

## CLINICA Y DIAGNOSTICO DE LA INFECCION POR VIRUS DE LA HEPATITIS C

Dr. Emilio Garza Trasobares<sup>1</sup> / Dr. Alejandro González Álvarez<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Medicina Digestiva. Hospital Obispo Polanco. Teruel

<sup>2</sup> Servicio de Farmacia. Hospital Obispo Polanco. Teruel

### RESUMEN

La hepatitis C en España tiene una prevalencia estimada en torno al 1,5%, siendo difícil conocer la incidencia real porque con frecuencia pasa inadvertida. Es responsable del 50% de las muertes por cirrosis y del 70% de las muertes por hepatocarcinoma. La infección aguda suele ser asintomática en un 80% de los casos y si hay síntomas son inespecíficos. También la mayoría de pacientes con infección crónica están mínimamente sintomáticos, siendo la fatiga una de las quejas más frecuentes.

El anti-VHC indica contacto previo con el virus, el RNA VHC indica infección actual. Hay que determinar el genotipo para decidir qué antivirales se indican. Se debe de evaluar el estadio de fibrosis mediante Fibroscan, dado que influye hoy día en el acceso al tratamiento, en el seguimiento posterior y en el pronóstico. Se debe reservar la biopsia para casos aislados en los que el Fibroscan no sea concluyente, por obesidad,... La variable principal de los estudios de eficacia es la respuesta viral sostenida a las 12 semanas tras finalizar el tratamiento. En pacientes con conductas de riesgo es aconsejable la monitorización cada 12 meses del RNA VHC.

La supervivencia se encuentra disminuida, en mayor medida una vez que aparecen manifestaciones de descompensación de la hepatopatía. La RVS equivale a la erradicación viral y modifica la historia natural de la infección, disminuye la incidencia de descompensaciones, de hepatocarcinoma y las necesidades de trasplante hepático, aumentando la supervivencia y la calidad de vida. En pacientes con cirrosis con RVS, debemos continuar un seguimiento periódico, puesto que no desaparece el riesgo de desarrollar hepatocarcinoma.

### PALABRAS CLAVE

virus de la hepatitis C, síntomas, diagnóstico, historia natural

## CLINIC AND DIAGNOSIS OF INFECTION WITH HEPATITIS C VIRUS

### ABSTRACT

Hepatitis C in Spain has an estimated prevalence at around 1.5%. Its real incidence is difficult to know because the disease goes unnoticed many times. It is responsible for 50% of cirrhosis deaths and 70% of deaths due to hepatocarcinoma. Acute infection is usually asymptomatic in 80% of cases and if there are symptoms these are non-specific. Also, most patients with chronic infection are minimally symptomatic. Fatigue is one of the most frequent complaints.

Anti-HCV indicates a prior contact with the virus. HCV RNA indicates current infection. Determining the genotype is necessary to decide which antivirals must be prescribed. Fibrosis stage should be assessed by using Fibroscan, since it currently influences access to treatment, subsequent monitoring and prognosis. Biopsy should be reserved for isolated cases in which Fibroscan is not conclusive, or for obese patients ... The main variable of efficacy studies is the sustained viral response (SVR) at 12 weeks after the end of treatment. In patients with risk behaviors it is advisable to monitor HCV RNA every 12 months.

Survival is diminished, to a greater extent once manifestations of liver disease decompensation appear. SVR is equivalent to viral eradication and modifies the natural history of infection. It also decreases the incidence of decompensation, hepatocarcinoma and liver transplant needs and it increases survival and quality of life. In cirrhotic patients with SVR, we should keep a periodic follow-up, since the risk of developing hepatocarcinoma does not disappear.

### KEY WORDS

hepatitis C virus, symptoms, diagnosis, natural history

### INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es un problema de salud de primera magnitud en Europa y especialmente en los países mediterráneos, donde las tasas de prevalencia oscilan entre el 1-3% de la población. Es la primera causa de enfermedad hepática terminal y una de las principales indicaciones de trasplante hepático.

