

## *HISTORIA NATURAL DE LA INFECCION POR VIRUS DE LA HEPATITIS C*

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

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

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

### RESUMEN

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

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

### PALABRAS CLAVE

virus de la hepatitis C, historia natural

### NATURAL HISTORY OF INFECTION WITH HEPATITIS C VIRUS

### ABSTRACT

Hepatitis C in Spain has an estimated prevalence around 1,5%, being difficult to determinate the actual incidence because it often goes undetected. It is responsible for 50% of deaths from cirrhosis and 70% of deaths from hepatocarcinoma. Acute infection is usually asymptomatic in 80% of cases and if symptoms are non-specific. Also most patients with chronic infection they are minimally symptomatic, with fatigue one of the most frequent complaints.

In the natural history of the infection factors specific to the virus and the host are involved in the progression of fibrosis. Survival is decreased to a greater extent once they appear manifestations of decompensate liver disease. RVS equivalent to viral eradication and modifies the natural history of infection, decreases the incidence of decompensation, hepatocellular carcinoma and liver transplantation needs, increasing survival and quality of life. In patients with cirrhosis or advanced fibrosis with RVS we must continue to regularly monitor does not disappear because the risk of developing hepatocellular carcinoma.

### PALABRAS CLAVE

hepatitis C virus, natural history

### INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es un problema de salud de primera magnitud en Europa y especialmente en los países mediterráneos, donde las tasas de prevalencia oscilan entre el 1-3% de la población.

Se transmite principalmente por vía parenteral, por exposición percutánea o de las mucosas a sangre o hemoderivados infectados. Otras formas de transmisión menos frecuentes son la vía sexual, vía vertical en el parto, consumo de drogas vía endonasal y contactos percutáneos inadvertidos en el área intrafamiliar.

En pocos años el tratamiento de esta patología ha evolucionado enormemente con la aparición de los nuevos antivirales de acción directa (AAD). Los nuevos regímenes terapéuticos gozan no sólo de una eficacia notable, que permite una duración del tratamiento más corta, sino también de un perfil de efectos adversos muy escaso con lo que requieren una menor monitorización del paciente.

La Elastografía de transición hepática, el Fibroscan, proporciona información sobre el grado de rigidez hepática permitiendo diferenciar a los pacientes con probabilidad alta de fibrosis avanzada o cirrosis. Es una técnica sencilla, rápida e indolora, con mínima variabilidad intra e interobservador. Mide la elasticidad hepática en unidades kilopascal (kPa) utilizando una onda de ultrasonido y un pulso mecánico de vibración de baja frecuencia. Se correlaciona razonablemente bien con la gravedad de la hipertensión portal y predice el riesgo de descompensación, de manera que cuanto más elevado es el valor, mayor es el riesgo de descompensación hepática, de hepatocarcinoma y de mortalidad. Por todo lo dicho, se debe utilizar este método no invasivo para valorar inicialmente la lesión hepática, el grado de fibrosis.

### ESTRUCTURA DEL VHC Y GENOMA

El VHC es un virus RNA mono-catenario, de polaridad positiva, con un genoma de 9,5 Kb que codifica una poliproteína de aproximadamente 3000 aminoácidos de longitud y con una muy alta tasa de replicación viral. Presenta una cápside proteica, una envoltura y pertenece a la familia *Flaviviridae*. El segmento N-terminal de la

poliproteína corresponde a los componentes estructurales del virus (core, E1, E2 y p7) necesarios para la formación de la cápside, envoltura y elementos para el ensamblaje del virión. El segmento C-terminal contiene las proteínas no estructurales (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B), las cuales representan la actividad serín proteasa o polimerasa viral. Es un virus heterogéneo, con una enorme variabilidad de secuencias genómicas debido a su rápida replicación.

El VHC se divide en 6 genotipos, si bien recientemente se ha caracterizado un séptimo genotipo<sup>1</sup>, y más de 30 subtipos, siendo el genotipo 1 (principalmente 1b) el más frecuente en Europa con una prevalencia aproximada del 70%, seguido del genotipo 3.

### HISTORIA NATURAL DE LA INFECCION POR EL VHC

El mejor predictor de progresión es la inflamación y la fibrosis en la biopsia hepática o bien medida de forma no invasiva. La esteatosis también se ha asociado con una más rápida progresión de la fibrosis, así como la presencia de hierro intrahepatocitario.

