



22769

X-53-367444-0

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina

**ESTUDIO DE LAS LESIONES
MORFOLÓGICAS DE LOS
PACIENTES TRASPLANTADOS DE
HÍGADO CON INFECCIÓN DE NOVO
O POR REINFECCIÓN DE VIRUS DE
LA HEPATITIS C**

22.769

ANIBAL VELASCO PUIME

**SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN**





ADMISION A TRAMITE TESIS DOCTORAL

CURSO ACADEMICO 97 / 98

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
DE MADRID

DATOS DEL CENTRO

Facultad

MEDICINA

Código (1)

Título de Doctor

MEDICINA

Departamento de Presentación de Tesis Doctoral

MEDICINA

Director del Departamento

D. Eduardo Díaz-Rubio

Departamento de Elaboración de Tesis Doctoral

Anatomía Patológica

Facultad / Centro

MEDICINA

Título del Programa de Doctorado cursado

MEDICINA INTERNA

Director de la Tesis Doctoral

D. ENILIO ALVAREZ FERNANDEZ

Código

Departamento o Centro del Director de la Tesis

ANATOMIA PATOLOGICA

Facultad y Universidad o Centro

MEDICINA - UCM

Tutor (2)

D. MARAÑES PALLARDO

Nº Tesis Doctoral

DATOS DEL DOCTORANDO

Apellidos

VELASCO PUIME

Nombre

ANIBAL

Dirección (calle o plaza, número, piso)

PLAZA SAN MIGUEL - 7º - 7 - CI

C.P. y Localidad

28005 - MADRID

Teléfono

(91) 304-2694 (91) 542-1533

N.I.F.

45.074.150-5

DATOS DE LA TESIS / DOCTORADO

Título "Estudio de las lesiones morfológicas de los pacientes trasplantados de hígado con infección de "novo" o reinfección por virus de la hepatitis C."

Area de Conocimiento

610

Código Unesco

3205

Nº créditos (3)

32

Inició Cursos Doctorado

1.995

Fecha Inscripción Tesis Doctoral

1.998

Fecha Reconoc. Suf. Investigadora

1.997

Fecha Autorización Prórroga (4)

Plazo Prórroga (5)

REGISTRO SALIDA SECRETARIA

REGISTRO ENTRADA COMISION DOCTORADO

Vº Bº

JEFE DE SECRETARIA

SALIDA NOMBRAMIENTOS

INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

Una vez revisado en su versión final el trabajo titulado "Estudio de las lesiones morfológicas de los pacientes trasplantados de hígado con infección de novo o reinfección por virus de la hepatitis C" realizado bajo mi dirección por D. Anibal Velasco Puime, considero que reúne el apoyo bibliográfico y las condiciones metodológicas suficientes para justificar su realización, siendo razonable la relación entre la metodología, los hallazgos y las conclusiones del trabajo.
Por ello considero que puede ser presentada para su defensa como Tesis Doctoral.

Vº Bº
EL TUTOR (2)

El Director de la Tesis

Fdo.: _____
(Fecha y firma)

DNI

Fdo.: _____
(Fecha y firma)

DNI 352.748

[Handwritten signature] 17-ucyo-1998

INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

D. EDUARDO DÍAZ-RUBIO, CATEDRÁTICO Y DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UCM

INFORMA: Que una vez examinado el Trabajo presentado por D. ANIBAL VELASCO PUIME, titulado: "ESTUDIO DE LAS LESIONES MORFOLÓGICAS DE LOS PACIENTES TRASPLANTADOS DE HÍGADO CON INFECCIÓN DE NOVO O POR REINFECCIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C", dirigido por el Dr. Emilio Álvarez Fernández y D. P. Maraños Pallardo, este Departamento da su conformidad para que dicho trabajo sea leído y defendido en público con vistas a su aprobación como Tesis Doctoral.

Fecha reunión
Consejo Departamento

-3 JUN. 1998



El Director del Departamento

DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA

[Handwritten signature]

Fdo.: Eduardo Díaz-Rubio

Fdo.: _____
(Fecha y firma)

SUGERENCIA DEL TRIBUNAL (7)

| | | | |
|--------------|-----------------------------------|-----------|--------------------|
| (6) Nombre | D. J. Antonio Solís Herruzo | D.N.I. | 334527 |
| Departamento | MEDICINA | Facultad | MEDICINA |
| Universidad | UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID | Categoría | CATEDRÁTICO |
| | | | |
| Nombre | D. Rafael Enriquez de Salamanca | D.N.I. | 1464335 |
| Departamento | MEDICINA | Facultad | MEDICINA |
| Universidad | UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID | Categoría | CATEDRÁTICO |
| | | | |
| Nombre | D. Rafael Bañares Cañizares | D.N.I. | 690920-T |
| Departamento | MEDICINA | Facultad | MEDICINA |
| Universidad | UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID | Categoría | DOCTOR |
| | | | |
| Nombre | D. Agustín Albiños | D.N.I. | 50039657-Y |
| Departamento | MEDICINA | Facultad | MEDICINA |
| Universidad | UNIVERSIDAD DE ALCALÁ DE HENARES | Categoría | INICIALAR |
| | | | |
| Nombre | D. Pedro Escartín | D.N.I. | 178062-J |
| Departamento | MEDICINA | Facultad | MEDICINA |
| Universidad | UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID | Categoría | INICIALAR |
| | | | |
| Nombre | D. Julián Sanz Esponera | D.N.I. | 83858-T |
| Departamento | ANATOMÍA PATOLÓGICA | Facultad | MEDICINA |
| Universidad | UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID | Categoría | CATEDRÁTICO |
| | | | |
| Nombre | D. Antonio Llombart Bosch | D.N.I. | 19232062-Z |
| Departamento | ANATOMÍA PATOLÓGICA | Facultad | MEDICINA |
| Universidad | UNIVERSIDAD DE VALENCIA | Categoría | CATEDRÁTICO |

EL DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO

EL DIRECTOR DE LA TESIS

DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA

D. EMILIO ÁLVAREZ FERNANDEZ



Fdo.: Eduardo Díaz Rubio
Fdo.: _____

Fdo.: _____

Vº Bº
COMISION DOCTORADO

Fdo.: _____
(Fecha y firma Ponente)

ILMO. SR. PRESIDENTE DE LA COMISION DE DOCTORADO

Observaciones(8):

D. Gregorio Castellanos Tortajada
MEDICINA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

19451048
MEDICINA
Profesor Asociado

D. Juliana Fariña Gonzalez
ANATOMÍA PATOLÓGICA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

8728651-J
MEDICINA
CATEDRÁTICO

D. Francisco Colina Delgado
ANATOMÍA PATOLÓGICA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

15159373-G
MEDICINA
PROFESOR
ASOCIADO



INSTRUCCIONES GENERALES:

Rellénesse con letra de imprenta o mayúsculas.

* Se adjuntará siempre a este impreso, la fotocopia del expediente.

INSTRUCCIONES PARTICULARES:

- (1) Los espacios sombreados serán rellenados por la Sección de Tercer ciclo (Rectorado).
- (2) En caso de no pertenecer el director de la Tesis Doctoral al Departamento donde se presenta la misma.
- (3) Número de créditos obtenidos en los Cursos de Doctorado y trabajos de investigación, en su caso.
- (4) Fecha concesión de la última prórroga por parte de la Comisión de Doctorado.
- (5) Fecha en la que finaliza el plazo de la última prórroga concedida.
- (6) Hacer constar claramente:
 - Nombre y apellidos.
 - Si están adscritos a Centros distintos de Facultades, se especificará la dirección exacta.
 - En caso de estar vinculado o adscrito a un Hospital, se reseñará el mismo, además del Departamento al que pertenezca.
- (7) El Tribunal estará constituido preceptivamente por cinco miembros, respetando la siguiente composición:
 - Deberán formar parte del mismo, al menos tres profesores de Universidad, de los cuales un mínimo de dos y un máximo de tres pertenecerán a la U.C.M.
 - En ningún caso habrá más de dos de un mismo Departamento.
 - Los suplentes pertenecerán, uno a la U.C.M. y otro a un centro distinto de la misma.
- (8) En este apartado, si fuese necesario, se podrá añadir otros miembros del Tribunal.

INDICE

| | |
|---|----|
| 4-2. Clínica y bioquímica de la recidiva..... | 29 |
| 4-2-1. Hepatitis aguda vírica..... | 29 |
| 4-2-1-1. Particularidades clínicas de la infección aguda por el VHC..... | 31 |
| 4-2-2. Hepatitis crónica..... | 31 |
| 4-2-2-1. Particularidades clínicas de la infección crónica por el VHC..... | 32 |
| 4-2-3. Evolución y pronóstico..... | 34 |
| 4-2-4. Cirrosis..... | 36 |
| 4-3. Diagnóstico de la infección por VHC..... | 39 |
| 4-3-1. Pruebas diagnósticas serológicas..... | 41 |
| 4-3-1-1. Enzimoinmunoanálisis (ELISA)..... | 41 |
| 4-3-1-2. IgM anticore en la hepatitis C aguda..... | 43 |
| 4-3-1-3. Cribaje de los donantes de sangre..... | 44 |
| 4-3-2. Pruebas diagnósticas serológicas de confirmación..... | 46 |
| 4-3-2-1. Anti-HCV suplementario..... | 46 |
| 4-3-2-2. Matrix HCV..... | 46 |
| 4-3-2-3. Prueba de inmunoblotting recombinante (RIBA)..... | 46 |
| 4-3-2-4. Métodos de amplificación génica (PCR)..... | 47 |
| 4-3-3. Diagnóstico de la infección aguda..... | 49 |
| 4-3-4. Diagnóstico de la infección crónica..... | 50 |
| 4-3-5. Diagnóstico anatomopatológico..... | 51 |
| 4-3-5-1. Terminología..... | 51 |

| | |
|--|----|
| 4-3-5-2. Lesiones histológicas de la hepatitis | |
| aguda VHC----- | 52 |
| 4-3-5-3. Pruebas diagnósticas tisulares----- | 54 |
| 4-3-6. Diagnóstico diferencial entre hepatopatía C y rechazo.----- | 54 |
| 4-4. Tratamiento de la infección VHC.----- | 56 |
| 4-4-1. Profilaxis de la infección por el VHC.----- | 56 |
| 4-4-2. Interferón.----- | 56 |
| 4-4-3. Tratamiento de la hepatitis aguda y crónica.----- | 61 |
| 4-4-3-1. Hepatitis aguda por el VHC----- | 61 |
| 4-4-3-2. Hepatitis crónica por el VHC----- | 62 |
| 4-4-4. Trasplante hepático ortotópico.----- | 62 |
| 4-4-4-1. Indicaciones----- | 62 |
| 4-4-4-2. Contraindicaciones----- | 64 |
| 4-4-4-3. Consideraciones técnicas----- | 65 |
| 4-4-4-4. Curso postoperatorio y manejo----- | 65 |
| 4-4-4-5. Pronóstico----- | 66 |
| 5. Enfermedades asociadas al VHC.----- | 67 |
| 5-1. Hepatitis autoinmune.----- | 67 |
| 5-2. Hepatopatía alcohólica.----- | 71 |
| 5-3. Hepatitis VHB.----- | 71 |
| 5-4. Virus de la inmunodeficiencia humana.----- | 72 |
| 5-5. Vasculitis: Crioglobulinemia mixta esencial.----- | 72 |
| 5-6. Sialoadenitis linfocítica focal.----- | 72 |
| 5-7. Porfiria cutánea tarda y liquen plano.----- | 73 |

| | |
|---|-----------|
| 5-8. Carcinoma hepatocelular..... | 73 |
| III. OBJETIVO..... | 74 |
| 1. Hipótesis..... | 75 |
| 2. Objetivo..... | 76 |
| IV. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS..... | 77 |
| 1. Pacientes..... | 78 |
| 1-1. Pacientes..... | 78 |
| 1-2. Complicaciones postrasplante..... | 79 |
| 1-2-1. Disfunción primaria del injerto..... | 79 |
| 1-2-2. Complicaciones quirúrgicas..... | 80 |
| 1-2-3. Rechazo..... | 81 |
| 1-2-4. Infección por CMV..... | 83 |
| 2. Infección por VHC en el postrasplante..... | 83 |
| 2-1. Clínica de la infección VHC tras el THO..... | 85 |
| 2-2. Anatomía patológica de la infección VHC tras el THO..... | 85 |
| 2-2-1. Biopsia hepática..... | 85 |
| 2-2-2. Estudio histológico..... | 86 |
| 2-3. Pruebas analíticas..... | 87 |
| 2-3-1. Bioquímica hepática..... | 87 |
| 2-3-2. Marcadores virales..... | 87 |
| 2-3-3. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)..... | 87 |
| 2-3-4. Genotipo del VHC..... | 87 |
| 3. Metodología estadística..... | 88 |
| 3-1. Diseño del estudio..... | 88 |

| | |
|--|-----------|
| 3-2. Estadística descriptiva..... | 88 |
| 3-3. Estadística analítica..... | 89 |
| V. RESULTADOS..... | 90 |
| 1. Datos generales..... | 91 |
| 1-1. Clasificación de la infección por el VHC: de “novo” y reinfección..... | 91 |
| 1-2. Cuadro general de evolución..... | 92 |
| 1-2-1. El VHC en el THO..... | 92 |
| 1-2-2. Evolución por años..... | 92 |
| 1-2-2-1. Evolución menor de un año..... | 93 |
| 1-2-2-2. Evolución de uno a tres años..... | 95 |
| 1-2-2-3. Evolución de tres a seis años..... | 97 |
| 1-2-2-4. Evolución mayor de seis años..... | 99 |
| 1-3. Cuadro de indicaciones de THO..... | 101 |
| 1-4. Análisis global..... | 103 |
| 2. Formas evolutivas..... | 103 |
| 2-1. Infección silente..... | 104 |
| 2-1-1. Introducción..... | 104 |
| 2-1-2. Características clínico-patológicas y analíticas..... | 104 |
| 2-1-3. Evolución..... | 105 |
| 2-2. Infección hepatitis aguda..... | 106 |
| 2-2-1. Concepto..... | 106 |
| 2-2-2. Clínica, analítica y anatomía patológica..... | 106 |
| 2-2-3. Evolución..... | 108 |

| | |
|---|------------|
| 2-3. Infección colostática..... | 109 |
| 2-3-1. Características clínicas y analíticas..... | 109 |
| 2-3-2. Histología..... | 110 |
| 2-3-3. Evolución..... | 111 |
| 2-4. Comparación entre los distintos tipos de reinfección..... | 111 |
| 2-5. Factores asociados a la diferente evolución de la reinfección..... | 113 |
| 2-5-1. Rechazo: número de episodios, gravedad y tratamiento..... | 115 |
| 2-5-2. Factores que inciden en la evolución hacia gravedad de la infección por el VHC..... | 120 |
| 3. Ductopenia..... | 120 |
| 4. Morfología y evolución de los casos tratados con interferón..... | 123 |
| 5. Lesión centrolobular..... | 125 |
| 5-1. Tipos morfológicos..... | 125 |
| 5-2. Evolución..... | 125 |
| 6. Iconografía..... | 129 |
| VI. DISCUSION..... | 142 |
| 1. Discusión de los pacientes, material y métodos..... | 143 |
| 1-1. Revisión de las historias clínicas..... | 143 |
| 1-2. Terminología anatomopatológica..... | 143 |
| 1-3. Definición de la infección por el VHC..... | 145 |
| 2. Situación del VHC en el THO..... | 148 |
| 2-1-1. El VHC es la causa más frecuente de THO..... | 148 |
| 2-1-2. Recidiva universal del VHC postrasplante..... | 149 |

| | |
|--|------------|
| 2-2. Situación relativa del VHC respecto a otras etiologías en el THO. | 151 |
| 3. Formas anatomoclínicas de la infección en el postrasplante. | 153 |
| 3-1. Infección silente. | 154 |
| 3-2. Infección "hepatitis aguda". | 155 |
| 3-3. Infección colostática. | 156 |
| 3-4. Diagnóstico diferencial. | 158 |
| 3-5. Evolución de la infección del VHC en el postrasplante. | 160 |
| 4. Factores pronósticos de la recidiva del VHC. | 164 |
| 4-1-1. Factores asociados al receptor. | 164 |
| 4-1-2. Factores relacionados con el donante. | 166 |
| 4-2. Factores relacionados con el VHC. | 167 |
| 4-2-1. Viremia. | 167 |
| 4-2-2. Genotipo. | 169 |
| 4-3. Complicaciones quirúrgicas. | 169 |
| 4-4. Tratamiento de la infección VHC posTHO. | 170 |
| 4-4-1. Fármacos inmunosupresores. | 170 |
| 4-4-2. Interferón. | 172 |
| 4-4-3. Otros tratamientos. | 175 |
| VII. CONCLUSIONES. | 177 |
| VIII. BIBLIOGRAFIA. | 180 |
| IX. ABREVIATURAS. | 226 |

I. AGRADECIMIENTOS.

Al *Dr. D. Emilio Alvarez Fernández*, Director de esta tesis, que con sus amplios conocimientos en el ámbito de la Medicina, su reconocida experiencia docente y su gran amistad, me ha guiado y estimulado para la realización de este trabajo, despertándome la inquietud hacia el amplísimo campo de la investigación.