Se transmite principalmente por vía parenteral, por exposición percutánea o de las mucosas a sangre o hemoderivados infectados. Otras formas de transmisión menos frecuentes son la vía sexual, vía vertical en el parto, consumo de drogas vía endonasal y contactos percutáneos inadvertidos en el área intrafamiliar. La prevención primaria consiste en reducir el riesgo de exposición al virus C. Se debe realizar cribado del mismo a todos los grupos de población expuestos al potencial riesgo de infección, tanto desde la atención primaria como desde la especializada.

En pocos años el tratamiento de esta patología ha evolucionado enormemente con la aparición de los nuevos antivirales de acción directa (AAD). Estos nuevos fármacos han permitido el tratamiento con regímenes libres de interferón, este último asociado con numerosos efectos adversos tales como síndrome gripal, depresión, y citopenia, entre otros. Por el contrario los nuevos regímenes terapéuticos con AAD gozan no sólo de una eficacia notable, que permite una duración del tratamiento más corta, sino también de un perfil de efectos adversos muy escaso con lo que requieren una menor monitorización del paciente.

### ESTRUCTURA DEL VHC Y GENOMA

El VHC es un virus RNA mono-catenario, de polaridad positiva, con un genoma de 9,5 Kb que codifica una poliproteína de aproximadamente 3000 aminoácidos de longitud y con una muy alta tasa de replicación viral. Presenta una cápside proteica, una envoltura y pertenece a la familia *Flaviviridae*. El segmento N-terminal de la poliproteína corresponde a los componentes estructurales del virus (core, E1, E2 y p7) necesarios para la formación de la cápside, envoltura y elementos para el ensamblaje del virión. El segmento C-terminal contiene las proteínas no estructu-

rales (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B), las cuales representan la actividad serín proteasa o polimerasa viral. Es un virus heterogéneo, con una enorme variabilidad de secuencias genómicas debido a su rápida replicación.

El VHC se divide en 6 genotipos, si bien recientemente se ha caracterizado un séptimo genotipo<sup>1</sup>, y más de 30 subtipos, siendo el genotipo 1 (principalmente 1b) el más frecuente en Europa con una prevalencia aproximada del 70%, seguido del genotipo 3. En España, el genotipo 4 es el tercero en frecuencia, siendo el genotipo 2 el más infrecuente. El genotipo del VHC, si bien no condiciona una evolución clínica diferente de la hepatitis C crónica, sí que influye en la respuesta al tratamiento antiviral. Dentro de un determinado subtipo existen numerosas quasispecies y pueden emerger durante el tratamiento con antivirales.

### CLINICA

El periodo de incubación puede variar desde 2 semanas a varios meses. La infección aguda se define como la presencia del VHC en los 6 meses siguientes a la exposición. Suele ser asintomática en un 80% de casos y si hay síntomas son inespecíficos, leves: fiebre, astenia, anorexia, náuseas o vómitos, dolor abdominal,...Con una menor frecuencia se aprecia ictericia, coluria y acolia.

La hepatitis aguda sin tratamiento evoluciona a la cronicidad en un 55-85% de los casos, detectándose la hepatitis crónica en la mayoría de ocasiones de forma accidental al realizar una analítica y objetivar hipertransaminasemia. La infección crónica es lentamente progresiva, si bien puede no resultar en hepatopatía clínicamente aparente, en muchos casos. La gran mayoría de los pacientes con infección crónica están mínimamente sintomáticos. La fatiga es una de las quejas más frecuente, si bien esta y otras menos comunes pueden ser difíciles de adscribir únicamente a la infección por el VHC. Al ser el paciente consciente de esta, puede disminuir su calidad de vida. Inclusive en el caso de cirrosis ya desarrollada, previamente a la aparición de sus descompensaciones habituales, muchos pacientes tienen sólo síntomas inespecíficos<sup>2</sup>.

