a una afección crónica, pero la hepatitis crónica también puede presentarse de forma aislada. Generalmente las hepatitis crónicas experimentan grados variables de gravedad dependiendo del tiempo y del grado de lesión del hígado.

La hepatitis aguda puede iniciarse de forma brusca o progresiva, pero tiene un curso limitado y raramente dura más de uno a dos meses. En escasas ocasiones puede causar lesión hepática grave.

La hepatitis C se distingue por su persistencia, siendo la evolución a formas crónicas de la enfermedad patente en más del 80% de los casos. De hecho el 90% de las personas infectadas no presentan síntomas clínicos ^{1,2}.

Esta infección crónica tiene el riesgo de fibrosis portal hasta llegar a establecer cirrosis, tras la cual el sujeto desarrolla insuficiencia hepática y hepatocarcinoma. La progresión a la fibrosis es la norma para todos los individuos, más lenta en los primeros 10 años, pero más rápida en los siguientes 10 años. El pronóstico individual es muy difícil de establecer, pero generalmente el 20% de los adultos tienen cirrosis tras 10 años de infección ³. Entre el 0.4 y 2.5% desarrolla hepatocarcinoma ^{1,2}.

La hepatitis C no es una enfermedad puramente inflamatoria sino una entidad en la que predomina la fibrosis como elemento fundamental que explica la naturaleza de esta infección. La progresión de la hepatitis C es lineal, la intensidad de la fibrosis se corresponde con el tiempo de evolución ⁴.

La progresión de la fibrosis parece estar influenciada por diversos factores que determinan su pronóstico y evolución como son la edad, la vía de transmisión, la duración de la infección y el sexo ⁵.

Hasta finales del siglo pasado sólo se habían identificados pocos virus de hepatitis, entre ellos el A, B y D. Fue en 1987 que Michael Houghton y colaboradores descubrieron parte del material genético del virus de la hepatitis C (VHC) y en 1990 ya estuvo disponible una prueba diagnóstica de anticuerpos. A partir de entonces este virus ha sido reconocido como el principal agente causante de las hepatitis NoA-NoB ².

Dado lo relativamente reciente del descubrimiento de este virus, con los rápidos avances en su conocimiento, posibilitado por el gran desarrollo de la biología molecular, así como por las características de su evolución clínica, es que nos proponemos los objetivos siguientes:

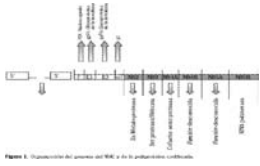
1. Exponer los elementos fundamentales de la estructura viral.
2. Señalar los aspectos epidemiológicos más relevantes de la hepatitis viral C.

Desarrollo.

ESTRUCTURA VIRAL.

El virus de la hepatitis C se clasifica dentro del género Hepacivirus de la familia Flaviviridae. Es un virus esférico de aproximadamente 50nm de diámetro. Consta de una envoltura glicoprotéica que contiene lípidos y un genoma de cadena positiva de unos 9600 nucleótidos de longitud, que

codifica un precursor de lipoproteínas de gran tamaño, segmentado simultáneamente con el proceso de cotraslación y de postraslación para producir proteínas particulares estructurales (nucleocápside y envoltura) y no estructurales. El orden de los genes codificantes es, 5´-C-E1-E2-p7-NS2-NS3-NS4A-NS4B-NS5A-NS5B-3´. (figura 1)^{6,7}



El gen C, de 190 aminoácidos, constituye la sub-unidad básica de la proteína de las nucleocápside.

Una característica del gen E es la presencia de una región hipervariable que codifica dos glicoproteínas de envoltura, (E1 y E2), implicadas en la unión a receptores celulares y su posterior fusión, es decir en la entrada del virus dentro de la célula huésped.

Los genes NS2 y NS3 codifican dos proteasas que intervienen en el procesamiento de la región no estructural, mientras que el gen NS4A actúa como cofactor de la actividad de una enzima serinoproteasa de NS3.

NS5 da lugar a dos productos fosforilados (cuya función se desconoce), y NS5B contiene el dominio RNA polimerasa–RNA dependiente, esencial para la replicación viral^{6,7}.

Este virus RNA se caracteriza por un alto grado de heterogenicidad genómica como consecuencia de la incapacidad de la RNA polimerasa para corregir errores durante la replicación^{7,8}.

Hasta ahora se ha hecho la identificación filogenética de 6 genotipos básicos con más de 100 subtipos^{9,10}.

Tener un tipo genético de virus específico, puede ser el factor más importante para predecir el daño hepático ulterior, pues es el factor que más influye en la respuesta al tratamiento anti viral. Así, los pacientes infectados por genotipo 2 y 3 responden más rápidamente y tienen tasas de respuesta mantenida dos o tres veces superiores a las de los infectados por genotipo 1^{10,11}.