Al *Dr. D. Gerardo Clemente Ricote*, por su orientación y ayuda en la obtención de la enorme información conseguida para la realización de este trabajo. Su colaboración ha sido de gran valor para la completa valoración de todos los hallazgos realizados.

A la *Dra. María Magdalena Salcedo Plaza*, que con su investigación acerca de los pacientes de la unidad de trasplante hepático, ha estimulado y orientado a la realización de esta tesis. A los demás miembros del servicio de medicina digestiva del hospital general universitario Gregorio Marañón. Las numerosas horas transcurridas en el servicio han supuesto una gran satisfacción por la buena dinámica y funcionamiento del departamento.

Al *Dr. Gregorio Garrido Cantarero* de la unidad de investigación de epidemiología y a todos los que componen el servicio de medicina preventiva y gestión de calidad del hospital, que con su profesionalidad y paciencia han sabido conseguir que este trabajo culminase con todo lo que podía dar de sí.

A *D. Ramiro López González*, jefe del departamento de documentación clínica y archivo del hospital general universitario Gregorio Marañón y a *D^a María*

Ángeles Franco bibliotecaria del hospital. Gracias a ellos ha sido posible la obtención de tanta y tan valiosa información.

A *D. Luis Rodríguez*, fotógrafo del departamento de anatomía patológica del hospital. Por su interés y diligencia en todo aquello que se le solicitaba, la iconografía ha resultado en gran medida fruto de sus cuidados.

A *todos los pacientes*, que conjuntamente están haciendo posible con su colaboración que la Medicina sea capaz de colmar de alivio y esperanza a sus sufrimientos y a los del resto de la Humanidad. Dedico un recuerdo especial a los fallecidos en el transcurso de esta tesis.

A *Eva*, mi compañera inseparable, por su gran comprensión durante todo este tiempo, su entrega y cariño incondicionales, y por darle valor a todas las cosas.

A mi querido amigo *Alejandro*, que con su apoyo técnico y moral, me ha ayudado a caminar por campos totalmente desconocidos para mí.

II. INTRODUCCION.

1. ANTECEDENTES HISTORICOS.

El virus de la hepatitis C (VHC) es el responsable de la mayoría de los casos de la que hace unos años conocíamos como hepatitis no A, no B. Es también el responsable de la mayor parte de las que considerábamos cirrosis criptogénicas.

La hepatitis No-A No-B era también denominada hepatitis postransfusional. Sin embargo, sólo en un 4% de las infecciones por VHC es posible reconocer un antecedente de contacto con sangre infectada.⁷⁵

En 1989 se publicó el clonaje del agente responsable de la mayoría de los casos de hepatitis No-A No-B adquiridos por vía parenteral. Fue denominado virus de la hepatitis C (HCV),^{54,56} y consistía en un virus de tipo RNA de aproximadamente 9,4 Kb. La mayoría del genoma viral ha sido secuenciado, y el virus se ha relacionado con la familia de los flavivirus y pestivirus.

Este virus es el origen de la mayoría de las hepatopatías crónicas y cirrosis en todo el mundo. Hay aproximadamente 100 millones de portadores de VHC en todo el mundo.⁸¹

La clonación del genoma del virus C en 1989 ha permitido el desarrollo de técnicas para identificar anticuerpos (Anti-HCV) y secuencias del RNA-VHC.

2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR VHC.

En algunos países como Estados Unidos se han detectado Ac anti-VHC en el 1.4% de la población general. La prevalencia evaluada mediante los test diagnósticos de anti-VHC (ELISA-II), de Hepatitis C en donantes de sangre, es de 0.8% a 1.4%.

El virus C tiene una distribución universal. Se calcula que hay 100 millones de portadores crónicos. La vía fundamental de transmisión es la parenteral, causando el 80-90% de las hepatitis postransfusionales.

La prevalencia de anticuerpos contra el virus C en donantes españoles oscila entre el 0,54% y el 1,20%, según las comunidades autónomas.⁸⁵

En países poco desarrollados la prevalencia es más alta, estimándose en algunos países africanos en el 4-6%. Hay una mayor prevalencia²⁵⁸ en el sur de Italia y Europa del Este que en el Norte de Europa. La prevalencia en donantes remunerados es mayor (10-15%).⁶²

2-1. INTRODUCCION.

Se transmite principalmente a través de sangre contaminada y mucho menos efectivamente a través de otras secreciones corporales. Se ha detectado RNA-VHC en saliva, orina, semen y líquido ascítico.

Entre los factores de riesgo para VHC se incluyen: uso de drogas por vía intravenosa, transfusiones, hemodiálisis, tatuajes, prácticas sexuales de riesgo, trabajadores sanitarios y receptores de trasplantes.¹² Sin embargo, el 40-50% de los casos no pueden encuadrarse en alguno de estos grupos de riesgo conocidos y en éstos el mecanismo de transmisión es desconocido. Es improbable que se transmita por picadura de insectos.

La transfusión de sangre contaminada o derivados explica el 5-10% de los casos de infección crónica por VHC. Esta vía de transmisión ha disminuido de forma muy importante desde que los bancos de sangre hacen screening

sistemático de Ac anti-VHC.

De los conocidos, el uso de drogas por vía intravenosa es el principal mecanismo de transmisión. Supone el 40-50% de los casos.

Un porcentaje importante de pacientes en hemodiálisis están infectados.⁷⁵ Entre los trabajadores sanitarios expuestos a sangre contaminada la prevalencia de Ac anti-VHC es similar a la de la población general. La incidencia de seroconversión tras un accidente laboral con material utilizado en un paciente con infección crónica por VHC se estima entre 0-10%.

La transmisión vertical es rara, pero es más frecuente si la madre tiene títulos altos de RNA-VHC y/o si está coinfectada por el VIH.¹⁶⁵

La transmisión sexual es también rara, pero en algunas situaciones es más probable, como son: la infección por VIH, múltiples parejas y posiblemente en matrimonios de larga duración con uno de los miembros infectados. Es más frecuente la transmisión de hombre a mujer que viceversa.

La transmisión intrafamiliar (no sexual) se ha estimado en el 0-11 % entre contactos de pacientes con infección crónica por VHC.

2-2. PROFILAXIS.

El "screening" en los donantes ha eliminado casi por completo la transmisión de la enfermedad por transfusiones. Las medidas encaminadas a disminuir la transmisión del VIH (intercambio de jeringas, sexo seguro, etc...) probablemente también disminuirán la transmisión del VHC.

No está claro si se debe recomendar protección sexual a parejas con relaciones

monógamas con un miembro infectado. No hay tampoco datos para guiar un consejo prenatal.²⁶¹

A los pacientes con infección crónica se les debe recomendar que no consuman alcohol. No se recomienda hacer profilaxis postexposición con Ig tras una exposición accidental.

La disponibilidad de ensayos para la detección de anticuerpos antiHCV ha confirmado las predicciones epidemiológicas de la hepatitis No-A No-B.

En la actualidad parece claro que el HCV es responsable de la mayoría de los casos de hepatitis No-A No-B post-transfusionales y esporádicos, así como de la mayoría de los casos de enfermedad hepática crónica sin filiar. Sin embargo, la infección por HCV parece actuar como un cofactor negativo en otras enfermedades hepáticas crónicas, como las causadas por alcohol, otros virus de la hepatitis y la hepatitis autoinmune.

Por otro lado, la alta prevalencia de anticuerpos anti-HCV detectados en los casos de hepatitis crónica sugiere que el virus C pueda actuar como un cofactor en el desarrollo de la cronicidad, debido a la persistencia viral en el hígado y a la transformación neoplásica.

Algunos estudios realizados en población general (Francia) muestran una prevalencia del 0,3% para la infección por virus C. Dicha prevalencia aumenta en general en asociación con ciertos factores de riesgo como bisexualidad, historia previa de transfusiones, adicción a drogas por vía parenteral, origen africano o asiático. Asimismo, la prevalencia es mucho mayor en grupos específicos, como

pacientes infectados por el VIH o en programas de hemodiálisis.¹⁰⁰

| PREVALENCIA DE ANTI-HCV EN EL MUNDO | |
|--|--------------------|
| POSTRANSFUSIONALES | ESPORADICAS |
| - 84% en Italia | - 58% en USA |
| - 78% en Japón | |
| - 71% en USA | |

Tabla 1. Prevalencia de Anti-HCV en el mundo.

La incidencia entre receptores de transplante renal también es elevada, y parece ser directamente proporcional al tiempo de hemodiálisis previo al transplante e inversamente proporcional al tiempo transcurrido después del mismo. En muchos de estos pacientes existe evidencia de infección previa por virus B, y una alta prevalencia de test hepáticos anómalos. Las lesiones de hepatitis crónica inducidas por el virus son raras, probablemente como resultado de la inmunosupresión.²⁶

2-3. VÍAS DE TRANSMISIÓN.

2-3-1. TRANSMISIÓN PARENTERAL.

2-3-1-1. PRODUCTOS SANGUÍNEOS CELULARES.³¹⁸

Se estima que en Europa la incidencia de este tipo de hepatitis es de un 10%. De ella, más del 90% son atribuibles a hepatitis No-A No-B.²⁵⁰ Con la introducción del test para anticuerpos anti-HCV en bancos de sangre, se estima

que se ha reducido en un 50-70%²⁴⁸ mediante test de ELISA-II y III; a pesar de que existen falsos negativos en estos ensayos.³¹⁷ Los pacientes infectados por transfusión de hemoderivados tienen mayor viremia que los infectados por otra vía, como los adictos a drogas por vía parenteral o el personal sanitario.¹⁶⁷

2-3-1-2. PRODUCTOS DEL PLASMA

Se han encontrado anticuerpos anti-HCV en un 50-90% de los pacientes hemofílicos.^{62,81,258} De hecho, la prevalencia en pacientes hemofílicos politransfundidos es muy alta (90%).⁷⁵

2-3-1-3. ADICTOS A DROGAS POR VÍA PARENTERAL (ADVP).

Como era de esperar, la prevalencia de anticuerpos anti-HCV es extraordinariamente alta. Estudios realizados en Europa y en EE.UU. demuestran que el 70-90% de los ADVP⁸¹ están infectados, sin que exista ningún patrón geográfico significativo. En España, se estima una seroprevalencia del 75.6%.⁸⁵

| |
|--|
| VÍA DE TRANSMISIÓN PERCUTANEA |
| - Contactos con sangre y derivados |
| - Jeringas, agujas, instrumentos contaminados |
| VÍA DE TRANSMISIÓN SEXUAL |
| -Homosexual |
| -Heterosexual |
| VÍA DE TRANSMISIÓN CONTACTOS DOMÉSTICOS |

Tabla 2. Vías de transmisión del HCV.

2-3-1-4. HEMODIÁLISIS Y TRASPLANTE RENAL.

Estudios de prevalencia realizados en centros de diálisis de todo el mundo muestran una prevalencia del 10-20% de hepatitis C.²⁴⁸ La positividad se ha correlacionado con cifras anómalas de transaminasas, duración de la diálisis y presencia de marcadores para el VHB.

Los receptores de trasplantes de órganos se consideran también población de alto riesgo para hepatitis No-A No-B. Algunos de los estudios que existen a este respecto, muestran una prevalencia de anticuerpos anti-HCV del 24%.²⁵⁰

2-3-1-5. EXPOSICIÓN NOSOCOMIAL Y OCUPACIONAL.

Se sospecha que la transmisión percutánea inaparente puede ser la responsable de muchos de los episodios en los que no se ha podido identificar una vía de transmisión.⁸¹ Se han realizado pocos trabajos a este respecto, sin embargo, ya existen algunas evidencias de esta vía de transmisión (1,3%).^{126,246}

2-3-2. TRANSMISIÓN NO PARENTERAL.

2-3-2-1. TRANSMISIÓN PERINATAL.

Aunque en la actualidad no se dispone de datos suficientes para verificar la tasa de transmisión perinatal, se cree que este mecanismo es limitado.

Mientras algunos autores encuentran casos aislados, en otros estudios casi el 50% de los recién nacidos de madres seropositivas presentan infección;¹¹⁵ si bien es verdad que se trataba de madres positivas para el virus de la inmunodeficiencia humana.

Presumiblemente, sólo en el caso de la hepatitis aguda o en el caso de

pacientes còinfectadas por el VIH esta ruta de transmisión jugará un papel importante.²⁶⁶ Esto también justificaría el hecho de que la transmisión vertical sea mucho más eficaz en unas familias que en otras.^{165,224}

Estudios realizados en Japón¹⁶⁵ muestran un bajo índice de transmisión vertical, a juzgar por la presencia de anticuerpos anti-HCV o de elevaciones de la alanina transferasa, pero en un alto índice (33%) sí se cuantifica el RNA viral. No se demostró transmisión de la infección en mujeres con RNA negativo, o positivo a títulos inferiores a 10^6 v/ml.²²⁴

Existe la posibilidad de que por este mecanismo se pueda perpetuar la infección en individuos que de otro modo serían de bajo riesgo, detectándose así un mayor índice de hepatitis C en ciertas comunidades.²⁶⁶

En algunos países como España es frecuente la coinfección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que puede actuar como un cofactor para la transmisión vertical y sexual del virus C.²²

Dada la no existencia de medidas profilácticos eficaces y la baja prevalencia de hepatitis C en la población general, no se considera necesaria la investigación sistemática del anti-HCV en la embarazada. Sin embargo, sí parece recomendable realizar el seguimiento serológico de los niños nacidos de madres diagnosticadas de hepatitis C.⁸⁵

Dada la transferencia de IgG materna vía placentaria, y su persistencia en el niño durante al menos 6 meses, se recomienda realizar el diagnóstico mediante la detección de RNA viral. No se ha demostrado que la detección de anticuerpos

específicos, una vez que la IgG materna haya sido aclarada, proporcione un diagnóstico fiable de HCV en el niño.⁸⁴

2-3-2-2. TRANSMISIÓN SEXUAL Y POR CONVIVENCIA.

A pesar de que la evidencia de transmisión sexual parece ser baja, el 10-14% de las personas con historia de contactos sexuales o por convivencia con persona infectadas por el virus de la hepatitis C presentan anticuerpos anti-HCV,¹³ así como el 16% de los heterosexuales con más de dos parejas en los 6 meses previos a la determinación de anticuerpos.¹⁶⁸ Si bien la transmisión sexual es posible, su capacidad infectiva es mucho menor que para la transmisión del Virus de la hepatitis B (VHB) o del VIH.²⁶⁴

La mayoría de los estudios europeos⁸⁵ y americanos⁹ realizados en individuos homosexuales muestran que, aunque baja (5%), la prevalencia de anticuerpos anti-HCV de esta población es significativamente mayor a la observada en donantes.²³⁴ La positividad para anticuerpos antiHCV parece estar claramente asociada con la presencia de anticuerpos anti-HIV. También parece correlacionarse con el número de parejas y con la práctica de coitos anales receptivos.²⁷⁷

A pesar de los datos contradictorios, parecen existir evidencias de que la saliva puede ser un posible reservorio de la hepatitis C, lo que no implica necesariamente capacidad de transmisión por esta vía.