La infección aguda es paucisintomática en la mayoría de los pacientes y suele pasar desapercibida. Aproximadamente un 15-45% de los infectados lograrán eliminar el virus de forma espontánea en un plazo de seis meses, si bien la mayoría de ellos lo hacen en las 12 primeras semanas, dependiendo de la edad y del estado inmune en el momento de la infección. El 55-85% restante desarrollarán infección crónica, con una variable progresión de la fibrosis hepática. Del 15-30% de estos pacientes evolucionarán a cirrosis en un plazo de 20 años<sup>2,3</sup>. Una vez se llega a alcanzar una fibrosis importante, con puentes o F3, el riesgo de progresión a cirrosis es elevado, del 10% anual aproximadamente.

Los factores que intervienen en la cronicidad no están claros, contribuyendo tanto los virales como los del propio huésped.

#### 1. Factores del virus

Probablemente el más importante, en la patogenicidad viral, es la elevada frecuencia de mutaciones, característica de los virus RNA que determina que la progenie viral resultante muestre un alto grado de diversidad genética, presen-



Fig. 1. Historia Natural de la infección por el VHC.

tando una distribución en quasispecies. Lo más frecuente es que alguna de las variantes sea distinta, como para no ser reconocida, escapando a la neutralización, volviendo a infectar a los linfocitos y a iniciar una nueva replicación viral en el hígado. A medida que progresa la infección el espectro de variantes de escape se abre, lo que disminuye la probabilidad de que se produzca la eliminación por el sistema inmune. Las mutaciones conducen a una gran diversidad viral que favorece el escape al reconocimiento inmune. Cabe la posibilidad de que se den exacerbaciones agudas, cuya causa se desconoce, las cuales pueden asociarse con una más rápida progresión de la fibrosis.

## 2. Factores predictores del huésped

Más importantes todavía que los virales; considerando no solamente los que intervienen en una posible eliminación viral espontánea, sino también los implicados en la progresión de la fibrosis hepática en la infección crónica, confirmando diferencias en la velocidad de progresión entre los distintos pacientes.

- Algunos polimorfismos genéticos de un locus próximo al gen de la interleukina 28B intervienen en la capacidad de eliminar espontáneamente el virus. La presencia de los alelos C/C en este locus se asocia a una mayor eliminación espontánea, aproximadamente en la mitad de los casos, comparado con sólo un 16-20% en pacientes con alelos T/T o C/T. También es predictora de la respuesta al tratamiento con peginterferón y ribavirina, si bien su posible efecto en la progresión de la fibrosis no está claro. Las personas de raza negra poseen el alelo favorable C/C con una

menor frecuencia y tienen una menor probabilidad de eliminar espontáneamente el virus.

- El mejor predictor de la progresión de la fibrosis lo constituye el grado de inflamación y de fibrosis basales en la biopsia hepática, de forma que pacientes sin fibrosis e inflamación mínima tienen riesgo más bajo de progresar hasta la cirrosis. Lo mismo puede aplicarse en lo que se refiere a la determinación del grado de fibrosis por el Fibroscan. La presencia de esteatosis moderada-severa se asocia a una progresión más rápida de la fibrosis<sup>4</sup>.

- El sexo masculino y la adquisición de la infección después de los 40 años se ha asociado con una progresión más rápida de la fibrosis. Por el contrario el sexo femenino, la adquisición durante la niñez y la infección aguda sintomática constituyen factores favorables.

- Los coinfectados con HIV o VHB tienen una progresión acelerada de la fibrosis.

- El riesgo de progresión es mayor en pacientes con diabetes, resistencia a la insulina así como en la obesidad, con un elevado índice de masa corporal, lo que puede estar en relación con la presencia de esteatosis, que se asocia con una mayor progresión de la fibrosis.

- La ingesta de alcohol, incluso con un consumo relativamente bajo, impacta negativamente en la evolución mientras que, por el contrario, el consumo regular de café se ha asociado con una disminución de la fibrosis e inclusive menor riesgo de hepatocarcinoma<sup>5,6</sup>.

