



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

HEPATITIS C: RIESGO DE INFECCIÓN ENTRE EL  
PACIENTE Y EL ODONTÓLOGO.

**T E S I N A**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**C I R U J A N O   D E N T I S T A**

P R E S E N T A:

BRAULIO GALVÁN ORNELAS

TUTORA: MTRA. ALBA HORTENSIA HERRERA SPEZIALE



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

*Agradezco a Dios por permitirme completar mis estudios profesionales y darme vida para poder alcanzar esta meta, por darme salud y haberme dado la dicha de tener a la mejor familia.*

*Agradezco a la Universidad Nacional Autónoma de México por darme la oportunidad de pertenecer a la máxima casa de estudios del país.*

*A la Dra. Alba Herrera Speziale por su amistad, apoyo y paciencia durante la realización de esta tesina.*

*A la Dra. Gabriela por haberme dado su apoyo en momentos difíciles de mi carrera, por todos sus conocimientos que me ha brindado y principalmente por hacerme sentir como un amigo.*

*Le agradezco con infinito amor y respeto a mi papá Luis Galván y a mi mamá Ma. Elena Ornelas, por tener la paciencia y sabiduría para guiarme durante toda mi vida.*

*A mis hermanos Luis y Edgar por compartir buenos y malos momentos, recuerden que los quiero mucho.*

*A mi abuelita Socorro por darme todo su cariño y apoyo en todo momento. A mi abuelita Mercedes, a mi abuelito Tomás y mi abuelito J. Concepción, con todo mi cariño y respeto.*

*A mis amigos del grupo 012 por compartir grandes momentos conmigo, a Andrea, por ser mi mejor amiga y darme sus consejos, a Erika, Brenda, Amaranta, Claudia, Cid, Alberto, Erick, Gerardo, Antonio, por ser buenos amigos.*

*A mis amigos de Dr. Mora, Guanajuato, Alejandro Guerrero y Miguel A. Pérez por su amistad incondicional.*

*A mis pacientes que me han permitido aplicar de la mejor manera posible el arte científico de la odontología.*



## **ÍNDICE**

I. Introducción	6
II. Propósito	7
III. Objetivos	7

## **Hepatitis C: Riesgo de infección entre el paciente y el odontólogo.**

1.DEFINICIÓN DE HEPATITIS C	8
2. HÍGADO	8
2.1 Localización del hígado	9
2.2 Estructura del hígado	9
2.3 Funciones del hígado	14
3. ANTECEDENTES HISTÓRICOS DE LA HEPATITIS C	15
4. EPIDEMIOLOGÍA DE LA HEPATITIS C	16
5. VÍAS DE TRANSMISIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C	19
5.1 Exposición por tratamientos médicos	20
5.2 Uso de drogas endovenosas	21
5.3 Receptores de sangre y productos sanguíneos	22
5.4 Transmisión sexual	23
5.5 Transmisión de madre-hijo	24
6. BIOLOGÍA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C	25



6.1 Organización genómica del VHC	26
6.2 Replicación viral	29
6.3 Diversidad genética	30
6.4 Genotipos del virus de la hepatitis C	30
6.5 Tropismo Viral	30
7. INMUNIDAD FRENTE AL VHC	31
7.1 Respuesta inmunitaria humoral al VHC	31
7.2 Respuesta celular	32
8. HISTORIA NATURAL DE LA HEPATITIS C	34
8.1 Cirrosis hepática	37
8.2 El hepatocarcinoma relacionado con el virus de la hepatitis C	40
8.3 Factores en relación con la progresión de la hepatitis C	43
9. MANIFESTACIONES EXTRAHEPÁTICAS DEL VHC	44
9.1 Manifestaciones endocrinas	44
9.2 Manifestaciones hematológicas	45
9.3 Manifestaciones dermatológicas	47
9.4 Manifestaciones renales	48
10. MANIFESTACIONES ORALES	49
10.1 Manifestaciones en las glándulas salivales	49
10.2 Liquen plano	50



11. PRUEBAS DE LABORATORIO PARA DETECTAR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C	51
12. TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C	52
12.1 Tratamiento de la hepatitis aguda por VHC	52
12.2 Tratamiento de la hepatitis crónica por VHC	52
12.3 Tratamiento del paciente con cirrosis hepática por VHC	56
12.4 Trasplante hepático un tratamiento para el VHC	57
12.5 Tratamiento para pacientes coinfectados HIV-VHC/VHB	60
13. MORTALIDAD POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C	61
14. CALIDAD DE VIDA	62
15. ENCUESTA REALIZADA A ALUMNOS DE LA FACULTAD DE ODONTOLOGÍA DE 4ª Y 5ª AÑO, ACERCA DE LOS CONOCIMIENTOS DEL VHC Y DE LA MANIPULACIÓN DE INSTRUMENTOS PUNZOCORTANTES	64
16. CONCLUSIONES	71
17. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	73



## I.INTRODUCCIÓN.

Las enfermedades infecciosas son un grave problema de salud pública, desde las enfermedades que se obtienen con un simple contacto entre manos, hasta aquellas que se transmiten por medio de relaciones sexuales.

Dentro de estas infecciones los trastornos inflamatorios del hígado dominan la práctica de la hepatología. Entre las alteraciones inflamatorias, la infección es, con diferencia, la más frecuente, determinando así que el hígado este casi inevitablemente comprometido en las infecciones que se diseminan por vía hematógica, tanto sistémicas como intraabdominales. Las infecciones hepáticas más frecuentes son de tipo viral.

La hepatitis C es una enfermedad necroinflamatoria aguda o crónica que se debe a la infección por un flavivirus hepatotrópico (virus de hepatitis C). El virus fue reconocido a principios de 1970, cuando se observó que la mayor parte de los casos de hepatitis por transfusión no era causada por el virus de la hepatitis A ni por el de la hepatitis B, por lo que se creó el término de hepatitis no-A, no-B. Estudios en chimpancés confirmaron que este tipo de hepatitis es transmisible y ocasionada por un virus pequeño con cubierta lipídica. En 1989 el trabajo de una compañía privada y de los Centers for Disease Control en Atlanta, Estados Unidos identificaron un antígeno viral específico y su secuencia codificadora a tal agente se denominó virus de la hepatitis C (VHC).<sup>1,2</sup>

En la actualidad la infección por el virus de la hepatitis C constituye una de las principales causas de hepatopatía crónica y la primera causa de trasplante hepático.

El VHC puede ser transmitido a través del uso de drogas parenterales, la exposición de sangre infectada por medio de prácticas de medicina tradicional o procedimientos invasivos, la transfusión de sangre infectada, la hemodiálisis, el contacto sexual, los tatuajes, las perforaciones corporales y el contagio materno-fetal. Los riesgos importantes en la práctica odontológica, son las infecciones que se pueden transmitir a partir de una manipulación inadecuada del instrumental.



## **II. PROPÓSITO**

Difundir la importancia del virus de hepatitis C a la comunidad odontológica para evitar los riesgos de contagio entre el paciente y el odontólogo.



### III. OBJETIVOS

- Conocer y difundir la prevalencia del virus de la hepatitis C en México.
- Explicar las vías de transmisión del virus de la hepatitis C.
- Explicar la biología del virus de la hepatitis C.
- Explicar la respuesta inmune ante el virus de la hepatitis C.
- Enumerar las diferentes pruebas del laboratorio para la detección del virus.
- Explicar los diferentes tipos de tratamientos.
- Por medio de un cuestionario aplicado a alumnos de 4<sup>a</sup> y 5<sup>a</sup> año de la carrera de cirujano dentista, se pretende: conocer el nivel de información acerca del virus de la hepatitis C y si durante la actividad clínica se han puncionado con instrumental contaminado con fluidos corporales.



## 1. DEFINICIÓN DE HEPATITIS C

Es una enfermedad necroinflamatoria aguda o crónica del hígado que se debe a la infección por un flavivirus hepatotrópico, esférico, cubierto, con RNA de cadena positiva.

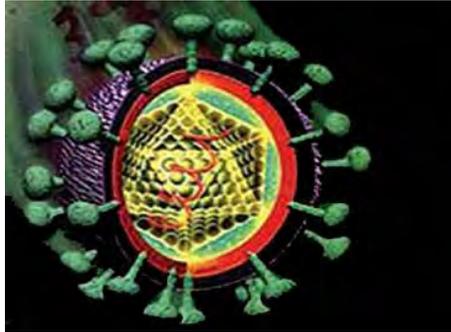


Fig. A. Virus de la Hepatitis C



## 2. HÍGADO

Es la glándula más grande, del organismo, pesa aproximadamente 1.5 Kg en un adulto, y ocupa la parte superior derecha del abdomen.

El hígado esta rodeado por una delgada capsula de tejido conectivo llamada capsula de Glisson. Por el hilio hepático penetran en el hígado la arteria hepática y la vena porta, mientras que sale el conducto hepático común. En el hilio, la cápsula se continúa con la estroma interna de tejido conectivo. El hígado recibe sangre arterial y venosa. La vena porta ingresa sangre venosa desde el tracto esofagogastrointestinal, el bazo y el páncreas. También recibe a la arteria hepática que proporciona sangre arterial a la glándula.<sup>3</sup> La sangre que ingresa al órgano, representa el 25% del gasto cardiaco total, llega por la vena porta (60-70% del flujo sanguíneo hepático) y la arteria hepática representa del 30 a 40%, ambas penetran por el hilio hepático donde el conducto biliar principal sale.<sup>4</sup> El hígado ejerce un número de funciones vitales, que se detallarán más adelante.



## 2.1 Localización del Hígado.

El hígado desarrollado ocupa el hipocondrio derecho debajo de la parrilla costal, extendiéndose desde el quinto espacio intercostal derecho a nivel de la línea medioclavicular hasta el reborde costal. Ligeramente se localiza por debajo del apéndice xifoides en la línea media. <sup>4</sup>

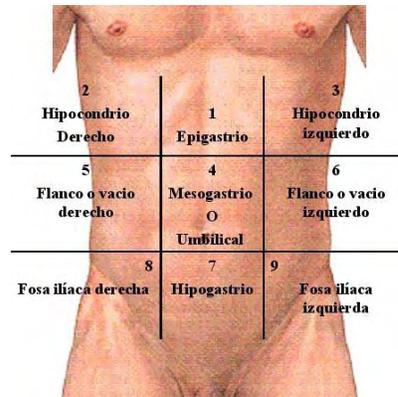


Fig. B. Localización del Hígado

## 2.2 Estructura del Hígado

### Estroma de tejido conectivo

El hígado se rodea por la capsula de Glisson, que es gruesa alrededor de la vena cava inferior y en el hilio hepático donde en el tejido conectivo de la capsula continúa hacia el interior de la glándula donde se divide el parénquima hepático en lobulillos y se denomina tejido conectivo periportal, dado que rodea las tríadas portales o de Glisson. El hilio hepático está compuesto por una ramificación de la arteria hepática, la vena porta y el sistema de vías biliares.

El tejido conectivo periportal es más abundante cerca del hilio, dado que los tres componentes de la tríada son aquí más grandes que en las porciones terminales, donde son pequeños y sólo están rodeados por escasa cantidad de tejido conectivo laxo.

La unidad estructural hepática es el lobulillo hepático, un prisma hexagonal de unos 2 mm de longitud y un diámetro de aproximadamente de 1 mm fue descrito por Malpighi. Al principio se consideró como una unidad estructural anatómica, pero para algunos autores es también una unidad funcional, afirmación basada en la observación de que el depósito de glucosa en los



hepatocitos después de una comida se extiende en zonas concéntricas desde la periferia hacia el centro del lobulillo. Esta formación de zonas también se puede observar en otras entidades patológicas como la necrosis de hepatocitos, ciertos medicamentos como el paracetamol. Los lobulillos están limitados por el tejido conectivo interlobulillar. En las esquinas de los lobulillos, donde varios de ellos limitan entre sí, se observa que las triadas de Glisson están rodeadas por algo de tejido conectivo periportal. Al corte transversal se observa que los lobulillos están compuestos por cordones de hepatocitos que irradian hacia la periferia desde un pequeño vaso central, la vena central y están separados por sinusoides. Estas sinusoides comunican las ramificaciones terminales de la arteria hepática y la vena porta con la vena central que representa el comienzo de las venas hepáticas. Los cordones de hepatocitos se componen de placas de una célula de espesor, que forman el muralium. Entre las placas celulares se encuentran estrechos espacios o lagunas por los que transcurren los sinusoides, separados de las placas por una hendidura llena de líquido, el espacio perisinusoidal o de Disse.

El ácino hepático representa la mínima unidad funcional, se compone de la cantidad de parénquima hepático que se encuentra entre dos venas centrales e incluye ramificaciones terminales de arteria hepática, vena porta y sistema de vías biliares como ejes.<sup>3</sup>

### **Hepatocitos**

Los hepatocitos representan alrededor del 80% de las células del hígado. Son células parenquimatosas poliédricas grandes. Poseen seis superficies, orientados hacia el espacio de Disse o hacia un hepatocito vecino, con el cual forman un capilar biliar. Sus núcleos son grandes, redondeados, claros, con uno o varios nucléolos y de localización central.

### **Sinusoides hepáticas**

Son más grandes y más irregulares que los capilares y poseen una pared celular muy delgada, separada de las placas de células hepáticas sólo por el espacio perisinusoidal con su red de fibras reticulares.



### **Células de Kupffer**

Se denominan células estrelladas de Kupffer debido a su forma, son macrófagos fijos y contienen restos de eritrocitos fagocitados. Al igual que otros macrófagos se originan de monocitos que llegan al hígado por el torrente sanguíneo. Además de fagocitar eritrocitos desgastados, eliminan también bacterias y virus transportados por la sangre. Mediante microscopia electrónica se demostró que las células de Kupffer se depositan sobre las sinusoides y a menudo en los sitios de división de sinusoides, donde su superficie irregular de las células está en contacto directo con la sangre sinusoidal.

### **Células de Ito**

Células también llamadas lipocitos o células perisinusoidales, las cuales se ubican alrededor del sinusoides. Pueden almacenar lípidos y de preferencia la vitamina A suministrada. Estas células de Ito tienen un efecto regulador sobre el flujo sanguíneo a través de los sinusoides. También pueden ser estimuladas para la producción de colágeno, hasta producir la mayor parte del colágeno que forma parte del retículo intralobulillar.

### **Espacio de Disse**

Espacio perisinusoidal, que mediante microscopia electrónica se observa que la pared sinusoidal esta rodeada por un estrecho espacio perivascular llamado Espacio de Disse, que separa las células endoteliales de la superficie de las células hepáticas. Este espacio contiene pocas estructuras como, las células de Ito, fibroblastos y una red reticular intralobulillar. El plasma que filtra a través de la pared sinusoidal fluye libremente a través del espacio. Se considera al espacio de Disse como parte del espacio intersticial, aunque contiene plasma, dado que carece de revestimiento endotelial. Se observa a través de los orificios del epitelio sinusoidal el plasma está en contacto directo con la superficie de los hepatocitos, y favorece el intercambio de sustancias entre el hígado y la sangre portal.



## Células endoteliales

Son células aplanadas y conforman la delgada pared de los sinusoides. Mediante microscopia electrónica, las células en su porción más aplanada aparecen orificios de  $100\mu\text{m}$  de diámetro pero su tamaño es variable. En consecuencia la pared de los sinusoides hepáticos es discontinua y carece de lámina basal, por lo que sólo los elementos figurados de la sangre y las partículas grandes, como los quilomicrones, son retenidos en la pared sinusoidal. Esto se ha demostrado, por ejemplo, mediante la inyección en la vena porta de moléculas marcadas coloidales, que se detectan rápidamente en el espacio perisinusoidal.<sup>3</sup>

## Irrigación sanguínea

El hígado posee una rica irrigación a través de la vena porta y la arteria hepática. El conducto hepático común ingresa por el hilio junto con los vasos y se ramifica de la misma manera, para formar las tríadas de Glisson. Las tríadas más grandes se encuentran separados del parénquima hepático por la placa limitante, que es atravesada, por las ramificaciones terminales de los vasos y el árbol biliar. Las ramificaciones intrahepáticas de la arteria hepática forman plexos capilares alrededor de las vías biliares de las tríadas portales, desde donde la sangre drena a las pequeñas vénulas que se vacían en los sinusoides. Este plexo capilar peribiliar recibe parte de la sangre de las ramificaciones de la arteria hepática, que así irriga la estroma de tejido conectivo y las vías biliares.

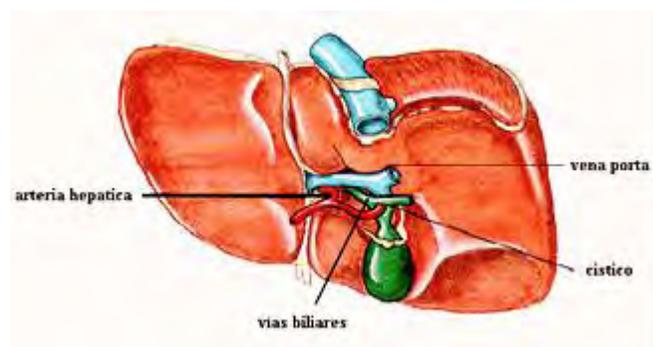


Fig. C Arteria Hepática y Vena Porta



Las sinusoides llegan a la vena central interna, que posee una pared delgada y rodeada de tejido conectivo. Esta vena transcurre por el eje central del lobulillo hepático, en el espacio central y desemboca en la vena intercalar. Las venas intercalares no se relacionan con las tríadas al correr a lo largo de la base de los prismas lobulillares, pero luego se unen para formar las venas hepáticas, las cuales se vacían en la vena cava inferior.

