

## Hepatitis C aguda

### Acute hepatitis C

JOHN JAIME CARVAJAL, JUAN CARLOS RESTREPO,  
GONZALO CORREA • MEDELLÍN (ANTIOQUIA)

#### Resumen

La hepatitis C aguda es una enfermedad generalmente subclínica, de ahí que no se incluya en el diagnóstico diferencial de los pacientes con un cuadro agudo. Además diagnosticarla presenta dificultades ya que los anticuerpos contra el virus tardan en aparecer, pudiendo ser negativos cuando el paciente manifiesta los síntomas; en este punto la enfermedad podría diagnosticarse con el RNA viral, pero éste no es fácil que sea solicitado inicialmente.

Se presenta un paciente que ingresó por una hepatitis aguda en el que se descartaron causas virales como hepatitis A-B, Ebstein Barr, Citomegalovirus (CMV) hepatitis autoinmune, hepatotoxicidad y enfermedad hipoxicoisquémica, que explicaran la sintomatología y los hallazgos bioquímicos del paciente, en quien se demostró seroconversión contra el virus de la hepatitis C asociado a una carga viral elevada. Todo lo anterior es consistente con un diagnóstico de hepatitis C aguda. Se describe el manejo del paciente y las características de la enfermedad. (*Acta Med Colomb* 2008; 33: 28-32).

**Palabras clave:** hepatitis C aguda, RNA viral, anticuerpos VHC.

#### Abstract

Acute hepatitis C is usually a sub-clinical disease, thus it is not included in the differential diagnosis of patients with acute disease. Making the diagnosis is also difficult because the virus antibodies appear at later stages and many even be negative even if the patient has symptoms; at this point the diagnosis of the disease could be made with the viral RNA, but it is not easy to ask for it initially.

A patient is admitted because of acute hepatitis where viral causes such as hepatitis A-B, Epstein Barr, Cytomegalovirus (CMV), auto-immune hepatitis, hepatotoxicity and hypoxic-ischemic disease, that would explain the symptoms and bio-chemical findings were discarded. The patient's seroconversion against Hepatitis C virus associated to a high viral load was demonstrated. All this is consistent with an acute Hepatitis C diagnosis. Patient's management and disease characteristics are described. (*Acta Med Colomb* 2008; 33: 28-32).

**Key words:** acute hepatitis C, viral RNA, HCV antibody.

Dr. John Jaime Carvajal Gutiérrez: Esp (c) Residente de Medicina Interna Universidad de Antioquia; Dr. Juan Carlos Restrepo Gutiérrez: Esp., MSc., PhD, Especialista en Medicina Interna. Hepatología Clínica y Transplante Hepático. Profesor del Departamento de Medicina Interna, Grupo de Gastrohepatología Universidad de Antioquia, Unidad de Hepatología y Transplante Hepático Hospital Pablo Tobón Uribe; Dr. Gonzalo Correa Arango: Especialista en Medicina Interna. Hepatología Clínica y Transplante Hepático. Profesor del Departamento de Medicina Interna, Grupo de Gastrohepatología Universidad de Antioquia. Unidad de Hepatología y transplante hepático Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín (Antioquia)  
Correspondencia: Juan Carlos Restrepo Gutiérrez Calle 78B N° 69-240, Hospital Pablo Tobón Uribe, Unidad de Hepatología 9° piso, Tel.: 445-94-09, Fax 441-14-40, Medellín (Antioquia)  
e-mail: jcrestrepo@hptu.org.co  
Recibido: 11/VII/07 Aceptado: 10/I/08

#### Presentación del paciente

Paciente de 25 años de edad, natural de San Andrés, residente en Medellín, soltero, sin hijos, estudiante de administración de empresas, quien consulta con cuadro de ocho días de evolución consistente en astenia, adinamia, malestar general, ictericia, acolia y coluria, asociado a dolor en hipocondrio derecho; dos días antes de su ingreso presenta brote macular generalizado y prurito. Al examen físico se encuentra un paciente en buenas condiciones generales, estable hemodinámicamente, consciente, orientado, sin déficit neurológico, llama la atención ictericia generalizada, hepatomegalia levemente dolorosa y brote macular en tronco y extremidades. Manifiesta que sólo ha consumido ibuprofeno en los últimos días luego del comienzo de su enfermedad

Como antecedentes relató: hepatitis A en la infancia, sarampión, asma hasta la adolescencia, varicela en la infancia. Niega el consumo de alucinógenos y ocasionalmente consume alcohol. Su pareja sexual había recibido tratamiento con interferon pegilado más ribavirina por hepatitis C durante 48 semanas, pero no se obtuvo respuesta viral al final del tratamiento.