- En determinados grupos de población inmunocomprometidos como coinfectados con

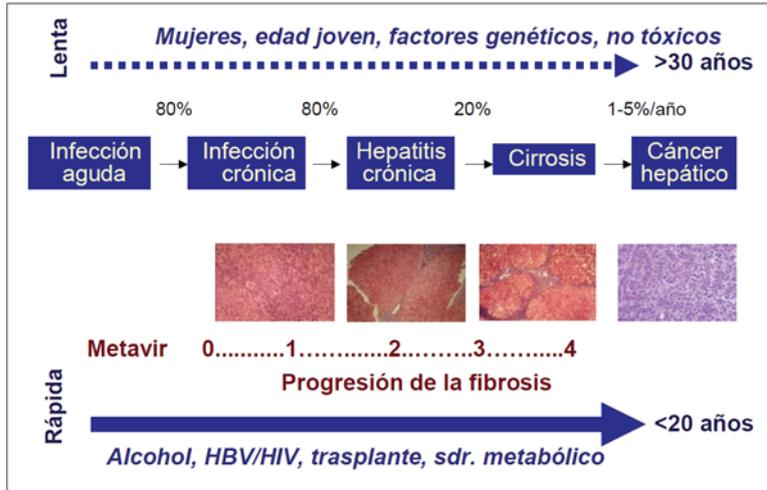


Fig. 2. Progresión de la fibrosis hepática.

VIH o receptores de trasplante hepático es más rápida la progresión de la fibrosis. Otros agentes que deprimen el sistema inmune como corticoides o la quimioterapia antineoplásica no suelen alterar el curso de la historia natural de la infección de forma sustancial. Es cuestionable que un curso corto de glucocorticoides tenga algún impacto y con la quimioterapia pueden incrementarse tanto la carga viral como las transaminasas de forma aguda, pero es dudoso si esto puede afectar al empeoramiento de la fibrosis<sup>7,8</sup>.

### 3. Descompensación hepática

Los pacientes que desarrollan cirrosis, aunque muchos de ellos pueden permanecer estables con la enfermedad compensada durante años, tienen riesgo de desarrollar las complicaciones propias de la hepatopatía avanzada: ascitis, hemorragia por varices y encefalopatía. La ictericia es signo de enfermedad avanzada. La descompensación más común es la ascitis. El riesgo de desarrollarlas en los cirróticos es, aproximadamente, del 4% anual.

### 4. Hepatocarcinoma

En EE.UU. el VHC es causa de un tercio de los casos de hepatocarcinomas. Se da casi exclusivamente en pacientes cirróticos, constituyendo por lo tanto la cirrosis el mayor factor de riesgo para su aparición.

En el paciente con fibrosis avanzada, aunque el tratamiento logre eliminar el virus, deberemos continuar con revisiones periódicas y seguir realizando cribado mediante ecografía para detección precoz del hepatocarcinoma, ya que, aunque disminuya su incidencia, no desaparece

el riesgo de presentarlo. Existe un riesgo incrementado en pacientes con diabetes e infección por el genotipo 3.

### 5. Supervivencia

Se encuentra disminuida en pacientes con el VHC, muy especialmente en los que ya han desarrollado una cirrosis. En un análisis de mortalidad de Nueva York desde los años 2000 a 2011 la edad media de muerte de 13.000 pacientes infectados fue de 60 años, en contraposición con los 78 años en el caso de los no infectados<sup>9</sup>. Una vez aparecen manifestaciones de descompensación la supervivencia a los 5 años disminuye un 50%. No obstante, las causas de mortalidad entre los infectados no siempre están relacionadas con enfermedad hepática, variando según los distintos grupos de edad que se analicen.

En España, según estimaciones del año 2006 la mortalidad por enfermedad hepática relacionada con el VHC equivale al 1-1,2% de la mortalidad global, por todas las causas, en el citado año<sup>10</sup>.

En Europa un estudio sobre la carga de enfermedad por el VHC estima que más del 90% de la misma se debe a cirrosis y cáncer hepático<sup>11</sup>. No obstante hay que tener en cuenta, también, que hasta el 80% de los pacientes infectados pueden morir por otras causas no relacionadas con la hepatopatía<sup>12</sup>.

El diagnóstico precoz de la infección por VHC supone un beneficio tanto desde el punto de vista individual como de salud pública. Los modelos con estrategias basadas en un incremento del número de diagnósticos de la infección y en el tratamiento con AAD predicen un escenario con reducción de la carga de enfermedad por VHC a partir de unos 15 años.

El principal problema que persiste para los Sistemas de Salud de los distintos países es el elevado coste del tratamiento, lo que lleva a realizar planes de actuación para abordar esta infección, dada su importante prevalencia, que seguramente es superior a la estimada por infradiagnóstico y no notificación de la totalidad de los casos a los servicios de prevención. Por ello es importante conseguir un aumento en el cribado desde atención primaria, así como en el número de casos diagnosticados y tratados por la atención especializada.