La infección viral se asocia a esteatosis,

necesitando de los lípidos para la replicación y ensamblaje viral. La esteatosis es más frecuente y severa en pacientes con el genotipo 3. Existe una alteración en la secreción de lipoproteínas, con niveles de apo lipoproteína B y colesterol disminuidos que pueden normalizarse con el tratamiento antiviral eficaz, que tiende también a disminuir la esteatosis.

La mayoría de las **manifestaciones extra-hepáticas** parecen directamente relacionadas con la infección por VHC, siendo las más destacables entre otras:

- Hematológicas: crioglobulinemia mixta esencial (CME) y linfoma de células B no Hodgkin
- Renales: glomerulonefritis membranoproliferativa
- Alteraciones autoinmunes: tiroiditis, presencia de autoanticuerpos
- Cutáneas: Porfiria cutánea tarda, liquen plano

La CME es una vasculitis sistémica y un trastorno linfoproliferativo caracterizado por la producción y depósito de complejos inmunes formados por inmunoglobulinas; tanto el anti-VHC como el RNA VHC se concentran en el crioprecipitado. Los complejos tienden a depositarse en vasos de pequeño y mediano calibre, pueden afectar al riñón produciendo glomerulonefritis membranoproliferativa. Se detecta hipocomplementemia, crioglobulinas circulantes sobre todo de tipo II con IgG policlonal e IgM kappa monoclonal.

Hay una relación estrecha entre VHC y enfermedad glomerular incluyendo la CME, glomerulonefritis membranoproliferativa, nefropatía membranosa y panarteritis nodosa (PAN) que, bien descrita en la infección por el virus de la hepatitis B (VHB), también ocurre en asociación con VHC. Los pacientes con CME severa y PAN, además del tratamiento antiviral, deben recibir tratamiento inmunosupresor<sup>3</sup>.

El metabolismo de la glucosa se ve alterado desde estadios precoces de la infección por VHC, la respuesta al tratamiento antiviral no se ve afectada por esto y, por otra parte, la erradicación viral disminuye el riesgo de desarrollar una diabetes tipo 2<sup>4</sup>.

## DIAGNOSTICO

Al ser una enfermedad asintomática hasta estadios avanzados, el diagnóstico se realiza de forma tardía en la mayoría de los casos. Si se pretende avanzar, en lo posible, hacia la erradicación de la infección no sólo habrá que hacer hincapié en tratar adecuadamente a los pacientes, sino también en el diagnóstico precoz y prevención de nuevos casos.

### 1. Laboratorio

Como ya se ha referido la infección aguda es, por regla general, asintomática y suele pasar desapercibida, lo que dificulta su diagnóstico precoz así como el conocimiento de la incidencia real. Las personas que desarrollan una infección crónica pueden permanecer sin diagnóstico hasta que el daño hepático avanzado produzca manifestaciones o bien puede detectarse alteración en los niveles de transaminasas como un hallazgo incidental.

Por lo general la elevación es moderada y puede haber una variación en sus niveles a lo largo de la evolución, con escasa correlación entre estos y el daño hepático. Por otra parte pacientes con transaminasas normales suelen tener evidencia de inflamación crónica, aunque por lo general leve. Ocasionalmente hay elevaciones de forma aguda, sin una causa aparente. Estas exacerbaciones en la infección crónica pueden darse, no estando bien caracterizadas. Ocurren, en aislados casos, tras tratamientos con fármacos inmunodepresores y pueden asociarse con una mayor progresión de la hepatopatía.

Se solicitarán analíticas en relación con la función de síntesis hepática: bilirrubina, tiempo de protrombina y albúmina.

