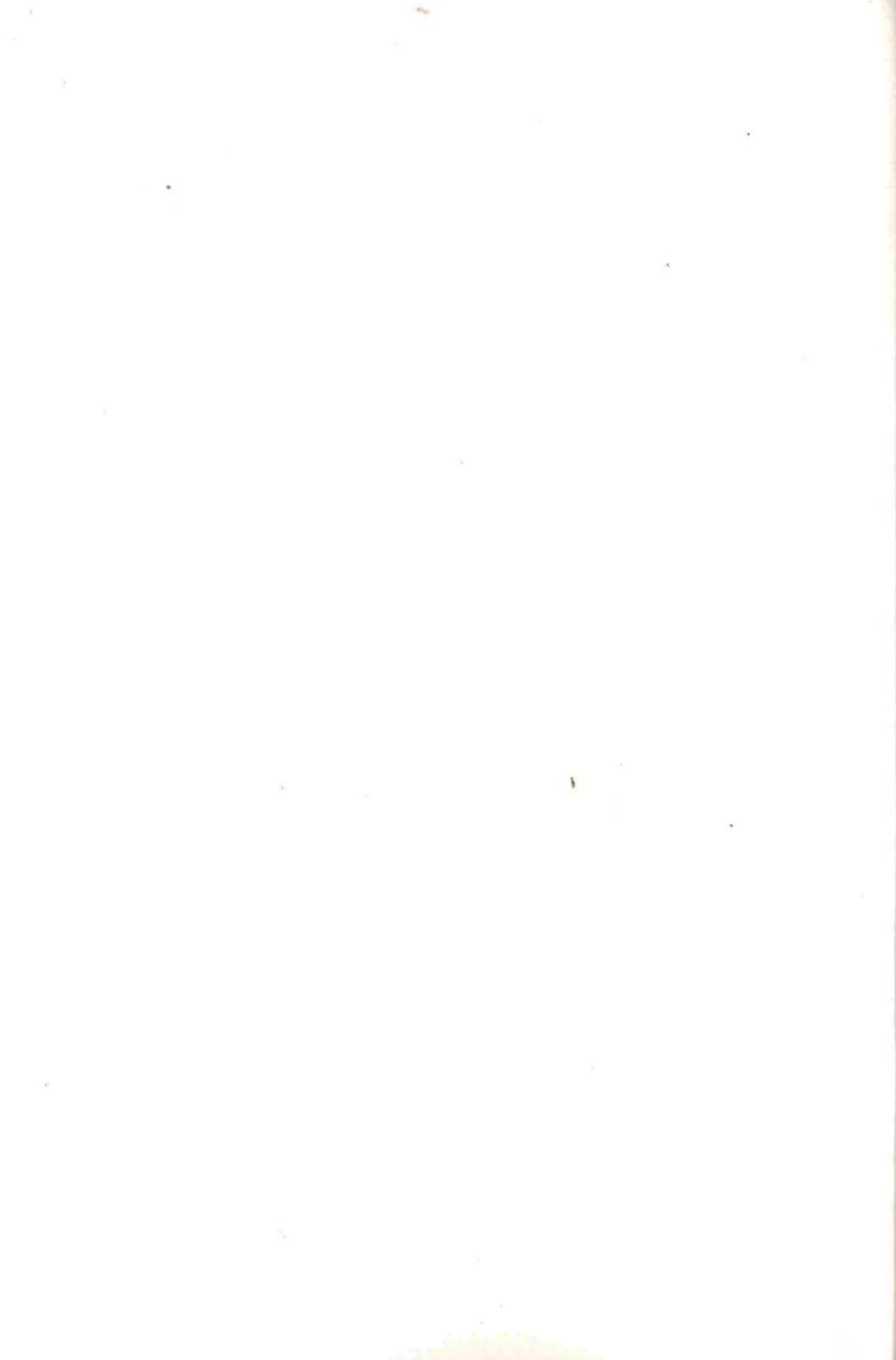


REAL FUNDACION VICTORIA EUGENIA  
FEDERACION ESPAÑOLA DE HEMOFILIA



# HEPATOPATIA Y HEMOFILIA



EDICIONES DE LA  
REAL FUNDACIÓN VICTORIA EUGENIA  
FEDERACIÓN ESPAÑOLA DE HEMOFILIA

*Autores:*

Joan M. Tusell

Manuel Magallón

María Butí,

J. F. Lucía, C. Aguilar, M. A. Simón,  
E. Lomba, P. Vicente, P. Lanau

Silvia Sauleda

Vicenç Soriano

Joan-Ignasi Esteban

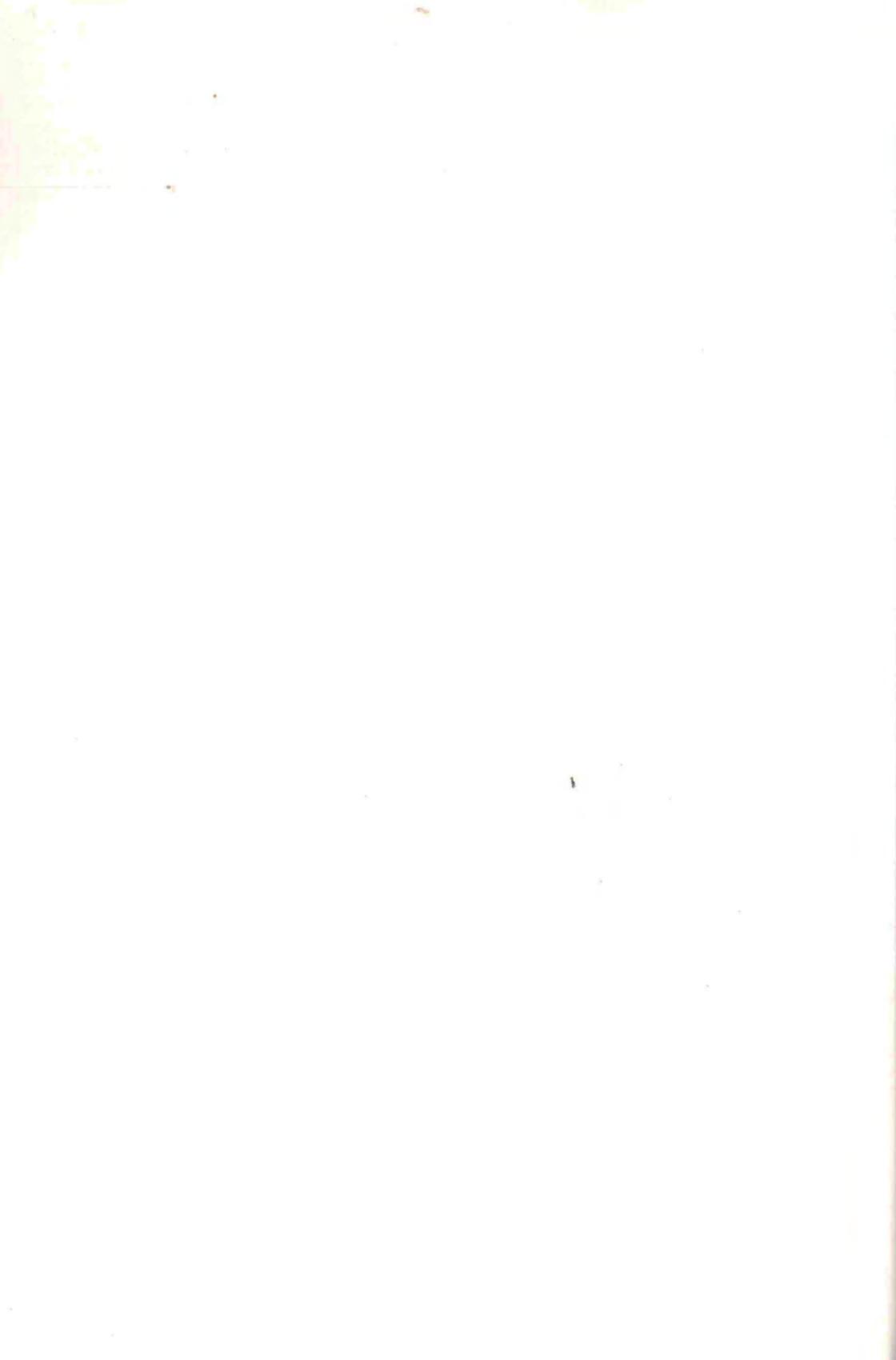
Manuel Quintana

Reservados todos los derechos. De conformidad con lo dispuesto en el art. 534-bis del Código Penal vigente. Prohibida la reproducción total o parcial de la obra sin previo consentimiento de la editorial.

© Edita: Real Fundación Victoria Eugenia  
Sercicio de Publicaciones  
Sinesio Delgado, 4 - Tels. 314 78 09 - 729 33 71  
28029 MADRID  
Depósito legal: M.28.756 -1997  
Fotocomposición e impresión EFCA, S.A.  
Verano, 38 - Parque Industrial "Las Monjas"  
Torrejón de Ardoz. 28850 Madrid

## **INDICE:**

Hepatitis y Hemofilia. Introducción e historia. Tusell JM .....	7
Hepatitis A. Magallón M. ....	11
Hepatitis B y D. Buti M.....	25
Virus de la hepatitis C. Lucía JF, Aguilar C, Simón MA, Lomba E, Vicente P, Lanau P .....	31
El virus de la hepatitis G. Sauleda S. ....	47
Hepatitis víricas e infección por VIH. Soriano V. ....	53
Tratamiento de la hepatitis crónica C. Esteban JI. ....	63
Biopsia hepática en coagulopatías congénitas. Quintana M.....	75



# **HEPATITIS Y HEMOFILIA. INTRODUCCION E HISTORIA**

Joan M. Tusell

Unitat d'Hemofilia. Hospital General Universitario Vall d'Hebron.  
Barcelona

La incorporación de los concentrados de factores de coagulación en el tratamiento de la hemofilia a principios de los años 70, supuso un importante avance en cuanto que permitió llevar a cabo un tratamiento efectivo de la enfermedad y desarrollar programas de tratamiento precoz y tratamiento domiciliario. Ello supuso, sobre todo para los pacientes jóvenes, un cambio radical del pronóstico de la enfermedad y la erradicación de la imagen de enfermedad invalidante, permitiendo la integración social, escolar y, posteriormente, laboral del paciente. Sin embargo, pronto se pudo ver que este nuevo concepto de tratamiento no estaría exento de complicaciones, algunas de ellas severas. Se tenía noticia ya desde el inicio de la terapia transfusional en los años 40, de epidemias de ictericia posterior a la transfusión de plasma o linfa que se utilizaba como inmunoterapia pasiva frente a enfermedades como la varicela o la fiebre amarilla. En el año 1943, Beeson ya sospechó el origen viral de patología hepática secundaria a las transfusiones. Pero no fue hasta el año 1963 que Blumberg identificó el primer responsable de las hepatitis, el antígeno de Australia, que posteriormente se identificaría como el virus B de la hepatitis. Con el uso de crioprecipitados y plasma en el tratamiento de la hemofilia, procedentes de un solo donante, la incidencia de hepatitis no era considerada como importante teniendo en cuenta los beneficios que representaba el poder disponer de un tratamiento efectivo de la hemofilia. Sin embargo, con la generalización del uso de los concentrados, procedentes de múltiples donantes, se produce un aumento importante en el número de casos de hepatitis. Inicialmente se responsabiliza al virus B de la hepatitis. Pero posteriormente, con el descubrimiento de virus A, que no se identifica como un virus transfusional, se atribuye a un tercer virus o a un conjunto de virus

# **HEPATITIS Y HEMOFILIA. INTRODUCCION E HISTORIA**

Joan M. Tusell

Unitat d'Hemofilia. Hospital General Universitario Vall d'Hebron.  
Barcelona

La incorporación de los concentrados de factores de coagulación en el tratamiento de la hemofilia a principios de los años 70, supuso un importante avance en cuanto que permitió llevar a cabo un tratamiento efectivo de la enfermedad y desarrollar programas de tratamiento precoz y tratamiento domiciliario. Ello supuso, sobre todo para los pacientes jóvenes, un cambio radical del pronóstico de la enfermedad y la erradicación de la imagen de enfermedad invalidante, permitiendo la integración social, escolar y, posteriormente, laboral del paciente. Sin embargo, pronto se pudo ver que este nuevo concepto de tratamiento no estaría exento de complicaciones, algunas de ellas severas. Se tenía noticia ya desde el inicio de la terapia transfusional en los años 40, de epidemias de ictericia posterior a la transfusión de plasma o linfa que se utilizaba como inmunoterapia pasiva frente a enfermedades como la varicela o la fiebre amarilla. En el año 1943, Beeson ya sospechó el origen viral de patología hepática secundaria a las transfusiones. Pero no fue hasta el año 1963 que Blumberg identificó el primer responsable de las hepatitis, el antígeno de Australia, que posteriormente se identificaría como el virus B de la hepatitis. Con el uso de crioprecipitados y plasma en el tratamiento de la hemofilia, procedentes de un solo donante, la incidencia de hepatitis no era considerada como importante teniendo en cuenta los beneficios que representaba el poder disponer de un tratamiento efectivo de la hemofilia. Sin embargo, con la generalización del uso de los concentrados, procedentes de múltiples donantes, se produce un aumento importante en el número de casos de hepatitis. Inicialmente se responsabiliza al virus B de la hepatitis. Pero posteriormente, con el descubrimiento de virus A, que no se identifica como un virus transfusional, se atribuye a un tercer virus o a un conjunto de virus

denominado noA noB la responsabilidad de este trastorno. Unos años más tarde se identifica el virus C de la hepatitis (VHC) como principal responsable de este grupo y a la vez, de la mayoría de hepatitis crónicas que sufren estos pacientes. Hepatitis todas ellas de evolución lenta pero progresiva en las que tan solo ahora se empieza a vislumbrar alguna posibilidad de tratamiento efectivo. Por otra parte, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que afecta a un gran número de ellos en coinfección con el VHC, aparte de su agresividad contra el sistema inmunitario, ha venido a complicar y agravar la evolución de estas hepatitis crónicas. Recientemente, dos pequeñas epidemias de Hepatitis A en pacientes sometidos a tratamiento con un determinado tipo de concentrado, han evidenciado las limitaciones de algunos procedimientos de inactivación que hasta entonces se tenían como seguros.

Sin embargo, las medidas que se han ido tomando para detener la alta incidencia de infecciones transmitidas por la transfusión, se han mostrado muy eficaces y han modificado sensiblemente el panorama. La selección de donantes, el escrutinio de las donaciones, los procedimientos de purificación y los procesos de inactivación viral se han mostrado radicalmente eficaces en el tratamiento de la hemofilia (1). Las vacunaciones han aportado un grado mayor de seguridad, de tal manera que actualmente el riesgo de transmisión de virus conocidos es tan bajo, que puede considerarse como nulo o despreciable (2). Es evidente que existe un riesgo potencial de virus nuevos o virus resistentes a los métodos de selección, eliminación o inactivación. Virus termorresistentes como el parvovirus B19, o un nuevo virus como el virus G de la hepatitis, constituyen un interrogante que habrá que contestar en el futuro. Aún cuando, afortunadamente, los datos iniciales no apuntan hacia una especial patogenicidad, es necesaria la búsqueda de nuevos métodos de inactivación o eliminación de virus que sean más agresivos frente a estos virus a la vez que respeten la actividad de las proteínas del plasma.

Los concentrados de origen recombinante, ya disponibles en el mercado, aportan en este sentido un grado de mayor seguridad viral, por cuanto la materia prima procede de un cultivo de células animales y no de plasma humano (3).

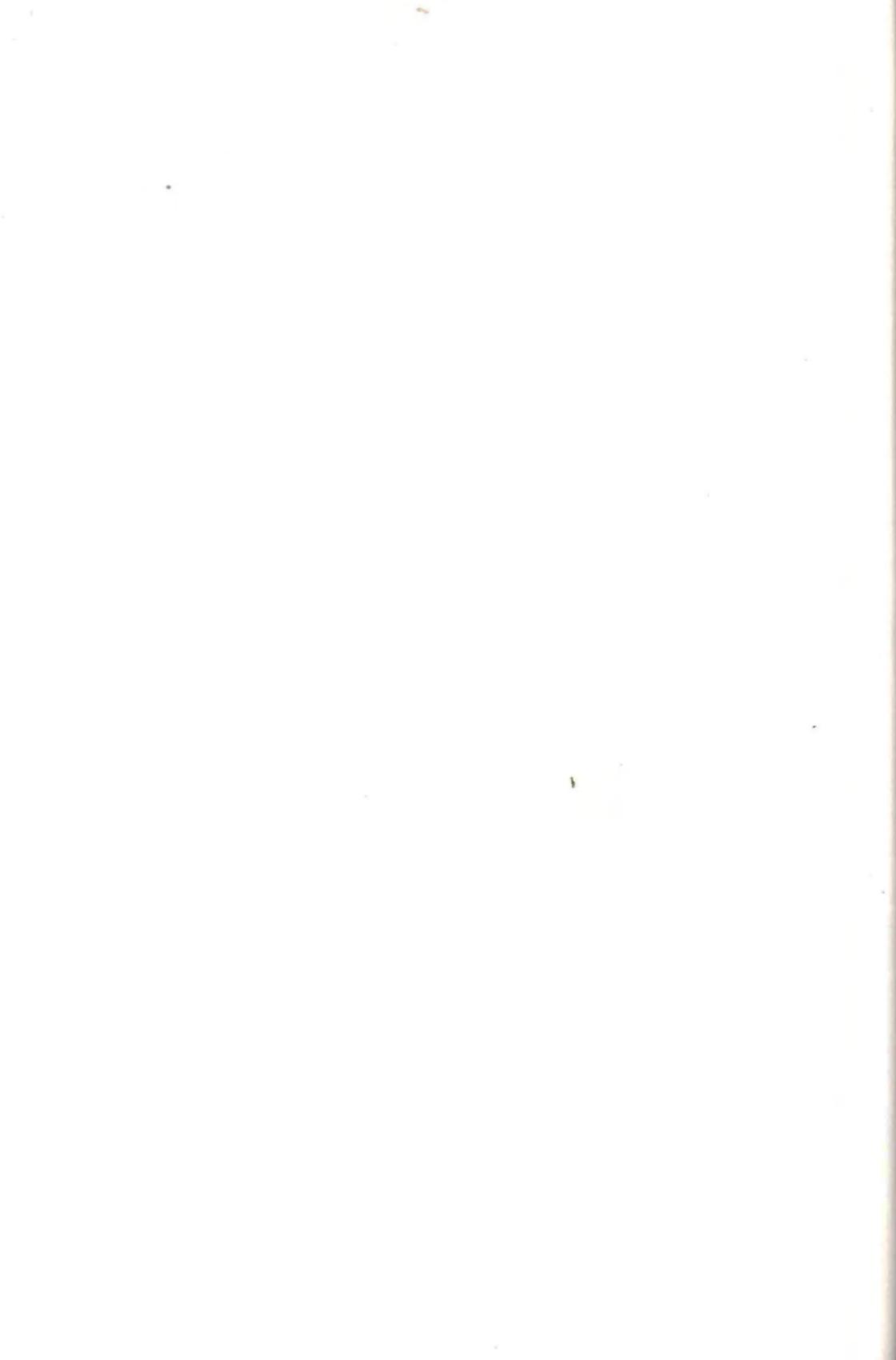
Frente al riesgo residual y potencial de las complicaciones del tratamiento, existe el riesgo real de las complicaciones de la propia enfermedad (artropatía hemofílica). La seguridad de los tratamientos actuales permite concebir

programas de tratamiento suficiente para poder integrar al hemofílico en la sociedad sin complicaciones serias del tratamiento ni de la propia enfermedad.

En este libro monográfico se va a revisar cual ha sido el alcance de estas hepatitis en el grupo de afectados de hemofilia y cual es la situación actual con relación a la evolución y posibilidades de respuesta a los nuevos tratamientos antivirales.

## **BIBLIOGRAFIA :**

- 1- Mannucci PM. Viral safety of plasma-derived and recombinant products used in the management of haemophilia A and B. *Haemophilia* 1995; 1 suppl 1, 14-20
- 2- Hernández JM, Tusell JM La seguridad viral de los hemoderivados: En busca del riesgo cero. *Sangre* 1996; 41: 97-100
- 3- Lusher JM. Recombinant clotting factor concentrates. *Bailliere's Clinical Haematology* 1996; 9: 291-303.



## **HEPATITIS A.**

### **GENERALIDADES: ETIOLOGIA, PATOGENIA, VIAS DE TRANSMISION, DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO. SU IMPACTO EN LA POBLACION CON HEMOFILIA.**

Manuel Magallón. Centro de Hemofilia del Hospital La Paz. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Madrid

## **HEPATITIS A**

En 1967 Krugman y Giles dieron el nombre de Hepatitis A a la conocida hasta entonces como ictericia catarral de demostrada transmisión orofecal, y el de Hepatitis B a aquella que aparecía tras transfusiones sanguíneas, u otros mecanismos parenterales.