2-3-2-3. EL HCV EN OTRAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS Y OTROS GRUPOS DE RIESGO.

En pacientes con antígeno de superficie para la hepatitis B y enfermedad hepática crónica, se detectan anticuerpos anti-VHC en el 7 %-18% de los casos. Asimismo, pacientes con hepatitis crónica pero sin replicación del virus B tienen elevada tasa de infección por el HCV (17-40%), sugiriendo que esta infección puede ser un importante cofactor en el desarrollo de la cronicidad.²⁷

Pacientes con hepatopatía alcohólica presentan una alta prevalencia de anticuerpos anti-HCV (25-52%), asociándose a una mayor severidad clínica y a una menor supervivencia.

El 68-80% de los pacientes con enfermedad hepática crónica sin ningún factor etiológico identificado presenta también estos anticuerpos.¹⁰⁸

| GRUPOS DE RIESGO EN LA HEPATITIS C | |
|---|--|
| ALTO RIESGO | Drogadictos por vía parenteral Receptores de sangre y/o derivados Hemofílicos Multitransfundidos Pacientes en hemodialisis |
| RIESGO MODERADO | Contactos familiares de enfermos con hepatitis C Personas con múltiples parejas Personal sanitario |

Tabla 3. Grupos de riesgo en la hepatitis C

3. MICROBIOLOGIA.

3-1. VIROLOGÍA.

El VHC es un virus RNA que se clasifica dentro de la familia Flaviviridae. En base a la secuencia de nucleótidos se distinguen 9 genotipos principales y más de 80 subtipos.²³ Estos genotipos condicionan una diferente severidad, una diferente respuesta al tratamiento e influyen en la interacción entre el virus y el sistema inmune del huésped.³³ Los genotipos más frecuentes en nuestro medio son el Ia y el Ib.²⁰⁴ El genotipo Ib se asocia generalmente con una carga viral²⁰⁴ más elevada medida por los niveles de RNA-VHC, produce una enfermedad más agresiva²⁸⁹ y responde peor al tratamiento con interferón.^{244,251,333}

Es un virus RNA de una sola cadena positiva, con un contenido de 9401 a 9481 pares de nucleótidos con una única pauta continua de traducción que abarca casi todo el genoma.⁵⁵ El VHC codifica una proteína precursora de 3011 a 3030 aminoácidos.

La disposición de las proteínas estructurales (nucleocápside y proteínas de envoltura) en el extremo N-terminal de la poliproteína y la localización C-terminal de las no estructurales, así como la existencia de tres dominios (helicasa, proteasa y replicasa) en la proteína codificada por el genoma, hace ver que tiene gran homología con los flavivirus.^{135,136} El diámetro del VHC oscila entre 30 y 60 nm y tiene una envuelta de naturaleza lipídica.²⁰³

El genoma tiene regiones que codifican la síntesis de proteínas estructurales del Core y de la envuelta (Env) así como otras no estructurales (NS) del virus.

En el extremo 5' del genoma se encuentran los genes que codifican la síntesis de las denominadas proteínas estructurales, que comprenden la proteína de la nucleocápside y las proteínas de la envoltura. En el extremo 3' se encuentran los genes que codifican la síntesis de las proteínas no estructurales, involucradas en la replicación viral.



Figura 1. Genoma del VHC.

C: proteína de la nucleocápside
 E1, E2/NS1: Glicoproteína de envoltura
 NS3: Helicasa/Proteasa
 NS5: RNAPolimerasa

Las regiones C, E1 y E2/NS1 son estructurales, y las NS2, NS3, NS4, y NS5 están relacionadas con la replicación viral.

| Genoma VHC | C | E1 | E2/NS1 | NS2 | NS3 | NS4 | NS5 |
|-----------------------|-----|----|--------|-----|-----|--------|-------|
| Proteínas antigénicas | c22 | | | | c33 | c100-3 | r5NS5 |

Tabla 4. Proteínas antigénicas del VHC y su correspondiente genoma.

Ha perdido las propiedades retrovirales de integración en el DNA celular del huésped, pero es capaz de causar infecciones crónicas en un considerable número

de pacientes (30-60%).¹³³

3-2. MARCADORES SEROLOGICOS.

Una proteína de fusión (C 100-3) representa uno de los principales epitopes, y ha servido para el diseño de inicialmente radioinmunoensayos y, posteriormente enzimoimmunoensayos (ELISA) para la detección de anticuerpos específicos.

Los mecanismos de escape parecen ser significativamente diferentes a los utilizados por el virus de la hepatitis B, ya que el genoma del virus C no se expresa intensamente, sus antígenos son menos inmunogénicos y el título de anticuerpos séricos es significativamente menor. Por tanto, será necesario modificar el criterio de interpretación de los marcadores serológicos.³¹¹

3-3. GENOTIPOS.

Un análisis comparativo de las secuencias publicadas del HCV indica que existen al menos cuatro grandes grupos de virus.²⁹⁸ El método LIPA (Line Probe Assay) permite diferenciar cuatro tipos de virus C, y algún subtipo. Este método se basa en la hibridación de sondas específicas inmovilizadas en tiras de nitrocelulosa con los productos amplificados mediante PCR. Durante la amplificación se incorpora el marcaje a los fragmentos de DNA. Tras la hibridación se añade fosfatasa alcalina, y el híbrido se revela mediante un sustrato colorimétrico. Los cuatro genotipos parecen encontrarse en Europa y Japón, mientras que en EE.UU. sólo se ha detectado el grupo 1 de Simmonds.²⁸⁹ A pesar de estas diferencias genéticas, las pruebas de detección de anticuerpos son positivas para cada genotipo.⁸³

Esta heterogeneidad genética puede ser la causa fundamental de que exista una amplia gama de presentaciones clínicas, desde las formas asintomáticas hasta las formas crónicas, cirrosis y carcinoma hepatocelular. Esta heterogeneidad genética es debida a la gran tasa de mutaciones durante el proceso de replicación.²³² Esta tasa se ha valorado en $1,68 \times 10^{-3}$ bases/genoma/año.²²⁰

La existencia de distintos genotipos del VHC tiene consecuencias clínicas²⁵¹ y terapéuticas como la falta de respuesta a interferón.¹³⁴ Así como la dificultad para crear una vacuna frente al VHC.⁵⁷

La región 5' no codificante y, en menor grado, las correspondientes al Core, y a las proteínas NS3 y NS4 están bastante conservadas.¹⁹¹

Se han descrito diferentes métodos para poder clasificar los distintos genotipos del VHC.⁷⁹ Uno de ellos consiste en analizar, mediante enzimas de restricción, el polimorfismo de diferentes fragmentos del genoma viral. Otra posibilidad es analizar los distintos genotipos amplificando, con iniciadores específicos de cada genotipo del virus C, la región a secuenciar.

Se han establecido numerosas clasificaciones dependiendo de la zona del genoma escogida para establecer la distinción. A partir de un fragmento de la región NS5 del RNA del Virus C¹²³ se clasificó en cuatro genotipos: HVC-PT, HVC-K1, HVC-K2a, HVC-K2b.³⁰¹ Basándose en las regiones E1 y E2/NS1, se clasifica en tres grupos: HCV-I, HCV-II y HCV-III.¹³⁶

Las clasificaciones de Simmonds²⁸⁹ y Okamoto son equivalentes. El genotipo I de la clasificación Okamoto²²⁶ es similar al genotipo Ia de Simmonds, el genotipo

II es similar al lb, el III es similar al 2a y el IV al 2b.

| | | | | | | | | | |
|----------|----|----|-----|-----|----|----|---|---|---|
| SIMMONDS | Ia | Ib | 2a | 2b | 3a | 3b | 4 | 5 | 6 |
| OKAMOTO | I | II | III | IV | | | | | |
| TAKADA | Pt | KI | K2a | K2b | K3 | | | | |

Tabla 5. Clasificación del Genotipo del VHC.

La distribución geográfica de los genotipos no es uniforme. La infección más frecuente en el mundo es debida al genotipo lb de Simmonds, excepto en los Estados Unidos. El genotipo Ia de Simmonds correspondería al tipo occidental del VHC, y el 2a y 2b al oriental. En Europa, el genotipo con más prevalencia (52%) es el lb de Simmonds, seguido de cerca por el Ia (45%). El genotipo de VHC más frecuente en España es el lb. Hay un subtipo propio de este país:(HVC-ES).²³

Se ha observado una mayor gravedad de las lesiones hepáticas y de la clínica²⁵¹ en los genotipos 1a y 1b. La respuesta al tratamiento con interferón varía según el genotipo, siendo peor en los del grupo I.^{244,333} Como ya hemos comentado, en España, el genotipo más frecuente es el lb; y por lo tanto la evolución clínica e histológica es más grave, y la falta de respuesta al INT es frecuente.^{112,204}

4. INFECCIÓN DEL VHC POSTHO.

Se estima en un 85-96 % de los casos la recidiva postHO.^{19,71,161,217} Y de los mismos presentarán hepatitis el 60 % aproximadamente.^{92,195,196,332}

El diagnóstico, sin embargo, no podrá determinarse a través de los títulos de

anticuerpos, si no a través de la determinación del RNA-VHC.^{14, 141} La razón por la cual no se deben valorar los anticuerpos en el postrasplantado es porque éstos pueden permanecer elevados en el paciente y confundir el diagnóstico.^{19,71,161,217}

También se debe realizar el diagnóstico por PCR en los infectados “de novo”, ya que en el postrasplante, los anticuerpos podrían no formarse en cantidades adecuadas debido a la inmunodepresión farmacológica a la que se encuentra sometido el paciente.¹⁵⁹ La infección “de novo” se debe a la transmisión por un hígado con el VHC, o bien a través de los hemoderivados administrados. Se estima la prevalencia en el 9 % de los THO.³²⁹

4-1. ETIOPATOGENIA.

La patogénesis de la lesión inducida por el VHC a nivel hepático es un tema aún no bien conocido.

El virus puede ser, de forma directa, el responsable de las lesiones hepáticas. En situaciones de inmunosupresión (SIDA, posTHO) se ha observado elevación de la viremia asociada a la patología hepática.^{68,284} En la anatomía patológica se ha observado hepatitis aguda lobulillar en relación a los niveles altos de viremia.⁶⁸ Sin embargo, hay quien no ha encontrado relación entre la carga viral y el daño tisular.²⁸⁴

El genotipo 1b del VHC se encuentra en relación estrecha con la agresividad y precocidad de aparición de la enfermedad.⁹¹ Esta agresividad de la infección se ha observado, en el genotipo 1b, con independencia de los niveles de viremia.⁴⁸

El sistema inmune, tan evidente agente patogénico en personas no

trasplantadas, se cuestiona en los pacientes que han recibido trasplante. De ser éste el único mecanismo patogénico, tras elevadas dosis de esteroides, no se produciría un mayor daño hepático en la infección del VHC, como ocurre de hecho.^{270bis}

El desarrollo de una vacuna eficaz va a ser difícil y no a corto plazo, dada su variabilidad antigénica y su pobre inmunogenicidad que produce en el organismo una débil respuesta inmune humoral y aún no se sabe en qué casos establece inmunidad permanente.

4-2. CLÍNICA Y BIOQUÍMICA DE LA RECIDIVA.

4-2-1. HEPATITIS AGUDA VIRICA.

INTRODUCCIÓN.

La hepatitis aguda vírica por el VHC es una enfermedad sistémica que afecta de forma preferente al hígado y que está causada por el virus de la hepatitis C que tiene un especial tropismo hepático. La infección por este virus tiene muchos rasgos comunes con otros virus en cuanto a las manifestaciones clínicas a las que da lugar, algunos hallazgos histológicos y tratamiento que serán revisados en conjunto. Posteriormente revisaremos las particularidades de la infección causada por este virus en concreto.⁴¹

CLÍNICA HEPATITIS AGUDA VIRICA.

El cuadro clínico típico es similar para todos los virus. Después de un período de incubación variable para cada uno de ellos, comenzando con una fase prodrómica que dura una o dos semanas que consiste en un cuadro con síntomas

constitucionales, anorexia, náuseas, vómitos, astenia, artralgias, mialgias, dolor de cabeza y alteraciones en el olfato y en el gusto.⁷⁴ Puede haber también fiebre variable.

Aparece posteriormente la fase de estado que, dura entre dos y seis semanas y en la que suele aparecer ictericia evidente acompañada de hepatomegalia y en 10 a 25% de los casos esplenomegalia y adenopatías cervicales. La sintomatología de la fase prodrómica suele mejorar durante la fase de estado. Posteriormente se sigue de una fase de recuperación en la que van desapareciendo todos los síntomas y signos que, suele ser más prolongada en la hepatitis B y C y menos en la A y en la E, aunque en general de las dos a doce semanas se ha resuelto en todos los casos que evolucionan a la curación.

En cuanto al cuadro bioquímico se caracteriza por un aumento variable de las transaminasas que no se correlaciona con el grado de daño hepático, un aumento variable de la bilirrubina a expensas de las dos fracciones. Puede observarse neutropenia, linfopenia o linfocitosis incluso con linfocitos atípicos.²⁸⁸

La más frecuente, sin embargo, es la hepatitis anictérica. Otras veces la hepatitis tiene un predominio de la coléstitis; esto es más frecuente en la hepatitis A. Otras veces sigue un curso clínico más prolongado o recurre tras una mejoría inicial; también es más frecuente en la A (5-9%) y a veces en la C.

Finalmente hay formas graves que cursan con complicaciones y formas fulminantes (encefalopatía y disminución del tiempo de protrombina por debajo del 40% en un hígado previamente sano). Son más frecuentes con la hepatitis B

(sobre todo coinfección B y D) e infección por mutantes pre-core y con la hepatitis E en embarazadas. El tratamiento es sintomático.¹⁰¹

4-2-1-1. PARTICULARIDADES CLÍNICAS DE LA INFECCIÓN AGUDA POR VHC.

La hepatitis C es asintomática en el 95% de los casos. Solamente en un 5-10% aparecen signos o síntomas clínicos. Las manifestaciones clínicas de la hepatitis aguda por VHC suelen ser más leves que las producidas por otros virus hepatotropos.

La mayoría de los casos son asintomáticos; sólo un 25% de los pacientes con hepatitis postransfusional tiene ictericia. El riesgo de fallo hepático agudo o subagudo es pequeño. El aspecto más alarmante de la infección por VHC es su alta tendencia a la cronificación.²⁸³

Se han descrito muchos síndromes hepáticos y extrahepáticos con el VHC, habitualmente en la infección crónica. Entre ellos: crioglobulinemia tipo II, glomerulonefritis membranosa y membranoproliferativa, sialoadenitis linfocítica focal, úlceras corneales de Mooren, púrpura trombopénica inmune, aplasia, porfiria hepatocutánea tarda, urticaria, eritema nodoso, liquen plano, malacoplaquia, eritema multiforme y panarteritis.¹⁸⁷

4-2-2. HEPATITIS CRÓNICA.

INTRODUCCION.

Se considera una hepatitis crónica en general cuando la inflamación hepática persiste más allá de 6 meses. En nuestro medio la causa más frecuente son las

hepatopatías víricas (B, C y D) y dentro de ellas la infección crónica por VHC, pero también puede ser producida por drogas, alcohol, autoinmune; y en general toda hepatopatía que pueda evolucionar a cirrosis pasa por estadios histológicos previos compatibles con hepatitis crónica. Hepatitis crónica es un diagnóstico histológico y por lo tanto siempre se precisa una biopsia.