Antes de su ingreso, en otra institución se le realizaron antígeno de superficie para hepatitis B y anticuerpos para hepatitis C que fueron negativos. Los exámenes de su ingreso y de la evolución se describen en la Tabla 1.

Para el estudio etiológico de su hepatopatía se realizaron: antígeno de superficie de hepatitis B, inmunoglobulina M contra el antígeno central, inmunoglobulina para hepatitis A, inmunoglobulina M de citomegalovirus (CMV), mono-

test para Ebsstein Barr, ensayo inmunoenzimático (ELISA) para VIH, VDRL, anticuerpos antinucleares (ANAS) y anticuerpos antimúsculo liso todos negativos. En nuestra institución los anticuerpos para hepatitis C fueron reportados como positivos, con carga viral para hepatitis C de 700.000 copias y serotipo 1. Los hallazgos ecográficos mostraron hepatomegalia inespecífica sin patología biliar.

El paciente recibió tratamiento sintomático, con mejoría clínica y paraclínica por lo que se dio de alta unos días más tarde, con control por consulta externa. Los síntomas disminuyeron progresivamente en las semanas siguientes hasta desaparecer casi en su totalidad persistiendo sólo fatiga leve. La carga viral a las 12 semanas fue negativa, las aminotransferasas habían disminuido pero persistieron entre tres y cuatro veces por encima del valor normal hasta la semana 13, TP 1.5 veces lo normal y bilirrubinas normales, por lo que no se administró tratamiento antiviral. Finalmente las aminotransferasas se normalizaron en la semana 25 y persistieron normales un año y medio después con carga viral negativa.

### Introducción

El virus de la hepatitis C es un virus ribonucleico (RNA), descubierto en 1989 que ha cobrado gran importancia ya que se calcula que existen alrededor de 170 millones de infectados en el mundo y se ha convertido

en la principal causa de cirrosis y trasplante hepático en los países desarrollados. Hasta ahora su historia natural y porcentaje exacto de complicaciones mayores como son la cirrosis y el hepatocarcinoma son difíciles de determinar, ya que la mayoría de estudios se realizaron en forma retrospectiva y en pacientes que adquirieron la enfermedad por transfusiones (1), situación que ha cambiado gracias a las pruebas de laboratorio que se realizan en los bancos de sangre para prevenir la infección (2). Sin embargo, hoy en día se acepta que 80% de los infectados se cronifican y aproximadamente en un periodo que va entre 20 y 30 años, 20% de los pacientes con infección crónica desarrollarán cirrosis y de éstos 30% presentan falla hepática en la siguiente década, y tienen una incidencia de hepatocarcinoma de 1 a 2% por año.

La forma de adquirir la infección es por contacto con sangre contaminada con el virus, actualmente la infección por transfusiones es baja y emergen otros modos de transmisión como son el uso de drogas intravenosas, los accidentes de trabajo entre los profesionales de la salud, la hemodiálisis, los tatuajes, procedimientos odontológicos y endoscópicos etc; todos relacionados con la exposición parenteral con sangre a través de utensilios que podrían contener partículas virales infecciosas. La controversia está en si existe o no la transmisión sexual, hay grupos que han hecho seguimiento a pacientes infectados, encontrando en sus parejas porcen-

Tabla 1. Evolución de las pruebas de laboratorio en un paciente con diagnóstico de hepatitis aguda con virus C.