### Vías biliares

Estas vías biliares inician como capilares biliares intralobulillares que se comunican con las vías biliares interlobulillares intrahepáticas uniéndose para formar vías de mayor diámetro que abandonan el hígado como vías biliares extrahepáticas, conducto hepático derecho e izquierdo que juntos forman el conducto hepático común. Este se fusiona con el conducto cístico que proviene de la vesícula biliar y forma el conducto colédoco, que desemboca en el duodeno.<sup>3</sup>

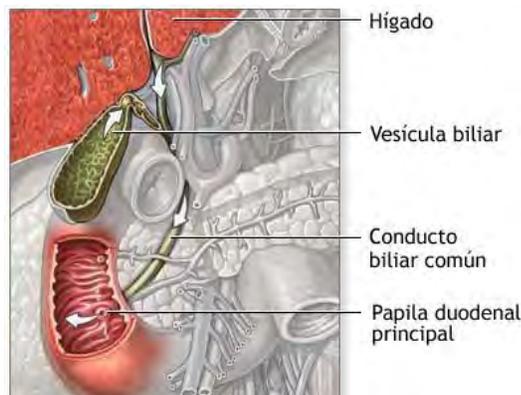


Fig. D. Vías Biliares

### Conductos de Hering

Estos conductos son cortos y conducen la bilis desde los capilares biliares en la periferia del lobulillo, a través de la placa limitante de las ramificaciones interlobulillares terminales del sistema de vías biliares.<sup>3</sup>



### 2.3 Funciones del hígado

El hígado tiene algunas funciones como el de acumular glucosa en forma de glucógeno, teniendo importancia en la regulación de la glucemia. Además almacena vitaminas como la A y B<sub>12</sub>, ácido fólico y hierro. También permite la síntesis de varias proteínas plasmáticas (como la albúmina), globulinas, protrombina y fibrinógeno, estas últimas importantes para la coagulación por lo que la disminución de la función hepática puede causar tendencia a hemorragia. En el metabolismo y transporte de lípidos el hígado participa activamente con la síntesis de algunas de las lipoproteínas plasmáticas que tienen lugar en los hepatocitos. Además metaboliza numerosos compuestos liposolubles, entre ellos numerosos medicamentos y varios pesticidas que contaminan los alimentos. Parte del metabolismo de las hormonas esteroides, como las hormonas sexuales, tiene lugar en el hígado.

Una de las funciones importantes, es la función exocrina, ya que en el hígado se produce la bilis, que se secreta en forma continua a los capilares biliares en niveles de unos 500 ml por día. La secreción de los ácidos biliares, es un proceso activo mediado por un transportador canalicular de ácidos biliares dependientes de ATP (Trifosfato de adenosina). Estos ácidos biliares se sintetizan como sales biliares a partir del colesterol y son importantes por que en el intestino delgado favorece la absorción y digestión de grasas, con formación de micelas.

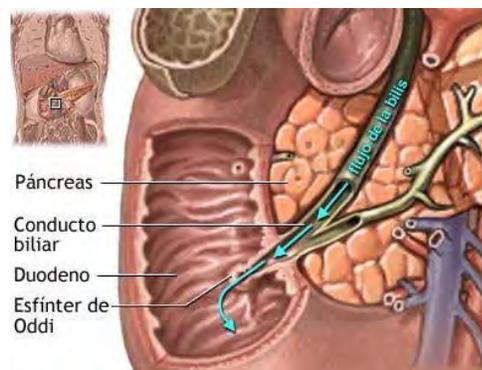


Fig. E. Bilis



## HEPATITIS C: RIESGO DE INFECCIÓN ENTRE EL PACIENTE Y EL ODONTÓLOGO.

---

Entre los componentes orgánicos importantes están la bilirrubina, lecitina, inmunoglobulinas (inmunoglobulina A) sintetizada por las células plasmáticas del tejido linfoide asociado a la membrana del intestino (GALT), desde donde llega a los hepatocitos con la sangre portal y es captado, luego se incorpora a la bilis y así llega a la luz intestinal donde representa una parte importante de la IgA secretora y colesterol. La bilirrubina se genera en las células fagocíticas por degradación de la hemoglobina. Esta es transportada por el plasma sanguíneo, unida a la albúmina, hasta el hígado. En los hepatocitos se libera la bilirrubina de la proteína y se conjuga a glucurónido. El complejo glucurónido de bilirrubina es más hidrosoluble que la bilirrubina libre y se excreta por la bilis, por lo que llega a la luz intestinal donde es reducido por las bacterias intestinales a urobilinógeno (urobilina es un componente normal de la orina). Una porción menor del urobilinógeno es reabsorbido y recapturado por la bilis, pero la mayor parte se elimina del organismo con las heces y les confiere color.<sup>3</sup>



### 3. ANTECEDENTES HISTÓRICOS DEL VIRUS HEPATITIS C

La enfermedad se reconoció a principios de 1970, cuando se empezó a observar que la mayoría de los casos de hepatitis por transfusión no eran causados por los virus de la hepatitis A, ni por el de la hepatitis B, dándole al principio el término de hepatitis no-A, no-B. Se realizaron estudios en chimpancés y confirmaron que este tipo de hepatitis es transmisible y ocasionada por un virus pequeño con cubierta lipídica.<sup>5,6</sup> En 1989 el trabajo de Michael Houghton y colaboradores junto a una compañía privada, con la colaboración de Daniel Bradley de los Centers for Disease Control en Atlanta, identificó un antígeno específico de la hepatitis no A, no B y su secuencia genética codificadora y tal agente se denominó virus de la hepatitis C (VHC).<sup>2</sup>



Michael Houghton



#### 4. EPIDEMIOLOGÍA DE LA HEPATITIS C

El cálculo de prevalencia de las enfermedades depende de muchas estrategias y de la vigilancia epidemiológica, en cuanto a la hepatitis C resulta un poco difícil calcular con precisión los datos estadísticos del porcentaje de población que se encuentra infectada por este virus. Esto es porque la mayoría de los sujetos infectados tanto en etapa aguda como crónica no presentan sintomatología, si no que la enfermedad es eliminada por exclusión de otras causas de enfermedad hepática y las pruebas serológicas de detección que se emplean para el escrutinio del VHC no permiten distinguir entre infección aguda, crónica o resuelta.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), determinó que un numero importante de personas están infectados por el VHC, se calcula entre 130 y 170 millones de personas, es decir tiene una prevalencia del orden de 3% de la población mundial.<sup>74</sup> En México hay pocos datos verídicos para identificar el porcentaje de la población que se encuentra infectado por el VHC.

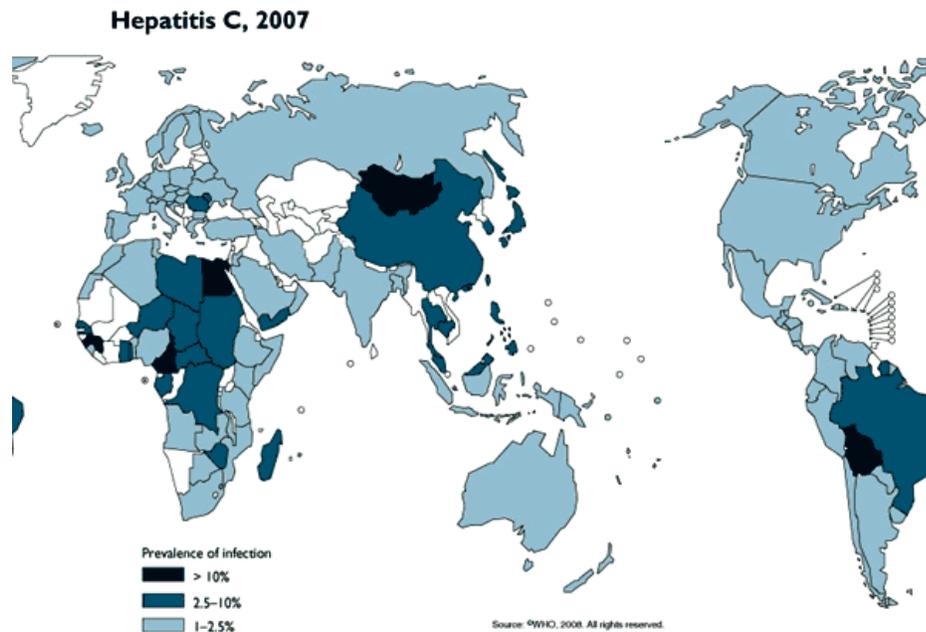


Fig. F. Prevalencia epidemiológica a nivel mundial de Hepatitis C. 2007



En un estudio realizado por Vera de León, Juárez Navarro, y colaboradores, se llevó a cabo una encuesta dirigida a médicos generales, gastroenterólogos e internistas de diferentes partes del país, encargados de la vigilancia y tratamiento de pacientes con hepatopatía crónica, solicitando la siguiente información: edad, fecha de nacimiento, sexo, peso, raza, lugar de residencia y de nacimiento, vías de transmisión, ausencia o presencia de elevación de ALT (alanina aminotransferasa), diagnóstico histológico, serológico y molecular de la hepatopatía por VHC, además de la presencia o ausencia de complicaciones tardías de la hepatopatía crónica y los tratamientos que han recibido. Analizaron 831 pacientes (58.6% mujeres y 41.4% hombres) distribuidos de la siguiente manera: Aguascalientes 15, Chihuahua 12, Distrito Federal 495, Durango 10, Jalisco 89, Guanajuato 78, Yucatán 8, Querétaro 11, Sonora 40, Tabasco 15, Baja California 5, Veracruz 13, Tamaulipas 2 y Nuevo León 38. Los grupos de mayor incidencia fueron los de la quinta y sexta década de la vida con 28.5 y 26.7%, respectivamente. La distribución del peso fue < 65 kg 36.2%, 65-75 kg 34.6% y > 75 kg 29.2%. El 86.5% tenía diagnóstico de hepatitis crónica y 13.2% cirrosis. El análisis de los factores de riesgo demostró que la principal vía de transmisión fue la de transfusiones sanguíneas (64.2%) al excluirse los pacientes con antecedentes de transfusiones antes de 1995 disminuyó el riesgo a 4.5%. Tomando en cuenta el año de la transfusión al diagnóstico; para la hepatitis crónica el promedio fue de 23 años y para la cirrosis 26 años. De los años 1970 a 1990 se documentó la mayor incidencia de infección por transfusión (68%). El antecedente de drogadicción intravenosa predominó en el sexo masculino y en los estados de la frontera norte del país (54.2%). Predominó el genotipo 1 independientemente del estado analizado (72.2%), el 25% de los adictos a drogas intravenosas tenían genotipo 3. La carga viral promedio es semejante en todos los estados analizados y en las diferentes vías de transmisión. La principal vía de transmisión en el grupo estudiado fue la transfusional. Sin embargo, después de 1995 disminuyó en forma significativa (4.5%) en relación con la introducción de las pruebas de escrutinio en los bancos de sangre. El tiempo promedio de la transfusión al diagnóstico es similar a lo reportado en la literatura mundial (23 años para hepatitis crónica y 26 años para cirrosis hepática). El uso de drogas IV tiende a ser una vía de transmisión importante para la infección por virus C en la frontera norte del país. El genotipo predominante en nuestro país es el 1.<sup>75</sup> Otros estudios reportados en México acerca de la prevalencia de hepatitis C son los que se presentan en el cuadro número 1.



## HEPATITIS C: RIESGO DE INFECCIÓN ENTRE EL PACIENTE Y EL ODONTÓLOGO.

Autor, y año de Publicación	Población de estudio	Tamaño de muestra	Prevalencia anti-HCV(+)
Guerrero-Romero y col., 1996	Donadores de Sangre, en Durango, México	5 915	1.47%
Ayala GJ, y col., 1994	Donadores de sangre, en Monterrey, México	78 566	0.47%
Hernández-Pérez y col., 1994	Donadores de sangre, en la ciudad de México	2 564	0.74%
Gamboa R y col., 1994	Pacientes obstétricos, en Guadalajara, México	244	2%
Merino Conde E y col., 1994	Donadores de sangre, en la ciudad de México	330	1.2%
Méndez-Sánchez N y col., 1999	Donadores de sangre, en la ciudad de México	9 099	0.47%
Ladrón de Guevara y col., 2002	Donadores de sangre, en la ciudad de México	41 957	0.84%
Villasís-Keever A y col., 2001	Residentes médicos y estudiantes de medicina, en la ciudad de México	81	1.2%
Pita Ramírez L y col., 2001	Donadores de sangre en Morelia, Michoacán, México	7 256	0.30%
González-Michaca L y col., 2000	Insuficientes renales, en la ciudad de México	235	10.2%

Cuadro 1. Epidemiología de la hepatitis C en México. Con base en los datos publicados por el país en el World Health Organization. Weekly Epidemiological Report.



La OMS propuso en el año 2003, que la prevalencia de la de hepatitis C en México era de 0.7% de la población, lo que significaba que alrededor de 700 000 personas estaban infectadas por este virus en todo el país.<sup>76</sup>



Fig. G. Porcentaje de población mexicana infectada por el VHC



## **5. VÍAS DE TRANSMISIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C**

La transfusión de sangre infectada de donadores sin escrutinio previo y el uso de jeringas contaminadas (ej. adictos de drogas parenterales) representan las vías de transmisión más frecuentes en todo el mundo.



### 5.1 Exposición por tratamientos médicos.

El contacto con sangre contaminada, es un de los principales factores de riesgo para los profesionales de la salud, al momento de sufrir una herida con una jeringa; la frecuencia de contacto con productos sanguíneos, el tipo de pacientes y la prevalencia de anti-HCV de los individuos que el profesional suele tratar son otro tipo de factores de riesgo que hacen que el personal médico que esta en mayor riesgo lo agrupan quienes tienen un práctica de tipo quirúrgico, como personal de urgencias, de hemodiálisis y de terapia intensiva.



Fig. H. Exposición al VHC por fluidos corporales

La seroconversión: Es el cambio de una prueba serológica de negativa a positiva, que indica el desarrollo de anticuerpos en respuesta a la presencia de un antígeno. La seroconversión también puede ser de positiva a negativa.

Es importante señalar que la seroconversión promedio después de una punción accidental con jeringa o material cortante es de 1.8% (intervalo 0 a 7%).<sup>16, 17</sup>



## 5.2 Uso de drogas endovenosas

En países desarrollados los consumidores de drogas endovenosas tienen una prevalencia de VHC, que varía de 31 a 98% en diferentes partes del mundo. La prevalencia de infecciones se va incrementando debido a que se comparten agujas y presentan un uso frecuente en el consumo de drogas durante un largo tiempo.

Cabe decir que después de 5 años de inyectarse una población de drogadictos, el 90% se encuentra infectado por el virus de la hepatitis C.<sup>7, 8,9</sup>



Fig. 1 Uso de drogas parenterales



### 5.3 Receptores de sangre y productos sanguíneos

La transfusión de sangre es la forma más común de transmisión del virus de hepatitis C. Esta vía de transmisión en la actualidad ha disminuido debido a la introducción de técnicas serológicas y técnicas multiantígeno más sensibles que permite reducir el riesgo de infección por VHC relacionado con transfusión a cerca de 0.01 a 0.9%.<sup>10,11</sup> Pero hay un porcentaje elevado de infecciones por esta vía debido a que en el pasado sobre todo en 1992 se transfundieron gran cantidad de productos sanguíneos, esta incidencia fue en niños que recibieron transfusión por talasemia es de 55 a 83%,<sup>12, 13</sup> en pacientes hemofílicos que va de un 46 a 90%.<sup>14, 15</sup>



Fig. J. Donadores y receptores de sangre



## 5.4 Transmisión sexual

Diversos estudios llegan a la conclusión de que la transmisión del VHC por medio de relaciones sexuales, es menos frecuente que el de otros virus como la de la hepatitis B o el de la inmunodeficiencia humana que se transmiten por esta vía. El riesgo de transmisión sexual varía de un 0 a 6% por año en parejas monógamas estables, y en 0.4 a 1.8% por año en sujetos con múltiples parejas sexuales o en los que están en riesgo de transmisión sexual.<sup>18</sup> Se ha observado que existe una correlación de ser VHC positivo y el número de parejas sexuales, no usar preservativos, las prácticas anales, las actividades sexuales traumáticas, los antecedentes de infección de transmisión sexual.<sup>1</sup>



Fig. K. Transmisión sexual



### 5.5 Transmisión de madre-hijo

Esta exposición perinatal es poco frecuente en las infecciones de VHC y aunque todavía no se establece el mecanismo exacto del contagio madre-hijo, los estudios indican que esto sólo ocurre cuando la madre es RNA positiva al momento del nacimiento.<sup>19, 20</sup> El riesgo varía de un 0 a 42% (aproximadamente 6%) para madres anti-HCV positivas/ HIV (Virus de la Inmunodeficiencia Humana) negativas y a 17% (intervalo de 8.8 a 44%) para los nacidos de madres coinfectadas con VHC/HIV.<sup>21</sup> Parece haber mayor riesgo si la madre presenta una carga viral alta (mayor de  $1 \times 10^6$  copias/ml).<sup>22</sup> No se sabe ni se ha determinado de manera precisa que diferencia hay entre los que nacen por vía vaginal o por cesárea, pero un promedio indica que hay un 10% de riesgo en los nacidos por parto vaginal y de 8.4% por cesárea. No se sabe tampoco ni hay evidencias de que la alimentación por seno materno constituye un riesgo de transmisión siempre y cuando el pezón presente una lesión y la enfermedad hepática no esté exacerbada.