### **A) El virus**

El virus de la hepatitis A no fue aislado hasta 1973. Se trata de un virus de cápside pequeña, formado por una capa externa de proteínas, que se compone cada una de 60 subunidades y cada una de ellas compuesta por 4 proteínas: VP 1, VP 2, VP 3 y VP 4. Las proteínas virales tienen diferentes formas y pesos y cuando se unen dan virus de la Hepatitis A. (VHA) una característica apariencia icosaédrica (fig. 1). En el interior de la cápside hay una única hebra de RNA de cadena sencilla. Esta hebra actúa como patrón para la producción de proteínas virales una vez en el interior de la célula huésped. El RNA Viral tiene un marco de lectura abierto, el cual se traduce para producir una poliproteína masiva con 2227 aminoácidos de longitud, esta proteína se fragmenta después en secciones más pequeñas, produciendo las proteínas virales, tanto las funcionales como las que constituyen la cápside.

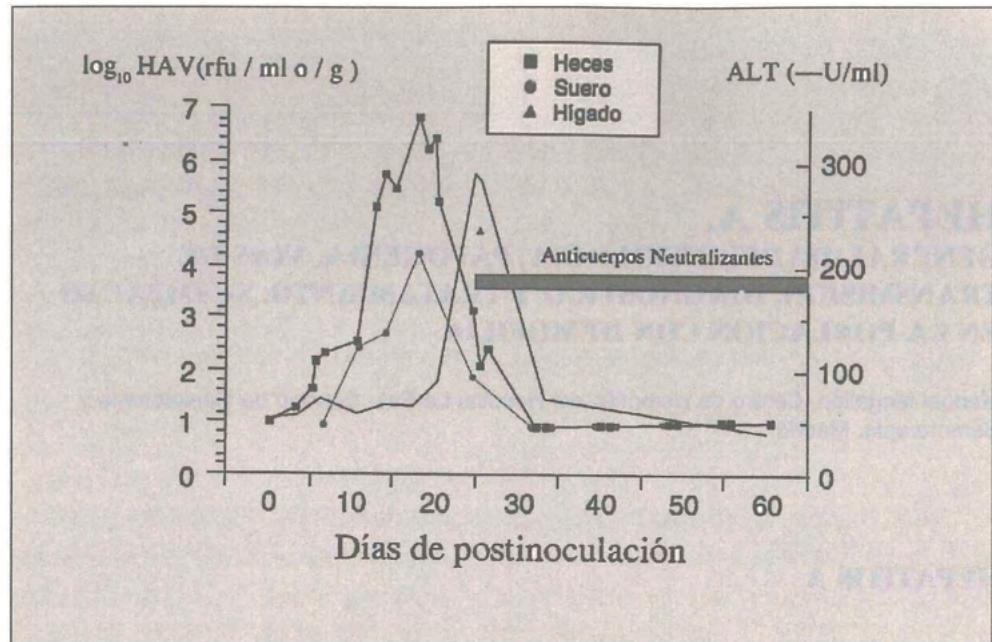


Figura 1. Esquema del VHA

El VHA demuestra una excepcional resistencia a las condiciones externas (p. Ej. al calor solo se inactiva a partir de 60°; es estable a pH tan ácidos como 3 y es resistente a los solventes no solubles en lípidos). Puede inactivarse mediante radiaciones UV y con la adición de cloro y formaldehido.

Desde el primer momento fue encasillado como un picorna virus dentro de la familia de los enterovirus. Recientemente ha sido clasificado como heparnavirus.

El VHA se replica deficientemente en cultivos celulares. La replicación es lenta y no parece tener ningún efecto citopatogénico. Los estudios «in vivo» muestran que el VHA no tiene efectos citolíticos sobre las células hepáticas. La causa más probable del daño celular hepático durante la infección parece ser la activación de las respuestas celulares inmunes, mediadas por las células T citotóxicas, ante la invasión y replicación viral.

## B) Epidemiología.

La hepatitis A es una enfermedad distribuida universalmente, si bien factores como los socioeconómicos, hacen variar sensiblemente el grado de endemidad entre unas y otras zonas del planeta. Su epidemiología se sustenta en dos pilares fundamentales:

Su mecanismo habitual de transmisión es la orofecal.

Una vez superada la infección se desarrolla una inmunidad permanente

La infecciosidad del agua y alimentos contaminados es debido a que el VHA se mantiene en el huesped durante largos periodos de tiempo y en condiciones adversas. Es típica la contaminación por aguas infectadas, por verduras frescas y por la ingesta de moluscos bivalvos crudos (mejillones, almejas, ostras,...). El sujeto infectado, durante el periodo de incubación, vierte la mayoría de las partículas virales por las heces, y en determinadas situaciones, bien documentadas, hay un mayor riesgo de contaminación por estas heces, como:

Grupos de niños, jóvenes y deficientes mentales con estándares bajos de limpieza.

Guarderías y residencias en las mismas condiciones.

Gente que vive en estrecho contacto con enfermos: cuarteles, salas de hospital, familiares, etc.

Durante el ciclo de infección por el VHA hay una fase de viremia plasmática durante varios días, que explica la posibilidad de que exista transmisión parenteral. Así se han descrito casos de hepatitis A postransfusional e incluso pequeños brotes epidémicos entre drogadictos.

Todas las investigaciones sobre transmisión del VHA a través de prácticas sexuales, orina contaminada y transmisión vertical madre-hijo, se han demostrado negativas. Parece ser que la única práctica sexual peligrosa es el contacto oro anal, en la fase de expulsión de partículas virales con las heces.

Se han aislado partículas de VHA en saliva y se han comunicado muy anecdotáticos casos de transmisión por secreciones orofaringeas.

## **Factores de riesgo de transmisión de Hepatitis A**

Contactos familiares	24 %
Personal de guarderías, residencias, hospitales	18 %
Homosexuales	11 %
Abuso de drogas parenterales	2 %
Causa desconocida	40 %

### **C) Clínica.**

Es una enfermedad relativamente benigna. Por debajo de los dos años raramente manifiestan signos o síntomas de que estén infectados. En cambio el 70% de los adultos desarrollan signos clínicos específicos de hepatitis, incluyendo ictericia.

Período de incubación: Oscila entre 15 - 45 días. puede presentar ictericia y orinas colúricas

Fase prodrómica: De 1 a 39 días de duración. Aparecen signos inespecíficos, como astenia, anorexia, dolores musculares, náuseas, vómitos, cefaleas, fiebre y dolor en hipocondrio derecho. Generalmente son todos de corta duración excepto la astenia y la anorexia.

Período de estado: Mientras dura la ictericia, que se puede acompañar de coluria y heces acólicas. Este lapso de tiempo puede durar días o semanas. Puede presentar hepatomegalia.

Período de convalecencia: Tiempo que transcurre desde la desaparición de los síntomas a la recuperación del estado general. Varía mucho con cada individuo.

## **OTRAS FORMAS CLINICAS**

### *Hepatitis fulminante.*

Es la complicación más grave con todos los signos y síntomas asociados a una necrosis hepática masiva. Siempre se ha considerado que su incidencia es muy baja, pero en estudios realizados en el Norte de Europa llegan a decir que se puede alcanzar el 20% de los casos. Se llega a aceptar incluso que tiene el mismo riesgo que la hepatitis B.

### *Hepatitis colostática.*

Cursa con intensa coluria, acolia y prurito, y puede plantear problema de diagnóstico diferencial con otros procesos colostáticos.

### *Hepatitis recurrente.*

En el 10% de los casos tras el primer episodio se produce una reelevación de aminotransferasas que obliga a sospechar otras infecciones crónicas.

### *Hepatitis de evolución prolongada.*

Los signos y síntomas característicos pueden mantenerse varios meses.

No existen portadores crónicos del VHA, ni se tiene constancia que las hepatitis A se cronifiquen y evolucionen a hepatopatías más severas.

## **D) Mortalidad.**

Las tasas de mortalidad, según el CDC, alcanzan un 2%, siendo factores de riesgo: la edad avanzada, el alcoholismo, el abuso de fármacos, etc.

## **E) Diagnóstico (fig. 2).**

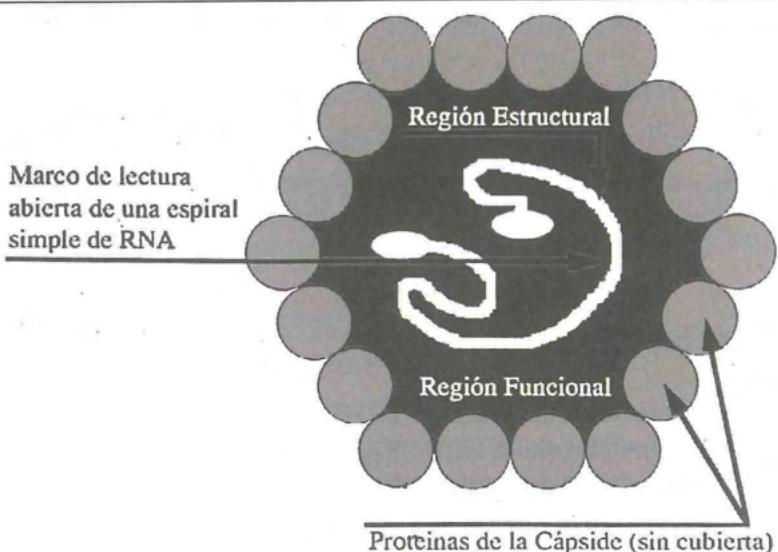
### *a) Serológico.*

El diagnóstico de hepatitis A se sustenta en el hallazgo de marcadores específicos de dicho virus en el paciente afecto. Fundamentalmente se determinan los anticuerpos anti VHA, en su fracción IgM o en su totalidad.

Anti VHA IgM.- Suelen hallarse paralelamente a la aparición de los primeros síntomas, alcanzando su máxima concentración entre las 3 - 6 semanas. Despues paulatinamente van decreciendo para desaparecer, habitualmente, alrededor de los 6 meses.

Anti VHA totales (IgG).- Se hallan presentes desde el inicio de la enfermedad y persisten indefinidamente. Son los que proporcionan inmunoprotección a las personas que han estado en contacto con el virus. Su aparición informa de que el sujeto ha pasado la infección o ha tenido una vacunación específica efectiva.

**Antígeno y RNA del virus.**- Generalmente no tiene valor clínico, pues cuando aparece sintomatología suele ya haber desaparecido. El estudio del RNA VHA puede ser necesario cuando el estudio de anticuerpos no esté claro, o en el estudio de las posibles fuentes de contagio.



## Esquema del VHA

Figura 2. Comportamiento del VHA en animales inoculados, aparición de anticuerpos neutralizantes cuando las transaminasas están más elevadas

### *b) Bioquímico.*

Las pruebas bioquímicas por excelencia son las aminotransferasas. La elevación de AST y ALT, que suceden en todas las hepatopatías, en el caso de la hepatitis A suele producirse entre las 2 - 3 semanas de la infección, alcanzando su acmé a las 4 - 5 semanas para comenzar su descenso y normalizarse a las 8 - 9 semanas.

c) *Estudio de heces.*

Se pueden encontrar virus en heces a los 4 días del contagio, aumentando su cantidad hasta la elevación de las aminotransferasas. Luego se produce su declinación y desaparición (signo de respuesta inmune eficaz).

**F) Tratamiento**

No existe ningún fármaco antiviral eficaz contra el VHA. El reposo absoluto y la dieta exenta en grasas no han demostrado eficacia. La prevención es la única forma de incidir sobre esta infección.

**IMPACTO DE LA HEPATITIS “A” EN LA POBLACION  
HEMOFÍLICA**

Como se ha comentado la transmisión de la hepatitis A a través de la transfusión de sangre y derivado es infrecuente, pero posible. Aunque no existen portadores crónicos, durante el periodo de incubación hay una activa e intensa fase de viremia. No parecía por lo tanto que la hepatitis A fuera una enfermedad infecciosa que pudiera complicar la terapia sustitutiva antihemofílica, hasta 1992 que se describe una epidemia de hepatitis A que afectaba a 52 pacientes italianos con hemofilia. Todos ellos habían recibido en los dos meses previos un concentrado antihemofilico, fabricado en Italia, obtenido por cromatografía iónica e inactivado mediante la adición de solvente detergente. Al poco tiempo surgen varias publicaciones que comentaban el mismo caso de hepatitis A en 17 pacientes en Alemania, 12 en Irlanda y 6 en Bélgica, habiendo recibido el mismo producto, fabricado en Alemania o Austria, pero con plasma procedente de cada país. En total en 4 años se recogieron 83 casos de pacientes con hemofilia en 4 países europeos, que padecieron una hepatitis A, sin que a la vez hubiera una epidemia en la población general, quedando pues la población afectada confinada exclusivamente a los hemofílicos.

Mannucci realizó un estudio entre los pacientes hemofílicos afectados en dos vertientes:

- a) Buscando datos epidemiológicos que justificasen esta epidemia tipo de concentrados, lotes, unidades recibidas, contacto, con personas con ictericia o hepatitis A, viajes al extranjero (a países endémicos para esta infección)-o ingesta de moluscos frescos.
- b) Estudio de la secuencia viral del VHA en los concentrados antihemofílicos usados y en el suero de 2 pacientes afectados. Mediante la PCR, amplificaba el cDNA transcripto con transcriptasa inversa de dichas muestras y determinaba la secuencia de nucleótidos del posible genoma del VHA.

Respecto al punto a), la única coincidencia entre todos los casos fue el uso del mismo concentrado antihemofílico. En cambio si encontraba secuencias de VHA en 5 de los 12 lotes de los concentrados que se estudiaron. Las secuencias genómicas de dos lotes y las de los 2 enfermos eran idénticas. La conclusión del estudio era que la hepatitis A había sido transmitida por concentrado de factor VIII, tratado por un método virucidal (adición de solvente detergente), que no es capaz de actuar sobre virus sin cubierta lipídica.

Estudios similares realizados entre los productos y las muestras de los enfermos de Alemania e Irlanda no dieron unos resultados tan rotundos. Incluso estudios retrospectivos realizados en Francia, Noruega y Estados Unidos no encontraron relación entre pacientes con hemofilia infectados y el uso de concentrados antihemofílicos.

Una gran controversia se produjo en la comunidad médica sobre la posibilidad de transmisión de la hepatitis A vía transfusión de sangre y derivados. La demostración de que la purificación de los concentrados de factor VIII eliminaba en ellos la presencia de otras proteínas «contaminantes», llevó al estudio de la cantidad de IgG anti VHA que podía haber en los concentrados, demostrándose su total ausencia en los productos de alta pureza (obtenidos por chromatografía clásica o iónica o por inmunoafinidad). Aunque se quiso encontrar la explicación de los casos de hepatitis A a esta ausencia de las Ig específicas «protectoras» en los concentrados purificados, la opinión generalizada es que si los títulos originales de estas Ig eran elevados, aunque desaparecieran a lo largo del proceso de purificación de los concentrados, habrían tenido tiempo suficiente para neutralizar el VHA de los posibles donantes infectados.

Los estudios realizados en concentrados tratados por los dos métodos más extendidos de inactivación viral, parecen demostrar:

- a) que el método de adición de solvente/ detergente efectivamente no actúa contra el VHA. No obstante hay opiniones de que simplemente el método de purificación utilizado debía ser suficiente para eliminar los posibles virus.
- b) que el método de pasteurización parece eficaz inactivando el VHA, pero que esta inactivación es muy lenta, debido a los estabilizantes que se añaden durante el proceso de fabricación, por lo que pueden quedar partículas de VHA infecciosas tras 10 horas de tratamiento de pasteurización.

En una Reunión celebrada en Nueva York en 1993 sobre transmisión de hepatitis A por sangre y derivados, no consiguieron llegar a un acuerdo sobre si efectivamente los concentrados antihemofílicos podían o no transmitir la hepatitis A, pero al menos llegaron a establecer unas recomendaciones, que parecen incidir en esa dirección:

- a) que es conveniente la vacunación contra la hepatitis A en la población hemofílica seronegativa al anti VHA.
- b) que es conveniente utilizar dos métodos alternativos, y complementarios, de inactivación viral que aumenten la seguridad de los concentrados antihemofílicos (ultrapurificación, pasteurización más alargada, calentamiento una vez terminado el proceso de fabricación y liofilizado el producto).

Ultimamente se ha descrito una nueva epidemia de hepatitis A en la República de Sudáfrica y otra en USA, entre pacientes con hemofilia utilizando el mismo concentrado que en los casos anteriores. El año pasado en Irlanda, se detectaron dos casos de hepatitis A en pacientes con hemofilia B tratados con complejo protrombínico, obtenido por cromatografía a partir de plasma de donantes altruistas (no comentaban el método de inactivación usado pero es de suponer que sea solvente/detergente).

## **PREVENCION DE LA HEPATITIS A EN LA POBLACION CON HEMOFILIA**

¿Cuál es la incidencia de la hepatitis A entre la población hemofílica?. En un estudio realizado en 143 pacientes en el Centro de Hemofilia del Hospital La Paz se encontraban 96 (67%) que presentaban IgG específica anti VHA. La prevalencia estaba claramente relacionada con la edad

< 15 años	31 casos	0% con anticuerpos
15 - 30 años	57	17%
30 - 45 años	41	66%
> 45 años	14	100%

¿Cuál es la incidencia de estos anticuerpos en la población normal? En un estudio realizado entre estudiantes entre 19 y 25 años la prevalencia de IgG anti VHA era del 13.9 %. Entre 1704 donantes de sangre entre 20 y 40 años de edad la prevalencia media era el 50%, pero también con clara relación con la edad ( 20- 25 años 39%; 31- 40 años: 60%).

No hay una clara diferencia de prevalencia entre población normal y población con hemofilia.

¿Qué relación existe en nuestro País entre uso de concentrados y presencia de anti VHA?. El trabajo del Centro de Hemofilia del Hospital Vall d' Hebrón demuestra que tanto los pacientes como los controles estudiados, todos por debajo de los 15 años, eran anti VHA negativos, y entre los enfermos se habían utilizado productos fabricados e inactivados por distintos métodos.

No obstante, y para mayor seguridad, en las «recomendaciones sobre la elección de concentrados plasmáticos de factor VIII en la hemofilia A», establecidas por el Panel de Expertos del Ministerio de Sanidad y Consumo, y publicadas en 1993, ya se recomendaba la sistemática vacunación de todos los pacientes con hemofilia, seronegativos al VHB y VHA.

Se utiliza la vacuna HAVRIX, de Laboratorios SKF, que contiene una suspensión estéril de VHA inactivado. La aplicación es por vía subcutánea en región deltoidea, aconsejándose una pauta de tres inyecciones, en los meses 0, 1 y 6.

Los resultados de las vacunaciones han sido francamente buenos:

	Nº	HIV (-) % inmunizados	Nº	HIV (+) % inmunizados
La Paz	32	100%	11	9%
Dentico	103	98,7%	93	47,4%
Vicario	77	69%	29	61%

Es dudosa, y como se ve variable, la eficacia de la vacuna entre pacientes VIH (+), recomendándose su uso sólo cuando los pacientes superan la cifra de 200 linfocitos CD4.

Tras un estudio económico, se concluye que se puede recomendar la vacunación de pacientes con hemofilia con edades inferiores a los 15 años, sin necesidad de estudio previo de IgG anti VHA, ya que la escasa incidencia de positividades a esa edad hace más barato utilizar una vacuna innecesaria, sin efectos secundarios importantes, que el elevado gasto que supondría el estudio generalizado de anticuerpos.