## 6. Influencia de la respuesta viral sostenida (RVS)

La RVS lograda tras el tratamiento antiviral se mantiene en el tiempo, de forma que si tras los 6 meses de finalizado el tratamiento el RNA viral se mantiene indetectable no sería necesario realizar más comprobaciones, si bien la RVS no confiere inmunidad frente a una eventual reinfección posterior, por lo que en determinados grupos de riesgo como usuarios de drogas por vía parenteral, personas en régimen penitenciario y varones homosexuales coinfectados con el VIH se recomienda una monitorización periódica del RNA viral, cada 12 meses, además por supuesto de la interrupción de las prácticas de riesgo<sup>3,13</sup>.

El objetivo final del tratamiento de la hepatitis C consiste en la erradicación del VHC. Esta se asocia con la RVS a las 12 semanas tras el tratamiento y determina una importante reducción de las consecuencias y complicaciones de la hepatopatía. La comercialización de los nuevos AAD ha permitido obtener tasas de erradicación del VHC superiores al 90%, dependiendo del genotipo viral de que se trate<sup>14</sup>.

La RVS se asocia a una mejoría clínica, modifica la evolución de la historia natural, estabiliza o reduce la fibrosis hepática, disminuye la incidencia de descompensaciones, el riesgo de hepatocarcinoma y las necesidades de trasplante hepático. Disminuye la mortalidad de causa hepática y también no hepática, aumentando no sólo la supervivencia sino también la calidad de vida<sup>15</sup>.

En pacientes sin cirrosis que logran una RVS la progresión de la enfermedad hepática es excepcional, en ausencia de otros cofactores añadidos al virus (alcohol, obesidad...); así en pacientes con una fibrosis leve o moderada no se precificaría un posterior seguimiento especializado.

El impacto de la RVS en pacientes con cirrosis descompensada ocasiona en general mejorías modestas en la puntuación del MELD (model for end-stage liver disease), aunque en algunos casos se produce el control de la descompensación y una proporción del 10-20% de pacientes en lista de espera para trasplante hepático podría no requerirlo.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Lange Ch, Sarrazin Ch. Hepatitis C: diagnostic test; Mauss, Berg, Rockstroh et al. Hepatology. A clinical textbook 7th ed. 2016. Medizin Fokus Verlag 223-243
2. Plan Estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 20 Febrero 2015
3. WHO. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. April 2014. disponible <http://www.who.int/hiv/topics/hepatitis/eu/>
4. Chopra S. Clinical manifestations and natural history of chronic hepatitis C virus infection. Di Bisceglie AM ed. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) 2015 UpToDate
5. Medi AA, Feld JJ, Park Y et al. Increased caffeine consumption is associated with reduced hepatic fibrosis. Hepatology 2010 51:201
6. Setiawan VW, Wilkens LR, Lu SC et al. Association of coffee intake with reduced incidence of liver cancer and death from chronic liver disease in the US multiethnic cohort. Gastroenterology 2015 148:118
7. Mahala P, Kontoyiannis DP, Chenaly RF et al. Acute exacerbation and reactivation of chronic hepatitis C virus infection in cancer patients. J Hepatol 2012, 57: 1177
8. Torres HA, Davila M. Reactivation of hepatitis B virus and hepatitis C virus in patients with cancer. Nat Rev Clin Oncol 2012, 9:156
9. Pinchoff J, Drobnik A, Barnschlegel K et al. Deaths among people with hepatitis C in New York City 2000-2011. Clin Infect Dis 2014, 58: 1047
10. García Fulgueiras A. Tesis doctoral: Carga de enfermedad por hepatitis C en España. Universidad Miguel Hernández, Alicante 2012
11. Muhlberger N et al. HCV related burden of disease in Europe: A systematic assessment of incidence , prevalence, morbidity and mortality. BMC public health 2009, 9: 34
12. Kavetz RL et al. Is widespread screening for hepatitis C justified? BMJ 2015, 350: g7809
13. Chopra S. Epidemiology and transmission of hepatitis C virus infection. Di Bisceglie AM ed. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) 2015 UpToDate
14. Webster D, Klenerman P, Dusheika GM. Hepatitis C. Lancet 2015, 385(9973): 1124-35
15. Pearlman et al. Sustained virologic response to antiviral therapy for chronic hepatitis C virus infection: a cure and so much more. Clin Infect Dis 2011, 52(7) 889-900