Laboratorio	Sem 1	Sem 2	Sem 2	Sem 3	Sem 7	Sem 13	Sem 25	Sem 72
Hb (g/dl)	17.3	17.5	16.3	12.5	15.5	16.4	15	
Leucocitos (x mm <sup>3</sup> )	5.350	8.000	6.100		5.450	6.300	6.800	7.050
Neutrófilos (%)	61	60	52		54			46
Linfocitos (%)	24	21	35		35			38
Plaquetas (x mm <sup>3</sup> )	160.000	210.000	271.000		204.000	224.000	22.700	
TP (seg.)		13				17.3	14	
AST (UI/L)	1648	1703	909	85	44	69	24	14
ALT (UI/L)	2238	2035	1367	354	81	254	20	11
FA (UI/L)			133	110	83	84	75	84
GGT (UI/L)			283	352		64	17	17
BT (mg/dl)	6	18.9	12.2	4.6	1.43	1.04	1.1	0.48
BD (mg/dl)	4.2	14.4	8.4	0.6		0.29		0.05
BUN (mg/dl)			8		16			
Creatinina (mg/dl)			1.2	1.47	1.23			
Sodio (mmol/L)			135		141			
Potasio (mmol/L)			3.6		4.19			
GGT: Gama glutamil transpeptidasa AST: Aspartato aminotransferasa		BT: Bilirrubina total FA: Fosfatasa alcalina		BD: Bilirrubina directa Hb: Hemoglobina		TP: Tiempo de protrombina ALT: Alanino aminotransferasa		BUN: Nitrógeno uréico

tajes de seroconversión de 2% en las parejas de pacientes con infección crónica y hasta de 14% para las compañeras sexuales de pacientes con infección aguda cuando las cargas virales son muy altas (3). De otro lado la transmisión entre homosexuales también parece ser posible especialmente cuando se asocia con lesiones de linfogranuloma venéreo (4). Los detractores de estos trabajos argumentan que la transmisión entre estos pacientes puede darse más bien por compartir utensilios cortopunzantes como cuchillas de afeitarse entre otros. Aunque ya se ha logrado aislar el virus en los fluidos corporales.

Una de las razones para que existan aún vacíos sobre el comportamiento del virus de la hepatitis C es que la mayoría de los pacientes que adquieren la infección cursan asintomáticos o con síntomas muy inespecíficos como fatiga, debilidad y febrículas, que pueden ser confundidas con otras enfermedades virales y al mejorar espontáneamente pasan desapercibidos, permaneciendo sin diagnóstico hasta que debutan muchos años después con cirrosis o hepatocarcinoma. Además, el diagnóstico al inicio de la enfermedad es muy difícil de confirmar ya que los anticuerpos inicialmente pueden ser negativos, pues estos solo empiezan a aparecer a partir de la semana ocho. En los periodos iniciales el RNA viral puede detectarse ya que aparece tan temprano como dos semanas luego de la infección incluso antes de la elevación de las aminotransferasas que ocurre entre la semana seis y la doce. La prueba de oro para el diagnóstico de hepatitis C aguda es la demostración de la seroconversión de un paciente que previamente presentaba unos anticuerpos negativos para el virus de la hepatitis C, asociado a una carga viral positiva y con aminotransferasas elevadas, sin embargo esta situación es excepcional sobre todo en nuestro medio, pues cuando nos enfrentamos a un paciente con una hepatitis aguda rara vez conocemos su estado serológico previo y al encontrar unos anticuerpos positivos asociados a una carga viral elevada y alteración en las aminotransferasas no podemos diferenciar si se trata de una hepatitis C aguda o una reactivación de un paciente con hepatitis C crónica.

### Presentación clínica

Existen varias formas de presentación en los pacientes que adquieren la infección con el virus de la hepatitis C. Como ya se mencionó, la mayoría son asintomáticos o con síntomas inespecíficos como fatiga (60%), dispepsia (38%), dolor abdominal (17%). Sólo 20% desarrollan un cuadro clínico de hepatitis aguda con ictericia, dolor en hipocondrio derecho, mialgias, vómito y fiebre, cuando esto ocurre usualmente se presenta entre las 2 y 12 semanas de la infección, durante este tiempo los niveles de anticuerpos pueden fluctuar (5), algunas series han encontrado que el virus de la hepatitis C puede explicar entre 12 y 16% de las hepatitis agudas en los Estados Unidos.