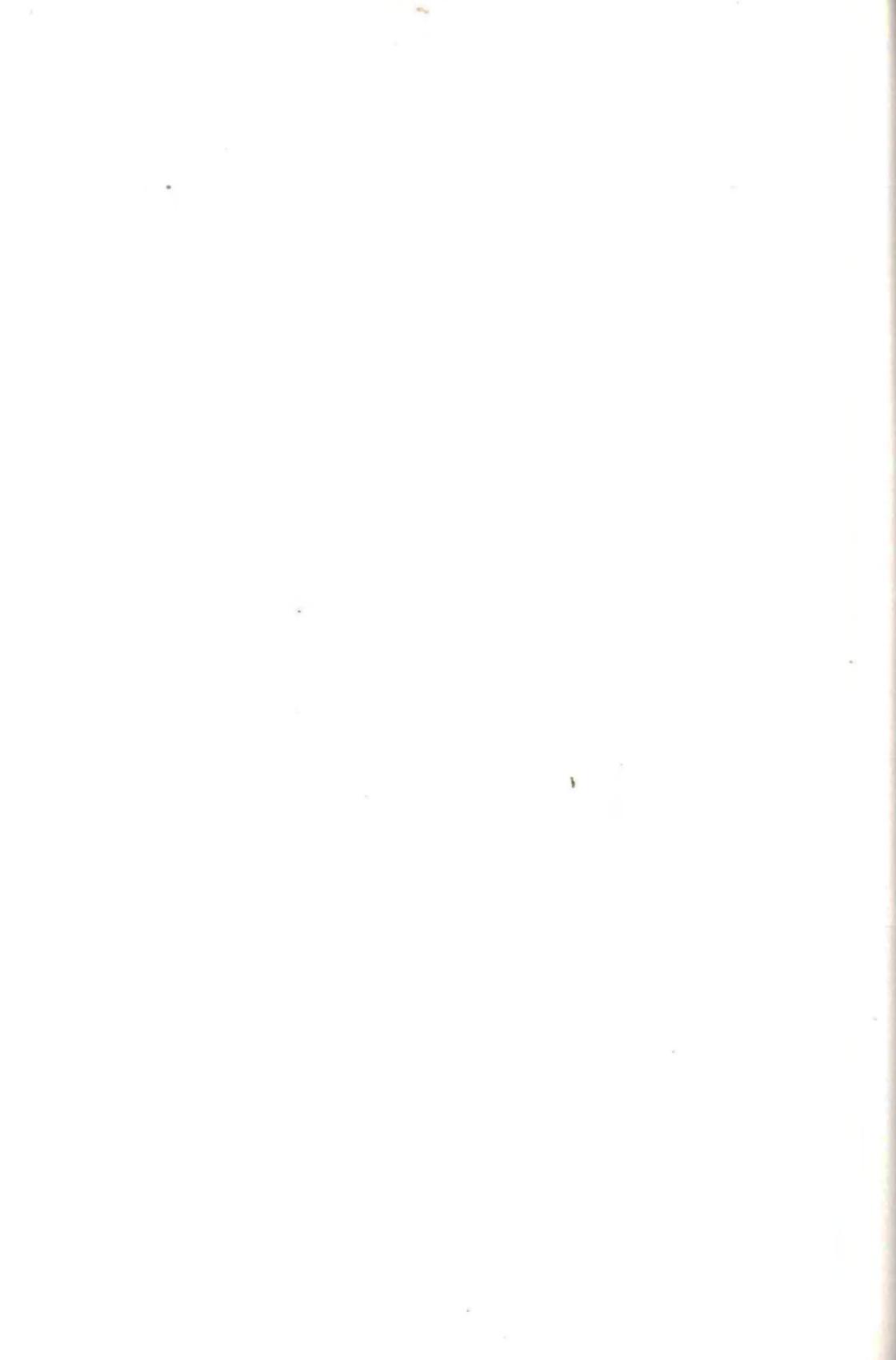
### **En conclusión:**

- a) La hepatitis A no es generalmente una enfermedad grave
- b) Puede transmitirse vía transfusión de sangre y derivados
- c) Hemos sido testigos de varias epidemias de hepatitis A entre pacientes con hemofilia en distintos países, con el único lazo común de la utilización de un mismo concentrado antihemofílico
- d) La vacunación generalizada y la utilización de concentrados inactivados para virus por dos métodos complementarios, hace suponer que, en la actualidad, podemos considerar a la población hemóflica libre de esta complicación infecciosa.

## BIBLIOGRAFIA :

- Rodés J, Ampurdanes S. Hepatitis víricas de transmisión no parenteral. Hepatitis A y E: su prevención. *Información terapéutica* 1993. 17/8: 197- 203.
- Lemon SM. The natural history of hepatitis A: The potential for transmission by transfusion of blood or blood products. *Vox Sang* 1994. 67 / sup 4: 10-23.
- Preston FE. Revisión de varios artículos seleccionados sobre hepatitis A y Hemofilia. *The International Monitor on Hemophilia*. 1995. 3: 26- 29.
- Mannucci PM, Gdovin S, Gringeri A et als. Transmission of hepatitis A to patients with Hemophilia A by factor VIII concentrates treated with organic solvent and detergent to inactivate virus. *Ann Int Med* 1994. 120/1 : 1- 7.
- Mosley JW. Has hepatitis A virus been transmitted by clotting factor concentrates among hemophiliacs in the United States?. *Vox Sang* 1994 67/ 8up. 4: 12- 15.
- Aznar JA, Arrieta R, Magallón M et als. Recomendaciones sobre la elección de concentrados plasmáticos da factor VIII en la hemofilia A. *Biol Clin Hematol* 1993. 15: 213- 218.
- Dentico P, Ciavarella N, Scaraggi F et als. Long term immuno-genicity of an inactivated hepatitis A vaccine in haemophilic patients. *Haemophilia* 1996. 2/1: 37- 40.
- Jimenez Yuste V, Martin MP, Castañeda A et als. Efficiency of the hepatitis A virus prevacunal detection in hemophilic patients. *Abstracts of XXII International Congress of WFH. Dublin (Ireland). June 1996.* pag. 80.
- Jimenez Yuste V, Martin MP, Castañeda A et als. Results of immunization against hepatitis A virus (HAV) among hemophilic patients. *Abstracts of XXII International Congress of WFH. Dublin (Ireland). June 1996.* pag. 140.

Flores G, Juarez JC, Montoro JB et als. Seroprevalence of parvovirus B 79, cytomegalovirus, hepatitis A virus and hepatitis E virus antibodies in haemophiliacs treated exclusively with clotting factor concentrates considered safe against human immunodeficiency and hepatitis C virus. *Haemophilia* 1995. 1/2 : 115- 119.



# **HEPATITIS B Y D**

María Buti

Servicio Hepatología-Medicina Interna

Hospital General Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

## **INTRODUCCION**

Hace unos años, un importante número de hemofílicos presentaban a lo largo de su vida múltiples episodios de hepatitis y la mayoría tenían alteraciones sugestivas de hepatitis crónica. A lo largo de este tiempo se han identificado distintos virus de transmisión parenteral, virus de la hepatitis B, C y D capaces de producir enfermedad hepática aguda y crónica. La identificación de estos agentes ha permitido disponer de test serológicos para el diagnóstico de estas infecciones, la detección de los donantes infectados y el desarrollo de una vacuna antihepatitis B. Ello ha hecho que el riesgo de adquirir una infección por virus de la hepatitis B (VHB) haya disminuido de forma considerable. Sin embargo, el reconocimiento de la hepatitis B es importante ya que ésta puede pasar desapercibida en muchos casos incluso existiendo enfermedad hepática importante.

## **EPIDEMIOLOGIA**

La hepatitis B se transmite principalmente por vía parenteral a través de sangre, derivados sanguíneos y agujas contaminadas. El riesgo de adquirir una hepatitis por virus B después de una transfusión sanguínea se ha reducido considerablemente en los últimos años. Los motivos han sido el screening obligatorio para HBsAg de todos los donantes de sangre y la desaparición de los donantes retribuidos. Los hemofílicos constituyen un grupo de riesgo para la infección por VHB, ya que reciben factores de coagulación obtenidos

de múltiples donantes. Hasta el 90% de los hemofílicos presentan evidencias serológicas de infección por VHB, es decir, son antiHBC o/y antiHBs positivos, lo que traduce la existencia de una infección pasada por VHB, como resultado a la exposición de productos sanguíneos. Entre un 3-7% de los hemofílicos son portadores crónicos del VHB, es decir, son HBsAg positivo. Estos pacientes HBsAg positivo son infecciosos, pueden estar afectos de una hepatitis crónica o incluso de una cirrosis hepática, poseen un riesgo elevado de infectarse por el virus de la hepatitis delta y son uno de los reservorios del VHB. Los hemofílicos graves, que precisan grandes cantidades de concentrados de factor VIII, tienen una prevalencia más elevada de infección por el VHB, más del 15% son HBsAg positivo. Los crioprecipitados también pueden transmitir la infección por VHB pero con una frecuencia menor que los factores de coagulación. Otras vías de transmisión del VHB son a través de contactos sexuales, pinchazos accidentales, utilización de agujas contaminadas, mecanismo frecuente en adictos a drogas por vía parenteral, tatuajes, extracciones dentarias, contacto íntimo y por transmisión materno-filial especialmente en madres HBeAg positivo. Estas formas de transmisión son también importantes porque los pacientes hemofílicos pueden transmitir el VHB a sus parejas, lo que demuestra la necesidad de protegerlas mediante vacunas específicas frente al VHB

## **ESTRUCTURA DEL VHB**

El Vírus de la hepatitis B pertenece a la familia de los Hepadnavirus. La partícula completa mide 42 nm y se conoce como partícula de DANE. En su interior existe un core que contiene el genoma viral, un DNA de doble cadena y dos antígenos denominados antígeno del «core» y antígeno «e» (HBeAg). Estos dos antígenos se relacionan con la replicación viral y el grado de infecciosidad. La superficie externa esta formada por una proteína antigénica, que es el antígeno de superficie del VHB (HBsAg) y es capaz de evocar en el huésped infectado la producción de anticuerpos antiHBs

## **FORMAS CLINICAS**

El período de incubación de la hepatitis B postransfusional es de alrededor de 2 meses (entre 30 y 150 días). La mayoría de los hemofílicos que presentan

una infección por VHB presentan un cuadro de hepatitis aguda, autolimitado, que evoluciona a la curación en más del 90% de los casos. Solamente un 5% de ellos desarrollan una infección crónica que se caracteriza por la persistencia del HBsAg y alteraciones en las cifras de transaminasas. La posibilidad de desarrollar una infección crónica tras el episodio agudo es más elevada en los hemofílicos con infección por el VIH. Los hemofílicos con infección crónica por VHB pueden presentar niveles distintos de replicación viral que en general se correlacionan con el grado de actividad inflamatoria de la lesión hepática y el grado de infecciosidad. Los pacientes con alta replicación viral presentan transaminasas elevadas, HBeAg y DNA-VHB positivos y en la histología hepática suelen observarse lesiones de hepatitis crónica activa mientras que los pacientes sin replicación viral son antiHBe positivo, DNA-VHB negativo, las transaminasas suelen ser normales y la lesión hepática está inactiva. Los sujetos hemofílicos inmunodeprimidos por el VIH muestran niveles de viremia más elevados.

La hepatitis crónica B en pacientes con replicación viral suele ser una enfermedad asintomática pero evolutiva a formas más graves de enfermedad hepática como la cirrosis hepática. La morbilidad y mortalidad de estos pacientes es más elevada que en los pacientes sin replicación viral

## **DIAGNOSTICO**

El diagnóstico de la hepatitis aguda B se realiza mediante tests serológicos que muestran la positividad del HBsAg y de los anticuerpos frente al core de tipo Ig M (antiHBc Ig M). El diagnóstico de hepatitis crónica B se realiza por la presencia de alteraciones persistentes en los valores de transaminasas, y la positividad del HBsAg. En estos casos debe determinarse el HBcAg y el DNA-VHB que nos indicarán si existe o no replicación viral. Los hemofílicos inmunizados frente al VHB, bien de forma espontánea tras una infección por VHB resuelta o tras la vacunación, presentan anticuerpos antiHBs. La biopsia hepática no es recomendable en los pacientes hemofílicos con datos bioquímicos y serológicos de hepatitis crónica B por el riesgo de complicaciones hemorrágicas y la necesidad de administrar factores de coagulación.

## **TRATAMIENTO**

El tratamiento de la hepatitis aguda B es el convencional y se basa en el reposo. El tratamiento de la hepatitis crónica B con antivirales como el interferón en hemofílicos está poco estudiado y su indicación debe valorarse de forma individual.

El trasplante hepático se ha realizado en hemofílicos con cirrosis hepática y se ha observado que es capaz de corregir el déficit de factor de coagulación. La experiencia es escasa pero es un tratamiento a considerar.

## **VIRUS DE LA HEPATITIS DELTA**

El virus de la hepatitis delta es un virus RNA, defectivo que precisa del virus de la hepatitis B para producir enfermedad hepática. Es un virus de muy pequeño tamaño, tiene un único antígeno, el antígeno delta y se transmite por vía parenteral.

Entre el 60 al 90% de los hemofílicos tratados con factor VIII de origen comercial están infectados por el virus de la hepatitis Delta mientras que es inferior al 5% en los hemofílicos tratados con factor VIII obtenido de pocos donantes o factores de coagulación locales. Otras vías de transmisión distintas a la parenteral tienen escasa importancia en la difusión del VHD. La posibilidad de adquirir una hepatitis D tras transfusión sanguínea se estima inferior a 1 de cada 3.000 transfusiones.

La infección por virus delta ocurre únicamente en el contexto de una Hepatitis B. La infección simultánea por VHB y VHD produce un cuadro de hepatitis aguda de evolución similar a la hepatitis B. La norma es pues la curación de ambas infecciones. La infección por virus delta en portadores crónicos del VHB produce una infección crónica por ambos virus con lesiones hepáticas más importantes que las producidas únicamente por VHB. Se ha observado que más de la mitad de los hemofílicos con anticuerpos antidelta presentan lesión hepática. Los sujetos inmunizados frente al VHB están también inmunizados frente al VHD.

El diagnóstico de infección delta se realiza determinando los anticuerpos anti-delta. La detección del antígeno delta o del RNA VHD es posible pero las técnicas no están comercializadas.

## **INTERACCIONES VIRALES**

Es frecuente que los pacientes hemofílicos presenten infecciones por múltiples virus causantes de enfermedad hepática crónica como son los virus de la hepatitis Delta y Virus de la hepatitis C. El diagnóstico de una hepatitis B obliga en estos enfermos a excluir la infección por virus delta mediante la determinación de los anticuerpos anti-delta. La elevada prevalencia de infección por virus C en este colectivo hace muy probable la infección simultánea por VHB y VHC. El VHD ejerce un papel inhibitorio sobre el VHB, la mayoría de los pacientes con hepatitis crónica B y D son anti-HBe positivos y DNA-VHB negativo. Más recientemente se ha sugerido que también es capaz de inhibir el VHC. Sin embargo, la infección por el VIH condiciona un incremento importante de la replicación viral. Las infecciones hepáticas por múltiples virus condicionan en la mayoría de los casos un peor pronóstico.

## **PREVENCION**

La prevención de la hepatitis B y Delta en hemofílicos se basa en la inmunización precoz. Existe una vacuna antihepatitis B capaz de prevenir la infección por el VHB que debe recomendarse a todos los hemofílicos en el momento del diagnóstico de la enfermedad y antes de recibir factores de coagulación. Los contactos sexuales y los familiares de los hemofílicos también deben ser vacunados. Los pacientes hemofílicos con anticuerpos frente al VIH presentan una peor respuesta a la vacuna antihepatitis B.

Otra medida es la inactivación del VHB, VHD y VIH a través de calentamiento de los productos sanguíneos como la pasteurización, el tratamiento con calor seco o tratamiento con detergentes solventes. Ello ha permitido la obtención de productos más seguros, con lo que las posibilidades de transmisión de estos virus son excepcionales.

No se dispone de una vacuna específica frente al VHD. Sin embargo, la prevención de la hepatitis B evita la infección Delta.

En los hemofílicos portadores del Virus de la Hepatitis B, las posibilidades de infección delta son muy elevadas. En estos casos las únicas medidas eficaces están dirigidas a evitar las transfusiones y en los casos necesarios utilizar productos inactivados y obtenidos de un único donante o de mini-pools de donantes.

## BIBLIOGRAFIA :

- Hollinger F, Robison W, Purcell R et al Viral hepatitis. Raven Press. New York 1991.
- Rosina F, Saracco G, Rizzetto M et al Risk of post- transfusion infection with the hepatitis delta virus A multicenter study. N Engl J Med 1985;312:1488-91
- Buti M, Esteban R, Jardi R Epidemiology of delta infection in Spain. J Med Virology 1988;26:327-32
- Katkov W, Dienstag JL Prevention and therapy of viral Hepatitis semin Liver D1S 1991; 11: 165

# VIRUS DE LA HEPATITIS C PRIVADO

JF Lucía, C Aguilar, MA Simón, E Lomba, P Vicente, P Lanau.  
Hospital Miguel Servet. Zaragoza

## ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Hasta el año 1984 se conocían como desencadenantes de un cuadro de hepatitis clínica, o al menos elevación manifiesta de la cifra de transaminasas durante un período de tiempo significativo, a los virus de la hepatitis A, B, y a ciertos herpesvirus, como el citomegalovirus o el virus de Epstein Barr. Ninguno de estos virus, excepto el de la hepatitis B, induce una hepatopatía crónica y aun el porcentaje de cronificación de este último es relativamente bajo (5-10 %). Descartados de un modo biológico estos agentes patógenos se acuñó en los años 70 el término de «hepatitis no A no B» (HNANB) para destacar aquellos casos con manifestaciones clínicas y/o biológicas de hepatitis.

A finales de los años 80 un grupo de investigadores de la empresa biomédica Chiron Corporation (California, EEUU) describen el aislamiento en el suero de un chimpancé afecto de hepatitis NANB, y posterior clonación por técnicas de ingeniería genética, de fragmentos de material genético pertenecientes a un virus desconocido hasta este momento que se denominó como virus de la hepatitis C (VHC)(1).

A partir de este momento se han desarrollado métodos de diagnóstico y se ha llegado a conocer numerosos aspectos de su estructura génica lo que ha permitido clasificarlo dentro de la familia de los virus flaviviridae.

## **HEPATITIS C: ESTRUCTURA, POLIPEPTIDOS CODIFICADOS POR EL GENOMA**

El genoma del virus de la hepatitis C comprende una molécula ARN (+) de una sola cadena con aproximadamente 9.500 nucleótidos. Su secuencia prima es similar a la de la familia flaviviridae en general y a los pestivirus en particular con los que parece reconocer una mayor identidad y un probable origen evolutivo, por lo que se puede considerar como un género separado de la familia Flaviviridae junto con el género pestivirus y flavivirus.(2)

La mayoría de la información disponible acerca del virión y de las proteínas no estructurales del VHC se derivan del análisis de la expresión del cADN recombinante en sistemas tanto *in vivo* como *in vitro*. En presencia de membranas de microsomas caninos se han identificado tres proteínas: la primera derivada del extremo N-terminal de la poliproteína y de un tamaño de 22 kD. Por comparación con los flavivirus y pestivirus esta proteína debe corresponder a una proteína de la nucleocápside (C) donde se une el ARN. Las otras dos son sendas glicoproteínas, que están ubicadas a continuación de la proteína de la nucleocápside (C) en la poliproteína, se denominan E1 y E2, se trata de componentes de la cubierta viral, aunque la confirmación de esta hipótesis precisa un análisis directo de los viriones purificados.

En otro sistema, concretamente células de mamífero, se clona del cADN VHC con un promotor ARN polimerasa T7 de un bacteriófago y es transfecado a la célula conjuntamente con un virus de la vacuna que expresa una polimerasa de ARN T7. De este modo se transcribe ARN HVC al citoplasma para producir proteínas individuales, estructurales y no estructurales. Los polipéptidos se han identificado usando anticuerpos monoespecíficos y a través de ellos se ha confeccionado un mapa usando una serie de CADNs VHC previamente fragmentados. De este modo se ha identificado claramente la mayoría del genoma del VHC. Tras las proteínas supuestamente estructurales, C, E1 y E2, se han identificado otras 6, presumiblemente, no estructurales. Se denominan NS2 (ca. 23kD), NS3 (70-72 kD), NS4a (8-10 kD), NS4b (27 kD), NS5a (56-58 kD) y NS5b (68-70 kD). Las proteínas NS2 y NS3 codifican diferentes proteasas necesarias para elaborar la región no estructural dentro de la poliproteína precursora. La proteína NS3 parece codificar una helicasa, situada inmediatamente a continuación de una serina proteasa, cuya misión parece ser la de desenrollar la hélice de ARN durante la replicación,

translación o unión. Las funciones de la NS4a y NS4b son desconocidas. La NS5b contiene el ARN dependiente de la polimerasa del ARN y es posiblemente responsable de la replicación del molde de ARN, en conjunción con la helicasa y otras proteínas no estructurales.(2)

Los datos de los que disponemos hasta el momento sugieren que las proteínas estructurales son elaboradas a partir de la precursora por acción de una señal peptídica del huésped sobre secuencias de señal internas, situadas inmediatamente a continuación de las glicoproteínas E1 y E2 y compromete dos proteasas codificadas por el virus, la NS2 proteasa, una Zn<sup>2+</sup>-proteasa, que escinde la unión NS2-NS3. La escisión entre la NS3 y NS4a es mediada por una proteasa similar a la quimiotripsina, localizada en la región N-terminal de la región NS3, que también media las rupturas entre las regiones NS4a y NS4b, NS4b y NS5a y NS5a y NS5b.(3)

La Figura 1 resume los datos disponibles acerca de los enzimas y los lugares de escisión comprometidos en la maduración de la poliproteína precursora del VHC.