La alta tasa de mutación del virus unido a su tolerancia a la diversidad genética, favorecen el establecimiento de complejas mezclas de virus relacionados en el mismo paciente.

La baja fidelidad de la maquinaria de replicación viral del VHC nunca está presente in vivo como población homóloga de genomas RNA idénticos, sino como una mezcla de genomas divergentes, aunque próximamente relacionados, mostrando una distribución que sigue un modelo de quasiespecies^{8,9,12}.

La consecuencia evolutiva a largo plazo de esta heterogenicidad es la aparición de grupos virales genéticamente distintos.

La distribución de quasiespecies representa una ventaja adaptativa y tiene numerosas implicaciones biológicas, como el establecimiento de infección persistente por selección de mutantes de escape a los anticuerpos neutralizantes y linfocitos T, la selección de mutantes resistentes a fármacos antivirales, los cambios en la virulencia o patogenicidad del virus y selección de mutantes de escape frente a vacunas, entre otras ⁶.

Estudios clínicos y experimentales realizados antes y después del descubrimiento del VHC sugerían que la infección natural del VHC no induce una protección inmunológica en el huésped, pudiendo ser los individuos reinfectados en varias ocasiones con RNA-VHC homólogo o heterólogo ^{10,13}.

El organismo de algunas personas se defiende del virus de la hepatitis C produciendo una sustancia llamada interferón-gamma. Aunque estén en contacto con el virus no llegan a infectarse. Una gran proporción de los individuos que entran en contacto con VHC adquieren la infección y muchos la cronican, es decir, el organismo es incapaz de eliminarlo o crear defensas efectivas contra él. Si embargo se sabe que algunas personas que están en contacto con el virus no adquieren la infección, porque producen gran cantidad de interferón-gamma, lo que explica porqué no llegan a infectarse.

El virus es eliminado inmediatamente, la actuación es tan rápida que a otros mecanismos de defensa, como la producción de anticuerpos, no les da tiempo a ponerse en marcha¹⁴.

EPIDEMIOLOGÍA

Los diferentes genotipos pueden aparecer en cualquier parte del mundo pero existen diferencias en cuanto a su distribución geográfica.

De acuerdo con la organización mundial de la salud se estima que alrededor de unos 170 millones de personas están infectadas de hepatitis C, es decir, el 3% de la población mundial ^{1,6.9.15}.

En Estados Unidos 4 millones de personas, que representan una tasa de prevalencia del 1.3%, están infectados por el VHC y de ellas 2.7 millones se estima son portadores crónicas, responsables de 8 000 a 10 000 muertes cada año, evolucionando a la cirrosis hepática entre el 20 y 30% de los casos después de 20 años y el 4% desarrollan cáncer de hígado ¹¹.

En Mongolia y la región septentrional y central de África se registran algunas de las mayores tasas de prevalencia, (2.5 - 5%), así como en algunos países de América del Sur, como Brasil ^{16,17}.

En cuanto a Europa, la prevalencia de VHC varía de unos países a otros, siendo de 0.04 - 0.9% en Alemania y Holanda, y del 1.4 – 3.8% en Italia y España. Así mismo se ha observado en estos países que dicha prevalencia es entre 8 y 15.6% más elevada en grupos de riesgo, -tales como homosexuales y HIV positivos-, en relación con la población general ¹⁸.

En Cuba en el año 2001 tenía una tasa de incidencia de 0.5-1% ¹⁹.

Figura 2. Distribución aproximada de la prevalencia y distribución genotípica del VHC.



Los genotipos varían según los países. En Estados Unidos predomina 1a y 1b; en el norte de África el tipo 4; en China el 1b; en Nepal, India y Pakistán el genotipo 3. En Sudáfrica el genotipo 5 es el causante de alrededor del 50% de las infecciones del VHC. El genotipo 6 se encuentra en el sudeste asiático. (figura 2)^{16,17}.

Los estudios de prevalencia detectan en la población general 0,5 - 2% de sujetos anti-VHC positivos en todo el mundo^{7,11}..

El período de incubación del virus es entre 15 -160 días (media 50). Es transmitido por exposición percutánea de forma repetida a sangre y derivados. Se ha identificado un posible factor de riesgo en el 90% de los casos. En el 10% restante no se ha podido identificar la fuente de infección.

La exposición ocurre, fundamentalmente, con el uso de drogas por vía parenteral, trasplante de órganos sólidos a partir de donantes infectados, prácticas médicas no seguras, exposición ocupacional a sangre infectada, nacimiento de un hijo de madres infectadas, relaciones sexuales con personas infectadas con VHC, prácticas sexuales de alto riesgo y, posiblemente, el uso de cocaína nasas^{9,20}.

