

Las hepatitis víricas. Una lenta carrera hacia su erradicación

**Miquel Bruguera
José M. Bayas**

Servicio
de Hepatología y
Servicio de Medicina
Preventiva
Hospital Clínic
de Barcelona
Universitat
de Barcelona

Las hepatitis víricas continúan siendo un tema de interés para los investigadores, de intensa dedicación para clínicos, epidemiólogos y planificadores sanitarios y de preocupación para los ciudadanos alarmados, ya que de modo reiterado aparecen en los medios de comunicación general artículos que describen los efectos perniciosos de los virus de la hepatitis B y C¹.

El panorama que representan las hepatitis víricas va cambiando de modo acelerado desde hace cerca de 40 años, cuando Blumberg describió el antígeno Australia². Debieron transcurrir algunos años hasta que Dane identificó este antígeno con la envoltura del virus de la hepatitis B (VHB), y 10 años más hasta poder disponer de una vacuna derivada del plasma, eficaz para prevenir la infección por VHB.

El conocimiento del virus de la hepatitis A es de apenas 25 años y se dispone de una vacuna frente a este virus desde hace algo más de 10³.

A finales de la década de los 70, después de la identificación del virus de la hepatitis A (VHA), se constató que una elevada proporción de hepatitis postransfusionales no estaban causadas por el VHA ni por el VHB, lo que permitió acuñar el término hepatitis "no A no B", que ha persistido hasta el descubrimiento del virus de la hepatitis C (VHC) en 1989, hallazgo que permitió reconocer que la mayoría de las hepatitis denominadas como "no A no B" en el pasado eran debidas a este virus⁴.

Se han podido identificar otros virus causantes de hepatitis. El virus de la hepatitis D (delta, VHD) y el virus de la hepatitis E (VHE), pero su importancia clínica y sanitaria es mucho menor que la de los anteriores. El primero es un virus saprofito del VHB, de quien depende para su replicación, y que está en fase de desaparición, ya que la incidencia de la infección por VHD es actualmente muy baja⁵. El VHE es un virus prevalente en otras áreas geográficas, especialmente los países del sureste asiático, por lo

que en nuestro medio se ven casos importados. Sin embargo, podría tener una importancia creciente en los países desarrollados⁶.

En los últimos 10 años se han propuesto algunos virus recientemente identificados, virus G y virus TT, como candidatos a ser los agentes de las hepatitis agudas de causa no aclarada, pero diversos estudios epidemiológicos han establecido de modo categórico su falta de patogenicidad.

Desde que se impuso la vacunación universal frente a la hepatitis B en 1991 en España e Italia, y más tarde en otros países europeos, la incidencia de hepatitis aguda B ha disminuido de un modo espectacular^{7,8}. Persiste un *pool* de pacientes con infección crónica, cuyo pronóstico ha mejorado considerablemente con la aplicación de tratamientos como interferón alfa recombinante y como la lamivudina, que inhiben la replicación viral y por tanto frenan la progresión del daño hepático y eliminan la contagiosidad.

La incidencia de hepatitis A también ha ido disminuyendo de modo continuado en España a lo largo de la última década. En cierta medida la vacunación ha contribuido en esta reducción de la hepatitis A en España, pero probablemente han influido en mayor medida las medidas de salud pública orientadas a interrumpir la cadena de transmisión⁹.

La hepatitis C constituye en el momento presente el mayor motivo de preocupación, a pesar de comprobarse una destacada tendencia a la reducción del número de casos nuevos en relación a la eliminación de la hepatitis postransfusional mediante el cribado de donantes y a la notable disminución de la drogadicción intravenosa¹⁰. Quedan no obstante muchas incógnitas por resolver en el campo de la hepatitis C. Una de ellas es el conocimiento de los mecanismos que intervienen en la transmisión de las hepatitis no transfusionales y no relacionadas con la drogadicción. Estos casos pueden ser debidos a otras for-

Correspondencia:
José María Bayas
Servicio de Medicina
Preventiva. Hospital Clínic
Villarroel 170
08036 Barcelona
E-mail:
bayas@medicina.ub.es

mas de transmisión parenteral, como inyecciones parenterales para administrar medicamentos con material no estéril en los años 60 y 70, que explicaría las hepatitis crónicas C esporádicas de las personas de mayor edad, o infecciones transmitidas en los hospitales a través de material contaminado por una violación inadvertida de las precauciones estándar¹¹. No es probable que las relaciones sexuales o la saliva puedan representar el mecanismo responsable de la transmisión del VHC en la mayoría de los casos que no reconocen un mecanismo parenteral claro, ya que son formas muy ineficientes de transmisión.

La historia natural de la infección por VHC va siendo mejor conocida. La fase aguda pasa con frecuencia desapercibida, ya que posee muy escasa expresividad clínica. Las formas fulminantes son excepcionales, a diferencia de lo que sucede con las demás hepatitis víricas. A pesar de su inicio silente la mayoría de infecciones agudas (50-70%) progresan a la cronicidad, especialmente las que inciden en personas adultas. En los más jóvenes la proporción de curaciones es mayor. En los casos en que la infección persiste, habitualmente se observan signos de daño hepático. Las infecciones persistentes que cursan con transaminasas normales son más benignas y comportan menos riesgo de desarrollar fibrosis, y por tanto de acabar en cirrosis, que las que cursan con transaminasas elevadas, que es lo habitual.