La mayoría de los pacientes con hepatitis crónica están asintomáticos y se sospecha la enfermedad al detectarse una elevación persistente de las transaminasas. Otras veces se diagnostica al hacer el seguimiento de una hepatitis aguda que no evoluciona a la resolución. Ocasionalmente los pacientes se quejan de astenia, molestias en hipocondrio derecho o fatiga precoz con el ejercicio. Los datos de laboratorio son también inespecíficos, salvo los dirigidos al estudio etiológico (marcadores víricos, autoanticuerpos, etc.). Al final el diagnóstico requiere una biopsia hepática que además puede aportar datos acerca de la etiología.²⁵⁶

4-2-2-1. PARTICULARIDADES CLÍNICAS DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR VHC.

La hepatitis crónica por VHC se desarrolla en un 60-70% de los pacientes con infección aguda y en un 20% de ellos evolucionará a cirrosis hepática.³¹⁰ El nivel de transaminasas no se correlaciona con la actividad histológica de la enfermedad. Ocasionalmente el nivel de transaminasas puede ser normal durante periodos prolongados de tiempo y el paciente tener viremia e inflamación activa en la biopsia.

La historia natural de la infección por virus C no se conoce todavía bien. Existen pocos estudios publicados que se refieran a las características de la hepatitis C en pacientes que no adquirieron la infección por vía parenteral. En ellos, se describen índices del 7-43% de formas crónicas, con menos de un 10% de hepatitis crónica que evoluciona a cirrosis.¹³¹

Aunque se han descrito casos de una rápida progresión con evolución a fallo hepático en 1-2 años,²¹¹ lo más frecuente es que estos pacientes tengan un curso insidiosamente progresivo permaneciendo clínicamente asintomáticos muchos años o incluso décadas.

En personas asintomáticas, incluso con niveles de transaminasas normales, entre un tercio a un 50% tienen lesiones de hepatitis crónica en la biopsia hepática.²⁹³

Según datos observados en hepatitis postransfusional, aproximadamente la mitad de los pacientes con hepatitis C presentan niveles elevados de transaminasas. En la biopsia hepática, el 60% tiene signos de hepatitis crónica activa y un 10-20% cirrosis.

La remisión espontánea en los pacientes con infección crónica por VHC es extremadamente rara. Un pequeño porcentaje de pacientes (5-10%) parece ser capaz de erradicar la infección.

Los pacientes con infección crónica por VHC pueden presentar en su suero Ac anti-LKM1 generalmente a título más bajo que los que se ven en la hepatitis crónica autoinmune tipo 2.²⁴²

En cuanto al tratamiento se utiliza interferón durante 6 meses aunque hay evidencia de que la prolongación del tratamiento en los que responden es útil. No hay ascenso de transaminasas cuando se consigue respuesta al tratamiento, a diferencia del VHB. Si en 3 meses no se ha conseguido una respuesta no se debe continuar. Responden aproximadamente un 50% de los pacientes, pero más de la mitad recaen cuando se suspende el tratamiento, por lo tanto sólo un 20% de los pacientes tienen una respuesta sostenida.¹⁰¹

En los pacientes con cronificación de la infección, aparecerán fluctuaciones en los niveles de transaminasas que incluso pueden ser normales durante semanas o meses.

La mayoría de los casos de hepatitis crónica no tienen antecedentes de hepatitis clínicamente aparente. La elevación de las transaminasas no parece ser un buen indicador de actividad de la enfermedad ya que un pequeño porcentaje de individuos se comporta como portadores sanos (RNA viral positivo sin elevación de las transaminasas ni alteraciones histológicas hepáticas). Otros pacientes se encuentran asintomáticos y sin embargo, el 55% de los mismos tienen en la anatomía patológica una hepatitis crónica activa y el 10% se encuentran en estado de cirrosis.³⁵

En el 80-90% de los pacientes no se desarrolla cirrosis. En los restantes, la instauración de la cirrosis se produce en 10-30 años,³¹ aunque a veces, el período de tiempo puede ser menor (5-10 años).²³⁵

En el 15% de los pacientes con cirrosis se desarrollará un carcinoma

hepatocelular, no debido a la actividad oncogénica del virus, sino a la propia cirrosis.³¹⁰

4-2-3. EVOLUCION Y PRONOSTICO.

La infección por VHC se cronifica en el 80% de los casos y un 20-35% desarrollará cirrosis. Se calcula que el tiempo de evolución a cirrosis es de unos 21 años y para desarrollar un carcinoma hepatocelular 29 años.¹⁵⁴ Cuando la enfermedad se adquiere a edades más jóvenes, el período de evolución a cirrosis y carcinoma hepatocelular es más largo.

Existe una fuerte asociación entre el hepatocarcinoma y el VHC.³¹⁰ No se conocen los mecanismos de hepatocarcinogénesis. El VHC no se integra en la célula huésped. Cuando aparece un hepatocarcinoma en una infección crónica por VHC, habitualmente lo hace sobre un hígado cirrótico, aunque puede hacerlo antes.¹³⁶ El riesgo de cáncer es mayor si el paciente es HBsAg positivo y si consume alcohol. Se recomienda "screening" con alfafetoproteína y ecografía cada 6-12 meses.

Existen portadores séricos, que se caracterizan por la presencia de RNA viral con niveles normales de transaminasas. El periodo de incubación suele ser de 6-12 semanas.⁷⁶ Aunque este periodo puede ser menor si el contagio es a través de preparados del factor VIII de la coagulación. En cuyo caso puede ser menor de un mes.¹⁷⁷

Cuando aparece el cuadro clínico, cursa como una hepatitis aguda con o sin ictericia,⁸¹ y en los pacientes en los que se produce un incremento de las

transaminasas, éste suele ser menos marcado que en el caso de la hepatitis A o B. Incluso su actividad sérica puede fluctuar llegando en ocasiones a normalizarse, lo que dificulta la identificación del período de convalecencia. El incremento de los niveles de transaminasas aparece aproximadamente a los dos meses de evolución.

Aproximadamente el 80% de los pacientes se convertirán en portadores. Los test de función hepática estarán alterados en menos de la mitad de estos portadores, lo que implica que la mayoría de ellos no podrán ser detectados mediante esta prueba.

Estudios de biopsias hepáticas han puesto de manifiesto que la mayoría de estos pacientes, con o sin alteración de la función hepática, presentan alteraciones histológicas. Sin embargo, todavía no se conoce con certeza la proporción de ellos que desarrollará cirrosis, aunque el abuso de alcohol y la coinfección con el virus de la hepatitis B puede influir de forma negativa.

La infección aguda puede resolverse completamente, desapareciendo el RNA viral del suero, generalmente en menos de cuatro meses. No existe ningún test inmunodiagnóstico que sea indicador de infección resuelta, aunque se ha pretendido utilizar el nivel de anticuerpos dirigidos contra la envoltura viral.

4-2-4. CIRROSIS.

La cirrosis es un proceso difuso caracterizado por fibrosis y conversión de la arquitectura normal del hígado en nódulos estructuralmente anormales. La cirrosis es la consecuencia morfológica y vía final común de diferentes trastornos.

Los pacientes con cirrosis compensada pueden estar completamente asintomáticos y no presentar ninguna alteración analítica. Los pacientes con cirrosis descompensada pueden presentar alguna de las grandes complicaciones como la hemorragia digestiva alta por varices, ictericia, ascitis, encefalopatía, peritonitis bacteriana espontánea, sepsis o hepatocarcinoma.

| Child-Pugh | GRADO 1 | GRADO 2 | GRADO 3 |
|---------------------|---------|---------|----------|
| Encefalopatía | NO | 1-2 | 3-4 |
| Ascitis | NO | Leve | Moderada |
| Bilirrubina (mg/dl) | 1-2 | 2-3 | >3 |
| Albúmina (g/l) | >35 | 28-35 | <28 |
| Protombina | >50% | 30-50% | <30% |

Tabla 6. Clasificación de Child-Pugh para valorar la función hepática en los pacientes con cirrosis.

Estadío: A(5-6 puntos), B(7-9 puntos), C(>ó=10 puntos).

En cuanto a los datos de laboratorio podemos encontrarnos alteraciones de la bioquímica hepática como aumento de las transaminasas que no suelen ser muy elevados y con una ASAT superior a la ALAT; alteraciones de la coagulación por disminución de la síntesis de factores hepáticos; aumento de la actividad fibrinolítica; signos de hiperesplenismo como trombopenia o leucopenia, hipocolesterolemia en cirrosis no biliares e hipercolesterolemia en las biliares.

Las tres principales complicaciones de la cirrosis hepática (hemorragia por varices, ascitis y encefalopatía) están relacionadas con la hipertensión portal, que se define como un gradiente de presión venosa hepática mayor de 6 mm Hg. En

la cirrosis la elevación de la presión portal se debe a un aumento de la resistencia al flujo venoso portal a nivel presinusoidal, sinusoidal y postsinusoidal.

En la cirrosis hepática la resistencia al flujo portal se produce sobre todo a nivel sinusoidal. La resistencia al flujo tiene un componente fijo condicionado por la distorsión de los vasos por los nódulos cirróticos y la fibrosis; y un componente variable debido a la acción de sustancias vasoactivas, sobre todo la endotelina-1.

Varices esofágicas.

Existen diferentes métodos que pueden detectar las varices esofágicas como son la ultrasonografía transcutánea, la TAC o la RM. Pero el método de elección es la endoscopia. La angiografía se utiliza antes de la cirugía de la HTP (shunt portosistémico), o cuando se sospecha una fistula entre el sistema arterial y el sistema portal.

Hemorragia digestiva alta (HDA) por varices esofágicas. Un 10-15% de pacientes cirróticos desarrollan varices esofágicas anualmente.

La **Ascitis** es el acúmulo patológico de líquido en la cavidad peritoneal. La causa más frecuente de ascitis es la cirrosis hepática.

Peritonitis bacteriana espontánea.

Se puede definir la peritonitis bacteriana espontánea (PBE) como la infección de la ascitis preexistente en ausencia de una fuente intraabdominal obvia.

Síndrome hepatorenal.

El síndrome hepatorenal es una grave complicación de los pacientes con

cirrosis y ascitis, que se caracteriza por oliguria, insuficiencia renal progresiva y baja eliminación de sodio en orina, en ausencia de otras causas específicas de insuficiencia renal. Como tratamiento tendremos que recurrir al uso de dopamina, shunt de LeVeen o TIPS con mal pronóstico. Sólo se recomienda diálisis si el paciente es candidato a trasplante hepático.

Encefalopatía hepática.

La encefalopatía hepática es un trastorno funcional reversible del sistema nervioso central que aparece en pacientes con enfermedades hepáticas agudas o crónicas debido fundamentalmente a la incapacidad del hígado para metabolizar sustancias tóxicas cerebrales endógenas o exógenas, la mayoría de las cuales proceden del intestino.

4-3. DIAGNOSTICO DE LA INFECCION POR EL VHC.

INTRODUCCION.

Las primeras pruebas para detectar Ac anti-VHC eran poco sensibles sobre todo para diagnosticar la infección precozmente (podían tardar 6 meses en positivizarse).⁸ Tampoco eran muy específicas con falsos positivos en pacientes con hepatopatía alcohólica, trastornos autoinmunes e hipergammaglobulinemia.

Actualmente disponemos de ELISA de segunda y tercera generación y radioinmunoensayos para confirmar con una sensibilidad y especificidad del 95%,⁴⁶ cuando se comparan con la detección del RNA-VHC mediante la PCR, que se considera el mejor método diagnóstico. Con estas nuevas pruebas podemos detectar Ac a las 6-8 semanas tras la exposición y el RNA-VHC puede detectarse

1 ó 2 semanas tras la exposición.²¹⁸

Con la PCR podemos también cuantificar el RNA-VHC, cuyos niveles pueden fluctuar en una misma persona, siendo en ocasiones indetectables cuando la replicación vírica es muy baja. No está indicado realizar de manera rutinaria el RNA-VHC. Está indicado cuando: las pruebas de confirmación son indeterminadas y para monitorizar la transmisión perinatal o la respuesta al tratamiento antiviral. Los Ac anti-VHC no son protectores y su presencia generalmente indican enfermedad.

Se demuestran anticuerpos específicos anti-HCV en el 60-90% de los pacientes previamente diagnosticados de hepatitis No-A No-B.³²

Dado que clínicamente es indistinguible de otras formas de hepatitis viral, la identificación de la infección por virus C debe realizarse mediante serología. Los anticuerpos específicos se detectan después de una media de seis semanas (2-17 semanas) después del cuadro agudo de la hepatitis. Si la infección es utolimitada, la seroconversión aparece menos frecuentemente y con título menor.

Hasta la fecha no se ha asociado ningún patrón serológico con el diagnóstico, respuesta a la terapia, pronóstico, duración de la infección o ciclo vital del virus. La presencia de anticuerpos específicos indica únicamente infección actual o pasada.³²²

Los anticuerpos específicos deberían negativizarse después de 1-4 años de la fase de convalecencia, y su persistencia es un indicador de infección crónica.

4-3-1. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS SEROLÓGICAS.

4-3-1-1. ENZIMOINMUNOANÁLISIS (ELISA).

Parece ser que todas las infecciones por HCV pueden ser identificadas con una combinación de los antígenos sintéticos o recombinantes C, NS3 y NS4. Los test comerciales se han configurando con estos tres antígenos, dado que el virus no ha podido ser cultivado hasta el momento. Se emplean para la detección de anticuerpos específicos IgM e IgG anti-HCV de forma rutinaria.

El ELISA-I es poco útil en el diagnóstico de la hepatitis aguda postransfusional, ya que los anticuerpos no se positivizan hasta pasadas 20 semanas de la transfusión.⁸ El desarrollo de los ELISA de segunda y tercera generación ha supuesto una mejoría notable, tanto en sensibilidad como en especificidad. Se ha conseguido mejorar la sensibilidad de un 45-80% en los ELISA-I a un 75-98% en los de segunda generación.^{150,227} La introducción de estas nuevas pruebas diagnosticas, permite detecciones más precoces, aunque en ocasiones, la detección de anticuerpos específicos puede retrasarse hasta un año después del contagio, por lo que su negatividad no descarta la infección;³¹⁷ como viene ocurriendo en los portadores asintomáticos.³¹⁸

Por otro lado, un resultado positivo debe ser confirmado mediante otras pruebas de mayor especificidad e igual o superior sensibilidad, ya que puede deberse a reacciones inespecíficas.¹⁶² Por tanto, todavía existen ciertas situaciones que no pueden ser resueltas mediante estas determinaciones:

-Seroconversión tardía de la infección aguda (media 6-8 semanas).

- Infección por HCV en individuos seronegativos.
- Resultados indeterminados de difícil interpretación.
- Ausencia de ensayos que detecten antígenos del HCV y, por tanto, multiplicación viral.

Cuando se realiza el "screening" de grupos de bajo riesgo, como donantes de sangre, se pueden dar casos de falsos positivos. Al igual que en el caso de pacientes con hipergammaglobulinemia o provenientes de zonas tropicales.¹⁶⁹

Además de los ELISA que emplean polipéptidos no estructurales, recientemente se han diseñado test de segunda generación que emplean polipéptidos tanto estructurales como no estructurales. Además, se está ensayando un test para la detección de antígenos específicos del HCV. Este test se ha probado con éxito en muestras de semen de pacientes infectados por el HCV. Su hallazgo apoya la existencia de transmisión sexual del HCV, aunque la confirmación deberá realizarse mediante el aislamiento en el semen de partículas virales completas e infectivas.

A pesar de la introducción de los ELISA de segunda generación, capaces de detectar los anticuerpos específicos 30-90 días antes que los de primera generación, un 20-40% de los casos presumibles de hepatitis agudas C no pueden ser diagnosticadas por este método. La prevalencia de esta negatividad se incrementó en los casos de inmunodeficiencia: infección por VIH y transplantados.

Durante 1993 aparecieron una serie de pruebas denominadas de 3ª Generación,

que sólo tenían en común el tener un antígeno de la región NS5. Algunos preparados, al haber eliminado antígenos presentes en la 2ª Generación a fin de introducir NS5, puede que tengan sensibilidades inferiores a algunos de los test de la 2ª Generación.¹⁷⁹

Utilizando ensayos rutinarios para la detección de anticuerpos específicos, no es posible distinguir con facilidad pacientes con hepatitis crónica de portadores asintomáticos. Los bajos títulos de anticuerpos circulantes dificultan la cuantificación de IgM, aunque su determinación, al igual que en las otras formas de hepatitis, promete ser una herramienta de gran valor diagnóstico.