Fig. L. Transmisión del VHC de madre- hijo



## 6. BIOLOGÍA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C

Es un virus esférico, cubierto, con RNA de cadena positiva, de alrededor de 50 nm de diámetro. Este virus es similar a la de los miembros de la familia Flaviviridae, pero lo suficientemente distintos para clasificarse dentro de un nuevo género denominado Hepacivirus. Diversos ensayos con gradientes de sucrosa de plasma y sueros infecciosos relacionan al VHC con lipoproteínas de baja densidad y con anticuerpos en complejos de alta densidad. Ambas densidades tienen un contenido similar de RNA viral de acuerdo con ensayos de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR). Las fracciones de alta densidad suelen ser menos infecciosas para los chimpancés, lo que sugiere que la infectividad se reduce por la vinculación del virus con las inmunoglobulinas.<sup>23</sup>

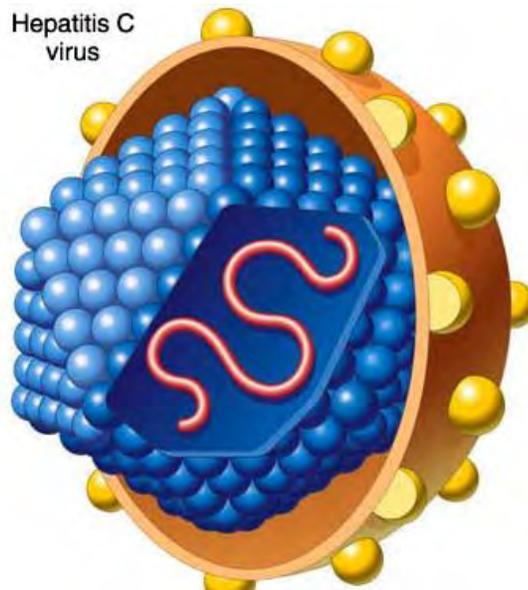


Fig. M. Virus de la Hepatitis C



## 6.1 Organización genómica del VHC

### Regiones no codificadoras

El genoma del VHC es una molécula de RNA, de sentido positivo, una sola cadena y aproximadamente 9.7 kilobases de longitud. Presenta un solo marco abierto de lectura (aproximadamente de 3 000 aminoácidos), donde en sus extremos presenta regiones que no codifican llamadas 5' y 3' UTR.<sup>24</sup>

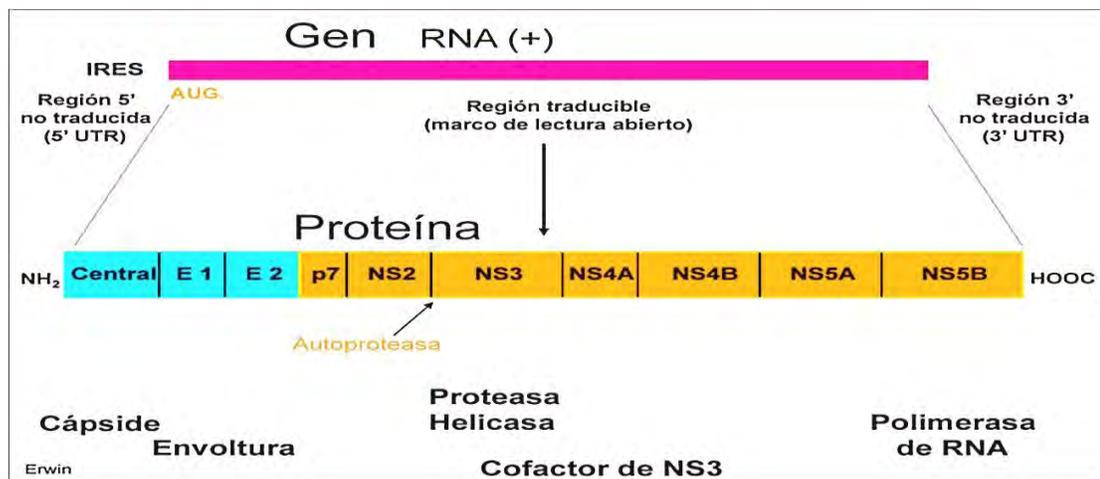


Fig. N. Organización genómica del VHC

La región de 5' UTR es de alrededor de 341 nucleótidos y contiene un segmento que actúa como sitio de entrada ribosomal interno que dirige la traducción del marco de lectura abierta viral.<sup>25</sup> Esta región se puede unir de manera directa a la subunidad 40S del ribosoma en ausencia de otro factor.<sup>26</sup> Por ser esta región de 5' UTR altamente conservada, se utiliza para la genotipificación viral.

La 3'UTR varía con unos 30 nucleótidos, seguidos por un segmento muy variable de PolyU de alrededor de 100 nucleótidos y termina en un segmento de 98 nucleótidos (la región más conservada del VHC) que se requiere para la replicación viral, como un sitio probable de reconocimiento de la replicasa en la copia de la cadena negativa de RNA.<sup>27</sup>



## Poliproteína

El marco abierto de lectura codifica una Poliproteína que se procesa en por lo menos 10 proteínas, cuatro estructurales (nucleocápside viral o proteína “core”, las proteínas E1 y E2 de la cubierta, y una proteína pequeña tal vez transmembranal denominada p7 o NS2A) y seis no estructurales que participan en la replicación del RNA viral.

Este procesamiento de la Poliproteína se lleva mediante proteasas celulares como virales.

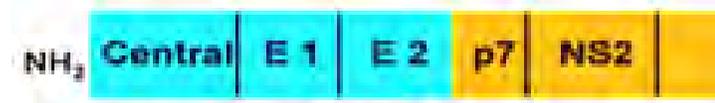


Fig. O. Proteínas estructurales

Las proteínas estructurales en donde los primeros 191 aminoácidos de la Poliproteína del VHC se separan enzimáticamente del polipéptido naciente y forman la nucleocápside. Donde en esta nucleocápside se llevan a cabo diferentes actividades biológicas como la supresión de la replicación del virus de la hepatitis B (VHB), alteraciones en la regulación del ciclo celular y de la transcripción de protooncogenes celulares, supresión de la inducción de apoptosis y transformación de fibroblastos de embrión de rata. Algunas evidencias señalan que la proteína de la nucleocápside se une al extremo citoplásmico de varios receptores celulares de la familia del factor de necrosis tumoral (en particular con el receptor-1 y el receptor de la linfotoxina-B) y que pueden modular la transducción de la señal mediante estos receptores. Estos datos se derivan principalmente de estudios en los que la proteína de la nucleocápside se expresa por DNA recombinante complementario (c DNA) debido a que el VHC no se replica bien en ningún tipo de cultivo celular. No está bien definido si una actividad biológica similar se vincula con esta proteína durante la replicación del virus en el hígado.

El virus presenta dos glucoproteínas de cubierta como la E1 y E2 las cuales se forman cuando las peptidasas de señalización específica rompen en forma directa la Poliproteína del VHC en los aminoácidos 383 y 746 dando así estas glucoproteínas que se secretan en el retículo endoplásmico como



proteínas de membrana de tipo 1 y permanecen fijas a la membrana mediante una secuencia hidrofóbica del extremo carboxilo. La digestión adicional produce la proteína NS2A. En un segmento en extremo variable de alrededor de 30 aminoácidos de longitud cerca del extremo amino de E2 se denomina región hipervariable 1 (HVR-1), siendo así el segmento más variable de las proteínas de la cubierta y conforma una asa polipeptídica en la superficie del virión. Con frecuencia las personas infectadas tienen anticuerpos que reaccionan contra péptidos sintéticos que representan las secuencias HVR-1 del virus con el que están infectadas. La aparición de dichos anticuerpos da lugar a la selección de variantes virales con secuencias de HVR-1 que son menos reactivas, esto sugiere que la HVR-1 abriga un epitopo de neutralización y que es un sitio donde se originan mutaciones que ocasionan el escape inmunitario.<sup>29</sup>

En cuanto a las proteínas no estructurales, la proteína NS2B se obtiene por la digestión del resto de la Poliproteína por la actividad de una metaloproteasa dependiente de cinc que se localiza en la secuencia peptídica que abarca el sitio de digestión entre NS2B-NS3. La proteína NS2B es una proteína transmembranal cuya función en la replicación viral se desconoce (con excepción de su participación en dirigir la separación entre NS2B-NS3). La proteína NS3 tiene una actividad de proteasa de serina localizada en su extremo amino terminal y una de RNA- helicasa con actividad de trifosfatasa en su región carboxilo terminal, además recientemente se ha visto que la NS3 es encargada de la digestión de NS3-NS4, NS4A-NS4B-NS5A y NS5B. También se ha propuesto una función patógena para esta región, puesto que se ha observado que la expresión de NS3 transforma las células NIH 3T3 para inducir tumores en ratones.<sup>30</sup> La función primaria de la helicasa es sin duda el desenrollar las moléculas de RNA doble durante la replicación del genoma viral.



Fig. P. Proteínas no estructurales



Las NS4A son proteínas pequeñas que presenta una extensión hidrofóbica que tal vez fija la proteasa-helicasa a las membranas intracelulares durante la replicación del virus y es un componente fundamental de la proteasa de serina en NS3. En cuanto a las proteínas NS4B Y NS5A se desconoce su función pero es probable su participación en la replicación del virus.

Los polimorfismos dentro de un segmento de NS5A (la región determinante de la susceptibilidad al interferón, ISDR), se correlacionan con resistencia al tratamiento con INF (interferón) y como con la proteína E2, esta puede estar mediada por la NS5A con la región catalítica de la proteincinasa R inducida por interferón. La inactivación de la proteincinasa R por NS5A puede atenuar la actividad antiviral y antiproliferativa del IFN.

## 6.2 Replicación viral

Es importante señalar que poco se conoce acerca de la replicación del VHC, debido a que no existe un sistema de cultivo celular adecuado para que este proceso pueda estudiarse de forma directa. Pero se han hecho analogías con otros virus RNA positivos que sugieren como se realiza este proceso.

El virus entra a la célula por interacción con un receptor específico de la superficie celular E2 (aunque se requiere evidencia adicional para considerarlo como receptor viral, pero se cuenta con evidencia fuerte) se une de modo específico a CD81, una molécula de la superficie de la célula que se expresa extensamente en diversos tejidos, incluso el hígado.<sup>31</sup> Después de unirse, la penetración y la localización en un endosoma celular, es probable que el pH ácido altere la conformación de las proteínas de la cubierta y las fusione con la membrana endosomal. Entonces el RNA viral se libera en el citoplasma, donde actúa como RNA mensajero dirigiendo la síntesis de la poliproteína viral. La proteína de la nucleocápside permanece dentro del citoplasma, quizá fijada a la membrana del RE (retículo endoplásmico) en su extremo carboxilo, mientras que E1 y E2 se secretan en el lumen del RE donde sufren una amplia glucosilación. La polimerasa de RNA dependiente de RNA, NS5B, reconocen el extremo 3' de la polimerasa de RNA genómica entrante y dirige la síntesis de una copia negativa del genoma. Al dirigir la transcripción del RNA viral, es probable que NS5B, actúe como parte de un complejo macromolecular de replicasa que contiene NS3, NS4A, NS4B o NS5A, o todos estos. El RNA de doble cadena que resulta serviría como base para la síntesis subsecuente de múltiples copias de RNA genómico de cadena positiva.



El RNA genómico es incluido en una nueva partícula viral, que tal vez se libera en el RE, para separarse de la célula mediante una vesícula secretora.

Hay pocas especulaciones certeras referentes al impacto de las proteínas del VHC en la biología del hepatocito.

### **6.3 Diversidad genética**

Los antígenos específicos del VHC y cadenas de RNA tanto positivas como negativas se identifican dentro de los hepatocitos, lo que indica que la replicación viral ocurre en este tipo de célula por la vía de un intermediario RNA negativo.<sup>32</sup> Se ha señalado también que el virus puede replicarse en células mononucleares de sangre periférica de origen linfóide o quizá de la médula ósea.<sup>33</sup> Un modelo matemático de la cinética viral señala una vida media de 2.5 horas para viriones circulantes y una producción diaria de hasta  $1.0 \times 10^{12}$  viriones en seres humanos con infección crónica.

### **6.4 Genotipos del virus de la Hepatitis C**

Una evaluación filogenética de las secuencias del VHC, sugiere que hay por lo menos seis genotipos importantes. En cada uno de los genotipos de VHC las cepas virales pueden agruparse en subgenotipos o subtipos que por lo general tienen una homología nucleotídica de 75 a 85% en las regiones de nucleocápside, E1 y NS5 en el genoma. La distribución geográfica de los genotipos aun no se define por completo, por ejemplo en Estados Unidos son el genotipo tipo 1a (60%) y el 1b (20%),<sup>34</sup> en África y el Medio Oriente son del genotipo tipo 4.<sup>35</sup> Los genotipos 5 y 6 aparecen en el Sureste Asiático y en África del Sur. El genotipo 3 se encuentra en Asia pero también en otras regiones geográficas se liga al uso ilícito de drogas.

### **6.5 Tropismo Viral**

No hay duda alguna de que el virus se replica dentro del hepatocito, pero también algunos estudios señalan que la presencia de RNA de cadena negativa de VHC en células T, células B y monocitos, sobre todo en pacientes con infección crónica. Las cuasiespecies del VHC detectadas en células mononucleares de la sangre periférica son genéticamente similares a las del hígado que las de la sangre.



## HEPATITIS C: RIESGO DE INFECCIÓN ENTRE EL PACIENTE Y EL ODONTÓLOGO.

---

El RNA de VHC también puede detectarse en lesiones cutáneas de personas con crioglobulinemia y vasculitis relacionadas con VHC, en biopsias renales de pacientes con glomerulonefritis membranoproliferativa vinculada con VHC y en líquidos corporales, incluso la saliva, semen, lágrimas, orina y de ascitis.



## 7. INMUNIDAD FRENTE AL VHC

Todavía en la actualidad no se conoce bien acerca de los mecanismos del daño hepatocelular en la infección por el virus de hepatitis C. Es por eso importante conocer aquellos factores tanto del virus como del huésped que intervienen en pacientes con hepatitis, así como la influencia que tienen estos factores y su interacción huésped-virus. Los factores relacionados con el virus podríamos incluir sus efectos citopáticos directos, eficiencia de replicación, porcentaje de sustitución de nucleótidos y heterogeneidad viral (cuasiespecies). Tenemos que también tomar en cuenta otros factores como son los ambientales, el consumo de alcohol por parte del paciente, así como si su inmunidad se encuentra baja por enfermedades sistémicas. El huésped y su respuesta inmunitaria juega un papel importante dentro de la enfermedad por el VHC debido a que es el responsable de generar una respuesta inespecífica (producción del interferón y actividad de células NK) y una respuesta específica que incluye la respuesta humoral y celular, esta respuesta celular se activa con la presencia de células CD4+ y CD8+, debido a que reconocen varios antígenos del VHC y responden a ellos.

### 7.1 Respuesta inmunitaria humoral al VHC

La viremia se presenta dentro de la primera semana posterior a la exposición al VHC. Después de unas semanas se observa una elevación de los niveles de transaminasas y retraso en la seroconversión del anticuerpo.

Aquí el tejido intrahepático se agrega y forma los centros germinales de células B activadas. La respuesta humoral tiene un desarrollo clonal de anticuerpos dirigidos a epitopos (glucoproteínas de la envoltura como E1 y E2) en más del 90% de los pacientes con infección crónica por VHC. La cual, la respuesta cede de manera gradual a lo largo del tiempo y desaparece.<sup>36</sup> La infección que persiste en la mayoría de los individuos, a pesar de que hay presencia de anticuerpos dirigidos contra el virus, se estima que estos anticuerpos son incapaces de inducir la depuración viral.



Estudios realizados por Farsi y col, muestran que en animales el reto repetitivo con cepas heterólogas y homólogas del VHC ocasiona la reaparición de la viremia, y también está demostrado que el suero proveniente de animales infectados con anterioridad no confiere protección contra una nueva cepa infecciosa, lo que indica que la respuesta neutralizante es muy específica, por lo que la naturaleza de estas cuasiespecies permite la aparición de cepas predominantes bajo un entorno de presión inmunológica.<sup>37, 38</sup> La respuesta inmunitaria al virus de hepatitis C puede estar determinada por mecanismos immunopatológicos extrahepáticos y autoinmunitarios. Más de la mitad de los pacientes con infección crónica por el virus muestra una marcada expansión de linfocitos B CD5+ (relacionados con enfermedades autoinmunitarias como con la artritis reumatoide). Se ha observado que en el desarrollo de esta infección crónica se observa anticuerpos microsomales (hepáticos/renales), que se vinculan con hepatitis autoinmunitaria tipo 2.

## 7.2 Respuesta Celular al VHC

La respuesta celular implica dos tipos de ellas una innata y otra adaptativa. La respuesta innata forma parte de la fase más temprana de la infección viral y usa receptores antigénicos comunes todo esto regulando la respuesta adaptativa. Es importante señalar que el hígado es uno de los órganos con mayor cantidad de linfocitos T (hasta un 10% del total de linfocitos) los cuales poseen receptores de células T (RCT) de tipo oligoclonal que reconocen un rango limitado de antígenos, y más de un tercio de células linfoides en el hígado corresponden a células NK, las cuales producen IL-4, que se considera la iniciadora de la respuesta inmunitaria. Estas células NK restringen su actividad ante moléculas polimórficas CD1 y que los hepatocitos de los pacientes infectados por el HCV expresan el ligando CD1. Las citocinas y quimiocinas forman parte de esta respuesta innata y pueden ser producidas por macrófagos locales, células NK y leucocitos polimorfonucleares.

La destrucción total del virus es probable que dependa de una respuesta mayor por parte de los linfocitos CD4+ Y CD8+ (citotóxicos). Las células T implicadas en la respuesta celular no reconocen antígenos nativos sino péptidos antigénicos que se procesan y presentan en la superficie celular, para lo que requiere de la intervención del MHC (complejo mayor de



histocompatibilidad humana) y de las células presentadoras de Antígeno (CPA).

Los péptidos presentados por el MHC-I (complejo mayor de histocompatibilidad humana I) se derivan de proteínas virales que se sintetizan de forma endógena en las células infectadas por el HCV, los péptidos presentados por el MHC-II (complejo mayor de histocompatibilidad II) provienen de proteínas fagocitadas que se someten a proteólisis. Se ha visto que otra parte importante en la respuesta inmunitaria es el antígeno leucocitario humano (HLA), es un factor crucial para el inicio o la regulación de la respuesta inmunitaria, en especial para la presentación de antígenos extraños a los linfocitos T. Recientemente se ha informado de la relación del antígeno leucocitario humano con el curso de la hepatitis C, múltiples estudios señalan la relación entre HLA clase II (HLA DR, DQ y DP) y su efecto protector contra el VHC. Un ejemplo es los alelos de HLA-DRB1 y HLA-DQB1 se relacionan con la depuración viral espontánea,<sup>39</sup> y en pacientes italianos y japoneses los alelos DR5 y DR13 se observan con más frecuencia en portadores del VHC libres de síntomas que en aquellos con enfermedad progresiva. Por otra parte el HLA-B54 (clase I) se vincula a la progresión del daño hepático, indicando así que las moléculas del HLA II pueden tener un efecto protector, mientras que en las moléculas del HLA I tal vez posee efectos de daño.