Hallazgos como elevación de la bilirrubina, hipoalbuminemia o trombocitopenia son sugerentes de cirrosis instaurada. La alfa-fetoproteína es bastante inespecífica ya que hasta un 43% de los pacientes cirróticos sin hepatocarcinoma tienen un nivel entre 10-100 ng/ml. No obstante si está elevada es preciso, con mayor motivo, realizar una técnica de imagen, en primer lugar la ecografía, para descartar hepatocarcinoma.

Se deben solicitar serologías frente a otros virus hepatotropos, así como frente al VIH. Si no están inmunizados para VHB y VHA se debe aconsejar la vacunación.

Los test diagnósticos para VHC se dividen en 2 categorías: análisis serológicos que detectan anticuerpos frente a VHC y moleculares que detectan el RNA VHC.

La detección de Ac frente al VHC supone el primer paso en el diagnóstico de la infección. Puede indicar tanto la existencia de una infección activa como pasada, también puede tratarse de un falso positivo. Hay que realizar una determinación del RNA viral mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para detectar si hay viremia y por lo tanto infección activa. También debería determinarse en las personas inmunocomprometidas con serología negativa y en los que han tenido exposición al VHC en los últimos 6 meses, porque podrían encontrarse todavía dentro del “periodo ventana”<sup>5,6</sup>.

### DetECCIÓN DE AC

Se utilizan con más frecuencia los enzimoinmunoensayos, ELISA, los de tercera generación detectan Ac frente a antígenos recombinantes del core, NS3, NS4 y NS5 y tienen elevada especificidad y sensibilidad<sup>7</sup>. Se dispone de inmunoblots con antígenos recombinantes (RIBA y LIA) que se utilizan para confirmación y permiten descartar los falsos positivos en los test de screening.

Para el cribado se puede utilizar también, además de test ELISA, un test de diagnóstico rápido, que no precisa la implicación de un equipo de análisis y no sobrecargaría al laboratorio, pudiéndose realizar en el Centro de Salud y obtener el resultado minutos más tarde. Se puede hacer con muestra de sangre venosa, pinchando el dedo o tomando una muestra de fluido de la cavidad oral y puede disponerse del resultado en menos de 30 minutos<sup>8</sup>.

### DETECCIÓN DEL RNA DEL VHC Y CARGA VIRAL

Generalmente se emplean técnicas de PCR a tiempo real, que puede utilizarse en variadas situaciones:

- Diagnóstico de infección aguda, en “periodo ventana” (Ac anti-VHC aún no detectables, pueden tardar semanas tras la infección, mientras que el RNA es detectable en los primeros días)
- Diagnóstico de transmisión vertical

- Confirmación de hepatitis C crónica
- Para confirmar la infección en pacientes con afectación de la inmunidad humoral, que no son capaces de expresar el anti-VHC en plasma
- Monitorización de la respuesta al tratamiento antiviral

La carga viral tiene una importancia clínica relativa, existiendo en general escasa correlación con los niveles de transaminasas o la severidad del daño hepático. Pueden ser test cuantitativos o cualitativos, que ofrecen resultados positivos o negativos con un límite inferior de detección tan bajo como <10 UI/ml de RNA VHC, por ejemplo Amplicor PCR (Roche Diagnostic) o Versant TMA (Siemens Diagnostic). Los falsos negativos con estos test son inusuales. Un anti-VHC positivo en estos casos corresponde a infección pasada o bien se trata de un falso positivo<sup>1</sup>.

Tras un tratamiento antiviral efectivo la probabilidad de mantener una RVS es similar pasadas 12 o 24 semanas. Por lo tanto se determina el RNA a las 12 semanas, siendo no obstante aconsejable determinarlo también a las 24 semanas de haberlo finalizado.

### DETERMINACIÓN DEL GENOTIPO DEL VHC

Es necesario, sobre todo, para decidir el tipo de tratamiento con los distintos fármacos antivirales disponibles, ya que algunos AAD son eficaces sólo en determinados genotipos, no debiendo utilizarlos por tanto en otros. Los métodos utilizados detectan correctamente los 6 genotipos principales. Los análisis directos de la secuencia y por hibridación reversa permiten el genotipado, mejorados por análisis de los genes que codifican las proteínas no estructurales NS5B y core.