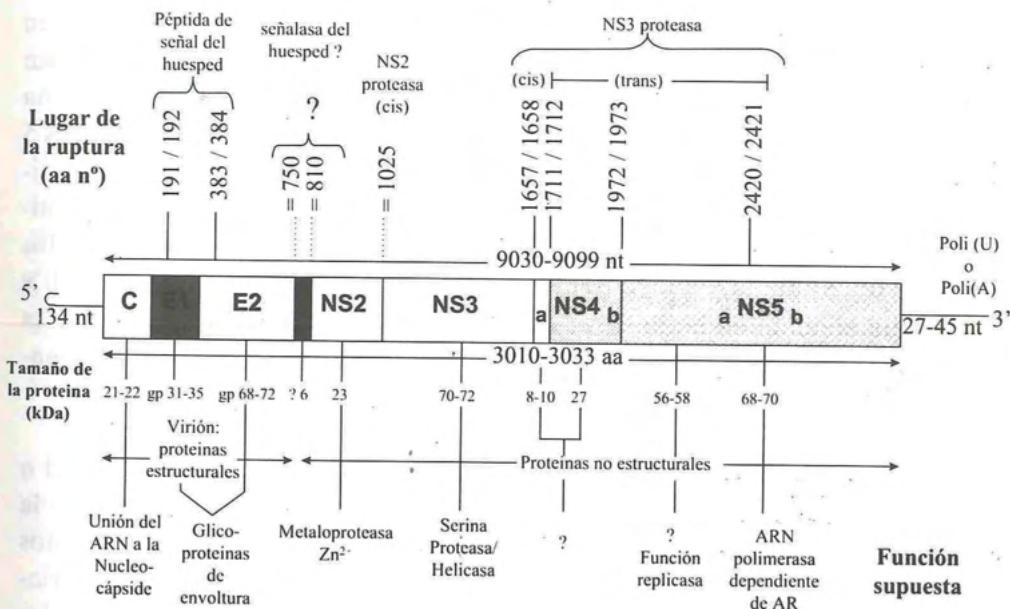


Figura 1

## VARIABILIDAD DE LA SECUENCIA DEL VHC

El análisis de la secuencia completa del VHC en diferentes grupos de virus aislados ha permitido, a través de su comparación, que sea clasificado provisionalmente en un número de diferentes tipos cuyo significado clínico y biológico está siendo investigado. Dentro del propio tipo del VHC, la variabilidad de su secuencia permite su seguimiento para el estudio de las cadenas de transmisión. Igualmente se ha propuesto una microheterogeneidad dentro del individuo afectado como base de persistencia del VHC, del mismo modo que otro virus persistente: el VIH.

Existen actualmente varios sistemas de nomenclatura. El originario del grupo de investigación de la Chiron asigna el tipo I al subtipo que incluye la secuencia prototipo (VHC-1) que corresponde al subtipo 1a de la clasificación propuesta y consensuada de Simmonds (4). El grupo II al subtipo 1b, mientras que el grupo III incluye todas las secuencias del tipo 2. El grupo IV corresponde al tipo 3a/3b mientras que las secuencias del tipo V se emparejan con las del tipo 5 (5). En la tabla 1 quedan reflejados diferentes sistemas de clasificación.

Existe una distribución geográfica de estas variantes, así, por ejemplo, en Escocia la mayoría de los donantes positivos al VHC pertenecen al tipo 2, de modo similar a lo que sucede en Australia. Los tipos 1,2 y 3 se distribuyen ampliamente por los países europeos. Sin embargo existe un patrón diferente en Japón, donde los donantes infectados se engloban en el tipo 2, y no se ha hallado todavía el tipo 3. En Oriente Medio son del tipo 4 y finalmente los 5 y 6 están distribuidos casi exclusivamente en Suráfrica y Hong Kong respectivamente. Es difícil de interpretar esta distribución, como lo es el de los subtipos: en Escocia casi todos los donantes corresponden al tipo 1a, todos los subtipos del 3 son 3a. Dentro del tipo 2, existen todas las variantes: 2a, 2b y 2c aunque predomina la 2b. En Japón y otros países del Lejano Oriente la mayoría de los infectados porta el tipo 1b. El tipo 1a es el más frecuente dentro del grupo de hemofilia, seguido del tipo 1b.(6)

En los sujetos infectados se ha observado en el tiempo una heterogeneidad o diversidad del tipo de virus, desde una población homogénea al principio de la infección se alcanza hasta un 1.8 % de diversidad al cabo de los 9 años; estos cambios se desarrollan en la región E2/NS1, también denominada «hipervariante», lo que puede ser interpretado como una selección positiva para evadir las respuestas neutralizantes inmunes del huésped. También puede tener su origen

en superinfecciones, pacientes que pueden haber sido infectados con uno o más tipos de virus. La conclusión que se extrae de esta observación es que los anticuerpos frente a un tipo no protegen frente a otro, este fenómeno se observa con otros virus como el dengue y ha sido particularmente notable en el caso de la hemofilia ya que los hemoderivados, precisos para su tratamiento, pueden contener numerosas unidades de plasma contaminadas (7).

Los anticuerpos tienen poco sentido protector como lo demuestra el hecho de la posible reinfección. Sin embargo, ésta es rara vez sintomática y va acompañada de mínimos cambios hepáticos en contra de la primera infeción, lo cual puede representar una cierta protección del sistema inmune y el fomento de la investigación en este sentido puede representar una base importante para el desarrollo de vacunas.

**Tabla 1:**

**SIMILITUD (%) ENTRE LA SECUENCIA DE LOS DIFERENTES GENOTIPOS DEL VHC EN LA REGION NS-5(a)**

Distintas Clasificaciones(b)

Unific.(c)	Ch.	Si.	Ok.								
1a	I	1 <sup>a</sup>	I	96							
1b	II	1b	II	80	94						
1c	NC.	NC.	NC.	83	77	95					
2a	III	2a	III	62	63	66	92				
2b	III	2b	IV	64	66	67	79	93			
2c	III	NC.	NC.	63	63	64	81	79	92		
3a	IV	3	V	67	66	65	62	64	62	95	
3b	IV	NC.	NC.	67	71	69	63	66	62	78	99
4a	NC.	4	NC.	66	62	65	61	63	62	64	68
5a	V	NC.	NC.	69	70	69	65	66	63	65	69
6a	NC.	NC.	NC.	66	65	62	65	65	64	64	62
				1a	1b	1c	2a	2b	2c	3a	3b
										4a	5a
											6 <sup>a</sup>

(a) Adaptada de Simmonds et al.

(b) Distintas clasificaciones: Ch.: Houghton et al, Cha et al  
Si.: Simmonds et al.  
Ok.: Okamoto et al, Mori et al

(c) Simmonds et al.

NC. No clasificados

ND. No disponible

## **EFFECTO DE LA VARIABILIDAD EN EL DIAGNOSTICO DE LA ENFERMEDAD**

La diversidad en la secuencia de los nucleótidos (30 %) puede comprometer el diagnóstico de viremia si no se usan los cebadores («primers») adecuados. Afortunadamente la región habitualmente amplificada suele ser la región 5' no codificante que está suficientemente bien conservada. La variabilidad puede ser explotada para el seguimiento de ciertos tipos o subtipos.

El efecto de la variación de la secuencia influye en las pruebas de detección de la infección ya que los antígenos habitualmente empleados son derivados de secuencias del VHC de tipo 1. Para detectar la infección, la prueba debería detectar anticuerpos que tengan reacción cruzada con antígenos que pueden diferir considerablemente en su secuencia primaria de los que se usan en el test. Esto se ha observado con las pruebas de ELISA de primera generación en las que se usaba la proteína recombinante C100-3. Se ha comprobado que su secuencia es particularmente variable entre los tipos 1, 2 y 3, obteniéndose unos porcentajes del 90 % para el 1, del 30 para el 2 y del 34 para el 3. La ausencia de reacción cruzada puede ser una explicación en los casos de transmisión del VHC con sangre presumiblemente negativa.(8)

Igualmente, se puede comprobar falta de reacción cruzada para la proteína C 33c, derivada de la región no estructural NS-3, que se usa en las pruebas de confirmación RIBA. En estas, los individuos infectados con el tipo 3 muestran una menor reactividad que las de tipo 1. Sin embargo, todos los donantes infectados con los tipos 2 y 3 reaccionan con la proteína del core, C 22-3, reflejando su mayor grado de conservación y, por tanto especificidad, frente a las proteínas no estructurales.

## **SIGNIFICADO CLÍNICO DE LA VARIABILIDAD**

Una de las cuestiones inmediatas es el desentrañar posibles variaciones en la patogenicidad de estas variantes, tales como la duración de la infección o si pueden ser más o menos agresivas con respecto a la función hepática. Los estudios practicados en este sentido hasta el momento no permiten extraer conclusiones definitivas dado el escaso número de pacientes enrolados en estas observaciones.

Es de extrema importancia saber si el interferón puede mostrar diferentes respuestas de acuerdo con la variante considerada. Tres estudios realizados con pacientes japoneses han demostrado que el tipo 1 es menos reactivo que el 2, el subtipo 1b es menos susceptible al tratamiento que el 1a (6).

## **DIAGNOSTICO BIOLÓGICO DE LA INFECCIÓN POR EL VHC**

Se realiza con la detección de anticuerpos contra una o varias de las proteínas expresadas por el virus y obtenidas por métodos recombinantes o sintéticos.

Los tests de primera generación incluían una sola proteína, la C 100-3 procedente de la región NS4 y la técnica estaba basada en una reacción de ELISA. La prueba de confirmación era la denominada RIBA 1 (Recombinant Immunoblot Assay) en este sistema se utilizan 3 antígenos recombinantes: el anterior C 100-3, producido en levaduras, el 5-1-1 en el E.Coli y la superóxido dismutasa (SOD) de origen humano. Este último antígeno sirve de control para detectar anticuerpos que no son específicos a los antígenos del VHC.

Con los tests de primera generación se detecta positividad en el 80 % de los casos crónicos, en el 88 % de las hepatopatías crónicas y en el 78 % de los donantes de las transfusiones asociadas a hepatitis. La introducción rutinaria en bancos de sangre ha permitido reducir el riesgo de hepatitis asociada a transfusión en un 81-84 % (9). Sin embargo son técnicas con falta de sensibilidad y de especificidad.

En las pruebas de despistaje de segunda generación se emplean una serie de proteínas de la región core en todos los reactivos de estas características a los que se añaden, de acuerdo con la casa elaboradora, epítotos procedentes de las regiones no estructurales 3, 4 y 5 (NS3, NS4, NS5); unos obtenidos por tecnología recombinante y otros sintéticos (3K 243E, 2K204H).

Las pruebas de confirmación de segunda generación (RIBA 2) son similares al RIBA 1 excepto en que se añaden dos proteínas más: la C 33-c y la C 22-3, ambas de origen recombinante. Como en el caso del RIBA 1, para un resultado positivo se precisa reactividad a dos antígenos sin que exista frente a la SOD. Con esta técnica se ha conseguido detectar anticuerpos anti C 22-3 y C 33-c de

modo más temprano tras la infección y durante un período más largo que para los enfrentados al C-100-3, con este método se ha conseguido alcanzar hasta un 95 % de positividades entre los pacientes afectos de HNANB postransfusional. Ha permitido, asimismo, reconocer falsos negativos entre hemofílicos y pacientes sometidos a hemodiálisis crónica, porque los anticuerpos anti C 100-3 no aparecen nunca tras la infección o no perduran mucho tiempo.

Las técnicas de ELISA de tercera generación constituyen la última novedad en este campo, diferenciándose de la inmediatamente anterior en la introducción de un antígeno sintetizado a partir de la región NS5. Con estas pruebas se aumenta algo más la sensibilidad, lo que puede representar una ventaja en el caso de los bancos de sangre, aunque no aporta ningún beneficio en caso de hemofilia, en lo que respecta a la sensibilidad y especificidad con respecto a ELISA 2. Otro tanto se puede decir del RIBA 3 en que se ha llevado a ensayar la sustitución del antígeno C 100-3 por otro derivado de la región NS5 y de refundir los antígenos C 22-3 y C 33-c que incluyan parte de sus regiones codificantes. Su sentido clínico parece ser similar al comentado para el ELISA 3.

## DETECCIÓN DE LA VIREMIA

Se determina por medio de la reacción en cadena de la polimerasa, utilizando los cebadores correspondientes a la región 5' NC, que como se ha comentado parece ser muy poco variable. Existen variantes de la técnica como la prueba de ADN ramificada («Branched-DNA Assay») que aumenta el rendimiento de la misma.

Existen dos métodos de detección de viremia:

- 1.- **Cualitativo:** es el más común y nos suministra información sobre la presencia o ausencia de ARN en sangre o tejido hepático del paciente, sin ofrecernos ninguna información sobre la cuantía. Es útil para valorar la actividad replicativa vírica y la persistencia de la infección de modo crónico.
- 2.- **Cuantitativo:** más complejo y costoso, por lo que no está disponible en la mayor parte de laboratorios microbiológicos. Es capaz de cuantificar la cantidad de genoma vírico presente en una muestra procedente de un individuo determinado (título de viremia), midiendo la misma en «copias de ARN  $\times 10^6/\text{mL}$ .»

La PCR es el primer parámetro que se detecta en la fase aguda de la enfermedad, alcanzando su nivel más alto poco antes o coincidiendo con la elevación de las transaminasas.

La técnica posee las siguientes ventajas:

**Rapidez:** ya que se obtienen abundantes copias de ARN necesarias para la determinación de viremia en unas horas.

**Sensibilidad,** para que la PCR pueda iniciarse es, en teoría, suficiente si la cadena única de ARN está presente una sola vez en la solución o muestra que se maneja.

**Especificidad:** en la PCR cada fragmento de material genético empleado («primer» o cebador) va dirigido a otro específico. La reacción puede ser tan específica que si un sólo nucleótido del cebador no corresponde exactamente con la secuencia diana no se produce el ensamblaje y no se inicia la PCR.

Existen igualmente inconvenientes: Los falsos positivos, por contaminación con cadenas específicas ajenas, suponen hasta un 10%, por lo que deben extremarse las medidas de aislamiento al practicar la determinación.

Los falsos negativos se relacionan en buena parte con el manejo y almacenamiento de la muestra.

## CUADRO CLÍNICO DE LA HEPATITIS C AGUDA Y CRÓNICA

El cuadro clínico seguido fundamentalmente en los receptores de sangre ha mostrado que, aunque la hepatitis C se parece a la B, tiende a ser más moderada en la fase aguda, pero, por contra, tiende a cronificar con mayor frecuencia que esta última. Los hallazgos más notables de la hepatitis C son:

El período medio de incubación es intermedio entre las hepatitis A y B, con un pico de comienzo entre la sexta y octava semanas. El rango puede extenderse de 2 a 26 semanas, pero en el 80-90 % de los casos ocurre entre la quinta y duodécima semanas. Estos períodos pueden ser aun más cortos (entre 2 y 4 semanas) en receptores de plasmaférésis y hemofílicos, fenómeno probablemente relacionado con la pureza y concentración del inóculo(10).

La infección subclínica está presente en el 95 % de los pacientes con hepatitis, sólo en menos de un 5 % se observa sintomatología (11).

Los síntomas habituales de hepatitis: náuseas, anorexia, astenia, cuando están presentes, suelen ser más discretos que en otras hepatitis víricas y sólo un 25 % muestra ictericia, nunca muy elevada (menos de 12 mg/mL de bilirrubina) y que desaparece en menos de cuatro semanas. De modo similar, los picos de ALT suelen ser relativamente bajos (200-600 UI/L.) aunque existen casos con elevaciones superiores a las 1000 UI/L(12).

Uno de los datos clínicos más característicos es el patrón fluctuante de las transaminasas que se observa tanto en las formas agudas como crónicas, alternándose períodos de actividad enzimática elevada con otros de valores casi normales, que pueden durar de semanas a meses. Un patrón evolutivo de este tipo tiende a persistir aunque la magnitud de la elevación enzimática disminuye a lo largo de los años. Otros pacientes desarrollan un plateau sostenido tras una elevación inicial, rara vez superior a 450 UI/mL., en el que los niveles de ALT se mantienen a un nivel similar. Existe otro grupo de pacientes en los que observa un pico de incremento en las transaminasas seguido de un descenso rápido a valores normales, sugiriendo una recuperación completa, para meses o años más tarde volver a elevarse, lo que parece indicar lo difícil que es reconocer, sólo por datos bioquímicos, si un enfermo se ha recuperado de una hepatitis C, aunque parece existir el tipo de pacientes con una supuesta recuperación biológica(12).

La acción protectora de la inmunidad parece ser rara entre chimpancés y otros modelos animales en los que una vez infectados por el VHC y una vez resuelta esta primera infección son incapaces de evitar la reinfección tras la inoculación de la misma o diferente cepa de virus.

La hepatitis fulminante es excepcional en la infección aguda primaria, sin embargo se han observado cuadros subagudos en hígados transplantados a pacientes inmunodeprimidos e infectados, como también una infección por VHC puede descompensar una cirrosis subyacente. La coinfección de hepatitis B y C tampoco parece conducir a un fracaso hepático agudo aunque se reconocen algunos casos(13).

## **PERSISTENCIA DE LA INFECCIÓN**

Numerosos trabajos han mostrado que la viremia puede persistir a pesar de una recuperación bioquímica aparente. Histológicamente se ha documentado una hepatitis crónica en pacientes en los que parecía existir una hepatitis C autolimitada lo que parece indicar que la infección persistente ocurre en la mayoría de los individuos. Sin embargo, el resultado de la hepatitis crónica no es uniforme y la infección persistente por VHC puede presentar un amplio espectro de manifestaciones anatomopatológicas. Unos tienen evidencia de progresión de la enfermedad y daño hepático, mientras que otros normalizan los niveles de ALT, exhiben lesiones histológicas no progresivas y escasa replicación viral. El pronóstico a largo plazo de estos pacientes que parecen corresponderse con portadores sanos aun no está establecido, siempre es posible una reactivación del proceso y este estado de portador puede suponer susceptibilidad a padecer cirrosis o hepatocarcinoma a largo plazo(14).

## **HEPATITIS C CRÓNICA**

La hepatitis C crónica, es decir, la infección persistente por VHC con evidencia bioquímica de enfermedad activa persistente es muy común y, a pesar de su naturaleza discreta, no es precisamente una enfermedad benigna. En diferentes estudios se ha llegado a la conclusión que el 62 % de los pacientes con infección por VHC asociada a transfusión tenían elevación persistente de las transaminasas 12 meses después. El porcentaje es el mismo entre pacientes con hepatitis C «adquiridas en la comunidad» (12).

## **MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA HEPATITIS C CRÓNICA**

El curso clínico de la hepatitis C crónica es largo e indolente, incluso cuando la cirrosis está establecida. La mitad de los pacientes son asintomáticos y su enfermedad hepática se pone de manifiesto tras un examen médico. Ciertos numeros de pacientes se descubren como consecuencia de la investigación rutinaria a los donantes de sangre. Algunos pacientes reclaman atención médica por dolor en hipocondrio derecho y, finalmente, en otros el diagnóstico se establece cuando acuden por cirrosis hepática establecida o hepatocarcinoma. La exploración física es anodina, salvo algunos casos, en los que se aprecia esplenomegalia y en un 25 % hepatomegalia.

Desde el punto de vista bioquímico, la elevación de las transaminasas es el dato más habitual en la mitad de los pacientes. La bilirrubina, fosfatasa alcalina, gamma-glutamiltranspeptidasa, proteína totales, albúmina, distribución de las globulinas y la actividad de protrombina son normales excepto en los casos de cirrosis avanzada.

En el curso de la hepatitis crónica puede aparecer autoanticuerpos, como en otras viriasis, el más frecuente es el denominado anti-GOR; el antígeno GOR está presente normalmente en las células hepáticas; los anticuerpos presentan reacción cruzada por semejanza entre ocho residuos del antígeno GOR y un epítopo de la nucleocápside. Se han descrito igualmente anticuerpos antiorganelas (núcleo, músculo liso, microsomas, mitocondrias)(15). La crioglobulinemia mixta (tipos II y III) se asocia en el 84 % de los casos con hepatitis C crónica. También se ha descrito con la poliarteritis nodosa, la glomerulonefritis membranoproliferativa y el síndrome de Sjögren.