4-3-1-2. IGM ANTI-CORE EN LA HEPATITIS C AGUDA.

Se ha estudiado la respuesta IgM anti-core en la hepatitis aguda, evidenciándose su utilidad como marcador. En algunos estudios, se observa en casi todos los casos (88%) un pico de IgM que aparece tras el comienzo de la enfermedad (media 3.7 semanas). La duración media es de 8+/-3.7 semanas, pudiendo persistir hasta 18 semanas. Dicha reactividad es transitoria en más de la mitad de los enfermos y se detecta coincidente o previamente con la actividad IgG anti-core.

Una hipótesis es que los anticuerpos IgM persistan después de la infección aguda en aquellos casos que se cronifiquen, de forma que podría ser de utilidad para la identificación precoz de pacientes subsidiarios de terapia viral.

IGM ANTI-CORE EN LA HEPATITIS C CRÓNICA.

Existen numerosas evidencias que apoyan la hipótesis de que la IgM anti-core pueda ser útil como marcador de la infección crónica activa y sida en la monitorización del tratamiento antiviral. Algunas de estas evidencias se resumen a continuación:

- Se detecta frecuentemente en pacientes con hepatitis C crónica (54%), observándose preferentemente en los que presentan exacerbaciones agudas, generalmente unidas a elevaciones de las transaminasas.
- En los casos de infección activa puede persistir hasta dos años.
- No se detecta o presenta títulos bajos en caso de hepatitis crónica de moderada actividad.
- Parece existir una correlación positiva entre los niveles de transaminasas y los niveles de IgM específica.
- Disminuye e incluso desaparece durante el tratamiento con IFN en aquellos pacientes con buena respuesta, pero no en los que no responden o presentan una respuesta transitoria.
- Se ha observado una estrecha asociación entre la IgM anti-core y la presencia de RNA viral en suero.
- También se ha hallado una significativa correlación entre los títulos de IgM anti-core y la concentración total de IgM en plasma. Esto indica que el core del VHC tiene capacidad de inducir una respuesta IgM que constituye una gran proporción de la IgM total circulante. Esta IgM se sintetiza de forma constante,

debido al persistente estímulo antigénico, por lo que puede considerarse como marcador de la actividad de la enfermedad.

La ausencia de IgM anti-core en algunos pacientes con hepatitis crónica podría indicar resolución de la hepatitis y por tanto, podría utilizarse como marcador pronóstico. La disminución progresiva de los títulos de anticuerpos anti-Core en pacientes con respuesta mantenida a tratamiento con interferón, parece estar relacionado con el aclaramiento sérico del VHC.¹

4-3-1-3. CRIBAJE DE LOS DONANTES DE SANGRE.

La introducción del ELISA Anti-HCV en el screening de donantes de sangre ha tenido un impacto directo en la disminución de las hepatitis postransfusionales, habiéndose documentado hasta un 80% de reducción. Asimismo, el cribaje ha permitido identificar a donantes positivos para el virus C, cuya biopsia hepática ha proporcionado una valiosa información acerca de las lesiones que se producen durante el tiempo en que la infección es asintomática. Por otro lado, permite seleccionar posibles candidatos de terapia antiviral.⁶

Por el momento no se considera la utilidad del cribaje de población general pero se está analizando la posibilidad de su realización en familiares de sujetos seropositivos, así como en embarazadas y personas de riesgo.

4-3-2. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS SEROLÓGICAS DE CONFIRMACIÓN.

4-3-2-1. “ANTI-HCV” SUPLEMENTARIO.

Permite detectar por separado anticuerpos frente a proteínas estructurales (Core) y anticuerpos frente a proteínas no estructurales (33C). Se ha visto que los anticuerpos frente al Core son los que más persisten después de aclararse el RNA del suero. Sin embargo, los anticuerpos del componente antigénico C100-3 se encuentra en el plasma más tarde que los anticuerpos frente a la proteína del Core¹²⁶ y desaparecen antes del suero.²²⁷

4-3-2-2. “MATRIX-HCV”.

Immunoensayo automático “in-vitro” del sistema “dot-blot” para el análisis de muestras HCV repetidamente reactivas.

Consiste en unas celdillas que contienen un panel diferenciado de proteínas altamente purificadas derivadas del DNA recombinante de las regiones estructurales y no estructurales del genoma putativo del HCV (NS3, NS4, Core), así como 3 controles que son aplicados a los puntos de una fase sólida con base de nitrocelulosa.

El “Matrix 2.0” también incluye proteínas de la región NS5.

4-3-2-3. PRUEBA DE “INMUNOBLOTTING” RECOMBINANTE (RIBA).

Otro de los métodos es el inmunoblotting recombinante (RIBA), en el que los anticuerpos se unen a antígenos recombinantes adsorbidos a nitrocelulosa. Se identifican a los mismos anticuerpos pero realizando la lectura de forma diferente.

Esta técnica tiene gran valor en la exclusión de falsos positivos. Aproximadamente un 50%-75% de las muestras positivas por ELISA, de segunda generación, pueden ser confirmadas por RIBA-II en pacientes de alto riesgo. Un resultado ELISA-II positivo no precisa la confirmación mediante Riba-II, en cambio, en pacientes de bajo riesgo, un resultado Elisa-II sí precisa confirmación mediante Riba-II.¹⁹⁸

Actualmente los inmunoblotting más frecuentemente utilizados incluyen proteínas estructurales c22 y no estructurales c33 y c100. Estos test presentan una excelente especificidad pero pierden sensibilidad, con la excepción del ensayo que separa las proteínas estructurales de las no estructurales en diferentes superficies. En este caso se conserva una buena sensibilidad y especificidad.

Los test de segunda generación (RIBA-4) incluyen bandas 5-1-1, c100-3, c22-3 y c33c. Las muestras se confirman como positivas si los anticuerpos reconocen 2 ó más proteínas virales. La ausencia de bandas se considera negativo y la detección de una banda como indeterminado. A pesar de las recomendaciones de algunos fabricantes, el criterio de positividad más extendido es el de reactividad a 2 bandas provenientes de 2 regiones diferentes del HCV.²²⁵

Hasta la fecha existen interpretaciones contradictorias de los hallazgos serológicos. Algunos autores sugieren que cualquier donante positivo para una proteína está realmente infectado por el HCV, mientras que otros consideran que puede deberse a un falso positivo. De hecho, la mayoría de los donantes que reaccionan a una de las proteínas virales, no son infecciosos, pero esto no

significa que no hayan estado expuestos al virus.¹⁰

Por el contrario, pacientes con alteraciones hepáticas evidentes que reaccionan a una sola proteína, suelen tener viremia, como ha sido demostrado por PCR; en más del 85% de las veces. Esto puede ser relevante a la hora de cribar por PCR las muestras con resultado indeterminado en el RIBA-2.²⁵⁵

4-3-2-4. MÉTODOS DE AMPLIFICACIÓN GÉNICA (PCR).

La detección directa del RNA viral puede realizarse mediante técnicas de amplificación génica (PCR). Su sensibilidad es máxima, aunque los resultados de este test deben interpretarse junto con el cuadro clínico y las alteraciones bioquímicas. Se pueden dar casos de falsos positivos debido a contaminación. Es capaz de detectar la infección a los 5-10 días después de que se produzca. Su positividad indica presencia viral. Su negatividad no descarta la infección, ya que la viremia es intermitente.¹⁹⁰

La PCR tiene grandes ventajas como su elevada sensibilidad y rapidez de ejecución. Su alta sensibilidad es debida a la doble amplificación que se realiza. Sin embargo, todavía existen ciertos condicionantes, que impiden que pueda ser utilizada como test rutinario en cualquier laboratorio.³⁰⁴

La PCR puede utilizarse para la detección de RNA viral en suero, hígado y células mononucleares.²⁰⁰ Sus principales aplicaciones son:

- Análisis de la variabilidad genética del HCV.
- Diagnóstico de la infección aguda.
- Pacientes seronegativos con hepatitis crónica.

- Evaluación de la viremia en donantes sintomáticos.
- Ayuda en la toma de decisión de la terapia con INF en hepatitis crónicas seropositivas con anti-LKM1.
- Evaluación de las infecciones por HCV después del trasplante hepático.
- Análisis de la transmisión vertical o sexual del HCV, mediante identificación de una o de dos cepas virales.
- Monitorización de la terapia antiviral, cuantificación.

Cabe destacar, que los test confirmatorios no reflejan la viremia ni puede utilizarse como factores predictivos de respuesta al tratamiento antiviral. Una PCR negativa en presencia de RIBA positivo puede ser debido al aclaramiento del virus por terapia con interferón.¹⁹⁰

4-3-3. DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN AGUDA.

Sólo la seroconversión puede tomarse como criterio fiable de infección reciente. Dicha seroconversión suele objetivarse después de tres meses de la aparición de los síntomas, por lo que el diagnóstico fiable requiere muestras seriadas durante al menos 6 meses. La detección de IgM específica no parece ser de utilidad en el diagnóstico de la hepatitis C aguda. El estudio de la respuesta de anticuerpos frente a diferentes antígenos derivados del genoma viral no ha permitido identificar patrones de reactividad asociados exclusivamente a infección aguda o a replicación viral.

4-3-4. DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN CRÓNICA.

La presencia de anticuerpos específicos asociados a signos o síntomas de hepatitis crónica es altamente sugestiva, aunque no definitorio, de hepatitis C crónica.

La detección de RNA viral mediante PCR ayuda a establecer el diagnóstico, aunque un resultado aislado negativo no lo descarta, ya que la viremia suele ser escasa e intermitente.²⁵⁹

Dado el elevado coste de las pruebas de confirmación, se considera suficiente para establecer el diagnóstico la positividad de los anticuerpos específicos mediante un segundo método que utilice antígenos virales obtenidos por una tecnología diferente.

No se considera de utilidad la caracterización inicial y seguimiento de los patrones de reactividad de anticuerpos frente a distintos antígenos del genoma del HCV.

| <i>Interpretación del resultado ANTI-HCV +⁷⁸</i> |
|---|
| Hepatitis aguda C |
| Hepatitis crónica C |
| Exposición previa al virus C |
| Potencial estado de portador |
| Infección por el virus C aún no detectada |
| Hacer test cada 2 meses hasta el año |
| Si sigue siendo negativo: |
| - Infección por otros virus no A no B o hepatitis no viral |
| - No identificado por los test existentes |

Tabla 7. Interpretación de los resultados ELISA positivo.

4-3-5. DIAGNÓSTICO ANATOMO-PATOLOGICO.

4-3-5-1. TERMINOLOGIA.

Hasta hace poco, y todavía hoy en día, se utiliza la terminología de hepatitis crónica persistente, hepatitis crónica activa y hepatitis crónica lobular. Vamos a describir, someramente, estas descripciones.

Hepatitis crónica persistente. En este caso existe un infiltrado de células mononucleares que se localiza y expande el espacio porta. La membrana limitante está conservada. Puede haber una mínima fibrosis periportal. Generalmente estos individuos están asintomáticos.

Hepatitis crónica lobular. En este caso además de las lesiones vistas en la hepatitis crónica persistente existen focos de necrosis e inflamación en el lóbulo hepático, pareciéndose a lo que es una hepatitis aguda en resolución.²⁵

Hepatitis crónica activa. Es una lesión histológica más grave, en la que además del infiltrado inflamatorio en el espacio porta existe también inflamación a nivel lobular con necrosis hepática lobular y periportal y grados variables de fibrosis.

Puede variar desde leve a severa. El dato histológico mínimo para hablar de una hepatitis crónica activa es la necrosis parcelar periférica (necrosis de la membrana limitante). La aparición de una necrosis hepática con puentes caracteriza una forma de hepatitis crónica activa progresiva y más severa. Un 20-50% de los pacientes con hepatitis crónica activa tiene también cirrosis.⁷⁰

Aunque, la clasificación previa en persistente y activa es realmente un sistema de valoración de la actividad de la enfermedad y no un sistema de estadiaje. La nueva clasificación¹⁴⁰ propone valorar la lesión por el grado de actividad y la extensión de la misma. A esto se unirá el agente etiológico si se conoce. Con esta nueva clasificación se consigue ordenar mejor los cuadros histológicos y poder realizar comparaciones con otros estudios científicos.¹⁴⁰

Para valorar el grado de actividad histológica de la enfermedad se utiliza el índice de Knodell¹⁵⁶ que valora la inflamación portal, la necrosis periportal, las necrosis lobulillares y la fibrosis. No están de acuerdo con esta valoración Scheuer, ya que no parece muy correcto valorar de forma conjunta la actividad inflamatoria con la fibrosis.²⁸⁰

En la situación postrasplante, el índice de Knodell no es útil porque la fibrosis producida puede deberse a múltiples factores distintos (virus, fármacos, etc...), y puede no existir correlación entre el grado de actividad histológica y la evolución de la cirrosis.^{270bis}

4-3-5-2. LESIONES HISTOLÓGICAS DE LA HEPATITIS AGUDA VHC.

Las lesiones histológicas de la hepatitis aguda por el VHC difieren de las de otros virus hepatotropos.¹¹⁹

Algunas de estas lesiones que caracterizan a la hepatitis aguda del VHC, son: la degeneración hepatocitaria predominantemente eosinófila, un infiltrado inflamatorio mononuclear sinusoidal, la esteatosis macrovesicular, la agregación linfoide en el espacio porta, la presencia de células de Kupffer activadas y daño

del conducto biliar.

Si la afectación es mayor, podremos observar: necrosis confluyente con puentes de necrosis o necrosis panacinar. El infiltrado inflamatorio, sobre todo de linfocitos, se observa alrededor de las zonas de necrosis. Existe un aumento del tamaño de las células de Kuppfer, neutrófilos, eosinófilos y un acúmulo de células plasmáticas. También existen datos de regeneración hepatocitaria.

Algunos de los datos encontrados en la hepatitis crónica son más sugerentes del proceso causal, aunque no son patognomónicos.²⁸⁰ Además de la necrosis periportal parcheada, necrosis hepatocitaria y puentes de fibrosis; en el VHC se observa un infiltrado inflamatorio formando agregados linfoides periportales, degeneración acidófila, infiltrado linfocitario sinusoidal y lesión de los conductos biliares.¹⁸⁴

El daño de los conductos biliares se observa en el 25% de las muestras²⁸⁰ y puede observarse también en la hepatitis aguda.²⁰⁷ Estas lesiones comprenden hallazgos propios de la desestructuración del epitelio de los conductos con alteraciones citoplasmáticas (vacuolización, tumefacción), nucleares y alteración de la alineación epitelial.¹¹⁹ La esteatosis se observa en la mitad de los casos y es una lesión característica del VHC.²⁸⁰

Como estadio final de evolución nos encontramos la cirrosis. En el 44% de las muestras se puede observar indicios de cirrosis, de características similares a cualquier otra etiología.¹⁸⁴ A lo largo de la enfermedad se van formando tractos fibrosos que tienden a retraerse y dan al microscopio una imagen característica.

Mediante la aplicación del tricómico de Masson se observa muy bien la alteración de la arquitectura hepática.²⁸⁰

4-3-5-3. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS TISULARES.

Algunas técnicas aplicadas sobre el tejido hepático son: la reacción en cadena de la polimerasa, técnicas de inmunohistoquímica, aplicación de anticuerpos contra péptidos del VHC, etc...

La técnica de la PCR se puede aplicar a las muestras patológicas realizando hibridación "in situ"¹³² o por aplicación directa de la PCR en la biopsia hepática.²¹⁴

Esta técnica es aplicable también a las células mononucleares de la sangre, alcanzándose una mayor sensibilidad, que la obtenida a través del suero.³⁰⁹

Mediante técnicas de inmunohistoquímica se pueden detectar antígenos virales en biopsias hepáticas obtenidas.^{163,315}

En las biopsias hepáticas se puede determinar, a través de anticuerpos monoclonales dirigidos contra péptidos sintéticos procedentes del extremo UDF del virión (función indeterminada), la existencia de antígenos virales. Si es positivo se aprecia un granulado en la periferia de los hepatocitos.¹²⁵

4-3-6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA HEPATOPATIA C Y RECHAZO CELULAR.