### POLIMORFISMOS DEL GEN DE LA INTERLEUQUINA IL28B

Sirve su determinación para predecir la eficacia de la respuesta al tratamiento con interferón pegilado y ribavirina, de tal forma que pacientes con genotipo considerado favorable (CC) responderían mejor a dicho tratamiento, contando con una mayor probabilidad de lograr una RVS. Tienen asimismo más posibilidades de lograr un aclaramiento viral de manera espontánea<sup>7</sup>. Sin embargo su utilidad y su valor predictivo es menor con los nuevos AAD.



**Test de resistencias**

Durante el tratamiento antiviral pueden emerger variantes resistentes, resultando en fallo del tratamiento. El estudio de resistencias ayuda a seleccionar un régimen de tratamiento óptimo, particularmente en los pacientes que tienen recidiva de la infección tras un tratamiento previo con AAD. Existen tests disponibles para el estudio de estas resistencias. Establecer a qué subgrupos de pacientes se deben determinar, así como unas recomendaciones precisas de tratamiento, basadas en los perfiles de resistencias, son los principales retos<sup>1</sup>. La pre-existencia de la variante A30K o Y93H podría incrementar el riesgo de recidiva tras tratamiento. En el último caso en genotipo 3 algunos estudios han demostrado fallos de tratamiento en el 50% de los pacientes con esta variante, en contraposición al 16% sin la variante pre-existente<sup>9</sup> y parecen constituir un grupo en los que el tratamiento con inhibidores NS5A podría resultar en la obtención de respuestas subóptimas.



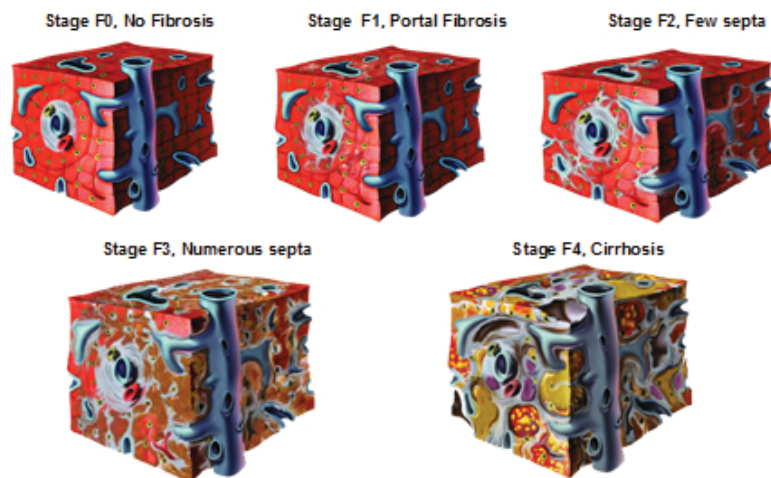
Fig. 1. Diagnóstico microbiológico de la hepatitis C.

**DIAGNÓSTICO DEL DAÑO HEPÁTICO: PROCEDIMIENTOS PARA LA ESTIMACIÓN DE LA FIBROSIS**

En la evaluación de los pacientes con hepatitis C es esencial la determinación del grado de fibrosis, proceso variable de paciente a paciente. Su estimación requiere valoraciones repetidas en el tiempo. Resulta clave para establecer la estrategia terapéutica y el seguimiento posterior de los pacientes.

La **Biopsia Hepática** proporciona información sobre la distribución del colágeno utilizando para la clasificación de la fibrosis la Escala METAVIR, que comprende 5 estadios, desde F0 (ausencia de fibrosis) a F4 (cirrosis). Considerada como el patrón de referencia, permite determinar el estadio de fibrosis, la actividad necroinflamatoria y la presencia de esteatosis.