No cabe duda de que existe en esta enfermedad una progresión indolente hacia la cirrosis, sin embargo se aprecia una disparidad entre el número de pacientes con cirrosis clínica y el que presenta manifestaciones histológicas de la misma. Una explicación sería la lenta progresión de la enfermedad. Las complicaciones mayores, como ascitis, encefalopatía, hemorragias por varices esofágicas se producirían muy tarde a no ser que coexistan factores que las aceleren, como el alcohol(16). En un amplio estudio, practicado en Japón el intervalo medio para el reconocimiento de una hepatitis crónica fue de 14 años, de 18 para el desarrollo de cirrosis y 23 para el hepatocarcinoma. La causa de mortalidad entre un grupo de pacientes con hepatitis C fue la misma que entre otro grupo coetáneo sin hepatitis(17). La mortalidad de causa hepática fue, sin embargo, discretamente superior en el caso de los pacientes con hepatitis C asociada a transfusión.

## EPIDEMIOLOGÍA DE LA HEPATITIS C

Es importante recordar que el 80-90 % de los casos de *hepatitis parenteral* son de hepatitis C, de éstas, el 10-20 % son ictericas, el 50 % evolucionan hacia hepatitis crónica y el 20 % evolucionan hacia cirrosis y que el concepto de *hepatitis esporádica* hace referencia a todos aquellos casos en los que no ha existido una exposición percutánea; entre ellos hay que incluir a los trabajadores sanitarios en contacto con sangre, heterosexuales con contactos múltiples o bien únicos con pacientes afectos de hepatitis C.

Las condiciones asociadas a transmisión del virus de la HC son las siguientes:

**Receptores de sangre** antes de la determinación de pruebas para detectar portadores.

**Pacientes en hemodiálisis**, en la mayoría de las ocasiones ha sido por infusión de sangre contaminada aunque no se descartan otras posibles vías(18).

**Maniobras médicas**, como procedimientos dentales o cirugía de dudosa higiene; aunque este modo de contagio debe ser extraordinariamente infrecuente puede representar una explicación para algunos casos de hepatitis C esporádica.

**Adictos a drogas por vía parenteral.** La hepatitis C está presente en el 80 % de los drogadictos y reconoce como causa al hecho de compartir agujas.

**Profesionales sanitarios.** Los pinchazos con agujas contaminadas suelen ser una de las razones de aparición de nuevos casos de HC, sin embargo, no representa una alta incidencia pudiéndose encontrar más elevada entre otras poblaciones. Existe también un riesgo muy discreto entre dentistas en función de la prevalencia de HC en la población o del grupo de pacientes que traten(19), así como entre los trabajadores de laboratorio.

**Transmisión sexual.** Se puede decir que este tipo de contagio es nulo o bien extremadamente bajo(20).

**Transmisión intrafamiliar**, transmisión vertical. No se ha demostrado la transmisión intrafamiliar aunque existe probablemente la transmisión vertical con una incidencia estimada de 5 a 10 % en madres HC positivas(21).

## BIBLIOGRAFIA :

- 1- Choo Q-L, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M: Isolation of a cDNA clone derived from a borne non-A, non-B viral hepatitis genome. Science 1989; 244:359-362.

- 2- Choo Q-L, Richman KH, Han JH, Berger K, Lee C, Dong C, Gallegos C, Coit D, Medina-Selby A, Barr PJ, Weiner AJ, Bradley DW, Kuo G, Houghton M: Genetic organization and diversity of the hepatitis C virus. Proc Natl Acad Sci USA 1991;88:2451-2455.
- 3- Grakoui A, McCourt DW, Wychowski C, Feinstone SM, Rice CM: Characterization of the hepatitis C virus encodes a serine proteinase: Determination of proteinase-dependent polyprotein cleavage sites. J Virol 1993; 67:4665-4675.
- 4- Simmonds P, Alberti A, Alter HJ, et al.: A proposed system for the nomenclature of hepatitis C viral genotypes. Hepatology 1994; 19:1321-1324.
- 5- Cha TA, Beall, Irvine B, Kolberg J, Chien D, Kuo G, Urdea MS: At least five related, but distinct, hepatitis viral genotypes exist. Proc Natl Acad Sci USA 1992;89:7144-7148.
- 6- McOmish F, Chan S-W, Dow BC, Gillon J, Frame WD, Crawford RJ, Yap PL, Follet EAC, Simmonds P: Detection of three types of hepatitis C virus in blood donors: Investigation of type specific differences in serological reactivity and rate of alanine aminotransferase abnormalities. Transfusion 1993;33:7-13.
- 7- Weiner AJ, Geysen HM, Christopherson C, Hall JE, Mason TJ, Saracco G, Bonino F, Crawford K, Marlon CD, Crawford KA, et al: Evidence for immune selection of hepatitis C virus (HCV) putative envelope glycoprotein variants: potential role in chronic HCV infections. Proc Natl Acad Sci USA 1992; 89:3468-3472.
- 8- Takada N, Takase S, Enomoto N, Takada A, Date T: Clinical backgrounds of the patients having different types of hepatitis C virus genomes. J Hepatol 1992;14:35-40.
- 9- Esteban JI, Gonzalez A, Hernandes JM, Madoz P, Muniz E, Torras J, Enriquez J, Buennestado J; Martin Vaga C, Esteban R, Guardia J, Houghton M, Alter HJ: Open prospective efficacy trial of anti-HCV screening of blood donors to prevent posttransfusion hepatitis: Interim

report of the Barcelona PTH study; in Hollinger FB, Lemon SM, Margolis H(ed): Viral Hepatitis and Liver disease. Baltimore, Williams & Williams, 1990, pp 431-433.

- 10- Dienstag JL: Non-A, non-B hepatitis. I. Recognition, epidemiology, and clinical features. *Gastroenterology* 1983; 85:439-462.
- 11- Esteban JI, Lopez-Talavera JC, Genescà J, Madoz P, Viladomiu L, Muñiz E. et al.: High rate of infectivity and liver disease in blood donors with antibodies to hepatitis C virus. *Ann Intern Med* 1991; 115:443-449.
- 12- Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K et al: The natural history of community acquired hepatitis C in the United States N Eng J Med 1992; 327:1899-1905.
- 13- Onishi H, Sugihara J, Moriwaki H, Muto Y: Detection of anti-hepatitis C virus antibody in fulminant hepatic failure. *Gastroenterol Jpn* 1991; 325:45-460.
- 14- Córdoba J, Camps J, Esteban JI: The clinical picture of acute and chronic hepatitis C; in Leikola J, Lundsgaard-Hansen P (ed): Hepatitis C virus. Karger, 1994, pp 74-75.
- 15- Lons T, Richardet JP, Johanet C, et al: Prevalence and specificity of serum antiorganelle antibodies in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1992; 7:274-276.
- 16- Shiomi S, Kuroki T, Runamitami S et al: Effect of drinking in the outcome of cirrhosis in patients with hepatitis B or C. *J Gastroenterol Hepatol* 1992; 7:274-276.
- 17- Seef LB, Buskell-Bales Z, Wright EC et al: Long-term mortality after transfusion-associated non-A, non-B hepatitis. N Eng J Med 1992; 237:1906-1911.
- 18- Al Nasser MN, Al Mugeiren MA, Assuhaimi SA et al: Seropositivity to hepatitis C virus in Saudi haemodialysis patients. *Vox Sang* 1992; 62:94-97.

- 19- Herbert A-M, Walker DM, Davies KJ et al: Occupationally acquired hepatitis C virus infection. Lancet 1992;339:305.
- 20- Osmond DH, Padian NS, Sheppard HW, et al: Risk factors for hepatitis C virus seropositivity in heterosexual couples. JAMA 1993;269:361-365.
- 21- Van der Poel CL: Hepatitis C virus. Epidemiology, transmission and prevention; in Leikola J, Lundsgaard-Hansen P (ed): Hepatitis C virus. Kar- ger, 1994, pp 152.

# **EL VIRUS DE LA HEPATITIS G**

Silvia Sauleda.

Servicio de Hepatología-Medicina Interna.

Hospital General Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

Actualmente, un número no despreciable de hepatitis agudas postransfusionales y hepatitis esporádicas son todavía de etiología desconocida, es decir, no están causadas por ninguno de los virus de hepatitis conocidos (A, B, C, D o E). En un esfuerzo por hallar la causa de las hepatitis no A-E, dos grupos de investigadores han identificado, casi simultáneamente y mediante técnicas de biología molecular, un nuevo agente viral a partir del plasma de pacientes con hepatitis aguda o crónica. Dicho agente ha sido llamado provisionalmente virus GB-C (GBV-C, denominado así por el grupo investigador de los laboratorios Abbott) o virus de la hepatitis G (HGV, según la denominación de la empresa de biotecnología Genelabs). La comparación de las secuencias genómicas enteras de ambos virus demuestra que tanto el GBV-C como el HGV corresponden a distintos aislados del mismo virus, con una homología en la secuencia de nucleótidos superior al 95%. En espera del consenso internacional para dar un nombre definitivo a este nuevo agente viral, nos referiremos a él como virus G (VG).

## **BIOLOGIA MOLECULAR DEL VIRUS G**

El virus G es un virus RNA de cadena simple positiva de aproximadamente unos 9500 nucleótidos, que codifica una poliproteína de unos 2900 aminoácidos. El análisis de la secuencia vírica indica que el virus G está filogenéticamente emparentado con los virus de la familia Flaviviridae, familia a la que también pertenece el virus de la hepatitis C.

Así pues, se considera que el virus G tiene una organización genómica parecida a la del virus C. (ver Figura 1).

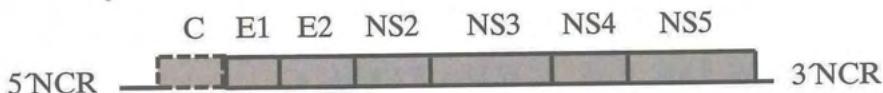


Figura 1. Distribución genómica del virus G. Desde el extremo 5': Región 5' no codificante (5'NCR), core, proteínas de la envuelta (E1, E2), genes no estructurales (NS2, NS3, NS4, NS5) y región 3' no codificante (3'NCR). La línea discontinua en el gen del core viene a indicar que en algunos aislados esta secuencia no se encuentra o se encuentra incompleta.

A pesar de tener una homología de secuencia cercana al 30% con el virus de la hepatitis C, el virus G tiene características moleculares distintas. Por un lado y a pesar de ser un virus RNA, la secuencia de nucleótidos no varía substancialmente entre distintos aislados geográficos del virus, con lo cual, y a diferencia del VHC, no se puede hablar de distintos genotipos del VG. Las diferencias en la secuencia del VG estarían a lo sumo a nivel de subtipos. Por otro lado, no se ha identificado en el VG la región hipervariable (HVR) del gen E2, típica del VHC. La región hipervariable, llamada así por el elevado número de mutaciones que concentra, juega un papel importante en la aparición de mutantes de escape al sistema inmunológico y, en consecuencia, en el establecimiento de infección persistente. Igualmente, ciertos aislados del virus G carecen de la secuencia de nucleótidos que codifica la cápside del virus o dicha secuencia es defectiva, es decir, está incompleta. Este hecho apuntaría la posibilidad de que otro agente viral, todavía por identificar, proporcionaría al virus G las subunidades del core necesarias para la formación del virión. Así pues, el VG es un virus RNA, probablemente defectivo para la proteína del core, que no presenta la característica común de la mayoría de virus RNA, es decir, la gran variabilidad en su secuencia genómica.

Por último, se ignora aún cuál es el lugar de replicación del virus G, aunque parece improbable que sea el hígado. Algunos estudios apuntan a las células mononucleadas de sangre periférica, aunque este punto todavía está por validar.

## **METODOS DIAGNOSTICOS DEL VIRUS G**

El diagnóstico de la infección por virus G se realiza por detección directa del RNA viral en suero o plasma mediante la técnica de retrotranscripción y reacción en cadena de la polimerasa (RT/PCR). La técnica de RT/PCR amplifica regiones específicas del genoma viral hasta niveles detectables por métodos convencionales (gel de agarosa, hibridación en microplaca). Para los estudios epidemiológicos y de diagnóstico del virus G, se amplifican regiones de secuencia conservada entre los distintos aislados, preferentemente la región 5' no codificante, la región NS5 o la región NS3.

Por alguna razón aún desconocida, el VG no presenta epítopos que desencadenen una respuesta inmune humoral potente. Hasta el momento, pues, no se ha podido desarrollar un sistema de detección de anticuerpos (inmunoensayo) lo suficientemente sensible y específico que permita su utilización como método de cribaje y de diagnóstico. Sin embargo, se está optimizando un método serológico de detección de anticuerpos anti-E2. Se ha demostrado que los anticuerpos anti-E2 aparecen en suero coincidiendo con la desaparición de la viremia y, por tanto, pueden ser considerados como marcadores de resolución de la infección.

## **TRANSMISION Y EPIDEMIOLOGIA DEL VIRUS G**

El virus G es un agente de transmisión parenteral. Se ha demostrado la transmisión del virus G a través de unidades de sangre contaminadas, y la prevalencia de hemofílicos, es superior a la de la población general. De hecho, el virus G se presenta frecuentemente en coinfección con VHC, VHB y VIH, lo que hace suponer que comparte con ellos los mismos factores de riesgo. Igualmente, se ha descrito la transmisión vertical del virus G, siendo la proporción de transmisión madre-hijo superior a la transmisión del VHC o incluso del VIH. No se ha descrito aún la transmisión del VG por contacto sexual.

El virus G está ampliamente difundido geográficamente, y su prevalencia, tanto en donantes de sangre como en distintos grupos de riesgo, es similar en Europa y en Estados Unidos (ver tabla 1). Tras los primeros estudios epidemiológicos publicados sobre el virus G, dos hechos llaman la atención. En pri-

mer lugar, la elevada prevalencia en donantes de sangre (1.6%), superior a la descrita en su momento para el VHC (1%), aunque sin diferencias entre donantes con ALT normales (1.7%) y donantes con ALT>45 UI/L (1.5%). En segundo lugar, la proporción de individuos infectados por el VG en hepatitis agudas postransfusionales no A-E (17%) no difiere de la proporción de VG positivos en hepatitis postransfusionales C (18%). Por lo tanto, el virus G no explicaría la mayoría de casos de hepatitis postransfusionales no A-E.

<b>GRUPO</b>	<b>N</b>	<b>Nº HGV+</b>	<b>Prevalen.</b>
Donantes de sangre ALT normales	769	13	1,7%
Donantes de sangre ALT >45 UI/L	709	11	1,5%
Hepatitis agudas post-Tx NA-NE	12	2	17%
Hepatitis agudas post-Tx VHC	105	19	18%
Hepatitis crónica VHC	96	18	19%
Hepatitis crónica VHB	72	7	10%
Drogadictos por vía endovenosa	60	20	33%
Enfermos multitransfundidos	100	18	18%
Hemofílicos	49	9	18%

Tabla 1: Prevalencia del virus G en donantes de sangre y en distintos grupos de riesgo de exposición parenteral. (Tx= transfusión)

La prevalencia de VG en pacientes hemofílicos se sitúa alrededor del 20%. No se ha publicado ningún estudio que describa las prevalencias específicas de VG en hemofílicos coinfecctados por VIH y/o VHC, y hemofílicos VIH-VHC-, y queda aún por demostrar si los actuales métodos de inactivación de hemoderivados son tan eficaces para destruir el VG, como lo son para el VIH y el VHC. Un reciente estudio muestra la presencia de VG en dos lotes de factor de coagulación concentrado de distinta casa comercial, a pesar de la inactivación, aunque no se demuestra que se trate de virus infeccioso.

## ASPECTOS CLINICOS DEL VIRUS G

La patología asociada a la infección por VG está todavía por aclarar, tanto por la frecuente coinfección con otros agentes virales causantes de hepatopa-

tía crónica (VHC, VHB) como por la ausencia de estudios prospectivos de seguimiento tras la infección aguda y de datos histopatológicos en sujetos con infección aislada. En un estudio retrospectivo, se ha estimado que la infección aislada por virus G no se asocia a hepatitis (o cualquier otra patología) en aproximadamente el 70% de los casos, mientras que en el 15% se asocia con una elevación mínima y transitoria de las transaminasas y, en el resto de los casos, se describe hepatitis postransfusional subclínica y autolimitada. Un reciente estudio japonés ha relacionado el virus G con algunos casos de hepatitis fulminante, aunque tal asociación no ha sido confirmada en otros trabajos. Por otro lado, se han documentado dos casos de anemia aplásica asociada a hepatitis en enfermos jóvenes, que resultaron positivos para virus G después de recibir transfusión.

Independientemente de la patología que pueda causar el virus G, éste tiende a la cronicidad en un número elevado de casos. Se ha descrito persistencia de la infección por períodos superiores a los 6 años. También se han descrito curaciones espontáneas, que coinciden con la aparición en suero de anticuerpos anti-E2, y desaparición transitoria del RNA viral durante la administración de α-interferón en pacientes coinfetados por el VHC, aunque la viremia suele reaparecer una vez finalizado el tratamiento.

## BIBLIOGRAFIA :

- JN Simons, TP Leary, GJ Dawson. *Isolation of novel virus-like sequences associated with human hepatitis*. Nat Med (1995), 1 (6): 564-569.
- J Linnen, J Wages, ZY Zhang-Keck et al. *Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus: a transfusion-transmissible agent*. Science (1996), 271: 505 508.
- S Hadziyannis, J Wages, JP Kim et al. *Frequency of viraemia with a new hepatitis virus (HGV) in patients with liver disease and in groups at high risk of exposure to blood and blood products*. J Hepatol (1995), 23 (1): 78.
- T Aikawa, Y Sugai, H Okamoto. *Hepatitis G infection in drug abusers with chronic hepatitis C*. N Engl J Med (1996) 3: 195- 196.

HH Feucht, B Zöllner, S Polywka et al. *Vertical transmission of hepatitis G.* Lancet (1996) 347:615-616.

M Yoshioka, H Okamoto, S Mishiro. *Detection of the GBV-C hepatitis virus genome in serum from patients with fulminant hepatitis of unknown aetiology.* Lancet (1995) 346: 1131-1132.

K Masuko, T Mitsui, K Iwano et al. *Infection with hepatitis GB virus C in patients on maintenance hemodialysis.* New Engl J Med (1996) 334: 1485-90.

H Alter. *The cloning and clinical implications of HGV and HGBV-C.* New Engl J Med (1996) 334: 1536-37.

Y Zaidi, CS Chapman, S Myint. *Aplastic anaemia after HGV infection.* Lancet (1996) 348: 471-472.

J Byrnes, T Banks, M Piatak. *Hepatitis G-associated aplastic anaemia.* Lancet (1996) 348: 472.

García-Travijano E, López-Alcorocho JM, Quintana M, Hernández F, Carrasco V. *HGV in coagulation-factor concentrates.* Lancet (1996) 348: 1032.

# **HEPATITIS VIRICAS E INFECCION POR VIH**

Vicenç Soriano

Servicio de Enfermedades Infecciosas.

Centro de Investigaciones Clínicas,

Instituto de Salud Carlos III. Madrid

## **INTRODUCCION**

Los virus de las hepatitis que producen enfermedad hepática crónica, esto es los virus B, C y Delta, se transmiten por vías similares a los retrovirus y, particularmente, al VIH. En el caso de las personas con hemofilia, el contagio por estos virus se produjo a partir de la recepción de hemoderivados contaminados por esos agentes. En la actualidad ya no ocurre porque se han eliminado las donaciones con VIH (desde 1985) o virus C (desde 1990). La exclusión del virus B se venía realizando desde tiempo atrás. Desgraciadamente, el número de hemofílicos infectados, principalmente por VIH y VHC, ha sido elevado; y es frecuente que en muchos coexistan la hepatitis crónica vírica y la infección por VIH. Esto no es banal, pues condiciona unas características particulares a la hepatopatía y a la inmunodeficiencia, respectivamente.

## **EPIDEMIOLOGIA**

La OMS estima que existen unos 30 millones de personas infectadas por el VIH en el mundo, la mitad de ellos en África y un tercio en Asia. Por otro lado, alrededor de un 3%-5% de la población mundial es portadora del virus de la hepatitis B (VHB) y es susceptible de desarrollar complicaciones tales como la cirrosis y el hepatocarcinoma. De hecho, la hepatitis crónica B constituye la novena causa de mortalidad a nivel mundial.

Alrededor de un 7-12% de los adictos a drogas por vía parenteral (ADVP) son portadores del antígeno de superficie del virus B (HBsAg) y más del 75 % tienen anticuerpos frente al VHC. En los países mediterráneos, más de un 30% de los ADVP con hepatitis crónica B tienen superinfección por el virus de la hepatitis Delta (VHD). Se estima que el número de afectados por la hepatitis crónica D en el mundo es de 15 millones. Merced a las campañas de vacunación, la hepatitis B está disminuyendo su incidencia y, como consecuencia, también está reduciéndose la hepatitis Delta.