Se plantea el diagnóstico diferencial con el rechazo celular cuando la reinfección es precoz. Normalmente éste aparece al 7º ó 15º día posTHO, aunque puede variar.

Se manifiesta como fiebre, dolor abdominal, alteración cualitativa y cuantitativa de la producción de bilis y otros síntomas inespecíficos. Se observa elevación de los enzimas hepáticos (fosfatasa alcalina, bilirrubina, ASAT y ALAT).²¹⁵

El diagnóstico se fundamenta en lo siguiente: infiltrado linfocítico endotelial en los vasos del espacio porta y/o centrolobulares (endotelitis),² infiltrado inflamatorio mixto en el espacio porta y daño del epitelio de los conductos biliares.

El rechazo agudo se produce en el 60 % de los THO. Los grados de rechazo,²⁹² que se exponen en la tabla, se diferencian por los datos obtenidos en la histología.³²⁶

| Rechazo | Endotelitis | Infiltrado portal | Lesión biliar |
|----------|-------------|-------------------|---------------|
| Leve | + | + | <50% |
| Moderado | ++ | ++ | >50% |
| Grave | + Arteritis | + +NCL | >50%,+++ |

Tabla 8. Grados de rechazo celular.¹⁸³

Se correlaciona con el rechazo el nivel de ciclosporina. Los pacientes con niveles por debajo de los terapéuticos (200-400 ng/ml) tienen mayor riesgo de rechazo.⁴²

El tratamiento del rechazo celular consiste básicamente en la administración de 2-3 bolos de metilprednisolona (10 mg/kg/día), o bien aumentar los niveles de

ciclosporina si están bajos, o si se trata de un rechazo grave administrar OKT3.

Un 6 % de los rechazos agudos no responden al tratamiento, convirtiéndose en rechazos crónicos. Este fenómeno se observa con mayor frecuencia en los rechazos graves.⁴²

4-4. TRATAMIENTO DE LA INFECCION POR EL VHC.

4-4-1. PROFILAXIS DE LA INFECCION POR EL VHC.

El control de los donantes ha eliminado casi por completo la transmisión por transfusiones. Las medidas encaminadas a disminuir la transmisión del VIH probablemente también disminuirán la transmisión del VHC. A los pacientes con afectación crónica se les debe recomendar que no consuman alcohol. No se recomienda realizar profilaxis postexposición con inmunoglobulina tras una exposición accidental.

Como profilaxis de la recidiva postTHO se propone disminuir los riesgos de sufrir rechazo, aplicando las dosis adecuadas de esteroides y de forma precoz.⁶⁵

4-4-2. INTERFERÓN.

En general el tratamiento de las formas sintomáticas es similar a otras formas de hepatitis. En algunos casos de infección aguda sintomática el interferón ha sido eficaz para eliminar la infección y evitar su evolución a la cronicidad.⁷³ Aunque no se pueden dar actualmente recomendaciones generales, dada su alta tendencia a la cronificación, estaría justificado considerar tratamiento con interferón en casos de viremia persistente después de la fase aguda. Pocos pacientes se beneficiarían ya que la mayor parte de las infecciones agudas son

asintomáticas.

El interferón más efectivo en las hepatitis crónicas es el alfa.³⁰² Otros tipos de interferón son el beta y el gamma. Algunas de sus diferencias se detallan en el cuadro siguiente.²⁶⁹

| INTERFERON | Alfa | Beta | Gamma |
|--------------------------|---------------------------|-------------|--------------------------------------|
| CÉLULA PRODUCTORA | Linfocitos B Monocitos | Fibroblasto | Linfocito T Helper |
| ACCION | Antiviral | Antiviral | Imunorregulador Fitohemaglutinina |

Tabla 9. Tipos de interferón y su origen.

La acción del interferón tiene tres vertientes. Por un lado tiene acción antiviral a través de la inducción de la síntesis de proteínas antivirales (oligoadenilatos) que activando a las endonucleasas degradan el RNA viral. También es de gran importancia la acción inmunomoduladora. Se induce una mayor expresión de los antígenos virales en la superficie celular junto a moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad tipo 1 (HLA-I). La activación del sistema mononuclear fagocítico y de los linfocitos T, B y NK desencadena y activa la reacción frente al huésped.¹¹⁰

En la hepatitis por VHC y VHB se aprecia una acción antifibrogenética del interferón.¹³⁸ Con lo cual se enlentece la evolución a la cirrosis en la hepatitis crónica.²⁹⁷

TRATAMIENTO DEL VHB CON INTERFERON.

En el VHB se ha observado una seroconversión del 40 % en el sistema antigénico "E" en pacientes adultos con hepatitis crónica por este virus.^{43,307}

Se conocen como factores pronósticos favorables, de buena respuesta al interferón, en la hepatitis crónica por VHB, los expuestos en la tabla 10.

| TRATAMIENTO INF VHB | BUENA RESPUESTA | MALA RESPUESTA |
|--------------------------------------|-----------------|--|
| Sexo | Femenino | Masculino Homosexuales ¹⁷⁸ |
| Geografía | Occidental | Orientales y africanos |
| Edad | Adultos | Niños |
| Periodo de infección ²⁴⁰ | Corto | Largo |
| Duración de la infección | Corto | Larga |
| HIV ⁴³ | negativo | positivo |
| Virus D | negativo | positivo |
| Anticuerpos anti-IFN | positivo | negativo |
| DNA-VHB pretratamiento ⁸⁰ | bajo | alto |

Tabla 10. Factores pronósticos de respuesta al tratamiento con Interferón en pacientes con hepatitis crónica VHB.

En la hepatitis crónica por el VHC, en tratamiento con interferón, se normalizan las enzimas hepáticas aminotransferasas en el 60 % de los pacientes.¹⁶⁰

También se ha observado mejoría histológica con interferón. La disminución de las lesiones histológicas en el lobulillo hepático y la disminución de la necrosis erosiva es un hecho evidente con el tratamiento. La respuesta al tratamiento se

monitoriza con los niveles de transaminasas.¹¹⁸ Si éstas se normalizan supone un aclaramiento del RNA-VHC de un 81 %.¹²⁸

Se observa una mayor respuesta en los pacientes que reciben dosis elevadas de interferón y durante periodos prolongados de tiempo, aunque esto no disminuye la posibilidad de recaer tras la suspensión del tratamiento.²⁶⁸ Responden mejor también los pacientes que no tienen niveles elevados de ferritina ni acúmulo de hierro en el hígado.^{24,230} Se observa mejor respuesta en los sujetos con niveles elevados de linfocitos CD8 solubles (sCD8). El genotipo 1b del VHC²⁵¹ responde menos al tratamiento que el genotipo 2, en la clasificación de Simmonds.³¹³ La administración conjunta de indometacina consigue mejorar la respuesta al interferón debido a la elevación de los niveles de ácido araquidónico intracelulares por inhibición de la enzima ciclooxigenasa.

| TRATAMIENTO CON INTERFERÓN | | |
|---|------------------------------------|------------------------|
| Selección de pacientes²⁸² | Aumentar acción de IF | Nuevos fármacos |
| Enfermedad de corta duración | Prolongar tratamiento | Combinar IF |
| Ausencia de cirrosis | (1año) | con ribavirina |
| Niveles bajos de RNA-VHC | Reducción de hierro ²³¹ | |
| Genotipo distinto de 1a y 1b ¹⁸⁶ | AINES | |

Tabla 11. Estrategias para mejorar la respuesta al IFN en la hepatitis crónica C.

La pauta de tratamiento secuencial consigue mejor respuesta que la pauta alterna.⁶⁴ Esto puede deberse a que, en la primera, las dosis administradas son

mayores. No se ha visto mejoría en el tratamiento tras la recaída con respecto a la pauta continua.⁷¹ El tratamiento a dosis bajas (1×10^6 Unidades 3 días/semana durante 6 meses), tras conseguir una respuesta completa, no previenen la recaída. La dosis deben ajustarse en función de los niveles en sangre de interferón.²⁴⁴

Una vez conseguida la respuesta al tratamiento se debe de mantener la misma durante el mayor tiempo posible. Los factores que influyen para que ésto sea así se detallan en la siguiente tabla.

| RESPUESTA MANTENIDA INF VHC | SI | NO |
|------------------------------------|----------------------|----------------------|
| Peso | Normal ⁴⁷ | Obeso ²⁸⁷ |
| Viremia preTHO⁶⁴ | Baja | Alta ¹⁶⁷ |
| Edad | < 45 años | > 45 años |
| Genotipo | II ²⁵¹ | III ³¹³ |

Tabla 12. Factores que influyen en la respuesta mantenida en el tratamiento con interferón.

Se deben de tener en cuenta los numerosos efectos secundarios que provoca este fármaco. Algunos de ellos están expuestos en la tabla 13.

| EFFECTOS SECUNDARIOS DEL IFN | |
|-------------------------------------|---|
| APARICIÓN PRECOZ | fiebre, escalofríos, dolor muscular |
| APARICIÓN TARDÍA | astenia, anorexia, pérdida de peso labilidad e irritabilidad emocional, depresión náuseas, vómitos, diarrea cefaleas, alteraciones del sueño aplasia médula ósea, pérdida de pelo formación de autoanticuerpos |
| EFFECTOS SECUNDARIOS GRAVES | Psicosis, Insuficiencia cardíaca congestiva Infecciones bacterianas anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica tiroiditis autoinmune, artritis autoinmune hepatitis autoinmune |

Tabla 13. Efectos secundarios del interferón.

4-4-3. TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS AGUDA Y CRÓNICA.

4-4-3-1. HEPATITIS AGUDA VHC.

El tratamiento de la hepatitis aguda por VHC se basa en medidas generales no específicas. El tratamiento con alfa-IFN produce una mejoría de la hepatitis pero no modifica la evolución a cronicidad.⁸¹

La hepatitis aguda fulminante por VHC se beneficia del trasplante hepático ortotópico, como cualquier otra causa de insuficiencia hepática aguda.²⁵⁴ Aunque se cuestiona la existencia de la hepatitis aguda fulminante por VHC.^{82,221}

La supervivencia de la hepatitis aguda fulminante por VHC si no se realiza el trasplante es muy baja,²³³ se estima en un 15 %. Mientras que la probabilidad de supervivencia en los pacientes sometidos a THO por hepatitis aguda fulminante por VHC es aproximadamente del 60%.^{233,254}

4-4-3-2. HEPATITIS CRÓNICA VHC.

El tratamiento médico de la hepatitis crónica por VHC comprende numerosos fármacos, de los cuales, el más efectivo es el alfa interferón.³⁰⁰

Con resultados poco satisfactorios se ha usado el factor de transferencia derivado de leucocitos de personas con hepatitis aguda B,²³⁷ la suramina¹⁸¹ y el levamisole.⁴⁵

Se ha utilizado el Arabinosido de adenina (ARA-A) y su derivado monofosfato (ARA-AMP), por su capacidad de inhibir la DNA-polimerasa del VHB.¹⁸⁰ Los efectos secundarios que asocian, fundamentalmente neurológicos, han impedido su uso generalizado.³²⁴

El Aciclovir,³²³ el foscarnet,²⁸⁵ la ribavirina,¹⁴² la lamivudina,³¹⁴ son otros productos antivirales que no han demostrado utilidad o que está por establecer su eficacia y seguridad. Otros fármacos recientemente investigados y que han demostrado cierta utilidad son el isoprinosin,²⁵² el ofloxacino y la azidotimidina.

4-4-4. TRASPLANTE HEPÁTICO ORTOTÓPICO.

4-4-4-1. INDICACIONES.

Son candidatos potenciales a trasplante hepático los niños o adultos que no ofrecen contraindicaciones y padecen una enfermedad hepática severa, irreversible y para la cual no existe tratamiento médico o quirúrgico.

El momento de realizar el trasplante es de una importancia crítica y probablemente la mejor selección del momento del trasplante es lo que más ha contribuido a la mejoría del éxito del trasplante hepático. Idealmente ha de

hacerse en pacientes con una hepatopatía terminal que está experimentando o ha experimentado alguna complicación grave o descompensación hepática, cuya calidad de vida se ha deteriorado a un nivel inaceptable o cuya enfermedad hepática resultará en daño irreversible al sistema nervioso central.¹⁴⁶

| INDICACIONES DE TRASPLANTE HEPÁTICO | | |
|--|---------------------------|-------------------------------------|
| ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA | NEOPLASIA HEPÁTICA | INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA |
| Colangitis Esclerosante 1^a | Hepatocarcinoma | Hepatitis vírica fulminante |
| Cirrosis Biliar Primaria | Colangiocarcinoma | Enf. de Willson |
| Atresia de vías biliares | | Hepatitis tóxica |
| Enfermedad de Caroli | | |
| Cirrosis criptogénica | | |
| Cirrosis posthepatítica | | |
| Enfermedad de Willson | | |
| Hemocromatosis | | |
| Porfiria cutánea tarda | | |
| Déficit alfa-1-antitripsina | | |
| Glucogenosis, Tirosinemia | | |
| Sd. Budd-Chiari | | |

Tabla 14. Indicaciones de trasplante Hepático.

En niños la atresia de vías biliares es la indicación más frecuente; otras indicaciones son los trastornos genéticos o heredados del metabolismo, fibrosis hepática congénita, etc.

En adultos, en general, todas las causas de hepatopatía terminal, como cirrosis biliar primaria, cirrosis biliar secundaria, colangitis esclerosante primaria,

hepatitis fulminante. En las series más recientes de trasplante hepático los tumores suponen un porcentaje cada vez más pequeño, sobre todo el colangiocarcinoma.

4-4-4-2. CONTRAINDICACIONES.

Contraindicaciones absolutas: enfermedades sistémicas severas, enfermedades bacterianas o micosis extrahepáticas incontroladas, enfermedad cardiopulmonar preexistente avanzada, anomalías congénitas múltiples severas incorregibles, tumor metastásico, adicción a alcohol o drogas de forma activa o infección por VIH.

Contraindicaciones relativas: edad superior a los 70 años, infección por VHB altamente replicativa, trombosis de la porta, enfermedad renal preexistente no asociada a enfermedad hepática, sepsis biliar o intrahepática, hipoxia severa, cirugía hepatobiliar extensa previa y trastornos psiquiátricos severos incontrolados.

| CONTRAINDICACIONES THO | |
|-------------------------------|---|
| RELATIVAS | Edad avanzada. Malnutrición Encefalopatía hepática III-IV Insuficiencia renal grave Hipoxemia. Cirugía biliar Trombosis portal. Ascitis masiva Shunt quirúrgico porto-cava Arteriosclerosis abdominal grave HBsAg positivo |
| ABSOLUTAS | Sepsis activa extrahepática SIDA Metástasis hepática de enfermedad maligna Enfermedad grave cardio-pulmonar |

Tabla 15. Contraindicaciones de THO.

4-4-4-3. CONSIDERACIONES TECNICAS.

Se necesita compatibilidad ABO y compatibilidad de tamaño para realizar un THO aunque no son imprescindibles en el caso de emergencia. No se necesita compatibilidad del sistema HLA.

4-4-4-4. CURSO POSTOPERATORIO Y MANEJO.

A). Tratamiento inmunosupresor. Se utiliza ciclosporina, prednisona, azatioprina. Si no se puede utilizar ciclosporina se emplean anticuerpos monoclonales anticélulas -T (OKT 3). Para el rechazo agudo se utilizan bolos de 6-metilprednisolona y si falla este tratamiento se utilizan OKT 3. Se puede utilizar también el FK-506 (Tacrolimus) que es parecido a la ciclosporina pero más potente aunque también es nefrotóxico.

B) Complicaciones postoperatorias. Se incluyen dentro de las complicaciones postoperatorias las alteraciones hemodinámicas, la disfunción renal postalteración hemodinámica, las infecciones; que en el primer mes son más frecuentemente infecciones bacterianas de la herida, infecciones de orina, infección de catéteres, etc.. y en el segundo mes secundarias a la inmunosupresión, apareciendo infecciones oportunistas como citomegalovirus, herpes, hongos, parásitos, etc.