**Progresión de la fibrosis**



Adapted from: Bedossa P and Poynard T, *Hepatology* 1996;24:289-293.

Fig. 2. Evolución de la fibrosis. Clasificación METAVIR.

La biopsia es una exploración invasiva, no estando exenta de eventuales complicaciones, por lo que en la actualidad, en la evaluación de la hepatitis crónica por VHC, se tiende a sustituir por otras pruebas no invasivas, destacando entre todas ellas la Elastografía de transición hepática, el **Fibroscan**, que proporciona información sobre el grado de rigidez hepática permitiendo diferenciar a los pacientes con probabilidad alta de fibrosis avanzada o cirrosis. Es una técnica sencilla, rápida e indolora, con mínima variabilidad intra e interobservador.



Fig. 3. Elastografía: Fibroscan.

El **Fibroscan** es una técnica que mide la elasticidad hepática en unidades kilopascal (kPa) utilizando una onda de ultrasonido y un pulso mecánico de vibración de baja frecuencia que es lo primero que se envía e inicia la onda de ultrasonido que se transmite indicando la rigidez del tejido hepático, según el grado de fibrosis del mismo. Por otra parte, el volumen de tejido hepático estudiado con esta técnica es aproximadamente 100 veces mayor que con la biopsia, por lo que sus valores son más representativos. Se correlaciona razonablemente bien con la gravedad

de la hipertensión portal y predice el riesgo de descompensación, de manera que cuanto más elevado es el valor, mayor es el riesgo de descompensación hepática, de hepatocarcinoma y de mortalidad.

Por todo lo dicho, se debe utilizar este método no invasivo para valorar inicialmente la lesión hepática, el grado de fibrosis, reservando la indicación de biopsia hepática para evaluar, si se da el caso, otras posibles alteraciones añadidas, (autoinmunes, postransplante hepático, hepatopatía alcohólica,...).

La Esófago-gastroscopia es esencial para la valoración de la presencia de varices esofágicas y gástricas, por lo que todo cirrótico la debería tener realizada, si bien según el consenso de Baveno VI podría evitarse en aquellos cirróticos compensados que tienen un valor en el Fibroscan <20 Kpa y unas plaquetas >150.000/mm<sup>3</sup>. También es posible utilizar marcadores séricos que permiten estimar la fibrosis a través de ecuaciones que incluyen variables relacionadas o no con el proceso de fibrogénesis. El APRI y el Fibrotest son los marcadores más evaluados.

Antes de iniciar el tratamiento antiviral es obligatorio disponer del genotipo y subtipo, carga viral y evaluación de la fibrosis. En pacientes con fibrosis avanzada se debe realizar una Ecografía abdominal para descartar hepatocarcinoma.