La transmisión por transfusiones de sangre y sus derivados fue prácticamente eliminada desde 1992 cuando se inició la aplicación del test para la detección del VHC a todos los donantes. La incidencia de hepatitis C en personas que habían recibido una transfusión de sangre estaba entre el 5-13%, disminuyendo a partir de entonces a cifras por debajo del 1%²¹.

Las mayores cifras de prevalencia (15 - 50%) ocurren en personas que están en cárceles, vagabundos, adictos a drogas por vía parenteral y en personas con hemofilia tratados con factores de la coagulación antes de 1992^{17,22}.

La hemodiálisis es considerada otra ruta iatrogénica de transmisión. Parece existir una correlación directa entre la duración de la diálisis y el número de transfusiones recibidas; el uso compartido de máquinas de diálisis entre pacientes positivos de VHC y pacientes negativos; y la transmisión nosocomial por el personal de diálisis^{9,17,23}.

Los tatuajes, perforaciones, escarificaciones y acupuntura han sido señaladas como posibles factores de riesgo, por el uso de equipos o instrumentales contaminados. Esta vía de transmisión es rara^{9,17,22,24}.

El personal sanitario tiene una prevalencia de infección igual a la población general. El riesgo tras

un pinchazo accidental es bajo, alrededor del 2%. En caso de ocurrir éste, se recomienda antiVHC ζ , RNA-VHC y ALT en el momento de la exposición y en la segunda y octavas semanas posteriores. Los grupos de mas riesgo son cirujanos, ginecólogos, personal de hemodiálisis, internistas y personal de las salas de urgencia⁶.

La transmisión intrafamiliar, no sexual, es una vía especulativa que incluye el uso común de cepillos dentales, cuchillas de afeitar e instrumentos para el cuidado de las uñas^{6,22}.

La transmisión sexual es poco eficaz. Los expertos consideran que en relaciones sexuales monógamas de larga duración en que uno de los miembros de la pareja esté infectado por VHC no es necesario recomendar modificaciones de las prácticas sexuales excepto durante el período menstrual o en el caso de existir ulceraciones genitales²².

Se estima que la transmisión sexual alcanza del 4-6% en grupos sexuales de alto riesgo como son persona con múltiples parejas sexuales o relaciones sexuales contra natura. En pacientes con HIV parece existir una correlación mayor de transmisión ^{17,21,22}.

En cuanto a la transmisión vertical, todavía no se conoce la manera y momento de la transmisión materno infantil. Esta ocurre en el 2% de los niños nacidos de madres infectadas.

La transmisión probablemente ocurre en el momento del parto, ya que durante el embarazo no hay paso transplacentario del virus, salvo que exista ruptura placentaria, amenaza de aborto, parto prematuro o amniocentesis.

El virus existe en la leche materna pero no se asocia a la transmisión de la infección. La posibilidad de infección ocurrida después del nacimiento por convivencia con la madre se considera nula ^{7,17,25,26}.

CONCLUSIONES.

El virus de la Hepatitis C se clasifica dentro del género Hapacivirus, de la familia Flaviviridae. El mismo se caracteriza por su alto grado de heterogenicidad genómica. Hasta ahora se han identificado 6 genotipos con más de 100 subtipos.

La identificación del genotipo tiene un importante valor pronóstico, pues el genotipo 1 presenta tasas de respuesta mantenida, ante los tratamientos actualmente disponibles, muy inferiores a los genotipos 2 y 3.

La alta heterogenicidad genética del virus lleva a:

- Establecimiento de infección persistente por selección de mutantes de escape a los anticuerpos neutralizantes y linfocitos T.
- Selección de mutantes resistentes a fármacos antivirales.
- Cambios en la virulencia o patogenicidad del virus.
- Selección de mutantes de escape frente a vacunas.

La infección natural del VHC no induce una protección inmunológica en el huésped, pudiendo ser reinfectado con RNA-VHC homólogo o heterólogo. Sin embargo, existen individuos capaces de desarrollar resistencia natural al virus a través de la producción de interferón gamma.

El virus tiene una amplia distribución y se calcula una prevalencia del 3% de la población mundial. Las tasas de prevalencia más elevadas se localizan en Mongolia, África septentrional y central, y en Brasil, pero existen diferencias notables en cuanto a la distribución geográfica de los diferentes genotipos.

La vía de transmisión es por exposición percutánea repetida a sangre y sus derivados provenientes de personas infectadas. El período de incubación es de 15 a 160 días, con una media de 50 días.