C) Complicaciones hepáticas. Consideramos complicaciones hepáticas, el fallo primario del injerto, el compromiso vascular, el fallo de la anastomosis biliar y el rechazo.²⁷⁸

El rechazo es agudo en casi todos los casos. El diagnóstico es histológico, siendo la lesión típica la endotelitis. El tratamiento se hace con bolos de

esteroides y si éstos fallan se utiliza OKT3 o gammaglobulina antilinfocítica. El rechazo crónico es raro y se caracteriza por una colestasis progresiva como consecuencia de la desaparición de conductos biliares (ductopenia).¹¹³

4-4-4-5. PRONOSTICO.

La supervivencia al año es del 80 al 85% y a los 5 años es del 60%. Hay una fuerte correlación entre la situación previa del paciente y la supervivencia, por eso hoy en día se tiende a trasplantar antes.²¹²

La recurrencia de la enfermedad primaria no se produce en la hepatitis crónica autoinmune, la colangitis esclerosante primaria, la enfermedad de Willson y el déficit de alfa-1 antitripsina. En la cirrosis biliar primaria hay casos de recurrencia.¹⁸ El síndrome de Budd-Chiari recurre si no se anticoagula al paciente. Los tumores casi siempre recidivan. En la hepatitis A suele haber una reinfección aguda pero no suele plantear problemas.

La hepatitis B fulminante generalmente no recurre.¹⁶⁴ En la infección crónica por virus B la recurrencia es la regla¹⁹ con altos niveles de viremia, a veces sin daño hepático, pero algunos evolucionan rápidamente a una situación terminal. Para evitar este desenlace fatal, en el THO por hepatopatía VHB se puede actuar antes y después del trasplante.

Se debe negativizar la replicación viral antes de implantar el injerto, pues de lo contrario, se produciría la infección del mismo.²¹⁰ Esto llevaría a una pérdida del injerto muy rápida. La negativización del DNA-VHB es preferible detectarlo por PCR, aunque también es válida la técnica de la hibridación molecular.²⁷³

En el posTHO se debe administrar inmunoprofilaxis pasiva a través de gammaglobulina hiperinmune del VHB (anti-HBs).¹⁴ Está comprobada la disminución de reinfección aplicando esta profilaxis.¹⁴¹

Cuando existe una infección crónica por VHB y VHD la recurrencia es menor que cuando existe infección sólo por VHB.²⁷³

La infección crónica por virus C recurre prácticamente en el 100% de las veces y empeora el pronóstico.²⁷³ No hay posibilidad de utilizar inmunoprofilaxis activa en el posTHO por VHC, ya que éstos, a diferencia del VHB no son protectores.³⁸

5. ENFERMEDADES ASOCIADAS AL VHC.

5-1. HEPATITIS AUTOINMUNE.

La HAI es una hepatopatía necroinflamatoria crónica de etiología desconocida asociada a autoanticuerpos circulantes y elevación de las gammaglobulinas.

Los hallazgos histológicos son característicos, pero no específicos. Aparece un infiltrado inflamatorio en el espacio porta a expensas de células mononucleares. Se produce una afectación de la membrana limitante e inflamación periportal. Excepto en las formas más leves, hay grados variables de fibrosis que puede llegar a formar puentes y terminar en cirrosis.

En cuanto a la patogenia se piensa que en un paciente genéticamente predispuesto, al ser expuesto a un agente ambiental se desencadena un proceso autoinmune dirigido contra antígenos hepáticos, dando lugar a un proceso necroinflamatorio crónico que termina en fibrosis y cirrosis. Existe una asociación con los HLA-B8, DR3 y DR52a. Respecto al factor desencadenante,

se ha relacionado con el virus del sarampión, los virus de la hepatitis y el virus de Epstein-Barr. El tratamiento con interferón de las hepatitis crónicas víricas puede activar una hepatitis autoinmune latente.

Clínicamente la HAI es muy heterogénea. Puede cursar de forma asintomática, sospechándose al detectarse una elevación de las transaminasas, o manifestarse de forma aguda y severa o a veces incluso fulminante. A veces es clínicamente indistinguible de una hepatitis aguda vírica. Aunque generalmente se presenta con un patrón de citólisis predominante, ocasionalmente adopta un patrón de colestasis marcada.

El diagnóstico se hace en base a datos clínicos, la hipergammaglobulinemia, las alteraciones histológicas, la exclusión de otras hepatopatías y la presencia de gran cantidad de autoanticuerpos en el suero de estos pacientes (Tabla 16). La asociación con otras enfermedades autoinmunes también ayuda al diagnóstico (Tabla 16).

| | |
|-------------------|---|
| HAI tipo 1 | Antinucleares (ANA) Anti-músculo liso (AML). |
| HAI tipo 2 | Anti-LKM 1 ¹⁸¹ Anti-citosol hepático 1 |
| HAI tipo 3 | Anti-Ag soluble hepático (SLA) Antiproteínas de hígado y páncreas (LP) |

Tabla 16. Autoanticuerpos y clasificación de la HAI.

El tratamiento de elección son los esteroides utilizados solos o a dosis más pequeñas asociados a azatioprina. No se deben utilizar pautas a días alternos. En

general el pronóstico se correlaciona inversamente con la severidad histológica de la enfermedad. En estadios terminales el trasplante hepático es una opción. Como toda enfermedad que puede evolucionar a cirrosis tiene riesgo de degenerar en hepatocarcinoma, aunque algunos de los casos que han desarrollado esta complicación estaban infectados por VHC.

Existen dos tipos de hepatitis autoinmune. La hepatitis tipo 1 está asociada a anticuerpos anti-músculo liso. Los anticuerpos anti-HCV generalmente no son específicos y no se detectan en los test de confirmación.

Parece que los resultados hallados mediante ELISA proporcionan un gran número de falsos positivos, sobre todo si en el suero existen altas concentraciones de inmunoglobulinas.¹⁷²

La hepatitis autoinmune tipo 2 se caracteriza por la presencia de anticuerpos microsomales anti-hepáticos y anti-renales (LKM). Se encuentran anticuerpos específicos anti-HCV en el 50-75% de los casos pero esta asociación muestra diferencias según la zona geográfica.²⁴⁷ Son más frecuentes las detecciones del RNA-VHC en las hepatitis autoinmune en Japón y el sur de Europa que en otras zonas con baja prevalencia para el VHC.

En las hepatitis autoinmune tipo 2 con RNA-VHC positivo son denominados 2b,²⁷⁷ a diferencia de la hepatitis autoinmune tipo 2a; en que el VHC es negativo. Se observa una clínica característica de hepatitis crónica por VHC, pero más leve, y a diferencia de la hepatitis autoinmune tipo 2a no existe mayor prevalencia en las mujeres. (Ver tabla 17).

| HAI | Edad | Sexo | VHC (PCR) | GOR | LKM-1 | Síntomas Extrahepáticos | HLA- DR3 | Tratamiento Corticoides |
|-----|------|----------|--------------|-----|-------|----------------------------|-------------|----------------------------|
| 2a | 20 | Femenino | - | +++ | + | + | + | +++ |
| 2b | 45 | | + | - | - | - | - | - |

Tabla 17. Hepatitis autoinmune tipo 2.

Se conoce la existencia de un autoanticuerpo presente en la hepatitis autoinmune tipo 2b denominado GOR, el cual tal vez persista una vez inducido por el VHC o tal vez refleje una reacción cruzada entre el VHC y secuencias propias, ya que existe una cierta homología entre el anticuerpo y la proteína core del VHC.⁴⁴

No está aclarado si en los pacientes con hepatitis C crónica activa la enfermedad autoinmune está inducida por el HCV, o si autoanticuerpos de pacientes con hepatitis autoinmune tienen reactividad cruzada con antígenos relacionados con el virus C.

Este hecho tiene importantes aplicaciones terapéuticas, ya que la enfermedad autoinmune responde a los esteroides, pero puede agravarse con la administración de alfa IFN. Por ello no está claro cual debe ser el tratamiento en la hepatitis autoinmune tipo 2b.⁴⁴ Ya que en este tipo de hepatitis autoinmune no es conveniente el tratamiento inmunosupresor.²⁰²

5-2. HEPATOPATIA ALCOHOLICA.

El espectro de lesiones hepáticas producidas por alcohol es muy variable. Está en relación sobre todo con la cantidad diaria de alcohol consumido y el tiempo de consumo de alcohol. Por otra parte existe una susceptibilidad individual que explica el porqué solamente un 15-20% de los alcohólicos desarrollan cirrosis. Las mujeres pueden tener daño hepático por alcohol con un consumo menor que los hombres.¹⁵⁸

La prevalencia de RNA-VHC en pacientes con hepatopatía alcohólica se ha estimado en 10-40%.^{39,213} Alcanzando las mayores tasas en pacientes cirróticos.¹¹⁴ También se ha observado que los pacientes con asociación del VHC a la hepatopatía alcohólica, en comparación con aquellos que sólo padecen hepatopatía alcohólica, sufren una evolución más grave de su enfermedad y a más temprana edad.²⁰¹

5-3. HEPATITIS POR EL VHB.

Existe asociación de las infecciones por VHB y VHC en pacientes con factores de riesgo para ambos.⁹⁸ Estos factores de riesgo son comunes en las dos enfermedades exceptuando las vías sexual y materno-filial.

La asociación de ambas enfermedades provoca una evolución más grave de la enfermedad.⁹⁷ Se observa menor elevación de las enzimas hepáticas y de las lesiones histológicas cuando el RNA-VHC es positivo y el DNA-VHB es negativo; mientras que la enfermedad es más grave si el el DNA-VHB es positivo y el RNA-VHC es negativo.⁸⁷

5-4. VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (HIV).

La asociación de infección por HIV y VHC origina una afectación grave y con una rápida evolución. Esto probablemente sea debido a la situación de inmunodeficiencia¹¹⁵ creada por el HIV que es aprovechada por el VHC para multiplicarse.²³⁴

5-5. VASCULITIS: CRIOGLOBULINEMIA MIXTA ESENCIAL.

Esta enfermedad, de etiología desconocida, cursa con púrpura vascular, artralgia, glomerulonefritis, neuropatía y vasculitis sistémica, debido al depósito de inmunocomplejos circulantes.

La asociación de RNA-VHC positivo en pacientes con CME alcanza valores del 90% en los tipos II y III de la CME.⁹⁶ También se ha observado en el 70% de las CME lesión inflamatoria hepática.²⁰²

Esto puede ser debido a una inducción del sistema inmune por parte del VHC; provocando, en pacientes predispuestos, un acúmulo de inmunocomplejos.²⁴⁷

El tratamiento con INT consigue buenos resultados, no sólo en la CME si no, también en la viremia del VHC.¹⁸⁹ La recurrencia es, sin embargo, frecuente tras la suspensión del fármaco.²⁹

5-6. SIALOADENTITIS LINFOCÍTICA FOCAL.

Se ha observado en un estudio de casos y controles, con pacientes con hepatopatía por VHC, sialoadenitis linfocítica focal en el 57% de los casos.¹²² Aunque el número de pacientes era pequeño (28 pacientes), las lesiones observadas eran similares a las del síndrome de Sjögren.

5-7. PORFIRIA CUTANEA TARDA Y LIQUEN PLANO.

La prevalencia de anticuerpos del VHC en la PCT es del 62%.⁶³ Esta asociación no muestra una mejoría tan evidente, como las PCT con RNA-VHC negativo, frente al tratamiento con flebotomías.

Existe descrito lesión hepática por VHC en el liquen plano.¹⁴⁵

5-8. CARCINOMA HEPATOCELULAR.

Aunque existen importantes evidencias epidemiológicas que relacionan al virus de la hepatitis B con la patogénesis del carcinoma hepatocelular, también hay otros factores relacionados como el alcohol y la infección crónica por virus No-A No-B.³³⁵

También existe un efecto sinérgico del virus de la hepatitis C, ya que el 34-70% de los pacientes con hepatocarcinoma están infectados por el HCV.²⁶²

El CHC aparece en fases avanzadas de la hepatopatía por VHC, con un tiempo medio de aparición de 20-30 años.¹⁵³

No se conoce el mecanismo por el cual el VHC produce el carcinoma hepatocelular. Se cree que es producido por un mecanismo indirecto a través de la cirrosis,¹³⁶ ya que este virus no tiene capacidad para integrarse en el genoma hepático.³

III. OBJETIVO.

INTRODUCCION.

La infección debida al virus de la hepatitis C es una de las causas más frecuente de enfermedad hepática actualmente, siendo su prevalencia muy elevada en la población general y una de las indicaciones más frecuente de THO. Por otra parte nos encontramos con una sistemática reinfección del injerto tras el trasplante.

A pesar de su importancia sanitaria en la población general y en la población trasplantada, no se conocen muchos de los aspectos patogénicos ni epidemiológicos de la infección por el virus de la hepatitis C, estando especialmente poco sistematizada la historia natural de la hepatopatía C tras el trasplante hepático.

HIPOTESIS.

Por todo ello nos planteamos, en este trabajo, analizar todas las infecciones por el VHC tras realizar THO, en la serie de 280 trasplantes hepáticos del hospital. El diagnóstico y pronóstico de la infección por el virus de la hepatitis C tras el trasplante hepático, así como incluso las indicaciones de rechazo o aceptación de los donantes, podrían verse influenciadas si:

1. Se determinara con precisión la historia natural de la reinfección por el virus de la hepatitis C del injerto hepático.
2. Si se determinara si esta reinfección se asocia a un patrón de formas anatómo-clínicas determinado.
3. Si estas formas anatómo-clínicas, si existieran, tuvieran una significación

pronóstica precisa.

4. Si se comprobara la existencia de otros factores asociados.

OBJETIVOS.

Los objetivos de esta tesis son:

1. Determinar la frecuencia de la tasa de infección del VHC en el postrasplante hepático.
2. Determinar las distintas formas anatomo-clínicas de infección del VHC en el postrasplante hepático.
3. Determinar el pronóstico evolutivo de la infección del VHC en el postrasplante hepático a través de la supervivencia del paciente, la supervivencia del injerto y las distintas formas anatomo-patológicas.
4. Determinar los factores pronósticos asociados a la infección del VHC tras el trasplante hepático, como son la edad, el sexo, el número de rechazos y su gravedad y el número de bolos de esteroides administrados.

**IV. PACIENTES,
MATERIAL Y MÉTODOS.**

1-1. PACIENTES.

Se han estudiado retrospectivamente los trasplantes hepáticos realizados en el hospital general universitario Gregorio Marañón desde el 22 de abril de 1990 hasta el 1 de febrero de 1997; en relación con el virus de la hepatitis C. Se ha tenido en cuenta la infección del VHC, bien sea de "NOVO" o bien se trate de reinfección por el mismo virus. El programa de trasplante hepático del hospital general universitario Gregorio Marañón incluye la hepatopatía por VHC entre sus indicaciones de THO.

El número total de trasplantes realizados en este periodo de tiempo ha sido de 280. El número de pacientes estudiados con su relación con el VHC tras el THO, ha sido de 78, sobre los que se ha realizado un total de 92 trasplantes. Se ha procedido a realizar retrasplante en 14 ocasiones. El número de biopsias realizadas fue de 370, con una media de 4,7 biopsias por paciente. Se han dejado fuera del estudio evolutivo a 15 casos debido a muerte precoz del paciente (<6 meses).

En este trabajo se ha analizado el curso postrasplante de cada paciente en el periodo de tiempo establecido. Se ha estudiado de forma cronológica, valorando su repercusión sobre el tejido hepático, el daño de preservación, la presencia y grado de rechazo, y su respuesta al tratamiento establecido, así como las infecciones víricas asociadas (CMV, VEB, VHS, VHB, etc...) y se ha clasificado la infección por el virus de la hepatitis C tras el THO en función de sus distintas formas anatómo-clínicas de expresión. Todo ello se ha llevado a cabo evaluando

todas las posibles complicaciones que puedan haberlo condicionado o producido, como por ejemplo a parte de las anteriormente mencionadas, las complicaciones quirúrgicas, la isquemia del injerto, daño farmacológico, etc...