Todo esto permite decir que el mecanismo por el cual las células CD4+ y CD8+ que participan en la resolución de la infección y del daño hepatocelular se encuentra bajo investigación.



## 8. HISTORIA NATURAL DE LA HEPATITIS C

El virus de la hepatitis C fue descubierto en 1989, es un virus de la familia flaviviridae, contiene una molécula de RNA de un solo filamento en sentido positivo, de 9.6 kb con marco de lectura abierto. Sus secuencias nucleotídicas le permiten clasificarse en seis genotipos y múltiples subtipos, destacando que en México se ha encontrado el genotipo 1a en 40% de los pacientes infectados así como el genotipo 1b en un 33%,<sup>40</sup> dándole así al virus una gran variabilidad genética.

### VIRUS DE LA HEPATITIS C

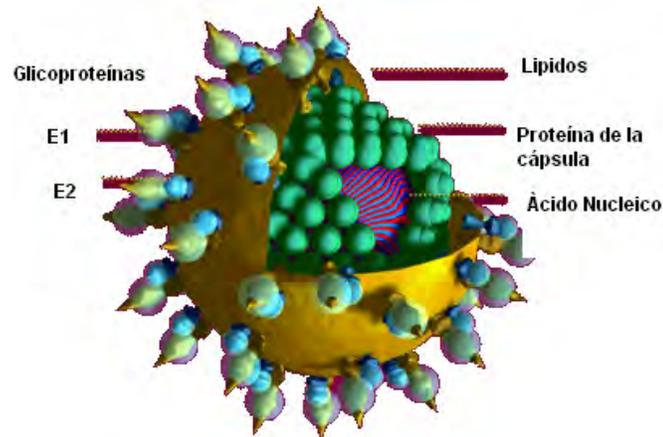


Fig. DD. Virus de la Hepatitis C



El curso del virus varia, dependiendo principalmente de la persona, la cual puede ingerir alcohol, presentar enfermedades hepáticas no relacionadas con infecciones y también puede variar debido a enfermedades relacionadas con otros virus como el del HIV.

Las infecciones por el virus de la hepatitis C, puede ser aguda y se caracteriza por que se pueden detectar en la sangre una a tres semanas después de la exposición inicial en un 50 a un 70% de los pacientes, en donde los anticuerpos anti-HCV son positivos y detectados mediante técnicas ELISA de segunda y tercera generación y en cerca de 90% a los tres meses y al paso del tiempo aproximadamente a los 50 días ya hay un daño hepático en casi todos los pacientes, con una elevación en los niveles séricos de alanina aminotransferasa (ALT) que puede ser 15 veces más altos que los normales. Cabe señalar que la mayoría de los pacientes se presentan asintomáticos y sin ictericia (10- 15%).

La infección por el VHC es autolimitada en apenas 15% de los casos. La recuperación se caracteriza por la desaparición del RNA del VHC y enzimas hepáticas normales.<sup>41</sup>

O crónica en donde se puede localizar la mayoría de los pacientes con la infección del VHC estableciéndose en un 85% aproximadamente. La infección crónica por el virus, presenta un daño hepático crónico con viremia persistente por más de seis meses. A diferencia de la infección aguda, en la infección crónica, un tercio de los pacientes presentan niveles de ALT normales en forma persistente lo que da un curso más benigno y con una menor progresión histológica que aquellos con ALT elevadas. Debido a que se comporta de manera benigna y la progresión de la enfermedad es lenta, se debe considerar que las personas infectadas por el VHC y transaminasas normales no se recomienda realizar ningún tipo de biopsia hepática ni instituir tratamiento antiviral, debido a que estudios recientes han demostrado alteraciones histológicas leves a moderadas en un 80% de este subgrupo de pacientes.

La infección crónica presenta una lentitud en su progreso, además de que no se acompaña de síntomas ni signos físicos esto durante los primeros veinte años de infección en la mayoría de los pacientes. Pero es importante señalar que una quinta parte de los pacientes presentan algunos signos inespecíficos que incluyen fatiga y malestar general, entonces se puede decir



que casi todos los pacientes con hepatitis C crónica permanecen asintomáticos hasta que desarrollan una enfermedad hepática avanzada.

Para poder establecer y dar fundamento a lo anterior en Irlanda se realizó un estudio donde se observó la historia de la enfermedad. Se estudió una población aproximadamente de 704 mujeres infectadas por la administración de gammaglobulina anti-D contaminada con el virus de la hepatitis C durante 1977 y 1978, después de 17 años de seguimiento, un 55% (376 mujeres) de las mujeres eran RNA del VHC positivo, en este grupo un 81% no presentó síntomas, 47% presentó una elevación de ALT cercano a lo normal y un 8% se caracterizó por una elevación mayor de 100 UI/L de ALT. También se realizó una biopsia hepática, donde se demostró que el 98% de los pacientes presentó inflamación, en un 41% el daño hepático fue leve y un 52% moderado. El 51% se caracterizaba por fibrosis leve a moderada y solo 2% a cirrosis.<sup>42</sup>

Este y otros estudios nos pueden orientar de cómo sigue el curso de la enfermedad pero es importante que tengamos en cuenta que no todos los pacientes se presentan de esta manera. La fibrosis y la intensidad de la inflamación nos van a determinar el avance de la enfermedad y una de las maneras más eficaces de comprobarlo es por medio de una biopsia hepática con examen histológico. Esta biopsia nos establece un pronóstico de forma más adecuada. Los pacientes con fibrosis leve o moderada son candidatos a recibir tratamiento médico con antivirales combinados (interferón pegilado más ribavirina) ya que está demostrado que esta terapéutica puede cambiar el curso de la enfermedad.

En un estudio multicéntrico realizado en Francia por Poynard y colaboradores se calculó la media anual de progresión de la fibrosis hepática, mediante el análisis de una biopsia. Aquí se encontró que un tercio de los pacientes desarrolló cirrosis a 20 años, otra tercera parte en 20 a 50 años y el tercio final no presentó. Se observó una relación directa del estadio de fibrosis con la edad del paciente y la ingesta del alcohol. Al parecer los pacientes masculinos tienen un mayor riesgo de fibrosis hepática que el sexo femenino. No se encontró una relación directa con el grado de viremia y el de fibrosis hepática. Las diferentes fuentes de infección no se vincularon con un mayor o menor grado de avance de la enfermedad.



## 8.1 Cirrosis hepática.

Al establecerse la cirrosis, pueden producirse complicaciones secundarias a insuficiencia hepática o hipertensión portal, como ictericia, ascitis, hemorragia por varices esofágicas y encefalopatía. El desarrollo de estas complicaciones señala la transición de cirrosis compensada a una descompensada.



Fig. EE. Ictericia

La cirrosis se caracteriza por una alteración crónica e irreversible del parénquima hepático y consiste en fibrosis extensa asociada a la formación de nódulos de regeneración. Estas alteraciones se deben a la necrosis de hepatocitos, al colapso de la red de soporte formada por reticulina y a la acumulación de tejido conectivo, distorsión del lecho vascular y regeneración nodular del parénquima hepático remanente. La reducción de la masa de hepatocitos funcionales puede causar la ictericia, edema, coagulopatía y diversas alteraciones metabólicas; la fibrosis y la distorsión vascular puede conducir a hipertensión portal y a sus secuelas fundamentalmente varices gastroesofágicas y esplenomegalia. La ascitis y la encefalopatía hepática son consecuencia tanto de la insuficiencia hepatocelular como de la hipertensión portal.<sup>43</sup>



En la cirrosis el colágeno tipo I y III se deposita en los lóbulos, creando tractos fibrosos finos o gruesos, donde se forman nuevos canales vasculares en los tabique que conectan las estructuras vasculares de la región portal con las venas hepáticas terminales, intercomunicando la sangre alrededor del parénquima. Este depósito de colágeno en el espacio de Disse entre el parénquima preservado se asocia a la pérdida de fenestración en las células endoteliales sinusoidales. En el proceso, el espacio sinusoidal parece más un capilar que un canal para el intercambio de solutos entre los hepatocitos y el plasma. En particular, la secreción hepatocelular de proteínas (por ejemplo, albúmina, factores de coagulación, lipoproteínas) está muy afectada. La fuente del colágeno en la cirrosis son las células estrelladas que normalmente almacenan vitamina A, sin embargo durante el desarrollo de la cirrosis comienza a activarse un proceso que incluye: una potente actividad mitótica en áreas donde se desarrolla nueva fibrosis parenquimatosa, una variación fenotípica del estado de lipocito en reposo a un fenotipo transicional de miofibroblasto y un aumento en la capacidad de síntesis y secreción de matriz extracelular. Esto se produce predominantemente por citocinas secretadas por las células de Kupffer y otras células inflamatorias que estimulan las células estrelladas perisinusoidales a dividirse y producir grandes cantidades de matriz extracelular. La activación de estas células estrelladas puede ser de diferentes fuentes: una inflamación crónica, con producción de citocinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral (TNF), la linfotóxina y la interleucina-1 (IL-1); la producción de citocinas por células endógenas activadas (células de Kupffer, células endoteliales, hepatocitos y células epiteliales de los conductos biliares), que incluyen el factor de crecimiento transformador  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y productos de peroxidación de lípidos; alteración de matriz extracelular, dado que las células estrelladas son extraordinariamente sensibles al estado de su sustrato; y estimulación directa de células estrelladas por toxinas.<sup>4</sup>

Todas las formas de cirrosis pueden ser clínicamente silentes. Al presentarse la enfermedad como sintomática, las manifestaciones clínicas son inespecíficas como: anorexia, pérdida de peso, debilidad, osteoporosis y en los casos de enfermedad avanzada, debilidad franca. Puede desarrollarse fallo hepático en forma incipiente o claramente evidente, en general precipitado por una sobrecarga metabólica del hígado como una infección sistémica o una hemorragia gastrointestinal.



El desequilibrio del flujo sanguíneo pulmonar, cuyo mecanismo subyacente es poco comprendido, puede causar una grave alteración de la oxigenación (síndrome hepatopulmonar), empeorando la situación de estrés del paciente. La mayoría de las muertes relacionadas a la cirrosis involucran los siguientes mecanismos: fallo hepático progresivo, complicaciones relacionadas con la hipertensión portal y el desarrollo de carcinoma hepatocelular.<sup>4</sup>



Fig. R. Cirrosis Hepática

La clasificación de la cirrosis se basa de manera etiológica y morfológica de la siguiente manera: alcohólica, criptogénica, biliar, cardíaca, metabólica, hereditaria y producida por medicamentos y diversa.<sup>43</sup>

La posibilidad de evolucionar a carcinoma hepatocelular es de 1 a 2% por año y la mortalidad por enfermedad hepática de 9 a 16%.



## 8.2 El hepatocarcinoma relacionado con el virus de la hepatitis C

El riesgo de desarrollar cáncer en el hígado de una persona con hepatitis C crónica es mayor conforme al tiempo va avanzando y sobre todo si se establece una cirrosis hepática. Aun todavía no se demuestra como los protooncogenes se activan, pero al parecer la cirrosis es la que predispone al desarrollo del carcinoma hepatocelular. El riesgo de carcinogénesis es mayor en los coinfectados por el VHB o en quienes consumen grandes cantidades de alcohol.

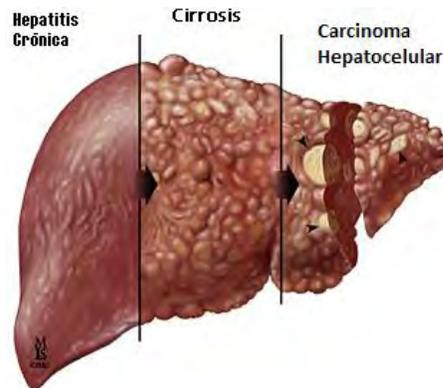


Fig. Q. Hepatocarcinoma

El hepatocarcinoma (HC) es la neoplasia más frecuente del hígado. Es una neoplasia maligna primaria del hígado originada en los hepatocitos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha clasificado al hepatocarcinoma en una disposición estructural de células neoplásicas y su aspecto histológico en trabecular, acinar, compacto y escirroso.

El hepatocarcinoma clasificado en su tipo trabecular se caracteriza por células neoplásicas que se disponen en cordones de varias capas de células separadas por sinusoides, la fibrosis es mínima o nula. El tipo acinar se caracteriza por células neoplásicas que forman estructuras pseudoglandulares, canalículos, con bilis o sin ella. Los espacios pseudoglandulares están formados por degeneración central y lo ocupan los detritos celulares, exudado y macrófagos. El tipo compacto, las células neoplásicas forman masas sólidas y los sinusoides son discretos y el tipo escirroso se caracteriza por que el estroma fibroso separa los cordones formados por células neoplásicas.

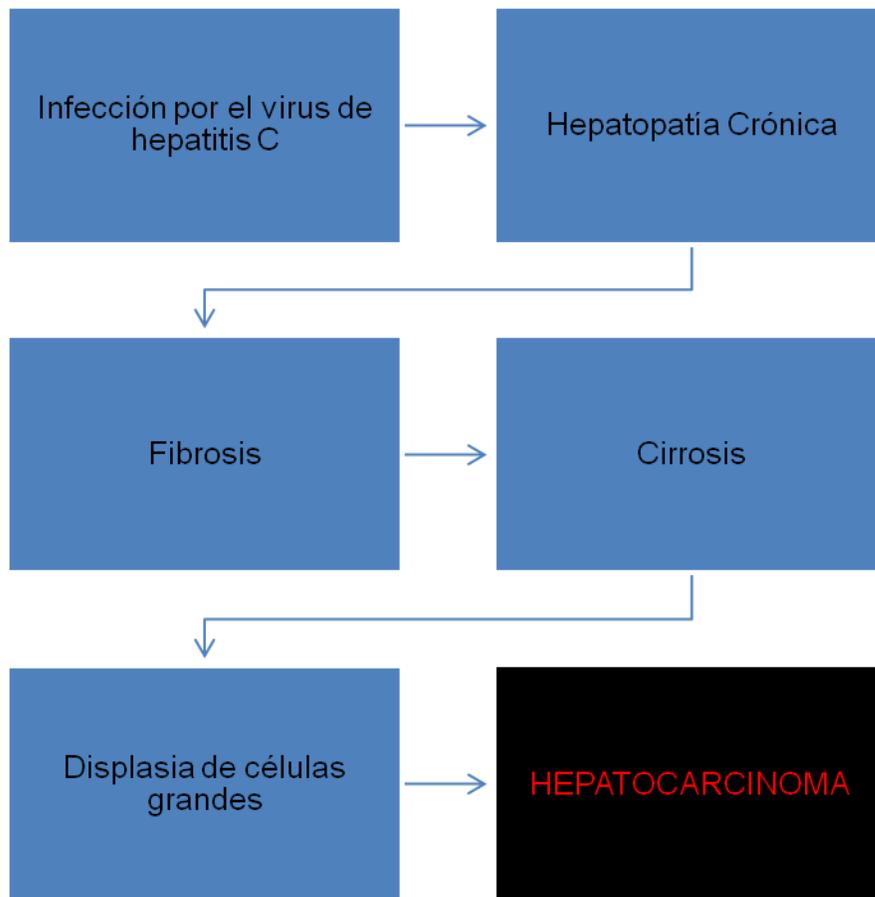


El HC ocupa el cuarto lugar entre las neoplasias malignas en el mundo, es la octava causa de muerte a nivel mundial y la causa directa de un millón de muertes cada año.<sup>55</sup> El riesgo anual de padecer HC se estima en 1 a 4% en individuos con cirrosis en personas con infección por e VHC, además el tiempo para desarrollar HC, desde el inicio de la infección por VHC, varía de 10 a 50 años. La incidencia anual de HC en sujetos con cirrosis oscila entre el 3 y 5% (0.25 a 1.2 millones de nuevos casos de HC).<sup>56</sup> Los factores etiológicos principales que se relacionan al hepatocarcinoma son:

- Hepatitis C.
- Hepatitis B.
- Hepatitis Delta.
- Cirrosis.
- Cirrosis biliar primaria.

La patogenia del HC incluye, dolor abdominal, pérdida de peso, presencia de masa abdominal, anorexia, hematemesis, dolor óseo, fiebre, ictericia, etc. Los histológicos que se relacionan con el HC, como es una displasia de células grandes, en donde hay un aumento de volumen nuclear, pleomorfismo nuclear y formación de hepatocitos multinucleados, alteración morfológica reconocida en dos estudios prospectivos de individuos cirróticos. El patrón morfológico de la cirrosis interviene en el desarrollo del HC; los enfermos con cirrosis macronodular desarrollarán más a menudo HC en un 60%, mientras que los sujetos con cirrosis micronodular de un 3- 10%.

Se considera que el HC es una tumoración de rápido crecimiento.



Modelo de progresión del hepatocarcinoma.

Los mecanismos moleculares de la oncogénesis en el hepatocarcinoma no se han establecido por completo, pero se sabe que hay una pérdida de heterocigosidad, mutación de p53, sobreexpresión de c-myc, N-ras y c-fos, incremento de la actividad de las telomerasas, factores de crecimiento semejantes a la insulina I y II.

Los métodos de detección son por medio de marcadores tumorales como es la fetoproteína alfa una proteína que sintetiza los hepatocitos fetales, en donde esta fetoproteína alfa, tiene niveles incrementados en el 60 a 70% de los pacientes con HC. Los límites normales de este marcador sérico varían de 0 a 20 ng/ml y los niveles superiores a 400 ng/ml son diagnosticados de HC, con un porcentaje de efectividad del 95%.<sup>57</sup> Otro tipo de método de detección es el uso de ultrasonido.



### 8.3 Factores en relación con la progresión de la hepatitis C

Los factores que influyen en la historia natural de la enfermedad incluyen los siguientes:

- Factores virales: genotipo y carga viral.
- Características del huésped: edad, sexo, raza.
- Factores exógenos: ingesta de alcohol, coinfección con HBV y HIV, y tabaquismo.

En cuanto a la edad, la duración de la enfermedad, el consumo de alcohol y el sexo masculino, son factores independientes que se relacionan con la gravedad histológica en los estudios epidemiológicos de la infección crónica por VHC.<sup>40</sup> Se considera que el aceleramiento de la enfermedad evoluciona con relación a la coinfección con VHB y HIV.