Debido a la elevada transmisibilidad del VHC por vía parenteral, la mayoría de hemofílicos y de sujetos que han utilizado drogas por vía endovenosa han adquirido la infección por VHC. Así, más del 90% de los hemofílicos que recibieron hemoderivados antes de 1990 tienen serología positiva para VHC. La hepatitis aguda por VHC se cronifica en más del 75 % de ocasiones en los sujetos inmunocompetentes; y este porcentaje probablemente es mayor en los sujetos inmunodeprimidos, como son los infectados por VIH. El VHC sólo se transmite de forma ocasional por vía sexual o vertical.

## PATOGENESIS E HISTORIA NATURAL

La hepatitis crónica B evoluciona a cirrosis en un 30% de los casos y, eventualmente, a hepatocarcinoma. En los pacientes VIH+ existe un aumento de la replicación del VHB conforme progresa la inmunodeficiencia; sin embargo, la actividad citolítica parece reducirse, probablemente porque el VHB ocasiona lesión hepática preferentemente por un mecanismo inmunomediado, de forma que el deterioro del sistema inmune por el VIH condiciona un efecto protector sobre el hígado. De este modo, hay una reducción del infiltrado portal y del grado de necrosis periportal, a pesar de que existe un aumento de la expresión tisular de HBcAg como traducción de la mayor actividad replicativa del virus. Aunque esto es lo más común, no ocurre en todos los pacientes y algunos autores han subrayado la frecuente presencia de cirrosis en el examen de biopsias hepáticas de individuos VIH+ con hepatitis crónica B. Es posible que esta observación se refiera de modo particular a un subgrupo de sujetos con una infección por virus B de larga evolución, precediendo en varios años a la seroconversión para VIH: serían éstos los que desarrollarían una mayor actividad necroinflamatoria. En cualquier caso, muchos sujetos VIH+ con hepatitis crónica B reducen progresivamente

te el nivel de transaminasas a medida que disminuye la cifra de linfocitos T CD4+.

Aunque se ha postulado que el VHB podría estimular la replicación del VIH y, de este modo, acelerar la progresión a SIDA, no se ha demostrado una mayor mortalidad en los pacientes VIH+ con hepatitis crónica B. Sin embargo, estudios experimentales han confirmado que el producto del gen X del VHB es capaz de transactivar el genoma del VIH, y es bien conocido que el VHB puede infectar los mismos linfocitos T CD4+ que el VIH.

La replicación del VHD está aumentada en los pacientes inmunodeprimidos por VIH. Algunos estudios han asociado esta circunstancia a una mayor tasa de descompensaciones de la enfermedad hepática (ascitis, encefalopatía, hemorragia digestiva) en los pacientes VIH+ respecto a los VIH negativos, sin encontrar diferencias en la actividad histológica en los dos grupos. De forma esquemática, el mecanismo principal de lesión hepática que tiene cada virus de la hepatitis (ver tabla 1) explicaría un mayor o menor daño hepático en condiciones de inmunodeficiencia, en las que existe una mayor replicación vírica.

	Inmunomediado	Citopático
Hepatitis B	■■■■■	
Hepatitis C		■■■■■
Hepatitis D		■■■■■

Tabla 1. Mecanismo patogénico de los virus de las hepatitis crónicas.

Menos del 10% de los sujetos con hepatitis aguda por VHC presentan alguna sintomatología e ictericia. Además, el VHC muy rara vez causa hepatitis fulminante. Sin embargo, se han descrito formas graves agudas en pacientes receptores de trasplantes, en algunos con otra enfermedad hepática subyacente, en los sujetos coinfecctados por el VHB y en los pacientes VIH+. Más del 75% de las hepatitis C agudas se cronifican. Cerca de la mitad de estos pa-

cientes han desarrollado cirrosis durante los 20 primeros años, aunque ésta ya es reconocible en un tercio de ellos en los 10 años que siguen a la infección inicial. Sin embargo, el impacto de la hepatitis crónica C sobre la morbilidad y mortalidad de estos pacientes sólo se hace aparente tras muchos años y, a modo de referencia, no es reconocible antes de los 18 años. En una serie de hemofílicos ingleses infectados por VHC, las manifestaciones clínicas de insuficiencia hepática sólo se hicieron aparentes en un 12% de los pacientes a los 20 años de infectarse. El hepatocarcinoma es una complicación infrecuente, pero temida y fatal en estos pacientes; y ocurre preferentemente en los pacientes cirróticos tras un promedio de 30 años de infección por VHC.

La viremia por VHC está aumentada en los pacientes inmunodeprimidos y, entre ellos, en los infectados por VIH. Para algunos, este aumento en la replicación del VHC es independiente de la cifra de linfocitos T CD4 +, aunque otros han demostrado que se acentúa a medida que la inmunodeficiencia es más profunda. La influencia de la infección VIH sobre el curso de la hepatitis crónica C no es bien conocida, aunque son cada vez más frecuentes los datos a favor de una aceleración de la enfermedad hepática en los pacientes coinfectados. Esta circunstancia explicaría el impacto creciente de la hepatopatía crónica C en la historia natural de los pacientes VIH+, especialmente considerando la supervivencia más prolongada de estos pacientes como consecuencia del uso de antirretrovirales y fármacos preventivos de las principales infecciones oportunistas. En un estudio español reciente, la hepatopatía crónica vírica representó el 8,6% de los ingresos hospitalarios en pacientes VIH+ y la quinta causa de mortalidad en estos pacientes, por delante de la neumonía por *Pneumocystis carinii*. En ocasiones, el desarrollo de un hepatocarcinoma ha sido la causa de defunción en estos sujetos coinfectados por VIH y VHC.

La mayor viremia por VHC en los pacientes VIH+ podría explicar, al menos en parte, la mayor infectividad por vía sexual y vertical observada en estos pacientes, así como una menor respuesta al tratamiento con interferón en los sujetos más inmunodeprimidos.

## PARTICULARIDADES DIAGNOSTICAS

En sujetos VIH+ con marcadores serológicos compatibles con exposición previa al VHB y resolución de la infección (HBsAg-, anti-HBc+, anti-HBs+), se ha descrito la reaparición del HBsAg en suero durante las fases avanzadas de la inmunodeficiencia. Aunque en ausencia de estudios específicos no puede descartarse la posibilidad de una reinfección por cepas del VHB antigenicamente peculiares, el fenómeno podría responder a una reactivación de la infección crónica, tras una fase de «latencia» o «infección persistente no productiva», sometida a control inmune. La capacidad del VHB de infectar linfocitos ofrecería un reservorio posible para dicha latencia.

Por otra parte, se han descrito casos de infección por VHB en pacientes inmunodeprimidos que se caracterizan por la presencia de altas concentraciones de HBsAg, HBeAg y ADN viral en suero, en ausencia de anti-HBc, de forma similar a lo comunicado en algunos niños infectados por vía vertical. Aunque alguno de éstos presentaba genomas virales con mutaciones significativas en el gen C, otros presentaban secuencias conservadas. La interpretación más aceptada es que la infección por VHB en huéspedes inmunológicamente inmaduros (por ejemplo, en la transmisión vertical), individuos inmunodeprimidos (incluidos los VIH+) o personas con defectos específicos en la respuesta inmune frente al VHB, puede dar lugar a situaciones de inmunotolerancia extrema, con elevada replicación viral y escaso o nulo daño hepático. Esta inmunotolerancia, que en mayor o menor grado, debe producirse siempre en sujetos con inmunodepresión profunda, explicaría por qué los pacientes VIH+ presentan más a menudo y con títulos más elevados todos los marcadores de replicación del VHB. La mayor carga viral condicionaría una mayor capacidad de transmitir el virus a sus contactos susceptibles, aumentando la competencia biológica de las cepas virales implicadas.

En relación al VHC, las pruebas serológicas en los pacientes VIH+ no ofrecen en general, resultados distintos de los obtenidos en otros pacientes. No obstante, en fases avanzadas de la infección por VIH la inmunodepresión puede comprometer la capacidad de respuesta humoral, y esto explicaría la menor reactividad serológica frente al VHC observada en estos pacientes. En este sentido, se han descrito falsos negativos en las pruebas de screening para anti-VHC y patrones indeterminados en las pruebas de confirmación con una frecuencia mayor que en otras poblaciones.

La elevada mutabilidad y tasa de replicación del VHC explican su gran variabilidad genética, y que sea más adecuado hablar de cuasiespecies al referirse a los aislados del VHC. En razón de su proximidad genética, los aislados del VHC se han dividido en varios grupos. Hasta la fecha se han identificado 9 genotipos y diferentes subtipos. Algunos de ellos presentan una distribución geográfica característica y, en casos concretos, una mayor o menor patogenicidad y grado de respuesta sostenida al tratamiento con interferón: desfavorable para VHC 1b y favorable para 2a y 3a. Por ello, su reconocimiento es requerido cada vez con más frecuencia por los clínicos que atienden estos pacientes.

En hemofílicos y ADVP se han descrito tasas elevadas de coinfección por varios genotipos del VHC. Esta circunstancia era previsible, en atención a las múltiples oportunidades de exposición al virus en estos sujetos y a que la infección por una variante no protege de la superinfección por otra. Por el momento se desconoce si las coinfecciones condicionan un efecto más deletéreo al paciente, aunque estudios preliminares apuntan en ese sentido.

## TRATAMIENTO

Hasta hace poco tiempo, las hepatitis crónicas víricas en pacientes VIH+ no eran consideradas subsidiarias de tratamiento con interferón alfa (IFN), excepto en situaciones especiales y en el marco de protocolos clínicos. En razón del elevado número de pacientes coinfecctados (sobre todo por VIH y VHC), a la mayor supervivencia alcanzada hoy día por los sujetos VIH+, y a la creciente morbilidad atribuible a hepatopatía crónica en estos pacientes, la opción terapéutica frente a los virus hepatotropos no es actualmente rechazable en todos los individuos VIH+, de modo particular en aquéllos con la inmunidad preservada y larga expectativa de vida.

En los pacientes no infectados por VIH, la respuesta al tratamiento con IFN sólo ocurre en alrededor de la mitad de los pacientes con hepatitis crónica C y, de ellos, otra mitad recidiva al suspender la medicación. En los pacientes VIH+ se reproducen resultados similares, si bien los sujetos con inmunodepresión más profunda tienden a responder peor y a tener más recidivas. Estos resultados poco esperanzadores, tanto en los pacientes VIH positivos como negativos, junto con el elevado coste de la medicación y sus efectos in-

deseables, han motivado diferentes intentos de seleccionar los mejores candidatos al tratamiento. En atención a las variables predictivas de respuesta al IFN y de progresión de la hepatopatía, hay opiniones encontradas en la literatura. Por un lado, algunos autores sugieren que el tratamiento debe reservarse preferentemente para los sujetos con mayor probabilidad de respuesta, como son los pacientes jóvenes, con baja carga viral, genotipo 2a/3a y actividad histológica moderada. Otros autores, por el contrario, consideran prioritario tratar a los pacientes con mayores probabilidades de progresión a enfermedad hepática terminal y/o hepatocarcinoma, como son los individuos con niveles elevados de RNA-VHC, genotipo 1b y grave lesión histológica (incluida la cirrosis). Una respuesta al interferón en este último grupo supone un indudable beneficio para el paciente, aunque globalmente sean pocos los agraciados.

El advenimiento de las pruebas de diagnóstico genético ha revolucionado muchos de los conceptos de la hepatología clásica. La posibilidad de detectar viremia circulante y, de modo aproximado, la cuantificación de la misma, han permitido reconocer que: a) los niveles de viremia pre-tratamiento constituyen un excelente marcador predictivo de respuesta; b) existen pacientes con transaminasas normales o poco elevadas que tienen viremia detectable y lesión hepática de gravedad variable; c) la mayoría de los pacientes respondedores negativizan los niveles de RNA-VHC durante las primeras 2-4 semanas de tratamiento; d) la evaluación de recidivas tras finalizar el tratamiento se refleja mejor por el análisis de la viremia que por la cifra de transaminasas; e) la reaparición de viremia tras suspender el tratamiento con IFN es precoz en los pacientes que recidivan y casi siempre ocurre en los 3 primeros meses tras suspender el fármaco; y f) la respuesta sostenida se asocia generalmente a negatividad del RNA-VHC en suero, aunque puede haber pacientes con viremia detectable en tejido hepático, pero no en la circulación, tras recibir tratamiento con interferón. En estos sujetos, la histología hepática muestra una mejoría respecto a la basal, aunque no siempre se normaliza, y algunos de estos pacientes presentan más tarde una recidiva bioquímica y reaparición del RNA del VHC en la circulación.

La reciente observación de que dosis mayores y, sobre todo, la administración más prolongada de interferón, proporcionan un beneficio mayor en algunos pacientes VIH negativos, sobre todo en los portadores del genotipo 1b, ha abierto nuevas expectativas terapéuticas. Hipotéticamente, la menor res-

puesta observada en los sujetos VIH+ más inmunodeprimidos pudiera reflejar una dependencia del IFN por un sistema inmune preservado para ejercer su acción, de modo que dosis más altas quizás podrían suplir esta limitación. Sin embargo, un estudio reciente no ha demostrado una mayor eficacia de las dosis escalonadas de IFN en pacientes VIH+ con hepatitis crónica C que no responden inicialmente a dosis convencionales de IFN.

La disponibilidad de nuevos fármacos como la ribavirina, hacen suponer que en un futuro no lejano podrán seleccionarse mejor los candidatos idóneos para cada modalidad terapéutica. En los pacientes que recidivan tras suspender el IFN puede ser conveniente introducir pautas de tratamiento más prolongadas, con dosis mayores, o quizás terapia con ribavirina, en combinación con IFN, aunque este fármaco puede ocasionar hemólisis y debe ser utilizado con cautela en los pacientes VIH+. La experiencia preliminar en sujetos VIH negativos sugiere que la combinación de ribavirina e IFN logra tasas de respuesta sostenida hasta de un 25% en pacientes respondedores a IFN que presentaron recidiva.

Algunos autores han subrayado que la persistencia de viremia al finalizar el tratamiento con IFN se correlaciona con una recidiva precoz. Así, la determinación de este marcador podría ayudar a seleccionar mejor aquellos pacientes que podrían beneficiarse de una prolongación del tratamiento, o de otras opciones terapéuticas, como la combinación de IFN y ribavirina.

Respecto a las hepatitis crónicas por los virus B y delta, la intervención terapéutica es más discutible en los pacientes VIH+. La enfermedad hepática por VHB parece ser menos grave cuanto más profunda es la inmunodeficiencia, quizás en razón del mecanismo inmunomediado de producción del daño hepático por parte de este virus. Así, el impacto de la hepatitis crónica B sobre la morbilidad y mortalidad de los pacientes VIH+ probablemente es muy reducido. Sin embargo, la mayor viremia de estos pacientes puede favorecer una mayor infectividad a sus parejas y, además, pueden ser susceptibles de una superinfección por el virus delta. Por otro lado, algunos han sugerido que el virus B aceleraría la progresión a SIDA en los pacientes VIH+. El tratamiento con IFN produce tasas de respuesta muy pobres en los sujetos VIH+ con hepatitis crónica B, inferior al 10%. Por este motivo, la disponibilidad de nuevos fármacos, tales como la lamivudina (3TC), con acción a la vez frente al VIH y frente al VHB, ha sido acogida con especial entusiasmo.

Estudios preliminares sugieren que este fármaco, sólo o en combinación con IFN, es capaz de controlar la replicación del VHB, aunque la respuesta sostenida al suspender la medicación sólo ocurre en un reducido número de pacientes.

La hepatitis crónica delta es una entidad grave, que es causa de cirrosis e insuficiencia hepatocelular en la mayor parte de los pacientes y en un plazo de tiempo menor que los virus B y C. La respuesta al tratamiento con IFN es reducida, aunque en pacientes VIH negativos recientemente se ha comunicado una mayor tasa de respuesta utilizando dosis mayores de IFN.

## VACUNAS

Por el momento sólo existe vacunación disponible frente al VHB, y no para el VHC y el VHD. La variabilidad genética del VHC hace improbable la obtención de una vacuna protectora a corto plazo. Respecto a la hepatitis B, la eficacia de la vacunación es menor en sujetos inmunodeprimidos, como los hemodializados y los pacientes VIH+. En estos últimos, la cifra de linfocitos CD4+ se correlaciona inversamente con el grado de respuesta a la vacuna; y la administración de un mayor número de dosis y/o mayores dosis de antígeno recombinante (p.e. 40 microgramos) aumenta significativamente el grado de respuesta.

## BIBLIOGRAFIA :

McNair A, Main J, Thomas H. Interactions of the Human Immunodeficiency Virus and the hepatotropic viruses. Sem Liv Dis 1992; 12: 188-196.

Horvath J, Raffanti S. Clinical aspects of the interactions between HIV and the hepatotropic viruses. Clin Infect Dis 1994; 18: 339-347.

Telfer P, Sabin C, Devereux H, Scott F, Dusheiko G, Lee C. The progression of HCV associated liver disease in a cohort of haemophiliac patients. Br J Haematol 1994; 87: 555-61.

Eyster M, Fried M, Di Bisceglie A, Goedert J. Increasing hepatitis C virus RNA levels in hemophiliacs: relationship to HIV. Blood 1994; 84: 1.020-1.023.

Martin P, Di Bisceglie A, Kassianides C, Lisker-Melman M, Hoognagle J. Rapidly progressive Non-A, Non-B hepatitis in patients with HIV infection. Gastroenterology 1989; 97: 1.559-1.561.

Soriano V, García-Samaniego J, Bravo R, et al. Alpha-interferon treatment for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. Clin Infect Dis 1996; 23: 585-592.

Soriano V, García-Samaniego J y Comité de Expertos. Manejo de las hepatitis víricas en los pacientes infectados por el VIH. Rev Clin Esp 1996; 196: 479-487.

Eyster M, Diamondstone L, Lien J, Ehmann W, Quan S, Goedert J. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection in multitransfused hemophiliacs: effect of coinfection with HIV. J AIDS 1993; 6: 602-610.

Soriano V, García-Samaniego J, Bravo R, et al. Morbilidad y mortalidad asociadas a hepatopatía crónica viral en pacientes infectados por el VIH. Med Clin (Barc) 1995; 104: 641-644.

Lee C. Hepatitis C and haemophilia: coinfection with HIV is common and will demand great resources. BMJ 1995; 310: 1.619-1.620.

# TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS CRONICA C

Joan-Ignasi Esteban.

Servicio Hepatología- Medicina Interna.

Hospital General Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

El virus de la hepatitis C (VHC) afecta al menos a 200 millones de personas en todo el mundo, pero, aunque la enfermedad es progresiva en cerca del 50% de sujetos con infección persistente, suelen transcurrir varias décadas entre la exposición al virus y el desarrollo de complicaciones clínicas.<sup>1</sup>. Con todo, en un periodo de 20-30 años, entre el 10 y el 20% de los pacientes con infección progresiva habrán desarrollado cirrosis, y, algunos de ellos, carcinoma hepatocelular<sup>2,4</sup>. Determinados factores como la edad en el momento del contagio, el estado inmunitario del paciente, la duración de la infección, el genotipo infectante, la carga viral y el consumo concomitante de alcohol pueden influir en la historia natural de la infección. Sobre todo el consumo de alcohol.

El objetivo final del tratamiento debería ser el de reducir el riesgo de desarrollo de complicaciones suprimiendo la replicación viral y la actividad necroinflamatoria hepática. El único tratamiento actualmente aprobado para el tratamiento de la hepatitis crónica C y que ha demostrado su utilidad en ensayos clínicos controlados es el Interferón (alfa recombinante o linfoblastoide).<sup>5,8</sup>.

Los mecanismos antivirales del interferón (IFN) son variados. Los interferones son proteínas intracelulares que se unen a receptores específicos en la membrana celular aumentando la expresión de antígenos de histocompatibilidad de clase 1, e inhibiendo la replicación viral, liberación del RNA viral, ensamblaje de viriones y adherencia de nuevos virus a sus receptores celulares<sup>9</sup>. Es probable que de todos ellos, el mecanismo de acción más importante

del interferón en la infección por VHC sea la inhibición de la infección «de novo» de hepatocitos susceptibles.<sup>10</sup>.

El tratamiento con IFN puede conseguir la desaparición transitoria o permanente del RNA viral así como la normalización del nivel sérico de transaminasas, aunque las recaídas son frecuentes. La normalización del nivel de transaminasas puede no ser un buen indicador de mejoría, dado que niveles normales de ALT pueden acompañarse de actividad necroinflamatoria hepática<sup>11</sup>. Los efectos del IFN en la histología hepática y en el pronóstico a largo plazo de los pacientes sometidos al tratamiento, hayan o no presentado respuesta al mismo, todavía no están claros. Estudios recientes sugieren una reducción del riesgo de hepatocarcinoma incluso en pacientes cirróticos que no habían respondido al tratamiento con IFN.<sup>12,13</sup>.