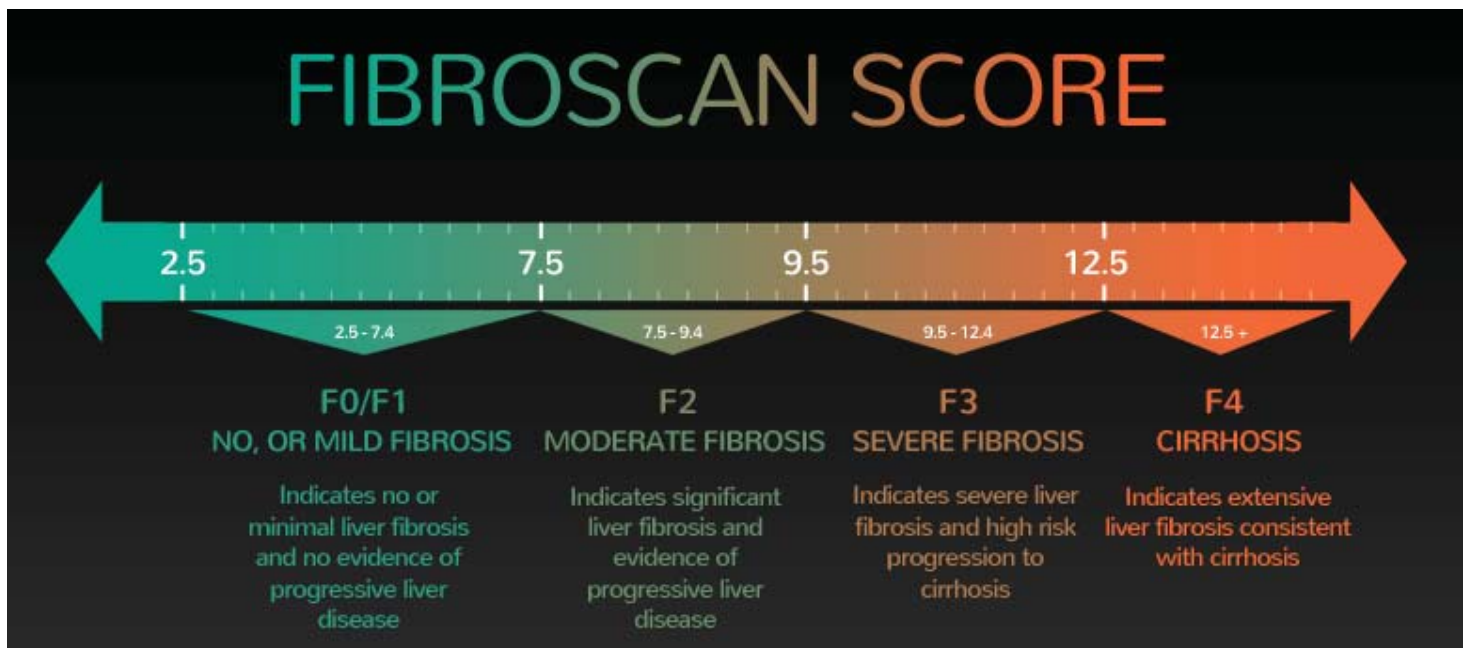


Fig. 4. Correlación Fibroscan-Clasificación METAVIR.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Lange Ch, Sarrazin Ch. Hepatitis C: diagnostic test; Mauss, Berg, Rockstroh et al. Hepatology. A clinical textbook 7th ed. 2016. Medizin Fokus Verlag 223-243
2. Chopra S. Clinical manifestations and natural history of chronic hepatitis C virus infection. Di Bisceglie AM ed. www.uptodate.com 2015 UpToDate
3. Kamar N, Rostaing L. Overview of renal disease associated with hepatitis C virus infection. Glassock RJ, Hirsch MS ed. www.uptodate.com 2016
4. Negro F. Hepatitis C virus epidemiology, pathogenesis, diagnosis and natural history. Zeuzem S, Afdhal NH. www.inpractice.com 2015
5. AASLD, IDSA. Recommendations for testing, managing and treating hepatitis C. 2014. downloaded from [http:// www.hcvguidelines.org](http://www.hcvguidelines.org)
6. Plan Estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 20 Febrero 2015
7. Aguilera Guirao A, Alonso Fernández R, Córdoba Cortijo J, Fuertes Ortiz de Urbina A. Diagnóstico microbiológico de las hepatitis víricas. Procedimientos en Microbiología Clínica. Cercenado Mansilla E, Cantón Moreno R, ed. Sociedad Esp. de Enf. Infecciosas y Microbiología Clínica 2014
8. Terrault NA, Chopra S. Diagnosis and evaluation of chronic hepatitis C virus infection. Di Bisceglie AM ed. www.uptodate.com 2016
9. Dore GJ, Lawitz E, Hezode C. et al. Daclatasvir plus peginterferon and ribavirin is non inferior to peginterferon and ribavirin alone, and reduces the duration of treatment for HCV genotype 2 or 3 infection. Gastroenterology 2015, 148: 355-366
10. De Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. J Hepatol. 2015; 63(3): 743-752