Las interacciones entre el virus de la hepatitis C y el sistema inmune del hospedero son complejas y de la forma

como estas se desarrollen dependerá el curso clínico que tome la infección en cada paciente. Se han encontrado algunos factores tanto en el virus como en la respuesta inmune que pueden determinar la persistencia o no del virus y así la cronificación de la infección, dentro de estos factores están: el inóculo del virus al momento de la infección, porque algunos estudios sugieren que los pacientes expuestos a cargas virales mayores tienen más propensión a la infección crónica, como ocurre en los que se infectan por transfusiones. Lo anterior se explicaría porque altas tasas de replicación viral podrían sobrepasar la capacidad del sistema inmune para responder adecuadamente. Sin embargo, estos hallazgos son derivados de estudios retrospectivos y no han sido corroborados por otros autores.

El desarrollo de cuasiespecies durante la infección aguda, puede generar el escape de éstas frente a la respuesta inmune, evitando su eliminación, estudios que evaluaron la distancia filogenética; entre estas cuasiespecies encontraron que a mayor número de variantes virales mayor era la progresión a estados crónicos de la enfermedad. El desarrollo de las cuasiespecies también depende de la presión que el sistema inmune genere durante los estadios iniciales de la infección, la respuesta humoral desempeña un papel muy importante en este sentido, pues cuando ésta se desarrolla contra unas pocas variantes virales, se produce un mayor número y complejidad de éstas favoreciendo su persistencia.

La respuesta inmune celular tiene un papel central en el control de la infección y su eventual depuración del organismo, es así como en pacientes que tuvieron infección autolimitada se encontró una respuesta de tipo CD4 más amplia e intensa contra múltiples antígenos virales, que en los pacientes con persistencia de la infección. A su vez en primates se han encontrado resultados similares con la respuesta de tipo CD8.

Algunas variables clínicas también se han relacionado con la probabilidad de eliminación espontánea del virus, siendo la presencia de enfermedad sintomática y acompañada de ictericia la más asociada. Otras variables como el sexo femenino y la edad avanzada no han sido hallazgos tan consistentes en los estudios (6). Sin embargo, ninguno de estos factores nos sirve cuando nos enfrentamos al paciente individual, pues no existe ningún hallazgo clínico o paraclínico que nos permita predecir cuál va a ser el comportamiento de la infección en un determinado individuo. En la Figura 1 se muestra el comportamiento del RNA viral, los anticuerpos y las aminotransferasas en los pacientes con infección autolimitada e infección crónica.

### Tratamiento

Las altas tasas de cronicidad y la severidad de las complicaciones en los pacientes con hepatitis C, además de la respuesta subóptima al tratamiento en las fases tardías (54% a 56%) (7), hacen necesarias estrategias que disminuyan la progresión en los pacientes con infección aguda. En 2002 las