Los factores de riesgo principales son:

- Uso de drogas por vía parenteral
- Haber recibido transfusiones de sangre o derivados y/o trasplantes de órganos sólidos antes de 1992.
- Prácticas médicas no seguras
- Hemodiálisis

Constituyen factores de riesgo menores:

- Hijos de madres infectada
- Prácticas sexuales de alto riesgo
- Mantener relaciones sexuales monógamas con persona infectada.
- Usa de cocaína por vía nasal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Hepatitis C. (en línea) Disponible en:
<http://www.who.int/emc-documents/hepatitis/docs/whocdscsredc200112.htm/surveillance/epidemiology.html>.
2. Hepatitis C: descripción, historia natural, clínica y tratamientos. Disponible en: <http://www.fonendo.com> Consulta: 22/11/2000.
3. Marcellin P, Asselan T, Boyer N. Fibrosis and disease progression in hepatitis C. *Hepatology*. 2002 ;36 :s47-56.
4. Poynard T, Ratzin V, Benmanov, DiMartino V, Bedossa P, Opolon P. Fibrosis in patients with chronic hepatitis C: detection and significance. *Semin Liver Dis* 2000; 20:47-55.
5. Vilar E, Gra Oramas B, Llanio R, Arús E. Influencia de factores epidemiológicos en la progresión de la fibrosis en la hepatitis crónica C. *Rev Cubana Med* 2003; 42-5.
6. Hepatitis C. (en línea) Disponible en: <http://www.cfnavarra.es/salud/anales/texto/vol 27/ suple6a.htm>
7. Vega Bueno A. Hepatitis C: métodos de diagnóstico, epidemiología, enfermedad

- autolimitada y crónica. *An Pediatric* 2003;b58:486-8.
8. Farci P, Purcell R. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes and quasispecies. *Semin Liver Dis* 2000 ;20 :103-26.
 9. Coates S, Choo Q, Kuog. Hepatitis C. En: Cuadros CA de, editor. *Prevención de enfermedades y protección de salud*. Washington, DC: OPS; 2004.p. 164-70 (Publicación Científica No. 596).
 10. García Retornillo, Foros X. Variabilidad genómica e historia natural de la infección por el virus de la hepatitis C. *Gastroenterol Hepatol* 2002; 25: 514-20.
 11. Heathcote J, Elewaut A, Fedail S. Management of acute viral hepatitis. *World Gastroenterology News*. 2004; 9 (1 suppl):1-12.
 12. Kobayashi M, Tanaka E, Matsumoto A. Antibody response to E2/ NS1 hepatitis C virus protein with acute hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12:73-6.
 13. Prince AM, Brotman B, Huima T. Immunity in hepatitis C infection. *J Infect Dis* 1992; 165:438-43.
 14. Hepatitis C. (en línea) Disponible en: <http://www.vcl.sid.cu/sida/sida/paginas/noticias/hepatitis.c.htm>2004
 15. World Health Organization. Hepatitis C: global prevalence. *Wkly Epidemiol Rec* 1997; 72 (46):341-4.
 16. Bukh J, Millar RH, Purcell RH. Genetic heterogeneity of hepatitis C virus quasispecies and genotypes. *Semin Liver Dis* 1995;15:41-54.
 17. Hepatitis C. (en línea) Disponible en: [http://www.medicine au.net.au/clinica/medicine/hepc.html](http://www.medicine.au.net.au/clinica/medicine/hepc.html).
 18. Hepatitis C. (en línea) Disponible en: <http://escuela.med.puc.cl/paginas/publicaciones/guias/dha18523.html>
 19. Neringer E, Velbes P, Castillo M del. Incidencia de infección por el virus de la hepatitis B y C. *Rev Cubana Med* 2001; 40
 20. Judd A, Hickman M, Rhodest. Transmission of hepatitis C - are noninjectig cocaine users at risk. *Subst Use Misure* 2002; 37(4): 573-5.
 21. Memon MI, Memon MA. Hepatitis C: an epidemiological review. *J Viral Hepat* 2002; 9:84-100.
 22. National Institute of Health. Consensus development conference statement management of hepatitis c: 2002-june 10-12. *Hepatology*. 2002; 36 suppl 1:3s-20s.
 23. Cruz JM, Píera L, Bragg-Grsham JL. Resultado estudio internacional de hemodiálisis DOPPS en Europa y España. *Nefrología*. 2003; 23:437-43.
 24. Brugera M. Hepatitis C esporádica: importancia relativa de la transmisión vertical, sexual y parenteral inaparente del virus de la hepatitis C. *Med C* 1998; 111: 658-9.
 25. Jonas MM. Children with Hepatitis c. *Hepatology*. 2002; 36:S173-8.
 26. Benenson AS, editor. *Manual para el control de las enfermedades transmisibles*. Washington DC: OPS; 2003 (Publicación Científica No. 564).

SUMMARY

A bibliographic revision in which is exposed the characteristics structural of the hepatitis c virus bringing to light the up to date findings of molecular biology in which includes the relation of structure with the therapeutic options besides of exposing in details the principal epidemiologic elements just as the transmission , risks groups and the geographical distribution of different types and sub types is done.

Subject headings: **HEPATITIS, VIRAL, NON-A, NON-B**