## **SELECCION DE CANDIDATOS AL TRATAMIENTO Y CRITERIOS DE RESPUESTA**

El tratamiento con IFN durante 6-12 meses estaría indicado en aquellos pacientes virémicos con hepatitis crónica demostrada por biopsia hepática y con elevación persistente o intermitente del nivel de transaminasas. No existe un patrón standard de respuesta terapéutica al IFN. Clásicamente los criterios de respuesta que se han empleado en la mayoría de estudios incluyen normalización del nivel de ALT y mejoría de la actividad inflamatoria en la biopsia hepática. Sin embargo, existen numerosos casos en que se observan discrepancias entre respuesta bioquímica (nivel de ALT normal), virológica (desaparición del RNA del VHC en suero) e histológica (mejoría en la biopsia hepática). Por ello, aunque en la práctica clínica los niveles de ALT y de RNA viral se han recomendado para monitorizar el tratamiento, se pueden lograr respuestas bioquímicas e histológicas, incluso de forma mantenida tras la interrupción del tratamiento, a pesar de persistir niveles detectables de RNA viral<sup>14, 15</sup>. Idealmente, la eficacia del tratamiento debería evaluarse mediante determinación seriada del nivel de transaminasas, cuantificación periódica de los niveles de RNA viral y, cuando sea posible, práctica de biopsia hepática de control, una vez transcurridos entre seis meses y un año tras la interrupción del tratamiento.

En la práctica, se consideran individuos no respondedores aquellos pacientes que no presentan ningún cambio apreciable en los niveles séricos de ALT

(reducción >50%) o de RNA viral, lo que ocurre en el 25% de pacientes tratados. Una respuesta parcial vendría definida por una disminución significativa (>50%) o normalización transitoria de los niveles de ALT y RNA viral en suero durante el tratamiento pero con recidiva durante el mismo lo que ocurre en otro 25% de los casos. La mitad restante de pacientes presentan una respuesta completa con ALT normal y RNA viral negativo al finalizar el tratamiento; entre el 50 y el 75% de éstos, sin embargo, recidivan precozmente al finalizar el tratamiento. Se consideran respondedores a largo plazo aquéllos que mantienen la ALT normal y el RNA viral negativo durante seis meses a un año después de finalizado el tratamiento. Ello ocurre en el 10 a 25% de los casos en función de factores individuales (duración de la infección, genotipo de VHC, carga viral, edad del paciente) y probablemente de la duración del tratamiento (ver más adelante). Esta pequeña proporción de pacientes que mantienen ALT normal y RNA negativo a los seis meses de finalizado el tratamiento, generalmente mantienen la remisión más de dos años<sup>16</sup>, aunque, ocasionalmente, se observan recidivas tardías<sup>17</sup>.

Los pacientes jóvenes con infección reciente, niveles de viremia bajos (inferiores a  $10^6$  equivalentes genómicos por mililitro)<sup>18, 19</sup>, ausencia de cirrosis establecida, infectados por genotipos 2 ó 3 del VHC y con una población viral poco compleja son los que tienen mayores probabilidades de presentar una respuesta terapéutica a largo plazo. Una baja carga viral intrahepática también se ha asociado con buena respuesta al IFN.<sup>20</sup> Por el contrario, los pacientes con cirrosis presentan tasas de respuesta muy bajas además de una mayor susceptibilidad a los efectos secundarios del IFN. Los pacientes infectados por VHC genotipo 1 (subtipos 1a y 1b) presentan tasas de respuesta mantenida muy bajas (por lo general inferiores al 5%); en estos pacientes infectados por genotipos 1, el acúmulo de mutaciones en una zona de la región no estructural 5A (NS5A) se ha asociado con una mejor respuesta al tratamiento<sup>21, 22</sup>. La presencia de un contenido elevado de hierro intrahepático parece implicar una peor respuesta al tratamiento<sup>23</sup>, y, de hecho, en estos pacientes la deplección de hierro mediante flebotomías parece mejorar las tasas de respuesta<sup>24</sup>.

A fin de mejorar el rendimiento terapéutico del IFN, se han evaluado aumentos de la dosis así como prolongación del período de tratamiento. El aumento en las dosis de IFN no parece comportar ningún beneficio terapéutico y, en cambio, aumenta la incidencia de efectos indeseables. En cambio,

diversos estudios han demostrado que las pautas de tratamiento de 12 a 18 meses de duración, si bien no aumentan de forma significativa las tasas de respuesta sí disminuyen el porcentaje de recidivas postratamiento, con lo que el porcentaje de respondedores a largo plazo prácticamente se triplica (del 8% al 22% en pacientes infectados por genotipo 1 b tratados durante 18 meses)<sup>25</sup>.

## **PAUTAS DE TRATAMIENTO Y EFECTOS SECUNDARIOS DEL INTERFERON**

La dosis recomendada de IFN es de 3 millones de unidades (3 MU) por vía subcutánea tres veces por semana durante 6 a 18 meses, en función de la tolerancia y la respuesta. Con estas dosis, los efectos secundarios son generalmente leves y tolerables por el paciente<sup>6</sup>.

La aparición de un cuadro pseudogripal consistente en escalofríos, fiebre, mialgias, cefalea y náuseas a las 4-8 horas de la administración del IFN es muy frecuente al comienzo del tratamiento, disminuyendo la intensidad de estos síntomas en dos o tres semanas. El cuadro puede evitarse o aliviarse considerablemente, administrando la inyección poco antes de acostarse y tomando paracetamol o un antiinflamatorio no esteroideo como el diclofenaco. La astenia y los dolores musculares, sin embargo, a menudo persisten y a ellos pueden añadirse anorexia y pérdida de peso. No es infrecuente cierto grado de inhibición de la médula ósea con leucopenia y plaquetopenia moderadas, lo que, en pacientes cirróticos puede traducirse en un aumento de la susceptibilidad a infecciones bacterianas. Cerca del 25% de pacientes tratados con IFN, especialmente los sujetos mayores de 30 años, desarrollan cuadros de neurosis de ansiedad, habilidad emocional, depresión y/o irritabilidad que, en ocasiones pueden obligar a suspender el tratamiento. El soporte psicológico familiar es, a menudo, imprescindible para que el paciente pueda continuar con la medicación. Los pacientes con antecedentes de trastornos psíquicos pueden desarrollar cuadros de psicosis aguda e, incluso, intentos de suicidio, por lo que en éstos el tratamiento con IFN está contraindicado o, si éste se considera una prioridad, únicamente debería administrarse bajo estricto control psiquiátrico. Hasta un 50% de pacientes en tratamiento con IFN desarrollan autoanticuerpos, por lo general en ausencia de manifestaciones de enfermedad autoinmune. Ocasionalmente, el tratamiento puede indu-

cir tiroïditis con hipo o hipertiroidismo o desenmascarar una enfermedad tiroides autoinmune hasta entonces latente. Estos y otros efectos secundarios del IFN se resumen en la Tabla 1.

**Tabla 1. Algunos efectos secundarios del Interferón.**

Sistémicos	Mialgias, cefalea, fiebre, escalofríos, anorexia, pérdida de peso, astenia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, caída del cabello.
Hematológicos	Trombopenia, Leucopenia, Anemia
Psíquicos y Neurológicos	Insomnio, dificultad para concentrarse, ansiedad, depresión, irritabilidad, paranoia, ideas/intentos de suicidio, disminución de la libido, recaída en alcoholismo o adicción, cambios EEG, convulsiones, coma.
Fenómenos Autoinmunes	Autoanticuerpos (ANA, SMA...), anticuerpos anti-interferón, hipo o hipertiroidismo, diabetes mellitus, neumonitis intersticial, vasculitis
Infecciosos	Mayor susceptibilidad infecciones bacterianas: bronquitis, sinusitis, neumonía, abceso pulmonar, infecciones urinarias, forúnculos, septicemia, abceso cerebral, peritonitis
Miscelánea	Exacerbación enfermedades hepáticas: hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria. Arritmias, Insuficiencia cardíaca Proteinuria, nefritis intersticial, síndrome nefrótico. Retinitis, sordera, lichen plano, bronchiolitis obliterante.

En los pacientes en tratamiento con IFN debe practicarse un hemograma completo así como determinaciones de ALT y niveles de RNA del VHC semanalmente durante el primer mes, mensualmente durante el resto del tratamiento y durante los 6 a 12 meses siguientes a la finalización del mismo. La rápida normalización del nivel de ALT y el descenso hasta la negativización del RNA viral durante las primeras 4-6 semanas parecen ser los mejores indicadores de una respuesta completa y mantenida al tratamiento. Por el

contrario, si los niveles de ALT no han disminuido en mas del 50% y el RNA viral continua siendo detectable a los tres meses de tratamiento con IFN es muy probable que el paciente no obtenga ningún beneficio del tratamiento y, o bien debe suspenderse el mismo, o debe añadirse otro antiviral como la Ribavirina (ver más adelante). Las exacerbaciones clínicas y aumento de los niveles de ALT durante el tratamiento con IFN son raros y, especialmente si se producen en los primeros tres meses, obligan a descartar diagnósticos alternativos. En algunos pacientes, una respuesta bioquímica inicial con normalización del nivel de ALT puede seguirse de una nueva elevación de ALT hasta niveles pretratamiento o mayores, lo que puede deberse a la aparición de anticuerpos anti-interferón o a la selección de un mutante resistente al mismo.

## OTROS TRATAMIENTOS O ALTERNATIVAS

Resulta obvio que para una gran mayoría de pacientes con hepatitis crónica C (infección progresiva) el Interferón solo no es el tratamiento de elección y son precisas otras estrategias terapéuticas.

Entre otras estrategias se han investigado: La administración alternativa de ácido ursodeoxicólico, o la mejora de las tasas de respuesta al IFN mediante la disminución de Fe intrahepático o la co-administración de antiinflamatorios no esteroideos (Indometacina, Diclofenaco)<sup>26</sup>, inhibidores de la síntesis de prostaglandina E2 y estimuladores de la síntesis de 2',5'-oligoadenilato sintetasa, asociada con el efecto antiviral del IFN.

Sin embargo, los efectos más llamativos en cuanto a respuesta terapéutica se refiere se han conseguido mediante el empleo de un segundo fármaco antiviral: la Ribavirina. La Ribavirina (RBV) es un análogo de la guanosina, administrable por vía oral, con efecto antiviral contra numerosos virus tanto RNAvirus como DNAvirus. A dosis de 1000-1200 mg al día por vía oral, la RBV disminuye los niveles de ALT en la mayoría de pacientes y reduce la inflamación lobulillar en algunos, aunque no tiene efecto sobre los niveles de viremia ni sobre la complejidad de la quasiespecies viral<sup>27,30</sup>. Además, la recidiva, con aumento de la ALT a los valores previos, es la norma en cuanto se suspende el tratamiento y muy pocos pacientes presentan respuestas mantenidas. El efecto secundario más frecuente de la RBV, cuando se administra

sola, es una anemia hemolítica generalmente leve, que no suele requerir modificación de la dosis, y que es totalmente reversible al suspender el tratamiento.

Tras los primeros ensayos con RBV sola, parecía lógico investigar el efecto sinérgico de la combinación de interferón y ribavirina. Los primeros ensayos clínicos mediante la combinación de IFN y RBV han demostrado respuestas mantenidas en cerca del 50% de pacientes<sup>29, 31</sup>. Los resultados de estos estudios parecen demostrar que, incluso los pacientes con recidiva previa o no respondedores al IFN solo, pueden normalizar ALT y negativizar el RNA viral durante largos períodos<sup>30, 32</sup>. De confirmarse estos resultados preliminares, el tratamiento combinado sería la terapia de elección. En la actualidad se están realizando numerosos estudios controlados incluyendo pacientes previamente no tratados, así como no respondedores o recidivantes a la monoterapia con interferón. Los resultados de estos estudios clarificarán definitivamente la superioridad del costoso tratamiento combinado con respecto a la monoterapia.

## SITUACIONES ESPECIALES

Los pacientes con cirrosis responden muy mal a cualquier modalidad de tratamiento. Con todo, para los escasos respondedores, el riesgo de hepatocarcinoma parece reducirse considerablemente<sup>12, 13</sup>. El tratamiento podría estar indicado en pacientes con cirrosis bien compensada, empezando con dosis bajas de IFN (1 MU tres veces por semana). Los pacientes con infección por VHC y crioglobulinemia suelen presentar mejorías transitorias de la vasculitis cutánea e incluso renal y neurológica durante el tratamiento con IFN,<sup>33</sup> con recidiva precoz al suspender el tratamiento. Los pacientes con hepatitis crónica C y autoanticuerpos (ANA, LKM) positivos responden igual al IFN que los que no tienen autoanticuerpos, mientras que el uso de corticosteroides va seguido de recidiva<sup>34</sup>. Las tasas de respuesta al IFN en los niños con hepatitis crónica C son similares a las de los adultos, recomendándose las mismas dosis y pautas<sup>35</sup>.

Los pacientes immunosuprimidos por coinfección con virus de la inmunodeficiencia humana raramente responden al tratamiento con interferón,<sup>36</sup> aunque los pacientes VHC/VIH positivos con estado inmunitario conservado pueden presentar respuestas mantenidas.

## BIBLIOGRAFIA:

- 1- Seeff LB, Buskell-Bales Z, Wright EC, et al. Long-term mortality after transfusion-associated non A, non B hepatitis. *N Engl J Med* 1992;327:1906-1911.
- 2- Koretz RL, Abbey H, Coleman E, Gitnick G. Non-A, non-B (NANB) postransfusion hepatitis. Looking back in the second decade. *Ann Intern Med* 1993; 119: 110-5
- 3- Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, Gibo Y, Yoshiazawa K, Nakano Y, et al. Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma. Analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology* 1990;12:671-675.
- 4- Tong MJ, El-Farra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical outcomes after transfusion associated hepatitis C. *N Engl J Med* 1995;332:1463-6
- 5- Davis GL, Balart LA, Schiff ER et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa: A multicenter randomized, controlled trial. *N Eng J Med* 1989;321:1501-1505
- 6- Fried MW, Hoofnagle JA. Therapy of Hepatitis C. *Sem Liv Dis* 1995;15-82-91
- 7- Sherlock S. Antiviral therapy for chronic hepatitis C viral infection. *J of Hepatol* 1995;23 (suppl 2): 3-7.
- 8- Di Bisceglie AM, Martin P, Kassiniades C, et al. Recombinant interferon alfa therapy for chronic hepatitis C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1989;321: 1506-10
- 9- Peters M. Mechanisms of action of interferons. *Semin Liver Dis* 1989;9:235-9
- 10- Zeuzem S, Schmidt JM, Lee J-H, Ruster, Roth WK. Effect of interferon alfa on the dynamics of hepatitis C virus turnover In vivo. *Hepatology* 1996;23:336-371

- 11– Naito M, Hayashi N, Hagiwara H et al. Serum hepatitis C virus RNA quantity and histological features of hepatitis C virus carriers with persistently normal ALT levels. *Hepatology* 1994;19:871-875
- 12– Nishiguchi S, Kuroki T, Kakatani S et al. Randomised trial of effects of interferon on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 1995;346: 1051 -55
- 13– Mazella G, Accogli E, Sottile S et al. Alpha interpheron treatment may prevent hepatocellular carcinoma in HCV-related liver cirrhosis. *J Hepatol* 1996;24: 141 -147
- 14– Shindo M, Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH. Long-term follow up of patients with chronic hepatitis C treated with alpha-interferon. *Hepatology* 1992;15:1013-6
- 15– Saracco G, Rosina F, Abate ML, et al. Long-term follow-up of patients with chronic hepatitis C treated with interferon- $\alpha$ 2b. *Hepatology* 1993; 18: 1300-5
- 16– Reichard O, Glaumann H, Fryden A et al. Two year biochemical, virological and histological folllow-up in patients with chronic hepatitis C responding in a sustained fashion to interferon alfa-2b treatment. *Hepatology* 1995;21 :918-22
- 17– Davis GL, Lau YN. Choice of appropiated end points of response to interferon therapy in chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 1995;22 (Supl. 1) :110-14
- 18– Yuki N, Hayashi N, Kasakhara A, et al Pretreatment viral load and response to prolonged interferon- course for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1995;22:457-63
- 19– Aiyama T, Yoshioka K, Hirofuji et al. Changes in serum hepatitis C virus RNA titer and response to interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 19954;39:244-9
- 20– Grassi G, Pozato G, Moretti M, Giacca M. Quantitative analysis of hepatitis C virus RNA in liver biopsies by competitive reverse transcription and polymerase chain reaction. *J Hepatol* 1995;23:403-411

- 21– Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y et al Comparison of full-length sequences of interferon-sensitive and resistant hepatitis C virus 1 b. Sensitivity to interferon is conferred by amino acid substitution in the NS5 region. *J Clin Inves* 1195;96:224-30
- 22– Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y et al. Mutations in the nonstructural protein 5A gene and response to interferon in patients with chronic hepatitis-C virus 1 b infection. *N Eng J Med* 1996;334:77-81
- 23– Van Thiel DH~ Freiedlander L, Fagioli S et al. Response to interferon therapy is influenced by the iron content of the liver *J Hepatol* 1994;20:410-5
- 24– Bacon RP, Rebholz AE, Fried MW, DiBisciglie AM. Beneficial effect of iron reduction therapy in patients with chronic hepatitis C who failed to respond to interferon therapy. *Hepatology* 18:373(abs) 1993.
- 25– Poynard T, Bedossa P, Chevallier M et al A comparison on three interferon alfa-2b regimens for the long-term treatment of chronic non-a non.b hepatitis. *N Eng J Med* 1995; 332: 1457-62
- 26– Andreone P, Cursaro C, Gasbarrini G. Interferon alfa increases prostaglandine E2 production by cultured liver biopsy in patients with chronic viral hepatitis: Can non steroid anti-inflammatory drugs improve the therapeutic response to interferon? *J Hepatol* 1993;19:228-31
- 27– Reichard O, Anderson J, Schwartz R, Weiland O. Ribavirin treatment for chronic hepatitis C. *Lancet* 1991;337:1058-61
- 28– Di Bisciglie AM, Shindo M, Fong T-L et al. A pilot study of ribavirin therapy for chronic hepatitis C *Hepatology* 1992;16:649-54
- 29– Chemello L, Cavalletto L, Bernardiello E et al. The effect of interpheron alfa and ribavirin combination therapy in naive patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1995;23 (Suppl 2):8-12
- 30– Brillanti S, Miglioli M, Barbara L. Combination therapy with ribavirin and interpheron alfa in interferon alfa relapsers and non.responders: Italian experience. *J Hepatol* 1995;23(suppl 2):13-16

- 31– Reichard O, Norkrans G, Fryden A, et al. Interferon alpha and Ribavirin versus Interferon alpha alone as therapy for chronic hepatitis C. A randomized double blinded placebo-controlled trial. *Hepatology* 1996; :abstract 917; 356A
- 32– Schwarz R, Ando Y, Sonnnerborg A, Wiland O. Combination treatment with interpheron alfa-2b and ribavirin for chronic hepatitis C in patients who have failed to achieve sustained response to interpheron alone: Swedish experience. *J Hepatol* 1995;23 (Suppl 2):17-21
- 33– Misiani R, Bellavita P, Fellini D et al Interferon alfa-2a in cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus. *N Eng J Med* 1994;330:751-756, 1994
- 34– Calleja JL, Albillos G, Cacho G, Iborra J, Abreu L, Escartrin P. Interferon and prednisone therapy in chronic hepatitis C with non-organ-specific antibodies. *J Hepatol* 1996;24:308-312
- 35– Ruiz-Moreno M, Rua MJ, Castillo I et al. Treatment of children with chronic hepatitis C with recombinant interferon-alpha: A pilot study. *Hepatology* 1992;16:882-885,
- 36– Marriot E, Navsa S, Del Romero J et al Treatment with recombinant alpha-interpheron of chronic hepatitis C in anti-HIV positive patients. *J Med Virol* 1993;40:107-111



# **BIOPSIA HEPÁTICA EN COAGULOPATÍAS CONGÉNITAS**

Manuel Quintana

Centro de Hemofilia. Servicio de Hematología y Hemoterapia.  
Hospital La Paz. Madrid

En los pacientes con *infección crónica por virus hepatotropos*, aunque la histopatología haya sufrido una sustancial pérdida de poder de definición de la enfermedad, la **BIOPSIA HEPÁTICA**, sigue siendo necesaria para calificar y añadir conocimiento suplementario que determine el manejo y la conducta terapéutica a seguir.