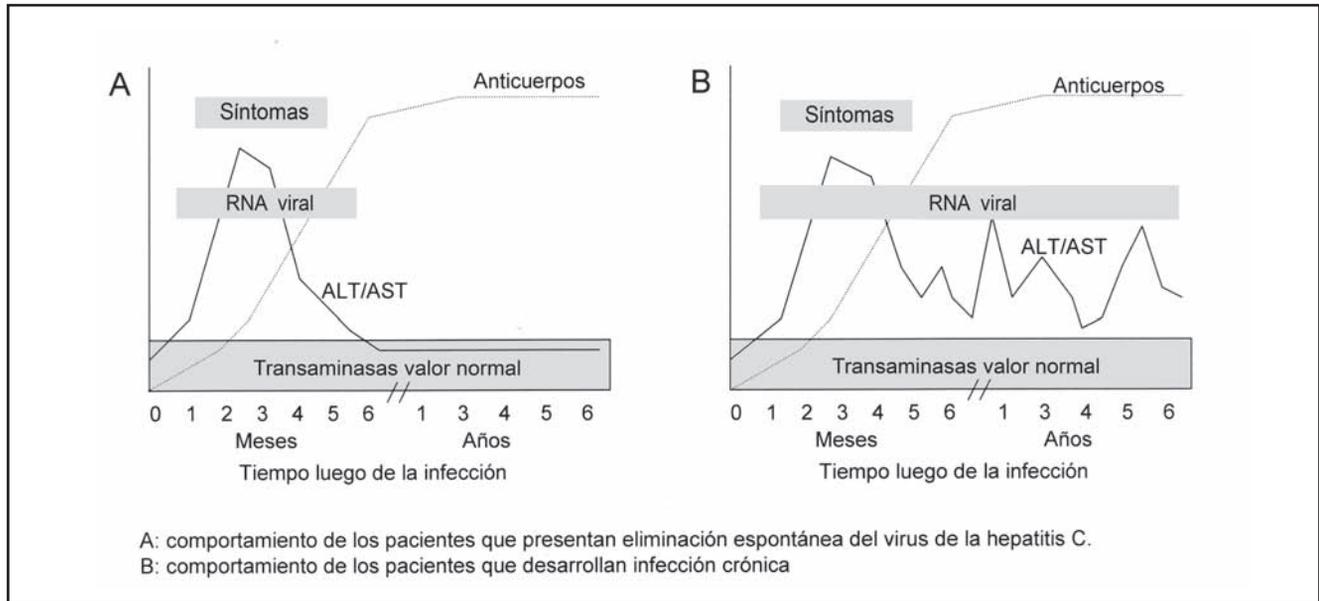


Figura 1. Comportamiento del RNA viral.

guías de manejo para hepatitis C recomendaron tratar con interferón a los pacientes con infección aguda. Sin embargo, no dejaron claridad sobre la dosis, duración y tiempo de inicio más apropiados. Desde entonces varios estudios han sido publicados, tratando de responder estas preguntas, así como si es necesario o no ofrecer tratamiento a todos los pacientes ya que existe la posibilidad de resolución espontánea, evitando dar tratamientos innecesarios.

En el 2001 Jaeckel y colaboradores (8) publicaron un estudio con una respuesta sorprendente de 98% (evaluado como desaparición del RNA viral y aminotransferasas normales seis meses después de terminar el tratamiento), utilizando 5 MU de interferón alfa-2b/día por cuatro semanas seguido por la misma dosis tres veces por semana por 20 semanas. Estos resultados generaron gran entusiasmo; sin embargo, fue un estudio sin grupo control y este tipo de estrategia resulta muy costosa por las dosis utilizadas y probablemente se está exponiendo a algunos de los pacientes a los efectos adversos del interferón sin que lo necesitaran, pues un porcentaje no despreciable podrían haber eliminado el virus sin necesidad de tratamiento, sobre todo porque 68% se presentaron con ictericia, que como se sabe aumenta las posibilidades de resolución espontánea.

Basados en estudios que muestran la cinética del virus en los pacientes que presentan resolución espontánea y sostenida de la enfermedad, se ha demostrado que éstos eliminan el virus rápidamente entre los primeros 45 y 60 días (9). Por lo tanto hoy en día se trata de utilizar una estrategia que permita que el sistema inmune elimine el virus y sólo se les ofrece tratamiento a los pacientes que no puedan hacerlo, obteniendo respuestas muy similares a las que mostró Jaeckel con su estrategia más agresiva. Es así como en Alemania prospectivamente se siguieron