El alcohol tiene una gran relación con la progresión de la hepatitis C, es decir que la prevalencia de anticuerpos de VHC es mayor en alcohólicos crónicos, el abuso de este líquido se relaciona también con falta de respuesta en el tratamiento con interferón, y de hecho, los niveles de RNA del VHC también pueden ser más altos en pacientes alcohólicos.<sup>44</sup>



Fig. S. Alcohol, factor de progresión del VHC



## Obesidad y hepatitis C

Las personas con obesidad presentan un índice de masa corporal que se acompaña de una mayor posibilidad de esteatosis y fibrosis hepática en pacientes con hepatitis crónica por VHC. A menudo los pacientes con sobrepeso experimentan enfermedad hepática por depósito de grasa, donde el vínculo con la infección por el virus de hepatitis C y enfermedad hepática grasa puede aumentar la gravedad del daño hepatocelular.

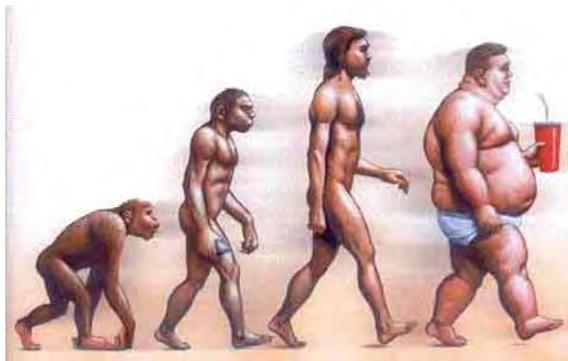


Fig. T. Obesidad



## **9. MANIFESTACIONES EXTRAHEPÁTICAS DEL VHC**

La hepatitis crónica por el VHC, el virus puede afectar de manera directa al hígado o de forma indirecta a un diverso numero de órganos extrahepáticos. Estas manifestaciones se conocen antes del descubrimiento del virus en 1989, donde se incluyen trastornos endocrinos, hematológicos, dermatológicos, renales y autoinmunitarios.

### **9.1 Manifestaciones endocrinas**

En un 30% de los portadores del virus se han identificado anticuerpos antitiroideos microsomales y antitiroglobulina así como disfunción tiroidea en la forma de hipertiroidismo o hipotiroidismo.<sup>45</sup> El hipertiroidismo secundario al tratamiento antiviral con interferón aparece casi siempre en un momento temprano durante su curso ya sea como una enfermedad asintomática o con expresión clínica. El hipotiroidismo sobreviene de modo tardío y se manifiesta luego de concluir la terapéutica, sobre todo cuando se interrumpe.



Esta disfunción tiroidea durante la terapia con interferón oscila entre 9.5 y 12%.<sup>46</sup> Otra expresión endocrina extrahepática es la diabetes. Metha y colaboradores reconocieron que entre sujetos mayores de 40 años, los que padecían infección por VHC eran tres veces más propensos a desarrollar diabetes mellitus en comparación con los controles sin infección viral.<sup>47</sup>

## 9.2 Manifestaciones hematológicas

### Crioglobulinemia mixta esencial.

La crioglobulinemia mixta esencial (CME) es la manifestación extrahepática más común de la infección crónica por el VHC.<sup>48</sup> Este tipo de padecimiento se debe a la presencia en sangre de inmunoglobulinas que se precipitan cuando se expone el suero a una temperatura menor de 37°C y vuelve a precipitarse cuando se calienta el suero. Se caracteriza por la tríada clínica de purpura, artralgias y astenia. Se puede también expresar clínicamente en la forma de purpura evidente, urticaria, úlceras con componente necrótico o sin él, y síndromes de Raynaud y Sjögren.



Fig. U. Crioglobulinemia mixta esencial

Existen varios tipos de esta enfermedad: en la tipo I, las crioglobulinas están compuestas por inmunoglobulinas mononucleares y se observa por lo general relacionada con el mieloma múltiple o macroglobulinemia de Waldenström.



A diferencia las crioglobulinas vinculadas a la infección por VHC están compuestas por complejos de IgG policlonal, sea inmunoglobulinas monoclonales (tipo II) o policlonales de clase IgM (tipo III).<sup>49</sup> Estas 2 últimas clases se reconocen como crioglobulinemia mixta y se han relacionado con un diverso grupo de trastornos, entre ellos anormalidades linfoproliferativas, infecciones agudas y crónicas y padecimientos autoinmunitarios. Se ha reportado que la vasculitis leucocitoclástica consecutiva a la CME se presenta años después de la infección por el VHC y junto con ella una cirrosis hepática.

El diagnóstico debe sospecharse en pacientes con hepatitis crónica C y plaquetopenia de origen desconocido. La detección de anticuerpos antiplaquetarios mediante un ensayo con antígenos específicos es útil para confirmar la enfermedad, en caso de resultar positivo la prueba está indicado el suministro de corticoides para revertir el cuadro, además otro tratamiento que se puede usar es el uso de interferón logrando la remisión de las lesiones cutáneas producidas por las crioglobulinas vinculadas con el VHC.

### **Linfoma no Hodgkin de células B**

Los linfomas no Hodgkin de células B asociados a la hepatitis C, han sostenido una alta prevalencia de anti-HCV y pacientes con linfoma en Estados Unidos de América y en el sur de Europa con un 22%. Sin embargo también estudios han señalado que en otras partes del mundo como Francia y Canadá, la prevalencia es de 2 %. Los linfomas de células B asociados a la hepatitis C se caracteriza por un predominio de linfomas de bajo grado de malignidad, frecuente afección de sitios extraganglionares y ausencia de un genotipo del VHC predominante. Dos hallazgos apoyan la hipótesis del linfotropismo del VHC: el VHC se encuentra con frecuencia relacionado con crioglobulinemia mixta esencial de tipo II y además se une a la proteína CD81 presente en la membrana linfocitaria. Por otra parte la infección crónica por el virus de hepatitis C provocaría una prolongada estimulación de las células B, lo que resultaría en una proliferación clonal.

Algunos estudios han reportado y demostrado mutaciones en genes de las inmunoglobulinas en pacientes con linfoma vinculado con el VHC. Se identificó en particular una translocación del gen bcl-2 con el gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas.<sup>50</sup>



La segunda mutación se encontró en el oncogén myc<sup>51</sup> por lo tanto se puede decir que la progresión de una hiperplasia hacia malignidad requiere procesos de mutaciones translocaciones o ambas, activando en gran forma a los oncogenes e induciendo a una desregulación de funciones normales.

### 9.3 Manifestaciones Dermatológicas.

#### Porfiria cutánea tardía

La prevalencia de la porfiria cutánea tardía (PCT) varía en la población de hepatitis C. Mientras en E.U.A. se ha demostrado un 50% con PCT desarrolla hepatitis C, en el sur de Europa aumenta este porcentaje hasta un 80%.<sup>52</sup> Pero todo esto varía dependiendo la región geográfica ya que en el norte de Europa, Australia y Nueva Zelanda el índice de prevalencia es bajo.

La porfiria cutánea tardía es la más frecuente de las porfirias, se distingue por la excesiva formación de porfirinas o sus precursores por efecto de un déficit enzimático del metabolismo del hem. El tipo I, la actividad enzimática de la descarboxilasa de uroporfirinógeno está disminuida en un 50% solo en los hepatocitos. En la forma tipo II, menos habitual, el defecto está también presente en otras células, como los eritrocitos. Así que las manifestaciones cutáneas, se expresan por lesiones muy variadas, entre las cuales destacan fotosensibilidad, vesículas y ampollas que pueden tornarse hemorrágicas y quistes de milio. Los signos dermatológicos tardíos se reconocen por hiperpigmentación e hipertrichosis.

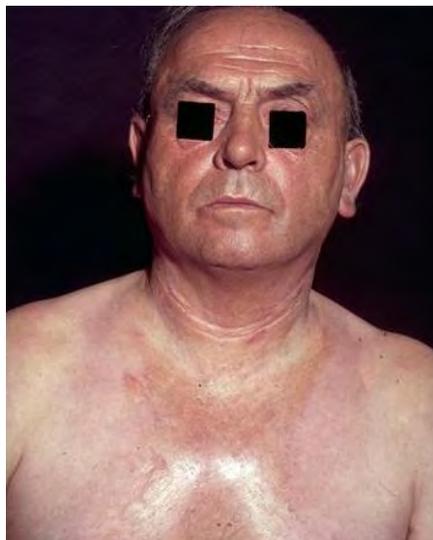


Fig. V. Porfiria cutánea



## Psoriasis

A partir de la aparición de pruebas serológicas para la detección del VHC y VHB se advirtió que la prevalencia de la presencia de antígenos bacterianos o virales actúan como desencadenantes de la psoriasis. En 1996 se realizó un estudio en Buenos Aires Argentina donde la prevalencia de anti-HCV en 118 pacientes con psoriasis, fue de 7.6%.<sup>53</sup>



Fig. W. Psoriasis

## 9.4 Manifestaciones Renales

### Glomerulonefritis

La glomerulonefritis membranoproliferativa es la manifestación renal que se vincula más con la hepatitis C. Los individuos afectados evidencian proteinuria (más de 3.5 g de proteínas por día) y la mayoría de los casos se relaciona con crioglobulinemia y descenso de los niveles de complemento ( $C_3$  y  $C_4$ ). Es complicado confirmar la patogénica de esta anomalía, pese a que varios estudios demostraron depósito glomerular de IgM, IgG y  $C_3$ , lo cual es consistente con un proceso inmunitario mediado por inmunocomplejos, depósito de factor reumatoide en el mesangio renal, lo que podría dar lugar a la formación de complejos inmunitarios, y depósito de proteínas virales en un tercio de los pacientes.



## 10. MANIFESTACIONES ORALES

### 10.1 Manifestaciones en las glándulas salivales

#### Síndrome de Sjögren primario.

El síndrome de Sjögren primario es una enfermedad autoinmunitaria sistémica caracterizada por la filtración de linfocitos en las glándulas lagrimales y salivales, lo que ocasiona los síntomas de sequedad bucal y xerostomía. En la infección crónica por el virus de hepatitis C se ha observado la presencia de una típica sialoadenitis autoinmunitaria, similar a la del síndrome de Sjögren.



Fig. X. Xerostomía

Los individuos con hepatitis C y síndrome sicca expresan con frecuencia anticuerpos SS-A y SS-B, casi siempre hallados en el síndrome de Sjögren. El mecanismo por el cual el VHC causa esta entidad no está bien fundamentado, pero se ha observado que el VHC se ha aislado de la saliva de pacientes portadores crónicos del virus, lo que señala un papel directo del virus en la patogenia de la anomalía.<sup>54</sup> La prevalencia de esta afección en sujetos con infección crónica por VHC va desde un 0 hasta 75%, con marcadas diferencias geográficas.



## 10.2 Liquen Plano

El liquen plano es una dermatosis inflamatoria crónica mucocutánea que se distingue por la presencia de pápulas eritematosas violáceas y poligonales, dispuestas en zonas de flexión y genitales. En la mucosa bucal, se observa un patrón reticular, en placas, atrófico, erosivo o ampollar.

Se ha sugerido que una alteración en la antigenicidad epidérmica inducida por el VHC interactúa con las células T activadas, lo que da lugar a la expresión del HLA DR por los queratinocitos y su subsecuente destrucción.



Fig. Y. Liquen Plano



## 11. PRUEBAS DE LABORATORIO PARA DETECTAR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C.

La mayor parte de las pruebas de laboratorio emplea técnicas de inmunoensayo enzimático (EIA) que detecta anticuerpos dirigidos contra varios antígenos del VHC.

Tipo de Prueba	Aplicaciones	Comentarios
<b>Detección de anticuerpos (anti-HCV)</b>		
EIA-I y EIA-III	Indica infecciones pasadas y presentes	Sensibilidad > 99%
Pruebas complementarias (RIBA® y LIA-TEK®)	No diferencia entre infección aguda o crónica	Bajo valor predilecto en población con baja prevalencia
<b>Detección cualitativa de RNA de HCV</b>		
(RT-PCR)	Viremia e infección activa	Detecta el virus 1 a 2 semanas posexposición
<b>Detección cuantitativa de RNA de HCV</b>		
Amplicor HCV monitor®	Carga Viral	Menos sensibilidad que RT-PCR
bDNAAssay®, NASBA®	Útil para evaluar respuesta terapéutica	
<b>Determinación del genotipo</b>		
Secuenciación PCR con cebadores específicos de genotipo RFL, Hibridación inversa	Factor predictivo de respuesta terapéutica y útil para determinar la duración del tratamiento	Diferente distribución mundial
<b>Determinación del serotipo</b>		
EIA	Sin utilidad clínica	No se distinguen subtipos

Cuadro 2. Pruebas para el diagnóstico de la infección por HCV



## 12. TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C

### 12.1 Tratamiento de la hepatitis aguda por VHC

La infección aguda por hepatitis C es por lo general asintomática y por eso es difícil y rara vez diagnosticarla. Esta infección ocasiona un daño hepatocelular importante y la evolución es potencialmente desfavorable.

Se recomienda que a los pacientes con hepatitis aguda tipo C se traten con interferón- $\alpha$  o beta a las dosis siguientes: 3 MU (millones de unidades), tres veces por semana durante 12 semanas o 5 MU, diarios por cuatro semanas y posteriormente tres veces por semana durante 24 semanas, donde se observa en este tipo de dosis que hay un incremento en la respuesta sostenida de ALT de un 90 a 98% y de 82 a 98% la respuesta viral.<sup>58</sup> No se han realizado estudios donde hablen sobre el riesgo y beneficio en el tratamiento con interferón (IFN) en la hepatitis C aguda, aunque la tolerancia a sido excelente en varios estudios.

### 12.2 Tratamiento médico de la hepatitis C crónica por VHC

El virus de la hepatitis C fue descubierto en 1989, en donde a partir de ese tiempo se empezó a realizar varias pruebas para su detección así como para su tratamiento. La hepatitis C crónica puede ocasionar hepatocarcinoma y cirrosis hepática principalmente.

Desde su descubrimiento la ciencia y la biología molecular han intentado desarrollar cada día un medicamento eficaz contra este tipo de infección. En la actualidad hoy en día se cuenta con 2 agentes antivirales (interferón, ribavirina) que han sido eficaces para este tipo de padecimiento.



Fig. Z. Interferón pegilado



El interferón se encuentra en nuestro organismo de manera natural en forma de proteínas con actividades como reguladoras en el crecimiento y diferenciación celular, modulación de la reacción inmunitaria e inhibición de la replicación de agentes virales, incluidos los virus de la hepatitis B y C. Dos mecanismos complementarios median la actividad antiviral del INF- $\alpha$ , uno de ellos es que inducen un estado antiviral inespecífico en la célula infectada a través de la estimulación del sistema de la 2', 5'- sintetasa de oligodenilato y las proteínas Mx, lo que lleva a la inhibición de la replicación viral y la inducción de inmunomodulación, activando a los macrófagos, linfocitos T, citotóxicos y células asesinas naturales, el otro mecanismo es que se estimula la producción de linfocitos T colaboradores tipo 1, con lo cual se intensifica la reacción inmunitaria del huésped contra el virus. Los interferones alfa convencionales tienen una vida media de aproximadamente 6 horas, donde su administración convencional es de 3 veces por semana. A diferencia de los IFN pegilados se administran una vez por semana y alcanzan, después de varias aplicaciones, concentraciones plasmáticas estables que logran mantenerse durante todo el ciclo de aplicación. Dos interferones alfa pegilados (pIFN- $\alpha$ ) se han aprobado para su uso, uno de ellos es el peg-interferón alfa-2a y el otro es el peg-interferón alfa-2b).

Al momento de administrar el INF- $\alpha$  se verifica en dos fases en la cinética viral, la primera fase consta en las primeras 24 a 48 horas, aquí la carga viral declina como un reflejo de la inhibición de la replicación viral y la degradación de virus libre. En algunos estudios controlados y aleatorios con monoterapia de interferón, demuestran una respuesta viral sostenida de 23 a 39% con pIFN- $\alpha$ -2a o 2b a razón de 180  $\mu$ m/semata o 1.0 a 1.5  $\mu$ m/kg/semata por 48 semanas respectivamente.

La ribavirina (Rib) es otro agente muy utilizado en el tratamiento de la hepatitis C crónica, este agente tiene actividad antiviral que se absorbe con rapidez después de su administración oral, y alcanza su máxima concentración al cabo de una hora y media. Su administración es 1 200 mg diarios (600 mg cada 12 horas) de Rib se alcanza una concentración plasmática estable al cabo de cuatro semanas. La Rib se acumula en oocitos y espermatozoos e induce a efectos teratógenos, entre ellos malformaciones del cráneo, paladar, mandíbula, extremidades, esqueleto, ojo, tubo digestivo y muerte del embrión. Se debe restringir su uso en pacientes de sexo femenino y masculino que quieran tener hijos.



La ribavirina al administrarse simultáneamente con didanosina puede inducir a insuficiencia hepática grave, neuropatía periférica, pancreatitis y acidosis láctica y no se recomienda.

Al utilizar la combinación de agentes virales como el interferón pegilado y ribavirina representa la mejor alternativa para el tratamiento e pacientes con hepatitis C crónica.

El tratamiento con interferón pegilado y ribavirina presenta algunos efectos secundarios, como alteraciones hematológicas, alteraciones generales, trastornos digestivos, trastornos a nivel musculo-esquelético, alteraciones dermatológicas, trastornos respiratorios, malestares generales y trastornos neuropsicológicos.

Más de un 10% de los pacientes presentarán síntomas generales en el curso del tratamiento de interferón pegilado y ribavirina. Casi la mitad de ellos refieren fatiga, astenia, anorexia, pérdida de peso, cefálea, fiebre, escalofríos. La incidencia es similar independientemente de si se utiliza Peginterferón alfa-2 a o alfa-2 b.

La fatiga, astenia, anorexia, cefalea y fiebre son los síntomas generales más frecuentemente referidos, con una incidencia aproximada del 30%-56%. Habitualmente se refieren al inicio del tratamiento, posteriormente y de forma progresiva existe una adaptación del organismo a dichos síntomas de modo que la mayoría de los pacientes dejan de referirlo como síntomas entre la 2ª y 4ª semana de tratamiento.