Por otra parte, la aplicación al tejido hepático incluido en parafina de distintas técnicas especiales destinadas a la identificación tisular de los respectivos marcadores virales, ha ampliado el horizonte y perspectivas de la biopsia hepática.

No obstante, aunque estas técnicas aporten datos de interés diagnóstico, sigue siendo el estudio morfológico de la lesión hepatocelular, del infiltrado y de la fibrosis cicatricial la información más útil en el diagnóstico y tipificación de la hepatitis.

Resumiendo, las aportaciones de la biopsia hepática en el manejo diario de pacientes con hepatitis crónica son:

- Confirmación del diagnóstico*
- Detección y exclusión de otras lesiones*
- Identificación etiológica*
- Gradación de la actividad inflamatoria*
- Estadiaje de progresión*
- Evaluación del tratamiento*

La biopsia hepática por punción constituye un método diagnóstico simple y seguro en el estudio de las enfermedades hepáticas.

Es de gran utilidad en los pacientes afectos de hemofilia, si tenemos en cuenta la frecuencia con que las hepatopatías aparecen en éstos como complicación de la terapia sustitutiva con hemoderivados.

Actualmente, disponemos de cuatro métodos para la realización de la biopsia hepática:

- Punción biopsia hepática percutánea a ciegas.
- Punción biopsia hepática bajo control con ultrasoniografía o tomografía axial computarizada.
- Punción biopsia hepática durante laparoscopia o laparotomía.
- Biopsia hepática transyugular.

De estos métodos, el más inocuo para los pacientes afectos de una coagulopatía es la biopsia hepática por vía transyugular, que nos permite la obtención de muestras de tejido hepático en pacientes en los que la biopsia por vía subcutánea está contraindicada.

Es una técnica rápida y relativamente indolora, por lo que los pacientes pueden estar conscientes y habitualmente no se requiere sedación, ni analgesia. Dura entre 30 y 60 minutos. Se administra anestesia local en la piel a nivel de la vena yugular interna derecha con objeto de colocar un introductor de catéteres. Bajo control fluoroscópico se avanza un catéter preformado para la cateterización de la vena suprahepática principal derecha, una vez se haya llegado a esta vena, siempre bajo control radioscópico, se avanza por el catéter la aguja de biopsia transyugular que se introduce entre 2 y 4 cm en el parénquima hepático mediante un ligero giro anterior de la misma, al tiempo que se ejerce una fuerte succión con la jeringa. Esta maniobra se repite hasta que se obtenga material adecuado.

El material a estudiar es un cilindro de tejido hepático, que nos permitirá diagnosticar la existencia de una hepatitis crónica activa, hepatitis crónica persistente, cirrosis u otra lesión hepática, así como también la existencia de lesiones mínimas.

Sus complicaciones son poco frecuentes, siendo muy baja la mortalidad a diferencia de los otros métodos de biopsia hepática en los que con frecuencia se producen accidentes hemorrágicos en pacientes con coagulopatías.

En la Unidad de Hemofilia del Hospital «La Paz» de Madrid, se han practicado en el año 1995, 30 biopsias hepáticas vía transyugular, en otros tantos pacientes afectos de coagulopatía, sin que se hallan evidenciado complicaciones.

Por tanto, la biopsia hepática será fundamental para diagnosticar correctamente la hepatopatía, así como para conocer su evolución. Así mismo permitirá controlar opciones terapéuticas como el interferón.

## **BIOPSIA HEPATICA EN COAGULOPATIAS CONGENITAS**

En los pacientes con *infección crónica por virus hepatotropos*, aunque la histopatología haya sufrido una sustancial perdida de poder de definición de la enfermedad, la *BIOPSIA HEPATICA*, sigue siendo necesaria para calificar y añadir conocimiento suplementario que determine el manejo y la conducta terapéutica a seguir.

Por otra parte, la aplicación al tejido hepático incluido en parafina de distintas técnicas especiales destinadas a la identificación tisular de los respectivos marcadores virales, ha ampliado el horizonte y perspectivas de la biopsia hepática. No obstante, aunque estas técnicas aporten datos de interés diagnóstico, sigue siendo el estudio morfológico de la lesión hepatocelular, del infiltrado y de la fibrosis cicatricial la información más útil en el diagnóstico y tipificación de la hepatitis.

Resumiendo, las aportaciones de la biopsia hepática en el manejo diario de pacientes con hepatitis crónica son:

- Confirmación del diagnóstico*
- Detección y exclusión de otras lesiones*
- Identificación etiológica*
- Gradación de la actividad inflamatoria*
- Estadaje de progresión*
- Evaluación del tratamiento*

**BIOPSIA HEPÁTICA**

**¿HEPATITIS?**

**NECROSIS HEPATOCELULAR + INFLAMACIÓN**

NO  
SI

**¿ETIOLOGÍA?**

**PATRÓN DE LESIÓN  
MARCADORES HISTOQUÍMICOS  
MARCADORES INMUNOHISTOQUÍMICOS  
SECUENCIAS GENÓMICAS**

NO  
SI

**¿ACTIVIDAD INFLAMATORIA?**

**ÍNDICE DE ACTIVIDAD HISTOLÓGICA  
GRADO DE LESIÓN PORTAL/PERIPORTAL/  
LOBULILLAR**

LEVE  
MODERADO  
SEVERO

**¿PROCESO CRÓNICO?**

**FIBROSIS: ESTADIAJE**

INICIAL  
AVANZADO

**¿EVOLUCIÓN?**

**COMPARACIÓN CON SUS BIOPSIAS PREVIAS**

MEJOR  
IGUAL  
PEOR

La biopsia hepática por punción constituye un método diagnóstico simple y seguro en el estudio de las enfermedades hepáticas.

Actualmente, disponemos de cuatro métodos para la realización de la biopsia hepática:

Punción biopsia hepática percutánea a ciegas.

Punción biopsia hepática bajo control con ultrasoniografía o tomografía axial computarizada.

Punción biopsia hepática durante laparoscopia o laparotomía.

Biopsia hepática transyugular.

### **BIOPSIA HEPATICA PERCUTANEA A CIEGAS**

Es un método simple, rápido y seguro para la obtención de tejido hepático. Sus complicaciones son poco frecuentes y la mortalidad muy baja. Puede hacerse por vía subcostal cuando existe hepatomegalia, pero lo más aceptable es la vía transtorácica.

### **BIOPSIA HEPATICA PERCUTANEA CONTROLADA POR ECOGRAFIA O TAC**

Es un método seguro, bien tolerado por el paciente y fácil de realizar siendo considerado como el método de elección en el diagnóstico de las lesiones hepáticas de naturaleza sólida, y en especial, de aquellas que no afloran a la superficie hepática, y que por tanto, no pueden ser visualizadas por laparoscopia. La ecografía constituye una técnica útil en el seguimiento de cualquier complicación hemorrágica tras la biopsia hepática.

### **BIOPSIA HEPATICA POR LAPAROSCOPIA O LAPAROTOMIA**

Puede hacerse a través del laparoscopio o efectuarse tras una segunda perforación parietal. Permite elegir el punto deseado y además, aportar el aspecto macroscópico de la superficie hepática.

Sin embargo, la biopsia hepática percutánea esta contraindicada en pacientes afectos de trastornos graves de la coagulación o ascitis importante, en los que el riesgo de hemorragia intraperitoneal es muy elevado.

En estos casos esta indicada la **BIOPSIA HEPATICA TRANSYUGULAR**, que nos permite la obtención de muestras de tejido hepático en pacientes en los que la biopsia por vía subcutánea está contraindicada.

## **BIOPSIA HEPATICA TRANSYUGULAR**

En 1964, Dotter describió un procedimiento experimental en perros para realización de una biopsia hepática transvenosa mediante la cateterización de I venas suprahepáticas tras el abordaje transyugular.

En 1970, Hanafee y Weiner utilizaron por primera vez la biopsia hepática transvenosa en pacientes.

El abordaje transyugular del hígado a través de las venas suprahepáticas, supuso no sólo la realización de la biopsia hepática o la colangiografía, sino que permitió nuevos procedimientos: cateterización de la vena porta con embolización de las varices esofagogástricas y la creación de derivaciones portosistémicas intrahepáticas.

La primera gran serie de biopsia hepática transyugular fue realizada por Rosch, quien describió 44 biopsias.

Estos resultados favorables animaron a sucesivos estudios consigiéndose una elevada eficacia del procedimiento asociada a una baja incidencia de complicaciones y mortalidad.

### **Técnica de la biopsia hepática transyugular.**

Es una técnica rápida y relativamente indolora, por lo que los pacientes pueden estar conscientes y habitualmente no se requiere sedación, ni analgesia. No obstante, en aquellos pacientes que muestran gran ansiedad, se pueden administrar benzodiacepinas endovenosas.

Tampoco se requiere una profilaxis antibiótica, debido a la baja incidencia de complicaciones infecciosas.

La técnica dura entre 30 y 60 minutos. Resulta esencial la monitorización de la presión arterial y una monitorización electrocardiográfica, con objeto de poder detectar posibles arritmias debidas al paso del catéter a través de cavidades cardíacas.

Estando el paciente en ayunas se traslada a una sala de exploración, se administra anestesia local en la piel a nivel de la vena yugular interna derecha con objeto de colocar un introductor de catéteres. Bajo control fluoroscópico se avanza un catéter preformado para la cateterización de la vena suprahepática principal derecha. Este catéter permite medir la presión portal, así como la diferencia entre la presión suprahepática enclavada y libre. Una vez se haya llegado a la vena suprahepática, siempre bajo control radioscópico, se avanza por el catéter la aguja de biopsia transyugular que va conectada a una jeringa de 20 ml, hasta llegar al extremo distal del catéter situado a 3-4 cm en el interior de la vena suprahepática. La aguja se introduce entre 2 y 4 cm en el parénquima hepático mediante un ligero giro anterior de la misma, al tiempo que se ejerce una fuerte succión con la jeringa. Esta maniobra se repite hasta que se obtenga material adecuado.

Siempre se evitará la punción en una zona periférica, debido al riesgo de perforación de la cúpula hepática.

### **Indicaciones de la biopsia hepática transyugular.**

*Principales:*

Coagulopatías congénitas.

Coagulopatías adquiridas:

Actividad Protrombina < 50%

Plaquetas < 50.000

Trombopatías.

Ascitis importante.

Indicación simultánea de estudio hemodinámico y/o angiográfico.

### *Secundarias:*

- Fallo de la biopsia hepática transcutánea
- Obesidad importante.
- Hígado cirrótico.
- Sospecha de tumor vascular o peliosos hepática.

### **Complicaciones de la biopsia hepática transyugular.**

#### *Complicaciones Mayores:*

- Perforación de la cúpula hepática.
- Hemorragia intraperitoneal.
- Colangitis.
- Hematoma mediastínico.
- Neumotorax.
- Fístula arterial portal.

#### *Complicaciones menores:*

- Hematoma cervical.
- Síndrome de Horner.
- Parálisis braquial.
- Disfonia.
- Dolor abdominal.
- Taquicardia paroxística supraventricular (TPS)
- Flutter auricular.

En la Unidad de Hemofilia del Hospital “La Paz” de Madrid, se han practicado en el año 1995, 30 biopsias hepáticas vía transyugular, en otros tantos pacientes afectos de coagulopatia, sin que se hallan evidenciado complicaciones.

Los resultados aportados en las series publicadas hasta la actualidad son variables y en algunos casos contradictorios. Algunos trabajos no proporcionan una definición de lo que consideran una muestra adecuada de tejido hepático, o si éste permitió llegar a un diagnóstico histológico, y sólo en algunos casos se indica la longitud o el tamaño de las muestras obtenidas.

En la mayoría de las series, las causas más frecuentes de fracaso de la obtención de muestras son la imposibilidad para canular la vena yugular interna, y fundamentalmente la existencia de un ángulo excesivamente agudo entre la vena cava inferior y el sistema venoso suprahepático que impide el paso de la aguja al interior del hígado.

Si bien se consigue tejido hepático en un elevado porcentaje de casos, este tanto por ciento disminuye cuando se consideran las muestras que permiten llegar a un diagnóstico histológico.

Así, en algunas series, el tamaño de la muestra fue suficiente para establecer el diagnóstico en sólo un 66% de los pacientes con cirrosis o fibrosis. Ello es debido a que en estas circunstancias, se produce una gran fragmentación de las muestras, lo que dificulta o en ocasiones imposibilita el diagnóstico.

El cilindro obtenido por punción con aguja tipo trocut o las cuñas quirúrgicas, constituye el material de estudio.

Tras su fijación en formol al 10% y procesamiento, se embeberá en parafina. Las técnicas aplicadas rutinariamente son: hematoxilina y eosina, el tricómico de Masson y amilasa PAS. Se recurre a otras tinciones, cuando se consideran necesarias para valorar diversas lesiones o enfermedades específicas.

Además, las técnicas inmunohistoquímicas deben estar disponibles para establecer el diagnóstico de enfermedades virales, metabólicas y neoplásicas.

La sistemática de examen de la biopsia hepática varía según el caso concreto que se analice y el patólogo que lo realice.

Los pasos que suelen seguirse se pueden resumir como sigue:

Se formula un diagnóstico morfológico de acuerdo con los hallazgos observados .

Se considera la etiología o posibles etiologías capaces de inducir dichos cambios.

Se correlacionan los hallazgos con todos los datos clínicoanalíticos disponibles y se establece el diagnóstico final.

Aunque existen algunas discrepancias al respecto, la evaluación inicial de la biopsia hepática debe realizarse probablemente sin ningún tipo de información clínica, en orden a preservar el mayor grado de objetividad posible.

#### **A. Confirmación del diagnóstico.**

El examen de la biopsia hepática es un gran soporte para el diagnóstico diferencial de las enfermedades crónicas del hígado, contribuyendo de manera importante en la diferenciación entre hepatitis crónica y otras enfermedades hepáticas, como la cirrosis biliar permanente, la colangitis esclerosante primaria, hematocromatosis, enfermedad alcohólica, hepatitis aguda, déficit de alfa-1-antitripsina y la enfermedad de Wilson.

#### **B. Determinación de la etiología de la hepatitis crónica.**

El estudio rutinario histopatológico de las biopsias hepáticas puede contribuir a la identificación del agente etiológico de la hepatitis crónica.

La hepatitis crónica por virus B se puede reconocer en muchos casos por la presencia de hepatocitos esmerilados. Son numerosas las publicaciones que detallan las características sugestivas de hepatitis crónicas por virus C, que incluyen agregados linfoides portales, lesión en el ducto biliar, cambios necroinflamatorios intra-acinares con numerosos cuerpos apoptóticos, algo de esteatosis y un leve grado de necrosis piecemal.

En algunos casos se puede sospechar una hepatitis crónica inducida por drogas por la presencia de pequeños granulomas de infiltrado eosinófilo y la existencia de daño en el ducto biliar con afectación de las ramificaciones biliares más pequeñas.

Se admite que la *hepatitis autoinmune* no presenta una histología específica, sin embargo, es bastante sugerente el hallazgo de un cuadro de hepatitis crónica activa severa, incluyendo una extensa necrosis piecemal, necrosis confluyente en puentes, hepatocitos en roseta y abundantes células plasmáticas.

La *inmunohistoquímica* y la *hibridación "in situ"* para la detección de antígenos y de los ácidos nucleicos virales respectivamente, han incrementado de

forma importante el impacto diagnóstico de la biopsia hepática, al permitir confirmar o establecer la etiología viral de la hepatitis crónica.

En las biopsias hepáticas de pacientes con hepatitis crónica B, el estudio inmunohistoquímico del HbsAg y del HbcAg es una ayuda adicional para determinar si el paciente continúa en fase replicativa y por lo tanto es candidato potencial para la terapia con interferón o si por el contrario el paciente ha evolucionado a la fase conocida como fase de integración.

#### ***C. Detección y exclusión de otras lesiones.***

La biopsia hepática es de utilidad para detectar enfermedades hepáticas combinadas, hepatitis crónica por virus B en un paciente con enfermedad hepática por alcohol, hepatitis crónica por virus B en un paciente con colangitis esclerosante primaria, hepatitis crónica por virus B en un paciente con lesión hepática por intoxicación con vitamina A, carcinoma hepatocelular en un paciente con hepatitis crónica por virus B.C, . . .

#### ***D. Evaluación de los efectos de la terapia.***

La biopsia hepática sigue siendo fundamental en la evaluación de los efectos terapeúticos obtenidos con los más novedosos tratamientos en pacientes con hepatitis crónica de origen viral o autoinmune.

La precisión diagnóstica de la histopatología hepática puede estar afectada por ciertos factores, algunos relacionados con la biopsia en sí, y otros con el propio patólogo.

Los factores que favorecen la precisión diagnóstica incluyen en relación con la biopsia, el tamaño de la muestra, la preservación de la calidad de la biopsia durante todo el proceso de preparación, y la buena tinción de las preparaciones.

Como factores negativos se pueden citar: muestras demasiado pequeñas, o muestras mal fijadas y mal teñidas que cuando se suman, impiden el diagnóstico adecuado.

Otros determinantes para la obtención de un diagnóstico preciso son: la experiencia e interés del patólogo y la disponibilidad de la adecuada información clínica.

Resumiendo, para asegurar el mayor grado de precisión en el diagnóstico histológico se requiere: un cilindro de biopsia óptimo, una técnica impecable, un clínico comunicativo y un experto patólogo.

## BIBLIOGRAFIA:

- 1- «Transjugular liver biopsy in BMT». Carreras E; Granea A; Navasa M; Bruguera M; Marco V; Sierra J; Tassies MD. Bone Marrow Transplant.1993. Jan 11 (1) 21-6.
- 2- «Use of the external jugular vein approach for transvenous liver biopsy». Siegel E; Caresio J; Ecckard DA. J. Vas. Interv. Radiol.1992. May 3 (2) 371-4.
- 3- «Transjugular hepatic biopsy. Apropos the first 700 cases and a rewiev of the literature». Bañares R; Clemente G; Santos L; De Diego A; Cebria L; Velo JL; Cos E. Rev. Esp. Enferm. Dig.1992. Mar 81 (3) 185-8.
- 4- «Hepatic puncture biopsy with embolization of the tract». Hamza KR; Mouelhi M; Meknini B; Hamza R. Ann Radiol. Paris. 32 (7-8); 590-2.
- 5- «Transjugular liver biopsy: a rewiev of 461 biopsies». Gramble P; Colapinto RF; Stronell RD; Colman JC; Blendis L. Radiology.1985. Dec 157 (3) 589-93,
- 6- «Transjugular biopsy of the liver»: Colapinto RF. Clin. Gastroenterol. 1985. Apr 14 (2) 451 -67.
- 7- «A comparision of transjugular and plugged-percutaneus liver biopsy in patients with impaired coagulation». Sawyer AM; Mc Gornick PA; Tennyson GS; Chin J; Dick R; Burroughs AK; Mc Intrye. N.J. Hepatol.1993. Jan 17 (1) 81 -5.

- 8- «Transjugular liver biopsy». Mc Afee JH;Keeffe EB; Lee RG; Rosch J. Hepatology.1992. Apr 15 (4) 726-32.
- 9- «Transjugular liver biopsy in children». Furuya KN; Burrows PE; Phillips MJ; Roberts EA. Hepatology.1992. Jun 15 (6) 1036-42.
- 10- «Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis». Knodell R; Kamal RC; Kaplowitz N; Wollman J. Hepatology.1981. Jan 1 (5) 431-35.
- 11- «Pathology of the liver Bianchi L; Gudat F; AcSween RNM; Anthony PP; Schever PJ; Portman B; Burt AD. Edinburgh. Churchill Livingstone. 1994; 349-95.
- 12- "Chronic hepatitis: morphology and nomenclature". Ishak KG. Mod. Pathol.1994 (7) 690-713.
- 13- «Histopathology of hepatitis C virus infection». Goodman ZD; Ishak KG. Semin. Liver Dis.1995 (15) 70-81.
- 14- «The hepatitis associated bile duct lesion». Vyberg M. Liver 1993; 13:289-301.
- 15- «Pathology of hepatitis C virus infection». Dhillon AP; Dusheiko GM. Histopathology 1995. 26:297-309.
- 16- «Inmunopathogy of chronic viral hepatitis». Desmet VJ. Hepatogastroenterology.1991. 38: 14-21.
- 17- «Liver biopsy bailleres». Desmet VJ; Fevery J. Clin. Gastroenterol. 1995.
- 18- «Safety of liver biopsy a transjugular venous approach in hemophiliacs». Gupta R; Druy E; Kessler CM. George Washington University. Washington transfusión.1995. 35:445.

---

**REAL FUNDACION VICTORIA EUGENIA**  
SERVICIO DE PUBLICACIONES - NUMERO 4 - 1997

---