Con todo ello, siempre se ha podido descartar con un margen de fiabilidad aceptable, la implicación etiológica del VHC en los distintos cuadros.

El rango del seguimiento evolutivo de los pacientes oscila entre unos márgenes de al menos seis meses y más de siete años y medio.

Tras la revisión detallada de las historias clínicas, se anotaron todos los datos clínicos, bioquímicos y evolutivos. Se realizó un diagrama de flujo cronológico de los mismos. Así hemos podido ver a través del tiempo todos los acontecimientos de interés para su posterior estudio; especialmente para poder conseguir descubrir el momento de la reinfección e indagar en las posibles causas de la distinta evolución; al contrastar estos datos con las biopsias.

En cada episodio clínico-patológico significativo, se ha realizado un análisis de las posibles etiologías responsables del mismo. Se han descartado, con una razonable seguridad, las distintas causas que pudieren dar una misma etiología.

1-2. COMPLICACIONES POSTHO.

1-2-1. DISFUNCIÓN PRIMARIA DEL INJERTO.

La disfunción primaria del injerto es una complicación precoz del injerto, relacionada con el daño de preservación o con un sufrimiento importante del hígado. Tiene una elevada mortalidad y se produce en el 14% de los trasplantes hepáticos.¹⁴⁷

El diagnóstico se establece en el postrasplante precoz si: en las 4-6 primeras horas se observa un aumento de ALAT > 5.000 UI/l, factor V < 20% o TPT > 20"; así como en las 12 a 24 horas postrasplante: ASAT > 5.000 UI/l, factor V < 20% o VII < 60%, excreción biliar menor de 50 cc o niveles de fosfatasa alcalina menor de 1.200 UI/l. Si se observan cuatro, de los anteriores parámetros, el diagnóstico es casi seguro.⁹⁹

La clínica es de insuficiencia hepática aguda grave. La anatomía patológica muestra zonas de necrosis isquémica con preservación centrolobulillar.

La esteatosis y la degeneración hidrópica pretrasplante en un porcentaje mayor al 30% sirve para descartar la posibilidad de realizar el trasplante, debido a la gran probabilidad que existe de que aparezca esta complicación.⁵⁹

La evolución de esta complicación, si no revierte en pocos días, es fatal. Por esto se indica el retrasplante. En un intento de evitar el retrasplante, se han utilizado las prostaglandinas (PGE), porque "mejoran" el flujo hepático.²⁷²

1-2-2. COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS.

Son aquellas debidas a la técnica quirúrgica, a daño de preservación, trombosis arterial, complicaciones biliares, etc... Determinando bien qué tipo de complicación y, sobre todo, cuando se produce; podemos filiar adecuadamente las alteraciones observadas en las muestras histológicas. Con ello, podremos descartar si la lesión ha sido, presumiblemente, debida al VHC o a otra causa distinta.

Las complicaciones arteriales dependiendo del tiempo de oclusión del flujo

arterial hepático tienen unas manifestaciones distintas. En el postoperatorio inmediato pueden producir una necrosis hepática fulminante y en el postoperatorio tardío problemas biliares o bacteriemia recidivante.

Las complicaciones venosas más frecuentes son la estenosis y la trombosis del sistema cava.⁹⁹ Son más raras las estenosis de la anastomosis portal. Como en las anteriores, la clínica es variable. Hay casos asintomáticos y otros con gran afectación hepática que han requerido ser reintervenidos de su complicación.¹⁴⁷

Las complicaciones biliares, aún cuando no dan clínica, se asemejan en la bioquímica a la recidiva colostásica del VHC. De ahí la importancia que tiene el averiguar este tipo de complicaciones. Los procedimientos más utilizados para la restauración de la vía biliar son la colédoco-coledocostomía término-terminal tutorizada sobre tubo en "T" y la hepático-yeyunostomía en "Y" de Roux.

1-2-3. RECHAZO.

Se debe sospechar el diagnóstico de rechazo cuando se dé la situación histológica caracterizada por la presencia de infiltrado inflamatorio mixto periportal (predominio linfocítico), daño ductal y endotelitis (infiltración linfocítica endotelial).²⁹¹

Se debe considerar rechazo celular cuando existe infiltrado inflamatorio portal mixto (linfocítico y leucocitos polimorfonucleares), algún eosinófilo entremezclado, daño en el epitelio (linfocitos intraepiteliales) de los conductos biliares, y daño en el endotelio venoso con linfocitos (endotelitis).²⁹¹ Los elementos inflamatorios tienden a rodear las estructuras portales (ductos y venas),

y la afectación parenquimatosa aparece en casos graves y de larga evolución.

Por el contrario, en la hepatitis C el infiltrado inflamatorio está en el parénquima y no suelen rodear ninguna estructura portal, con necrosis difusa parenquimatosa, se observa activación de las células de Kupffer, infiltrado inflamatorio linfocitario y macrófagos en los sinusoides hepáticos. Los cambios que pueden observarse en el rechazo agudo y que no suelen estar en la hepatitis aguda son: edema e infiltrado inflamatorio mixto portal, endotelitis de las venas porta y afectación de los conductos biliares.³³¹

Como ya hemos dicho, aunque la clínica pueda ser similar, el diagnóstico diferencial se establece por la anatomía patológica, la cronología de aparición (menor en el rechazo) y también con ayuda de las enzimas hepáticas. Parece observarse una proporción mayor de las enzimas ASAT y ALAT que las enzimas fosfatasa alcalina y la GGT en la hepatitis aguda. Y a la inversa, es mayor la elevación de fosfatasa alcalina y GGT que la elevación de las aminotransferasas en el rechazo celular agudo.³⁰⁸

Hemos analizado el número de rechazos, la gravedad de los mismos y el tipo de tratamiento realizado y las dosis administradas de inmunosupresores.

El tratamiento habitual del rechazo es la administración de dos a tres bolos (10 mg/Kg/día) de metil-prednisolona. En rechazos leves se puede elevar la dosis de ciclosporina como tratamiento del rechazo. En los casos graves se administra globulina antilinfocítica (ATG), o bien anticuerpos monoclonales (OKT3).

La dosis de metil-prednisolona es de 1 gr. al día por vía intravenosa,

repetiéndose dicha administración según la respuesta hasta un total de 3 bolos. Posteriormente se administran dosis decrecientes desde 200 mg, hasta alcanzar la dosis de 40 mg/día. Tras el tratamiento se realizan biopsias de control, modificando el tratamiento en función de los resultados.

1-2-4. INFECCIÓN POR CMV.

La infección por CMV puede provocar: disfunción precoz del injerto, neumonía, hepatitis, hemorragias digestivas y fiebre de origen desconocido (FOD), entre otras patologías.

Se considera diagnóstico de enfermedad por CMV a la positividad en hemocultivos u otros fluidos corporales (lavado broncoalveolar, etc.) para CMV (a excepción de la orina); asociado a lesiones histológicas del CMV en el tejido hepático.

2.-INFECCIÓN POR VHC EN EL POSTRASPLANTE.

El diagnóstico de reinfección del VHC en base a la clínica, bioquímica y la anatomía patológica puede pasar por alto muchos casos de recidiva.³²⁹

Se han encontrado casos de reinfección silentes, en donde la única alteración apreciable es la elevación de la viremia. La combinación de presencia de anti-VHC en el suero después del trasplante y lesiones patológicas sugerentes de hepatitis sugeriría una infección por VHC.²⁴⁹

Si para el diagnóstico pretrasplante se requirió en muchos casos la determinación de anticuerpos de segunda generación (ELISA-II) frente al VHC,

en el postrásplante sin embargo, se consideró infección por VHC hepático al RNA-VHC positivo en el suero, en presencia o no de anti-HVC.

La técnica de la PCR consiste en, a través de la enzima transcriptasa inversa, sintetizar del RNA viral su DNA complementario. Posteriormente se procede a realizar doble amplificación con amplímeros de la región 5' no codificante del genoma viral. La alta sensibilidad de esta prueba se basa en la doble amplificación, si bien es cierto que por ello mismo, si existiere contaminación, se podrían producir falsos positivos en la prueba. Una prueba negativa no descarta la no presencia del virus, ya que el mismo puede encontrarse a títulos insignificantes o en otros tejidos.¹⁹⁰

Se ha considerado reinfección por VHC a la positividad sérica del RNA del VHC en el periodo postrasplante.^{93, 94,159,249,309,329}

En sólo algunos casos en que se demostró RNA-VHC positivo, se realizó también determinación del genoma viral según las clasificaciones de Okamoto y Simmonds.

Se determina el genotipo viral (PCR/tipaje de HCV Inn-Lipa), de acuerdo con la técnica de Okamoto, usando transcriptasa inversa-PCR (RT-PCR) con "primers" tipo-específicos del genoma viral. Los resultados del tipaje se interpretan comparando las líneas aparecidas a lo largo de la tira con una carta de interpretación de resultados. Una reacción se interpreta como positiva si la señal es claramente más consistente que las señales de la tira del control negativo.

2-1. CLÍNICA DE LA INFECCION VHC TRAS EL THO.

La clínica de la infección ha sido muy variable, tanto en las distintas formas clínico-patológicas, como en la evolución de cada caso. Las denominadas formas silentes, como su propio nombre indica, son formas asintomáticas o con síntomas leves. Las formas de recidiva colostásica y recidiva con "hepatitis aguda", son denominadas por uno de los rasgos característicos de cada recidiva; que además es un rasgo clínico.

Aunque las dos últimas clasificaciones son cuadros distintos por su clínica, analítica y anatomía patológica; muchas veces resultó árido diferenciarlas porque se pueden asociar complicaciones que pueden confundir algunos datos obtenidos. Esto se resolvió analizando minuciosamente los datos de la historia clínica y contrastándolo con la anatomía patológica.

La anatomía patológica era requerida siempre que, o bien el paciente presentaba clínica sugestiva de hepatopatía postrasplante, o se le detectaba alteración significativa en los parámetros bioquímicos. En el hospital Gregorio Marañón se realizan controles rutinarios cada 6 meses, al menos, en los trasplantados de hígado.

2-2. ANATOMÍA PATOLÓGICA DE LA INFECCION VHC TRAS EL THO.

2-2-1. BIOPSIAS HEPÁTICAS.

Se han estudiado 380 biopsias hepáticas y 25 piezas de hepatectomía. Las biopsias se realizaron por vía percutánea con aguja desechable tipo Menghini

(Surecut, TSK Laboratory, Japan). Algunas se realizaron por vía transyugular cuando había alteraciones importantes de la coagulación o ascitis. Estas últimas se realizaron con aguja-catéter (Igenor, Paris). La indicación de las mismas se realizó según el protocolo de seguimiento del centro, con consentimiento informado del paciente.

Las muestras hepáticas se fijaron en Carnoy y fueron incluidas en parafina. Se realizaron tinciones con hematoxilina-eosina, tricrómico de Masson, tinción de Perls, PAS-diestasa y orceína.

Todas las biopsias han sido evaluadas por los mismos observadores, en al menos dos ocasiones distintas.

2-2-2. ESTUDIO HISTOLÓGICO.

Se han evaluado las muestras anatomo-patológicas de forma semicuantitativa, dándole una puntuación de 0 a 3 a cada valor, teniendo en cuenta la evolución del cuadro. Para ello se considera la patología a nivel portal, lobular y vascular. También se han evaluado los parámetros de necrosis y remodelación.

En el espacio porta se ha valorado: la inflamación (intensidad, composición y agregados linfoides), la fibrosis (intensidad y localización), la lesión de los conductos biliares (proliferación, marginación, infiltración, pérdida o escasez), la vena porta (endotelitis, oclusión) y la arteria (células espumosas).

En el lobulillo hepatocitario se ha analizado la presencia o no de: necrosis acidófila, esteatosis, balonización centrolobulillar o aclaramiento citoplásmico, mitosis, estasis biliar, inclusiones nucleares, células de Kupffer y endotelitis.

2-3. PRUEBAS ANALÍTICAS:

2-3-1. Bioquímica hepática: La funcionalidad hepática se ha analizado con los parámetros bioquímicos en el episodio agudo de disfunción debido a la reinfección, y en el seguimiento posterior. La bioquímica se determinó mediante un autoanalizador multicanal.

2-3-2. Marcadores virales: Para la determinación de anticuerpos frente al VHC se requieren 8 c.c. de sangre en tubo seco. La detección de anticuerpos frente al VHC se realiza mediante inmunoensayo en filtro para los antígenos HC-34, HC-29, HC-23 y C100-3 (Abbot Matrix^R HCV Germany).

2-3-3. Reacción en cadena de la Polimerasa (PCR): La determinación del genoma viral se realizó mediante la amplificación del cDNA por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), en una muestra de 8 c.c. de sangre en tubo seco y conservado en hielo hasta su determinación en las primeras dos horas desde su extracción.

El RNA del VHC se determina tras efectuar una conversión del RNA presente en 100 µl de sangre a cDNA y amplificación "nested" por la PCR usando iniciadores delimitantes de una parte de la región constante del extremo 5' no codificante del genoma viral (PCR -HCV Unipath).

El resultado se considera positivo si se observa una banda fluorescente nítida en el gel de agarosa correspondiente a un tamaño de 183 pares de bases.

2-3-4. Genotipos del VHC: En sólo algunos casos en que se demostró RNA-VHC positivo, se realizó también determinación del genoma viral según las

clasificaciones de Okamoto y Simmonds.

Se determina el genotipo viral (PCR/tipaje de HCV Inn-Lipa), de acuerdo con la técnica de Okamoto, usando transcriptasa inversa-PCR (RT-PCR) con “primers” tipo-específicos del genoma viral. Los genotipos I, II, III, IV y V de Okamoto corresponden a los genotipos 1a, 1b, 2a, 2b, y 3a respectivamente, según la clasificación de Simmonds en base a la secuencia de bases en la región 5' no codificante.

Los resultados del tipaje se interpretan comparando las líneas aparecidas a lo largo de la tira con una carta de interpretación de resultados. Una reacción se interpreta como positiva si la señal es claramente más consistente que las señales de la tira del control negativo.

3. -METODOLOGÍA ESTADÍSTICA:

3-1. El diseño del estudio realizado se encuadra dentro de los estudios observacionales. Dentro de los mismos, y debido al seguimiento realizado en el tiempo, se caracteriza como un estudio longitudinal retrospectivo de cohortes.

La información recogida ha sido de las historias clínicas y de los distintos especialistas al cuidado de los pacientes.

3-2. Dentro de la estadística descriptiva, se describieron las variables cualitativas por porcentajes, frecuencias, incidencias y prevalencias. Para la descripción de las variables cuantitativas se utilizaron los parámetros de centralización y de dispersión según el valor de “n” y la distribución de los valores. Para una distribución simétrica de los valores se utilizó como valor

centralizador la media y como valor de dispersión la desviación típica o estándar. Cuando los valores no se encontraban agrupados, o no se distribuyeron normalmente, utilizamos la mediana como valor centralizador y el rango intercuartílico como valor de la dispersión.

3-3. A través de la inferencia de estos datos conseguimos llegar a la **estadística analítica**. Para los valores de una sola variable se utilizó la estimación de parámetros.

Para inferir los resultados obtenidos en nuestra muestra a la población general, utilizamos, en valores de dos o más variables, el contraste de hipótesis.

La comparación de variables cuantitativas se realizó mediante el análisis simple o bivalente para demostrar asociaciones, empleando el test de la χ^2 para variables cualitativas y el test exacto de Fisher para variables cualitativas, presentadas en tablas de dos por dos, en las que N fue menor de 20 o algún valor teórico era menor de cinco. También hemos empleado el ANOVA cuando hubo que comparar medias de más de dos grupos independientes. Hemos empleado el ANOVA de medidas repetidas y su versión no paramétrica (test de Friedman) cuando se han comparado las medias de determinadas variables que cambiaron en el

ABRIR CAPÍTULO V