Las alteraciones hematológicas que acontecen en el curso del tratamiento con Peginterferón y ribavirina pueden llegar a ser un obstáculo para realizar de forma completa el tratamiento e intentar conseguir una respuesta viral sostenida (RVS). En un 2.7-3% de los casos obliga a abandonar el tratamiento a pesar de realizar un ajuste de dosis.

La incidencia de neutropenia durante la administración de Peginterferón y ribavirina, es superior a la que acontece durante la utilización combinada de Interferón alfa estándar y ribavirina, 17%-18% frente al 5%-10%.

Las manifestaciones neuropsiquiátricas están ampliamente recogidas tanto en la hepatitis crónica C como durante el tratamiento de la hepatitis C con interferón y ribavirina.

La prevalencia del virus de la hepatitis C en la población psiquiátrica es importante: un 50%-80% de los pacientes adictos a drogas por vía parenteral (ADVP), tienen infección por el virus de la hepatitis C.



Los pacientes con hepatitis aguda o crónica C refieren a menudo sintomatología neuropsiquiátrica (malestar, fatiga y depresión).

En un estudio publicado por Johson, *et al.*, los pacientes ADVP con infección por el virus de la hepatitis C presentaban sintomatología depresiva en un 57% de los casos frente a un 48% en los pacientes ADVP sin infección por el virus de la hepatitis C.

Los efectos secundarios neuropsiquiátricos aparecerán en un 20% de los pacientes. Junto a las manifestaciones neurológicas es frecuente que refieran síntomas neuropsiquiátricos, que a pesar de ser sutiles pueden llegar a ser invalidantes y a menudo obligan a reducir dosis e incluso a la retirada del tratamiento. Reanult, *et al.* en 1987 pusieron de manifiesto que las manifestaciones psiquiátricas fueron la causa más frecuente de abandono del tratamiento.

Las alteraciones a nivel cognitivo incluyen: alteración de la concentración (14%), alteración de la memoria verbal, enlentecimiento verbal. Smith, *et al.* afirman que estas alteraciones pueden aparecer incluso después de una dosis única administrada en voluntarios sanos. Habitualmente estas alteraciones desaparecen a las 2-3 semanas de retirar el tratamiento.

Las alteraciones que se producen a nivel afectivo consisten en labilidad emocional (10%), desesperación, llanto fácil, ansiedad, irritabilidad (35%), y depresión.<sup>77</sup>

La mayoría de los estudios publicados recogen la depresión como un efecto secundario importante del tratamiento, sin embargo, la incidencia es variable (10%-40%) probablemente por la disparidad en las dosis de interferón utilizada, poca homogeneidad de la población tratada así como por la variabilidad del método utilizado para medir la depresión. Respecto a la depresión, cuando aparece, sucede entre el 1º y 3º mes de tratamiento. Existen discrepancias sobre si los antecedentes personales de depresión o los antecedentes familiares favorecen la aparición de una depresión.

Al igual que la irritabilidad, la fatiga nos puede obligar a reducir la dosis y a menudo no se produce tolerancia a dicho fenómeno. La fatiga se describe como debilidad, cansancio, inapetencia para realizar las actividades habituales, pereza mental, poca motivación. Ésta, es más acentuada si reciben dosis altas y diarias de interferón. Se han descrito casos ocasionales de trastornos maníacos, psicosis y suicidio.

Dentro de los trastornos músculo-esqueléticos se encuentran las mialgias y artralgias.



En pacientes con psoriasis y sarcoidosis deberemos utilizar el interferón con precaución, puesto que hay casos descritos de exacerbación de la enfermedad; por ello, en caso de aparición de lesiones o exacerbación de una psoriasis, deberemos considerar la retirada del mismo.

Se ha descrito casos de aparición de hemorragias retinianas, manchas algodonosas en el fondo de ojo, edema de papila así como obstrucción de las venas y arterias de la retina.<sup>77</sup>

### **12.3 Tratamiento del paciente con cirrosis hepática por VHC**

Después de las primeras dos décadas, la progresión de la hepatitis C puede ocasionar cirrosis hepática.

Solo existe hasta el momento un estudio de confianza acerca del uso de interferón con ribavirina. En este estudio los individuos analizados presentaban leucocitos y plaquetas con valores normales, el uso de interferón alfa 2b en combinación con ribavirina o de los interferones pegilados alfa- 2a o 2b ha mostrado resultados semejantes con una respuesta viral sostenida de 41 a 43% cifras adecuadas pero inferiores a las del grupo de pacientes sin cirrosis.<sup>59</sup> Además se observó que la dosis ideal de ribavirina es de 1000 a 1200 mg y la duración ideal del tratamiento fue de 48 horas.

Es importante señalar que el uso de ribavirina con interferón pegilado esta totalmente indicado en pacientes con cirrosis compensada, pero el paciente debe tener cifras de glóbulos blancos y plaquetas que permitan tolerar la disminución inducida por la terapéutica.



## 12.4 Trasplante hepático un tratamiento para el VHC

La infección por VHC, sola o junto con hepatopatía alcohólica, representan las indicaciones principales para el trasplante hepático, sin embargo se debe tomar en cuenta que al momento de trasplantar el hígado puede haber una recurrencia de hepatitis aguda lobular hasta de un 75% de los pacientes trasplantados.<sup>60</sup> Para mejorar el pronóstico de los trasplantes hepáticos se ha establecido tres formas en el tratamiento del trasplante hepático.



Fig. AA. Trasplante de hígado

Se debe realizar una terapia antiviral, mientras el paciente se encuentra en la lista de espera, haciendo con esto una terapéutica antiviral preventiva. La cinética de la infección por el VHC sugieren que el efecto del interferón, al menos en el genotipo 1b, es dependiente de la dosis, con un efecto antiviral directo y descenso rápido de la carga viral del VHC desde el primer día de tratamiento, esto indica que la terapia con interferón antes del trasplante podría al menos teóricamente, servir para suprimir la replicación viral y con ello mejorar la evolución posterior al trasplante.



Los individuos con cirrosis por VHC descompensada no toleran el interferón y pueden empeorar la función hepática, teniendo también como consecuencia un efecto secundario al tratamiento combinado, con una supresión de médula ósea o infecciones graves, o ambas cosas. Un estudio realizado por Crippin y colaboradores en pacientes con cirrosis por VHC descompensada, analizaron 15 personas, nueve de ellos se sometieron a monoterapia y seis recibieron terapéutica combinada con ribavirina a dosis de 800 mg/día. Durante el tratamiento se observó depuración viral en un 33% de los pacientes. Sin embargo, la recurrencia de la infección no pudo evitarse en el único paciente que se trasplantó con viremia indetectable en el momento del trasplante. El estudio destaca varios efectos adversos, el más frecuente fue la trombocitopenia, pero las infecciones fueron los efectos más graves.<sup>61</sup>

Otro estudio realizado en este tipo de pacientes con cirrosis por VHC descompensada fue realizado por Everson y colaboradores, en esta investigación los pacientes cirróticos iniciaron el tratamiento con bajas dosis de interferón (1.5 MU tres veces por semana) y ribavirina (600 mg/día), estas dosis se fueron incrementando cada dos semanas mientras lo tolera la persona, además se administró factores estimulantes de crecimiento para granulocitos y eritropoyetina cuando se requirieron. Los resultados de 91 pacientes, la mayoría de genotipo 1, indican que durante el tratamiento la respuesta virológica se obtuvo en un 38% de los individuos, mientras que la respuesta virológica sostenida se alcanzó en un 22%, lo que no significativamente diferente de lo obtenido en sujetos con cirrosis compensada. La respuesta sostenida fue más frecuente en los pacientes que se trataron más de seis meses. La recurrencia de la infección tras el trasplante se observó en todos los sujetos con RNA-VHC detectable en el momento del trasplante. Pero también se logró evitar la recurrencia de la infección en ocho individuos que recibieron el tratamiento y eran negativos a RNA-VHC en el momento del trasplante. Los resultados de este estudio a comparación con el de Crippin y colaboradores fueron más optimistas, la diferencia principal fue la gravedad de la hepatopatía al iniciar el tratamiento y el régimen terapéutico. Mientras en el estudio de Crippin los pacientes se incluyeron en una medida de Child-Pugh de 12 en el de Everson fue de 7, además de que las dosis administradas fueron más bajas.<sup>62</sup>



Otro factor importante en la terapéutica es el uso de un tratamiento antiviral posterior al trasplante hepático con la finalidad de evitar el desarrollo de hepatitis en el hígado trasplantado o al menos reducir su agresividad, pero si se establece la hepatitis aguda o crónica el objetivo también es curar la infección o retrasar la progresión histológica. Se basa en realizar un tratamiento profiláctico durante las primeras tres semanas posteriores al trasplante. En la primera semana existen niveles séricos bajos del virus, mientras que a la tercera semana se establece una hepatitis aguda en el hígado trasplantado. Singh y colaboradores intentaron evitar esta recurrencia temprana; utilizaron interferón solo como tratamiento profiláctico y observaron un retraso de la presencia de hepatitis del injerto en el grupo que recibió el tratamiento, sin detectar diferencias ni en la incidencia ni en la gravedad de la hepatitis.<sup>63</sup>

Sin embargo un estudio realizado por Mazzaferro y colaboradores, evaluaron 36 pacientes y se les dio una combinación de interferón y ribavirina. En este estudio el 33% de los enfermos mostró una respuesta bioquímica y virológica en forma sostenida a los seis meses tras suspender el tratamiento, con una supervivencia a cinco años del 87.5%, El tratamiento fue sumamente eficaz en seis pacientes infectados por genotipos distintos del 1 (100%), pero solo logro el 20% en los infectados por el genotipo 1, que representa la mayor parte de los casos de trasplante. Por lo tanto parece que la combinación de interferón con ribavirina es mejor que la monoterapia y es posible disminuir o retrasa el desarrollo de la hepatitis.<sup>64</sup>

Un ultimo factor, es cuando la infección de la hepatitis ya se encuentra establecida después del trasplante, aquí el tratamiento tiene la finalidad de evitar la progresión de la hepatitis. Una combinación entre el interferón y la ribavirina ha dado resultados con buenos pronósticos para este tipo de hepatitis establecida. Bizollon y colaboradores realizaron un estudio en el que incluyeron a pacientes con hepatitis crónica en fase inicial y suministraron interferón combinado con ribavirina a dosis estándar durante seis meses y observaron una respuesta sostenida en el 24% de los pacientes, además los sujetos que no lograron la negatividad del virus se produjeron en ellos una disminución en la carga viral. No se identificaron casos de rechazo del órgano trasplantado y la tolerancia fue satisfactoria.



Además los autores señalaron que el 90% de los pacientes que alcanzaron la negatividad sérica del RNA permanece con respuesta sostenida tras 12 meses de seguimiento, lo que sugiere que no es necesario un tratamiento de mantenimiento.

### 12.5 Tratamiento para pacientes coinfectados HIV-VHC/VHB

Los pacientes infectados con HIV, tienen una alta probabilidad de adquirir VHC, principalmente si la infección de HIV se transmitió por vía parenteral. Se ha señalado que el 10% y el 30% de los pacientes infectados por HIV cursan infección crónica por un virus C y B.<sup>66</sup> Para este tipo de pacientes se han realizado diversos estudios donde se señalan las diferentes formas de tratar con antivirales.



Fig. CC. VIH

En un estudio realizado por Boyer en 1992 y colaboradores, trataron 12 pacientes VHC-HIV con interferón alfa a dosis de 1 millón a 5 millones de unidades (MU) durante cuatro a seis meses, la respuesta de ALT al final terapéutica se observó en siete pacientes (58%) y la respuesta sostenida solo en uno de ellos.<sup>67</sup>



## HEPATITIS C: RIESGO DE INFECCIÓN ENTRE EL PACIENTE Y EL ODONTÓLOGO.

---

Esta monoterapia ha sido poco efectiva; otro tipo de terapia es por medio de la combinación de interferón alfa y ribavirina que ofrece un porcentaje de respuesta sostenida del 50% o mayor según sea el genotipo. Zylberger y colaboradores realizaron un estudio donde sujetos que no respondían al tratamiento con monoterapia de interferón, al someterlos a un tratamiento con terapia combinada de interferón y ribavirina el 14% de ellos obtuvieron una respuesta sostenida.<sup>68</sup>



### **13. MORTALIDAD POR EL VIRUS DE HEPATITIS C**

En un estudio realizado por Seff, la mortalidad a 18 años de seguimiento en pacientes transfundidos que adquirieron la infección por hepatitis C, obtuvo que la mortalidad por enfermedad hepática fue más alta en pacientes infectados por el virus de la hepatitis C que en los no infectados (3.2 contra 1.5%).<sup>69</sup> En otro estudio prospectivo la supervivencia de pacientes con hepatitis C y cirrosis compensada fue de 91% a cinco años de seguimiento y de 79% a 10 años de seguimiento. En pacientes con cirrosis descompensada la supervivencia a los cinco años es de tan solo 50%.<sup>70, 71</sup> Sin embargo hay que tomar en cuenta también, que a pesar de tener una supervivencia larga en los pacientes infectados con hepatitis C, su calidad de vida disminuye.



## 14. CALIDAD DE VIDA

La infección por hepatitis C es una causa de enfermedad hepática crónica, lentamente progresiva, que puede conducir a cirrosis y carcinoma hepatocelular en 20 a 30% de los casos. Algunos cuestionarios como el SF36 han sido de gran ayuda para evaluar la calidad de vida de los pacientes, en donde por medio de preguntas que abarcan 8 campos principales de la salud como son, limitaciones físicas, vitalidad, percepción general de salud, función física, dolor, función social, limitaciones emocionales y salud mental se obtiene un resultado acerca de la calidad de vida del paciente.



Fig. BB. Calidad de Vida

Diversos estudios relacionados con la calidad de vida como el de Bonkovsky y colaboradores, estudiaron 642 pacientes con enfermedad hepática compensada, recibieron tratamiento con interferón consensus o alfa-2b por 24 semanas y los comparo con 750 controles sanos. La calidad de vida se evaluó con el SF36 y otros instrumentos en forma basal y 24 semanas después de completado el tratamiento. Comparados con los controles sanos, los sujetos con hepatitis C tuvieron puntuaciones basales menores en las ocho escalas del SF36 ( $p < 0.001$ ). Las personas sin cirrosis mostraron discrepancia similares. Las diferencias fueron mayores en el campo físico. Los pacientes que alcanzaron una respuesta viral sostenida mostraron mejoría marcada en las puntuaciones de calidad de vida.<sup>72</sup>



En el estudio publicado por Feagan, evaluó el impacto del tratamiento con interferón pegilado en la calidad de vida de individuos con hepatitis C. Se realizó dar interferón alfa-2b o interferón pegilado alfa-2b en dosis de 0.5µm/kg, 1.0µm/kg o 1.5µm/kg como monoterapia durante 48 semanas con seguimiento posterior al tratamiento de 24 semanas, estas aplicaciones fue en sujetos aleatorios. La calidad de vida se evaluó con el SF36, aplicando antes del tratamiento y cada 12 semanas durante los periodos de tratamiento y seguimiento. Se incluyó 1166 de los 1219 pacientes con cuestionarios de calidad de vida. Los enfermos que recibieron la dosis de 0.5µm/kg tuvieron mejor puntuación en calidad de vida durante el periodo de tratamiento en la dosis en comparación con los individuos que recibieron interferón alfa-2b. La mejoría en la puntuación de calidad de vida no se presentó en sujetos que recibieron dosis de 1.0µm/kg. Mientras que a los pacientes que se les dio dosis de 1.5 µm/kg fue peor su escala de vida en el SF36, y hay que señalar de manera importante que esta ultima, es la dosis que actualmente esta recomendada para este fármaco.<sup>73</sup>

Podemos decir que la calidad de vida de los pacientes con hepatitis C crónica disminuye con el paso del tiempo y además su pronostico es mas malo comparado con otras enfermedades crónicas y por supuesto con pacientes sanos.



## **15. ENCUESTA REALIZADA A ALUMNOS DE LA FACULTAD DE ODONTOLOGIA DE 4ª Y 5ª AÑO, ACERCA DE LOS CONOCIMIENTOS DE VHC Y DE LA MANIPULACIÓN DE INSTRUMENTOS PUNZOCORTANTES.**

Se realizó un cuestionario de 5 preguntas, a 237 alumnos de 4ª y 5ª de la facultad de odontología, campus C.U. UNAM, con el objetivo de recaudar datos acerca de cuantas veces se han picado con instrumentos punzocortantes durante la atención al paciente, así como de los conocimientos acerca del virus de la hepatitis C.

La información recaudada fue obtenida a través de 5 preguntas las cuales fueron establecidas de la siguiente manera:

1.- ¿Te has picado alguna vez con algún instrumento punzocortante, durante tu actividad clínica?

2.- ¿Cuántas veces te haz picado durante la carrera, aproximadamente con algún instrumento punzocortante?

3.- ¿Interrogaste a tu paciente si presentaba o presenta alguna enfermedad infecciosa?