60 pacientes con hepatitis C aguda (85% sintomáticos), de los cuales en 68% el RNA viral llegó a ser negativo sin tratamiento en los primeros tres meses, aunque 24% tuvo recaída posterior, a estos últimos y a los que nunca tuvieron RNA negativo se les dio tratamiento, al final del estudio sumados los pacientes con eliminación espontánea más los que respondieron al tratamiento se obtuvo un tasa de éxito de 91% (6). Otro hallazgo importante de este estudio fue que ninguno de los pacientes asintomáticos tuvo eliminación espontánea del virus. Otros estudios apoyan estos resultados, como lo demuestra un metaanálisis con 12 estudios no controlados y ocho estudios controlados analizados por separado (10); en ambos grupos se evidenció beneficio a favor de los pacientes que recibieron tratamiento con un número necesario para tratar de a dos pacientes para obtener una respuesta virológica sostenida; no hubo efectos adversos mayores relacionados con el tratamiento, incluso en los pacientes que se presentaron con ictericia, el mayor beneficio se obtuvo en los estudios con dosis mayores, aunque los manejos fueron muy heterogéneos como para evidenciar cuál es el régimen ideal que se deba seguir. Además también se encontró que en los estudios en los que se esperó dos meses para iniciar el tratamiento, en los pacientes que no eliminaban el virus espontáneamente, los resultados continuaban siendo igualmente buenos.

Finalmente los estudios con peginterferón (polietilenglicol-interferón), también han mostrado buenos resultados. Un estudio con dosis de 1.5 mcg/kg cada semana por seis meses, en pacientes quienes luego de 12 semanas no depuraban espontáneamente el virus, obtuvieron una respuesta sostenida virológica y bioquímica de 94%. Las ventajas del peginterferón son: la dosis única semanal y menores efectos secundarios comparados con el interferón. Ningún régimen

combinando interferón o peginterferón con ribavirina ha demostrado ser superior a la monoterapia.

### Conclusión

La hepatitis C aguda es una entidad que requiere alta sospecha clínica para poder ser reconocida, siempre debe hacer parte del diagnóstico diferencial en pacientes que se presenten con cuadros inespecíficos o de hepatitis aguda y con factores de riesgo como usuarios de drogas intravenosas, personal de la salud en contacto con sangre o secreciones, pacientes con más de una pareja y personas sometidas a procedimientos de riesgo. Actualmente el manejo más recomendado es con interferón o peginterferón en los pacientes que no eliminan el virus espontáneamente luego de doce semanas, con una duración del tratamiento entre tres y seis meses, teniendo en cuenta que tienen menor tasa de recaída los pacientes que reciben seis meses. Tanto los pacientes que depuran el virus espontáneamente como los que responden al tratamiento deben tener un seguimiento con aminotransferasas y RNA viral para diagnosticar tempranamente recaídas, disminuyendo así las serias complicaciones que presentan los pacientes que progresan a hepatitis C crónica.

### Referencias

1. Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R, Gruener NH, Jung MC, Ulsenheimer A, et al. Acute hepatitis C: High rate of spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterology* 2003; **125**: 80-8.
2. Donahue JG, Muñoz A, Ness PM, Brown DE Jr, Yawn DH, McAllister HA Jr, et al. The declining risk of post-transfusion hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1992; **327**: 369-73.
3. Kamal S, Tatsanouri N, Rasenack J. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus in patients with acute hepatitis C: correlation with virological and immunological parameters. *Hepatology* 2003;**38** (4) supl 1 :183A.
4. Gozt H, Van Doornum G, Niesters H. A Cluster of acute hepatitis C virus infection among men who have sex with men- results from contact tracing and public health implications. *AIDS* 2005; **19**: 969-74.
5. Orland J, Wright T, Cooper S. Acute hepatitis C. *Hepatology* 2001; **33**: 321-7.
6. Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R, Gruener NH, Jung MC, Ulsenheimer A, et al. Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterology* 2003; **125**: 80-8.
7. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R,, et al. Peginterferon alfa-2b in combination with ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: results of a randomized trial. *Lancet* 2001; **358**: 958-65.
8. Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, Santantonio T, Mayer J, Zankel M, et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med* 2001; **345**: 1452-7.
9. Hofer H, Watkins-Riedel T, Janata O, Penner E, Holzmann H, Steindl-Munda P, et al. Spontaneous viral clearance in patients with acute hepatitis C can be predicted by repeated measurements of serum viral load. *Hepatology* 2003; **37**: 60-4.
10. Licata A, Di Bona D, Schepis F, Shahied L, Craxí A, Cammà C. When and how to treat acute hepatitis C?. *J hepatol* 2003; **39**: 1056-62.