La progresión de la hepatitis crónica es variable y está en relación con el grado de fibrogenesis, que varía de unos sujetos a otros. Desconocemos todavía todos los factores que influyen acelerando la evolución de la enfermedad, aunque algunos sí que son conocidos, como es el consumo de alcohol, la esteatosis o la coinfección por VHB o VIH¹². Un conocimiento más preciso de los factores pronósticos es de gran importancia para aplicar medidas que frenen la progresión (pe. agentes antifibrogénicos) y que permitan su seguimiento (pe. marcadores serológicos de la fibrosis), y de este modo aplicar con mayor eficiencia el tratamiento antiviral.

El VHC es capaz de inducir manifestaciones extra-hepáticas, algunas de las cuales plantean problemas clínicos y terapéuticos. Unos están asociados a la replicación del VHC en células linfoides, y causan síndromes linfoproliferativos y autoinmunes. Otras están asociadas a la producción de crioglobulinas que causan vasculitis o glomerulonefritis membranoproliferativa. Otras manifestaciones cuyo mecanismo causal con el VHC no está bien determinado son liquen plano, síndrome seco y porfiria cutánea tarda.

La ausencia de vacuna frente al VHC obliga a la aplicación cuidadosa de los métodos de prevención

de la difusión de la enfermedad y a reducir el *pool* de pacientes con enfermedad crónica, que son los transmisores potenciales de la infección. Para ello conviene generalizar al máximo el tratamiento de los pacientes con hepatitis C, no sólo en aquellos que ya han sido diagnosticados sino estimulando la búsqueda de nuevos pacientes todavía asintomáticos, en el ámbito de la Atención Primaria, en las revisiones de salud laboral o haciendo *look-back* de los pacientes con historia antigua de transfusión sanguínea.

El tratamiento actual de la hepatitis C con interferón pegilado combinado con ribavirina ofrece una elevada tasa de respuesta, mayor en los pacientes infectados por genotipo 2 y 3 (70%) que en los infectados por genotipo 1 y 4 (50%). El tratamiento tiene algunos efectos adversos, pero normalmente es bien tolerado y pocos son los pacientes que se ven obligados a interrumpirlo o no pueden cumplir con sus tareas laborales o profesionales^{13,14}. Desafortunadamente queda una proporción relativamente elevada de pacientes que no responden al tratamiento actual y deberán esperar a disponer de nuevos agentes que actúen por inhibición de la replicación del VHC de modo similar al de los agentes antiretrovirales. Las actuaciones sobre los mecanismos de transmisión y el mejor conocimiento de los mismos unido a la identificación y tratamiento de los infectados son las únicas alternativas hasta que sea posible disponer de vacunas preventivas eficaces¹⁵.

Bibliografía

1. Geller SA. Hepatitis B and hepatitis C. *Clin Liver Dis*. 2002;6:317-34.
2. Blumberg BS, Alter HJ, Visnich S. A "new" antigen in leukemia sera. *JAMA* 1965;191:541-6.
3. WHO. Public health control of hepatitis A: memorandum from a WHO meeting. *Bull WHO* 1995;73:15-20.
4. Kuo G, Choo QL, Alter HJ *et al*. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 1989;244:362-4.
5. Bean P. Latest discoveries on the infection and coinfection with hepatitis D virus. *Am Clin Lab* 2002; 21:25-7.
6. Clemente-Casares P, Pina S, Buti M, Jordi R, Martín M, Bofill-Mas S, Girones R. Hepatitis E virus epidemiology in industrialized countries. *Emerg Infect Dis* 2003; 9:448-54.
7. Van Damme P, Kane M, Meheus A. Integration of hepatitis B vaccination into national immunisation programmes. Viral Hepatitis Prevention Board. *BMJ*. 1997;314:1033-6.

8. Van Damme P. Hepatitis B: vaccination programmes in European update. *Vaccine*. 2001;Mar 21:19(17-19):2375-9.
9. Bruguera M, Salleras L, Plans P, Vidal J, Navas E, Dominguez *et al*. Cambios en la seroepidemiología de la infección por virus de la hepatitis A en Cataluña en el periodo 1989-96. Implicaciones para nuevas estrategias de vacunación. *Med Clin (Bcn)* 1999;112:406-8
10. Pillonel J, Laperche S, Saura C, Desenclos JC, Couroucé AM. Trends in residual risk of transfusión-transmitted viral infection in France, between 1992 and 2000. *Transfusion* 2000;40:1165-8.
11. Bruguera M, Saiz JC, Franco S, Jiménez-Barcons M, Sánchez-Tapias JM, Fábregas S, *et al*. *J Clin Microbiol* 2002;40:4363-6.
12. Tassapoulus NC, Papatheodoridis G, Katsoulidou A, Delladetsima J, Sypsa V, Toulomi G, *et al*: Factors associated with severity and disease progression in chronic hepatitis C. *Hepatogastroenterology* 1998;45:1678-83.
13. Baker DE. Pegylated interferon plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. *Rev Gastroenterol Disord* 2003;3:93-109.
14. Herrmann E, Lee JH, Marinos G, Modi M, Zeuzem S. Effect of ribavirin on hepatitis C viral kinetics in patients treated with pegylated interferon. *Hepatology*. 2003;37:1351-58.
15. Inchauspe G, Feinstone S. Development of a hepatitis C virus vaccine. *Clin Liver Dis* 200;7:243-59.