4.- ¿Te haz vacunado contra el virus de la hepatitis B?

a).- En la facultad de odontología \_\_\_\_\_

b).- Otra institución \_\_\_\_\_

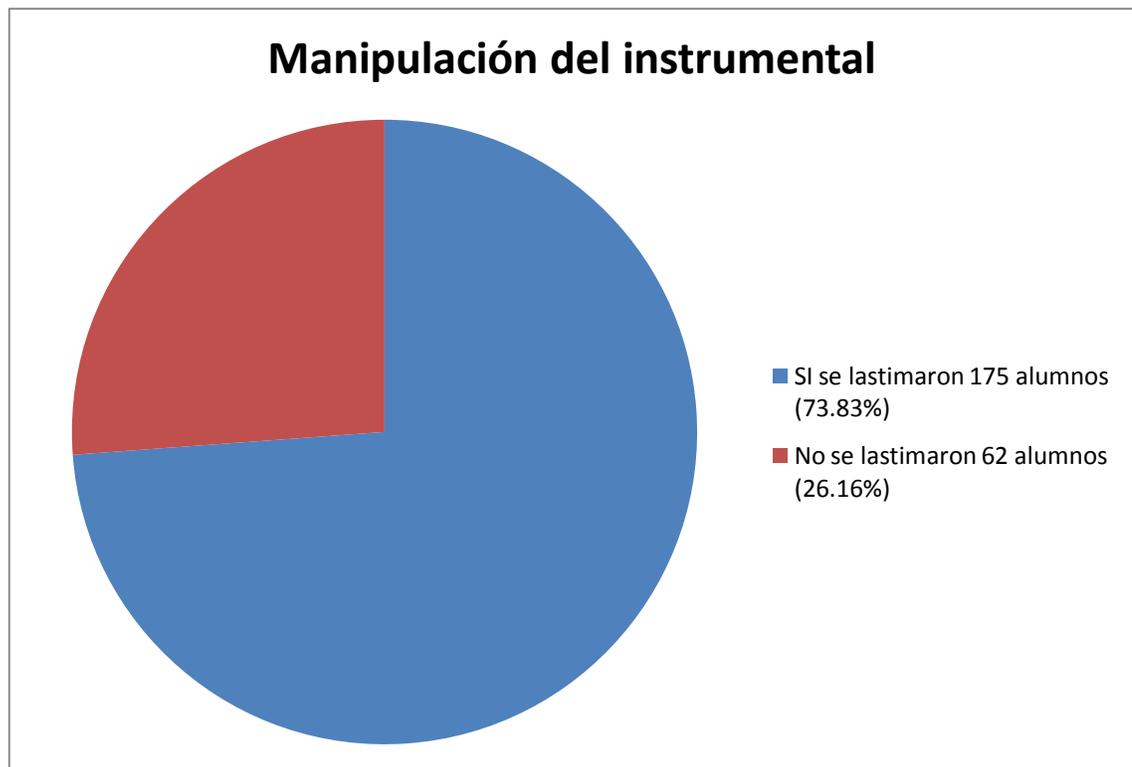
5.- ¿Conoces las consecuencias que produce la infección por el virus de Hepatitis C y menciónalas?



## Resultados

Los resultados fueron analizados mediante el programa de estadística ssp15 obteniendo los siguientes resultados.

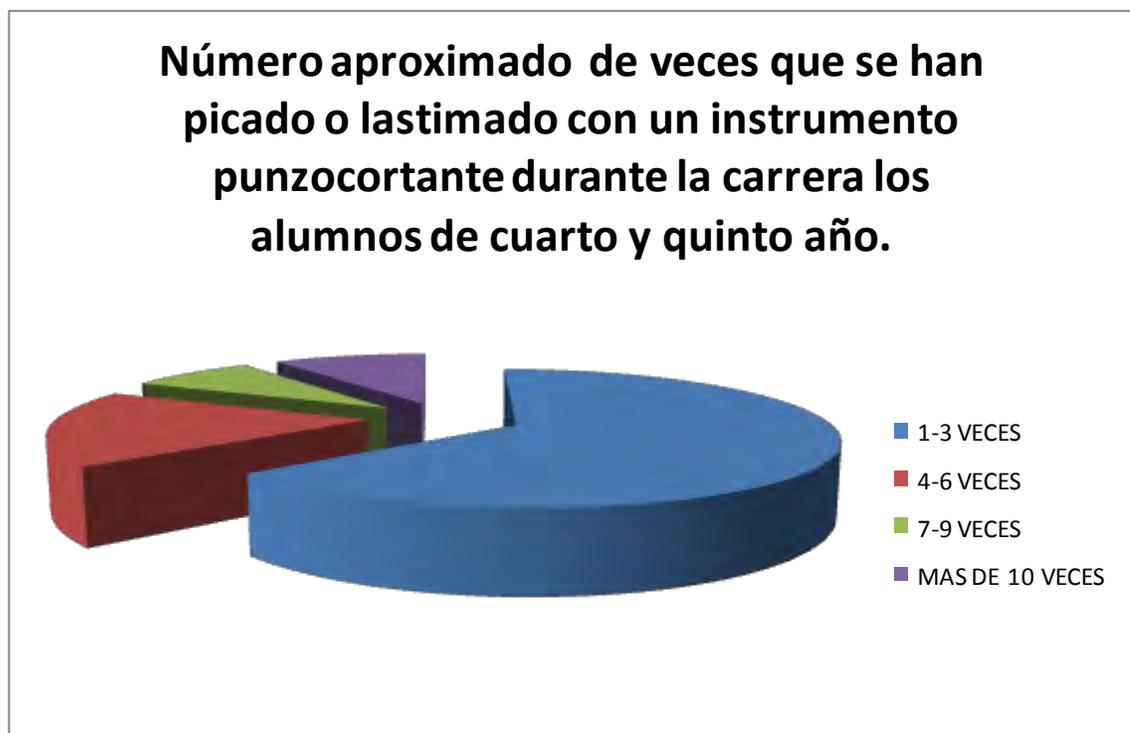
En la gráfica 1, se muestra los 175 alumnos que se picaron con un instrumento punzocortante, así como los 62 alumnos que no se picaron. Teniendo un porcentaje de 73.83% que se llegaron a picar y un 26.16% que no se puncionaron.



Gráfica 1.



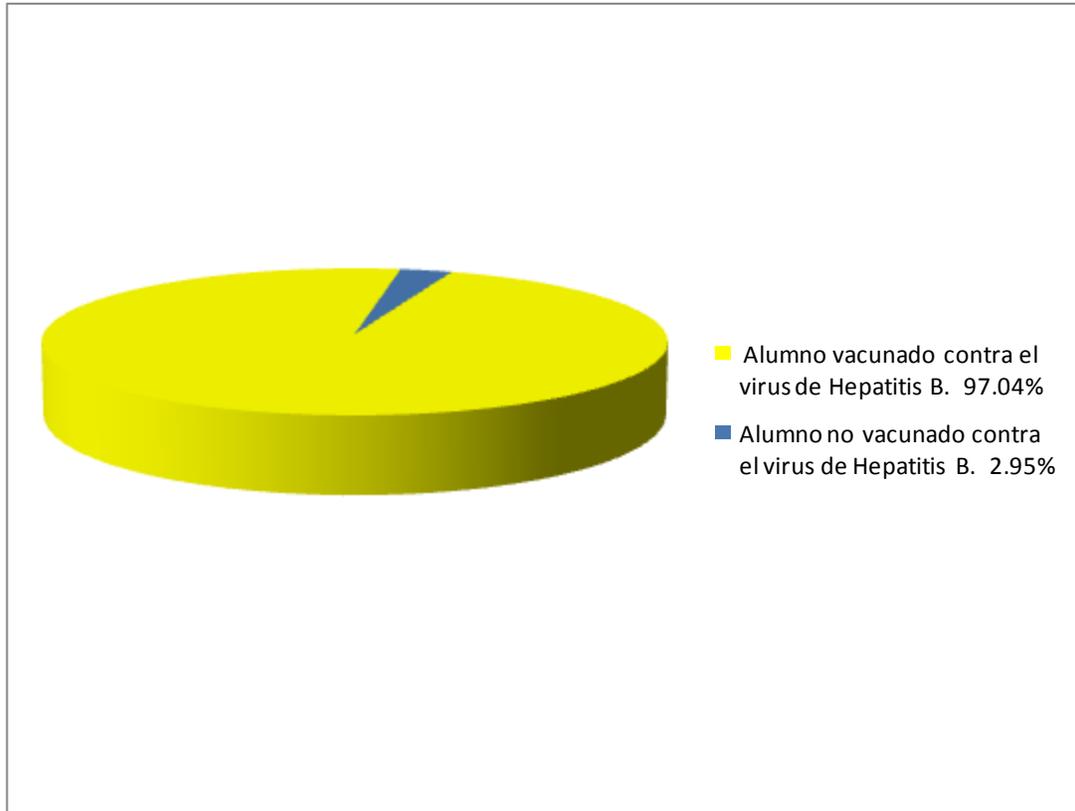
En la gráfica 2, se puede observar el número de veces aproximado que se han llegado a puncionar los alumnos de 4<sup>a</sup> y 5<sup>a</sup> año, teniendo como resultado que el intervalo de 1-3 veces que se han picado es el de mayor porcentaje con un 64%, este es seguido por el intervalo de 4-6 veces con un 18%, después con un 9.7% se encuentra el intervalo de más de 10 veces y por ultimo se encuentra el intervalo de 7-9 veces con un 8%.



Gráfica 2.



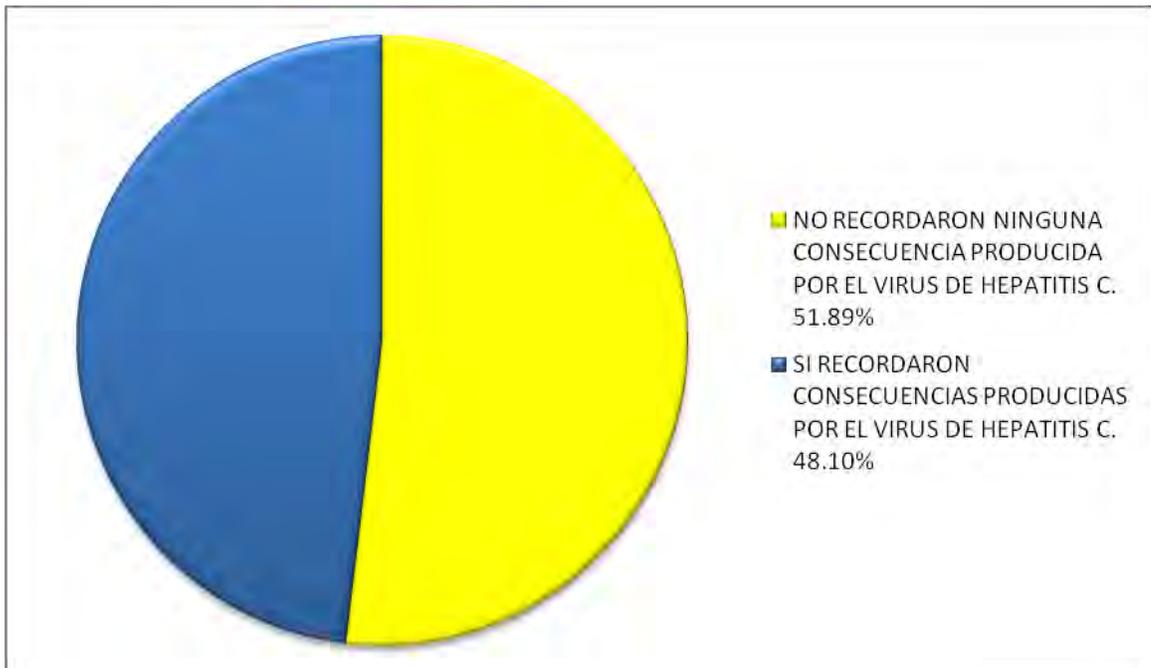
En la gráfica 3, se muestra el total de alumnos que se han vacunado contra el virus de la Hepatitis B, con los siguientes resultados: 230 alumnos se han vacunado contra este virus, representando el 97.04%, y 7 alumnos que nunca se han vacunado contra el virus de la hepatitis B, representando el 2.95%.



Gráfica 3. Porcentaje de alumnos que recibieron o no la vacuna contra la hepatitis B.



En la gráfica 4 se muestra el número de alumnos que supieron o no las consecuencias de la Hepatitis C. Los resultados fueron contundentes, donde el 51.89% (123 alumnos) no supieron alguna consecuencia que puede tener el paciente con infección por virus de Hepatitis C y el 48.10% (114 alumnos) mencionaron algunas consecuencias que produce la Hepatitis C.



Gráfica 4. Alumnos que mencionaron o no alguna consecuencia producida por el virus de la Hepatitis C.



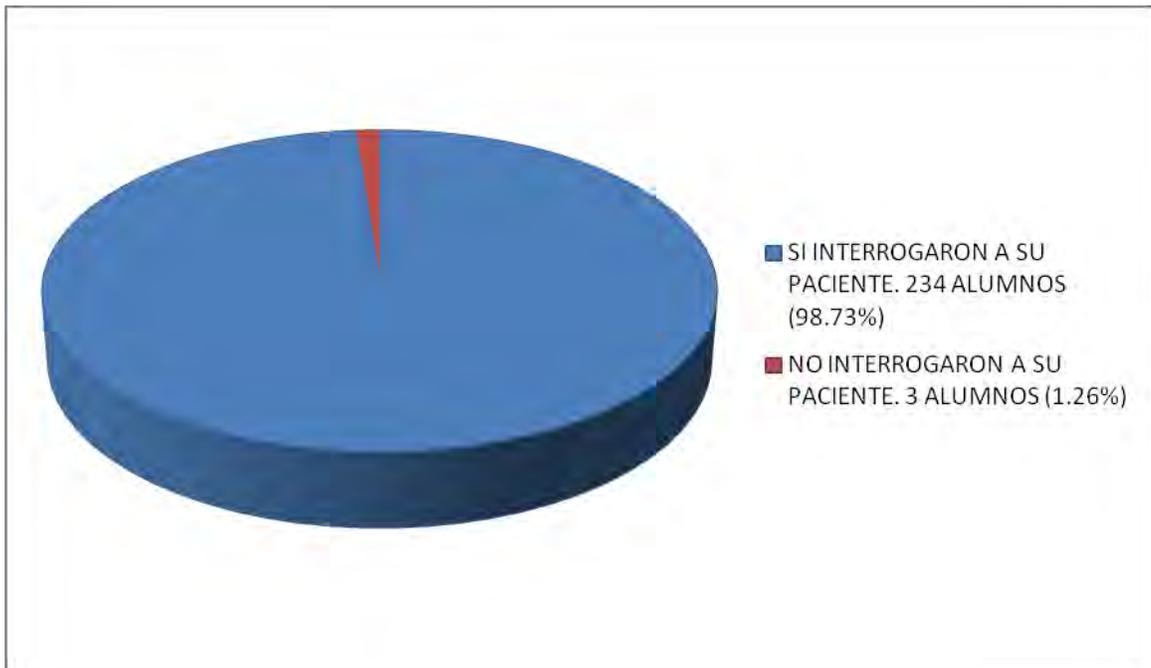
En la gráfica 5, se analiza el número de veces que se mencionan las consecuencias producidas por el virus de la Hepatitis C, obteniendo como resultado que la cirrosis hepática fue la más mencionada con 34 veces, seguido por el daño hepático con 31 veces, posteriormente se menciona con 25 veces la ictericia, seguida por la mención de que la hepatitis C causa la muerte con 20 veces, el carcinoma hepatocelular fue mencionado 12 veces, así como los problemas de coagulación se mencionaron 8 veces y por último fue mencionado la inflamación del hígado con 7 veces.



Gráfica 5.



En la gráfica 6, se obtiene el número de alumnos que llegan a interrogar a los pacientes acerca de enfermedades infecciosas que hayan padecido o que padezcan. Se obtuvo que 234 alumnos siempre realizan una historia clínica detallada en cuanto a enfermedades infecciosas que haya padecido su paciente y solo 3 alumnos nunca interrogaron a sus pacientes.



Gráfica 6. Alumnos que interrogaron al paciente acerca de enfermedades infecciosas.



## 16. CONCLUSIONES

El virus de la hepatitis C (VHC) es causante de una enfermedad silenciosa que tiene una prevalencia importante a nivel mundial de un 3% (130 a 170 millones de personas) hasta el 2005. Esta enfermedad infecciosa, puede ser peligrosa para el cirujano dentista de práctica general, por el hecho de que como profesional de la salud siempre se encuentra en contacto con fluidos corporales, principalmente sangre, fluido corporal que puede transmitir el VHC de paciente a odontólogo o de odontólogo a paciente.

Esta enfermedad en la mayoría de los casos es responsable de que se requiera un trasplante o que evolucione a un hepatocarcinoma que se considera como la cuarta causa a nivel mundial de muertes por neoplasias y causa directa de 1 millón de muertes cada año.

Desde que en 1989, se descubrió el virus y se le dio el nombre de hepatitis C, se ha intentado investigar y desarrollar un tratamiento exitoso para la erradicación del virus, pero ya han pasado 20 años y solamente se han encontrado tratamientos para mantener una respuesta viral estable, sin erradicación posible.

El virus del hepatitis C, ha cobrado gran importancia porque en la actualidad, la prevalencia de anticuerpos de RNA-HCV positivo ha aumentado debido al gran número de individuos infectados en la población mundial (siendo esta una enfermedad silenciosa).

En relación al curso natural de la enfermedad es importante señalar que los primeros años no hay ningún signo ni síntoma presente en el paciente, estos se empiezan a manifestarse de 20 o 30 años después del contagio.

La principal forma de contagio del virus es la transfusión de sangre ya que antes de 1992 esta se realizaba sin escrutinio previo, ni exámenes para la sangre que se donaba o se vendía.

El hígado es el principal órgano afectado por este virus, alterando las funciones de este, las cuales son sumamente importantes para la homeostasis del cuerpo humano.



Esta tesina la quise respaldar con una encuesta realizada a los alumnos de 4<sup>a</sup> y 5<sup>a</sup> año de la carrera de cirujano dentista, realizada en la facultad de odontología campus C.U. UNAM.

Por medio de un cuestionario se pretendió obtener el cálculo aproximado de los diferentes factores de riesgo a los que se está expuesto como estudiantes de esta carrera ante las enfermedades infecciosas.

Se pretendió conocer el nivel de conocimiento en relación a la hepatitis C de los alumnos que cursan los últimos años de la carrera.

Y si han estado expuestos o no a punciones con instrumentos contaminados con fluidos corporales.

Los datos obtenidos en la encuesta realizada a 237 alumnos reportan que 73.83% (175 alumnos) han sufrido alguna punción en el momento que están atendiendo a sus pacientes. Lo que los pone en riesgo de contraer alguna enfermedad infecto-contagiosa.

Se pudo obtener que el 51.89% del total de los alumnos (123 alumnos) no tenían ningún conocimiento acerca del virus de la hepatitis C.

Todos estos datos demuestran lo endeble que esta el estudiante de odontología.

De ahí la importancia de enfatizar el conocimiento de la hepatitis C en las materias básicas (patología, medicina bucal, educación para la salud) y en las asignaturas clínicas ser adiestrados en el uso adecuado del instrumental.

No existe en la actualidad, ningún tratamiento para erradicar definitivamente el virus de la hepatitis C.

Los medicamentos más utilizados son la ribavirina e interferón pegilado y en el caso de estadios avanzados el trasplante de hígado, con el inconveniente de que al existir el virus en el organismo el trasplante puede infectarse y deteriorarse como el primero.



## 17. Referencias bibliográficas

1. Memon MI, Memmon MA. Hepatitis C: An Epidemiological Review. *J. Viral Hepat* 2002; 9:84-100.
2. Choo Q-L, Kuo G, Weiner AJ et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non- A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 359-364.
3. Finn Geneser. *Histología sobre bases biomoleculares*. 3ª edición. Ed. Panamericana. Buenos Aires, Bogotá, Caracas, Madrid, México, São Paulo. Pag 518.
4. Vinay K, Ramzi S, Stanley L. Robbins. *Patología Humana*. 7ª edición. Ed. ELSEVIER. Madrid, Barcelona, Amsterdam, Boston, Londres. Pag 882, 887, 888.
5. Tabor E, Gerety RJ, Drucker JA, et al. Transmission of non-A non-B hepatitis from man to Chimpanzee. *Lancet*.1978;1: 463-466.
6. Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell H et al. Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A nor B. *N Engl J Med*, 1975; Pag 292, 767-770.
7. Hagan H, McGough JP, Thiede H et al, Syringe exchange and risk of infection with hepatitis B and C viruses. *Am J Epidemiol*, 1999, Pag 203- 213.
8. Garfein RS, Doherty MC, Monterroso ER et al. Prevalence and incidence of hepatitis C virus infection among young adult injection drug users. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 1998; 18: S11-S19.
9. Hahn JA, Page-Shafer K, Lum PJ et al. Hepatitis C virus infection and needle exchange use among young injection drug users in San Francisco. *Hepatology*, 2001.34; 180-187.
10. Japanese Red Cross Non-A, Non B Hepatitis Research Group. Effect of screening for hepatitis C virus antibody and hepatitis B core antibody on incidence of post-transfusion hepatitis. *Lancet* 1991; 338: 1040-1041.
11. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH et al. The risk of transfusion-transmitted viral infections. *N Eng J Med*, 1981; 334: 1685-1690.
12. Lai ME, De Virgilis S, Argioli F et al. Evaluation of antibodies to hepatitis C virus in a long-term prospective study of posttransfusion hepatitis among thalassemic children: comparison between first-and second-generation assay. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1993. 16: 458-64.
13. Resti M. Prevalence of hepatitis C virus antibody in beta-thalassemic polytransfused children in a long term follow-up. *Vox Sang* 1991.60: 246-247.
14. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C in the West. *Sem Liv Dis*, 1995;26: 62s-65s.



## HEPATITIS C: RIESGO DE INFECCIÓN ENTRE EL PACIENTE Y EL ODONTÓLOGO.

---

15. Makris M, Baglin T, Dusheiko G et al. Guidelines on the diagnosis, management and prevention of hepatitis in haemophilia. *Haemophilia* 2001. (4): 339-45.
16. Mitsui T, Iwano K, Masuko K et al. Hepatitis C virus infection in medical personnel after needlestick accident. *Hepatology*. 1992; 16: 1109-114.
17. Puor V, Petrosillo N, Ippolito G et al. Italian study grupo on occupational risk of HIV and other blood-borne infections. Risk of hepatitis C seroconversion after occupational exposure in health care workers. *Am J Infect Control*. 1995. 23: 273-277.
18. Terrault NA. Sexual activity as a risk factor for hepatitis C. *Hepatology*. 2002.36: S99-S105.
19. Roberts EA, Yeung L. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. *Hepatology*.2002. 36: S106-S113.
20. Otho H, Terazawa S, Sasasaki N et al. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. *N Eng J Med* 1994. 330: 744-750.
21. Wasley A, Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C: Geographic differences and temporal trends. *Sem Liv Dis* 2000. 20: 1-16.
22. Lin HH, Kao JH, Hsu HY et al. Possible role of high titer maternal viremia in perinatal transmission of hepatitis C virus. *J Infect Dis*. 1994. 169: 638-641.
23. Hijikata M, Shimizu YK, Kato H et al. Equilibrium centrifugation studies of hepatitis C virus: Evidence for circulating immune complexes. *J Virol* 1993. 67: 1953- 1958.
24. Choo Q-L, Richman KH, Han JH et al. Genetic organization and diversity of the hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991. 88: 2451-2455.
25. Bukh J, Purcell RH, Miller RH. Sequence analysis of the 5' noncoding region of hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992. 89:4942-4946.
26. Pestova RV, Shatsky IN, Fletcher SP et al. A prokaryotic-like mode of cytoplasmic eukaryotic ribosome binding to the initiation codon during internal translation initiation of hepatitis C and classical swine fever virus RNAs. *Genes Dev* 1998. 12: 67-83.
27. Yamada N, Tanihara KJ, Takada A et al. Genetic organization and diversity of the 3' noncoding region of the hepatitis C virus genome. *Virology*. 1996. 2: 955-968.
28. Zhu NL, Khoshnan A, Schneider R et al. Hepatitis C core protein binds to the cytoplasmic domain of tumor necrosis factor (TNF) receptor 1 and enhances TNF- induced apoptosis. *J Virol*. 1998. 72: 3691-3697.
29. Farci P, Shimoda A, Wong D et al. Prevention of hepatitis C virus infection in chimpanzees by hyperimmune serum against the hypervariable region 1 of the envelope 2 protein. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996. 93.
30. Sakamuro D, Furukawa T, Takegami T. Hepatitis C virus nonstructural protein NS3 transforms NIH 3t3 cells. *J Virol*. 1995. 69: 3893- 3896.



31. Pileri P, Uematsu Y, Campagnoli S et al. Binding of hepatitis C virus to CD81. *Science* 1998. 282: 938-941.
32. Shimizu YK, Feinstone SM, Kohara M et al. Hepatitis C virus: Detection of intracellular virus particles by electron microscopy. *Hepatology*. 1996. 23: 205-209.
33. Shimizu YK, Igarashi H, Kanematu et al. Sequence analysis of the hepatitis C virus genome recovered from serum liver, and peripheral blood mononuclear cells of infected chimpanzees. *J Virol*. 1997. 71: 5769- 5773.
34. Zein NN, Rakela J, Krawitt EL et al. Hepatitis C virus genotypes in the United States: Epidemiology, pathogenicity and response to interferon therapy. *Ann Intern Med*. 1996. 125: 634- 639.
35. Duskeiko GM, Scmilovitz-Weiss H, Brown D et al. Hepatitis C virus genotypes; an investigation of type-specific differences in geographic origin and disease. *Hepatology*. 1994. 19: 14-18.
36. Ray R, Khanna A, Legging ML et al. Peptide immunogen mimicry of putative E1glycoprotein-specific epitopes in hepatitis C virus. *J Virol* 1994. 68: 4420.
37. Farci P, Alter HJ, Govindarajan S et al. Lack of protective immunity against reinfection with hepatitis C virus. *Science*. 1992. 258: 135-140.
38. Farci P, Alter HJ, Wong DC et al. Prevention of hepatitis C virus infection in chimpanzees after antibody-mediated in vitro neutralization. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994. 87: 352-356.
39. Thursz M, Yallop R, Goldin R et al. Influence of MHC class II genotype on outcome of infection with hepatitis C virus. *Lancet*. 1999. 354: 2119- 2124.
40. Malé Velázquez R, Ayuzo del Valle C, Santoscoy Tovar L. Genotipos de hepatitis C en el Occidente del país. Congreso Nacional de Gastroenterología. Noviembre 2002. En prensa.
41. CDC, Fact Sheet 164. Hepatitis C.2000. Jun. In: <http://www.cdc.gov/od/oc/medial/fact/hepcqa.htm>.
42. Kenny-Walsh E. Clinical outcomes after hepatitis C infection from anti-D immune globulin. Irish hepatology research Group. *N Engl J Med*. 1999; 340:1228-1233.
43. Harrison pag 1705
44. Male Velázquez R., Ayuzo del Valle C. Hepatitis C y transaminasas normales. Consenso Nacional sobre Hepatitis C. *Rev Gastroenterol. México* 2002; 67: 52- 55.
45. Tran A, Quaranta JF, Benzaken S, et al. High prevalence of tyroid autoantibodies in a prospective series of patients with chronic hepatitis C before interferon therapy. *Hepatology*. 1993; 18: 253-257.



46. Lisker-Melman M, Di Bisceglie A, Usala S, et al. Development of tyroid disease therapy of chronic viral hepatitis with interferon alpha. *Gastroenterology*. 1992; 102: 2155-2156.
47. Metha S, Levey JM, Bon Kawsy HL. Extrahepatic manifestations of infection with hepatitis C virus. *Clin Liver Dis* 2001; (5) 979-1008.
48. Lunel F, Musset L, Cacoub P, et al. Cryoglobulinemia in chronic liver disease: role of hepatitis C virus and liver damage. *Gastroenterology* 1994; 106:1291-1300.
49. Agnello V, Chung RT, Kapalan LM. A role for hepatitis C virus in type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med*. 1992; 337: 1490-1495.
50. Zigneno F, Ferri C, Giannelli F, et al. Prevalence of bcl-2 rearrangement in patients with hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia with or without B-cell lymphomas. *Ann Intern Med* 2002; 137: 571-80.
51. Fanidi A, Harrington EA, Evan GI. Cooperative interaction between c-myc and bcl-2 proto-oncogenes. *Nature*. 1992; 359:554-6
52. Navas S, Bosch O, Castillo I, et al. Porphyria cutanea tarda and hepatitis C and B viruses infection: a retrospective study. *Hepatology*. 1995;21: 279-284.
53. Chouela E, Abendano A, Panetta J, et al. Hepatitis C virus antibody (anti-HV) prevalence in psoriasis. *Inter J Dermatol*. 1996; 35 (11): 797-799.
54. Ramos-Cassals M, Garcia-Carrasco M, Cercera R, et al. Sjögren síndrome and hepatitis C virus. *Clin Rheumatol*. 1999; 18:93-100.
55. Hillebrand DJ, Sandowski SA. Hepatobiliary disease. Hepatocellular carcinoma. *Clin Fam Practice* 2000; 2: 79-97.
56. Idilman R, DeMaría N, Colantoni A, et al. Pathogenesis of hepatitis B And C-induced hepatocellular carcinoma. *J Virol Hepatol* 1998; 5: 285-299.
57. Jones DB. Screening studies and markers. *Gastroenterol Clin North Am*. 1987; 16: 563-573.
58. Vogel W, Graziader I, Umlauf F, et al. High dose interferon- $\alpha$  2b treatment prevents chronicity in acute hepatitis C. A pilot study. *Dig Dis Sci*. 1996; 41:815.
59. Manns MP, McHutchinson JG, Gordon SC, et al. Peg-interferon alfa-2b in combination with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: results of a randomized trial. *Lancet* 2001; 358(9286); 958-965.
60. Wright T, Donegan E, Hsu H, et al. Recurrent and acquired hepatitis C viral infection in liver transplant recipients. *Gastroenterology*. 1992; 103:317-322.
61. Crippin JS, Terrault N, McCashland TM, et al. Apilot study of the tolerabilityand efficacy of antiviral therapy in patients awaiting liver transplantation for hepatitis C. *Hepatology* 2000; 32:308 A.



62. Everson G, Trouillot T, Trotter J, et al. Treatment of decompensated cirrhotics with a low dose regimen of interferon plus ribavirin. *Hepatology*. 2000;32:308 A.
63. Singh N, Gayowsky T, Wannstedt C, et al. Interferon- $\alpha$  for prophylaxis of recurrent viral hepatitis C in liver transplant recipients. *Transplantation*. 1998; 65:82-86.
64. Mazzaferro V, Tagger A, Sciavo M, et al. Prevention of recurrent hepatitis C after liver transplantation with early interferon and ribavirin treatment. *Transplant Proc* 2001;33:1355-1357.
65. Bizollon T, Ducerf C, Chevallier M, et al. Long-term efficacy of ribavirin plus IFN in the treatment of HCV recurrence after liver transplantation. 11<sup>th</sup> Congress of the European Society for Organ Transplantation. Oslo.1999. June 19-24.
66. Mark S. Hepatotoxicity associated with nevirapine of efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infection. *Hepatology*. 2002;35: 182-189.
67. Boyer N. Recombinant interferon-alpha for chronic hepatitis C in patients positive for antibody to human immunodeficiency virus. *J Infect Dis*. 1992; 165: 723-726.
68. Zylberberg H. Safety and efficacy of interferon- ribavirin combination therapy in HCV-HIV coinfectd subjects: an early report. *Gut* 2000; 47: 696-697.
69. Seff LB. Long term mortality after transfusion associated non A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1992; 327: 1906-1911.
70. Fattovich G. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C. *Gastroenterology*. 1997; 112: 463-472
71. Fattovich G, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow up study of 384 patients. *Gastroenterology*. 1997; 112: 463-472.
72. Bonkovsky HL, Wooley JM. The consensus interferon study group. Reduction of health related quality of life in chronic hepatitis C and improvement with interferon therapy. *Hepatology*. 1999;29: 256-270.
73. Feagan BG, Trepo C, Lindsay KL, et al. The impact of pegylated interferon alfa 2B on health related quality of life in chronic hepatitis C patients. *Hepatology*. 2000;32: 307A.
74. Shepard CW, Finelli L and Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 2005;5:558-67.
75. Vera de León L, Juárez Navarro JA, Díaz Gómez M, Méndez Navarro J, et col. Panorama epidemiológico y situacional de la hepatitis C en México. *Rev Gastroentero Méx*. 2005; 70(1): 25-32.
76. World Health Organization. *Weekly Epidemiological Record*. 2000; 75 (3): 17-28. [http://: www.who.int/wer](http://www.who.int/wer). Acceso: enero de 2003.
77. Roget M. Efectos secundarios del tratamiento con interferón y ribavirina. *Servicio de medicina interna, Consorci Sanitari de Terrasa*. 2003; 5(3): 181-189.



### Referencias bibliográficas de imágenes

- Fig. A. <http://i.esmas.com/image/0/000/003/834/virushepatitisCNTnva.jpg>.
- Fig. B. <http://images.google.com.mx/imgres?imgurl=http://www.facmed.unam.mx>
- Fig. C. <http://images.google.com.mx/imgres?imgurl=http://www.facmed.unam.mx>
- Fig. D. [http://www.mdconsult.com/das/patient/body/182715819-3/0/10041/8794\\_es.jpg](http://www.mdconsult.com/das/patient/body/182715819-3/0/10041/8794_es.jpg).
- Fig. E [http://lh5.ggpht.com/\\_nWvGFz1nJ-w/Sfd-nqTD7nI/AAAAAAAAAXo/iS9KSjU1ggI/biliar](http://lh5.ggpht.com/_nWvGFz1nJ-w/Sfd-nqTD7nI/AAAAAAAAAXo/iS9KSjU1ggI/biliar).
- Fig. F. <http://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/100432-hepatitisc2007.gif>.
- Fig. G. [http://www.valledebravorenta.com/spanish/images/mapas/mapa\\_mexico.gif](http://www.valledebravorenta.com/spanish/images/mapas/mapa_mexico.gif)
- Fig. H. <http://www.zaragoza.unam.mx/podcast/imagenes/laserinforma.jpg>
- Fig. I. <http://clik.files.wordpress.com/2007/09/heroina04.jpg>,
- Fig. J. <http://ecodiario.eleconomista.es/imag/efe/2009/05/08/2172111w.jpg>
- Fig. K. <http://www.edusex.cl/blog/wp-content/uploads/2009/01/pareja.jpg>
- Fig. L. <http://img223.imageshack.us/i/primertrimestreca8.jpg/>
- Fig. M. <http://www.losmicrobios.com.ar/microbios/imagenes/hepatitis%20C%201.jpg>
- Fig. N. <http://residentes-hcg.org/wp-content/uploads/2009/08/Geno.jpg>
- Fig. O. <http://residentes-hcg.org/wp-content/uploads/2009/08/Geno.jpg>
- Fig. P. <http://residentes-hcg.org/wp-content/uploads/2009/08/Geno.jpg>
- Fig. Q. <http://www.flickr.com/photos/32614007@N03/3058018030/>
- Fig. R. <http://www.umm.edu/graphics/images/es/8849.jpg>
- Fig. S. [http://www.ago.ne.gov/media/alcohol\\_bottles\\_Liquor\\_control](http://www.ago.ne.gov/media/alcohol_bottles_Liquor_control).
- Fig. T. <http://www.compendiodenfermeria.com/wp-content/uploads/2007/11/la-obesidad-del-hombre.jpg>
- Fig. U. <http://www.elsevier.es/ficheros/images/21/21v21n03/grande/21v21n03-1308>.
- Fig. V. <http://www.dermis.net/bilder/CD013/550px/img0002.jpg>
- Fig. W. [http://www.lib.uiowa.edu/hardin/Md/pictures22/dermnet/Psoriasis\\_infant\\_1](http://www.lib.uiowa.edu/hardin/Md/pictures22/dermnet/Psoriasis_infant_1).
- Fig. X. <http://www.deltadent.es/blog/wp-content/uploads/2009/02/xerostomia.jpg>
- Fig. Y. <http://www.dermis.net/bilder/CD071/550px/img0104.jpg>



Fig. Z. <http://www.clausen.com.uy/admin/images/Medicamentos/Interferon.jpg>

Fig. AA. <http://heroesdelaciencia.blogia.com/upload/20090324151344-trasplante-hepatico-grande.jpg>

Fig. BB. [http://www.menudospeques.net/images/detuatu/calidad\\_vida\\_tercera\\_edad](http://www.menudospeques.net/images/detuatu/calidad_vida_tercera_edad).

Fig. CC. <http://www.companiamedica.com/images/sida.jpg>

Fig. DD. <http://www.panhandlediversity.org/hep%20awareness/cut%20>.

Fig. EE. [http://www.medspain.com/fotodehoy/ictericia\\_01.JPG](http://www.medspain.com/fotodehoy/ictericia_01.JPG)