

Infecciones asociadas a los virus de hepatitis B y C

Epidemiología, consecuencias, tratamiento

Infections associated to hepatitis virus B and C

Epidemiology, consequences, treatment

PROFESOR DANIEL DHUMEAUX • CRÉTEIL (FRANCIA)

Infección asociada al virus de la hepatitis B

La infección asociada al virus de la hepatitis B es una de las infecciones más frecuentes y más severas a nivel mundial. Hay en el mundo 350 millones de sujetos con infección crónica por ese virus y, anualmente, 300.000 personas mueren de cáncer de hígado asociado a esta infección.

Entre los sujetos infectados, el virus se encuentra fuertemente concentrado en la sangre y en casi todas las secreciones, lo que explica una tasa elevada de infección, 10 veces superior a la del virus de hepatitis C (VHC) y 100 veces superior a la del virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Mientras que la transmisión por transfusiones ha podido eliminarse investigando los marcadores del virus entre los donantes de sangre, el riesgo de contaminación a partir de los materiales contaminados con ésta sigue siendo frecuente, especialmente debido al uso de drogas intravenosas, modificaciones del cuerpo, tales como tatuajes, piercings o escarificaciones, o cuidados médicos realizados sin la debida higiene. La presencia del virus en las secreciones da cuenta de la transmisión sexual (la mayor causa de contaminación, junto con la drogadicción, entre los adolescentes) y de la transmisión de la madre al bebé.

Desde que la persona entra en contacto con VHB ya tiene un doble riesgo: a) que aparezca una hepatitis fulminante, observada en 0.1% a 1% de los casos y el riesgo es aún mayor si hay una infección asociada al virus de la hepatitis D y posiblemente el VHC; b) que evolucione hacia la cronicidad, en la que el riesgo es muy diferente, según la edad de la persona en el momento de la contaminación: 90% en el período neonatal, 30% entre 1 y 5 años, 2% más adelante. La evolución hasta la cronicidad está marcada por la persistencia del antígeno HBs sérico y la gravedad depende del grado de replicación viral asociada. En caso de ausencia o debilidad de la replicación viral (ADN viral <2.000 UI/ml en el suero), que el antígeno HBe sérico esté ausente, que las transaminasas no estén aumentadas y si se hace una biopsia hepática (que generalmente es inútil), ésta sería normal y sólo mostraría lesiones mínimas. En caso de

replicación viral significativa (ADN viral >2.000 UI/ml en el suero), que el antígeno HBe sérico esté presente o ausente (prueba de una mutación adquirida en la región pre-C del genoma), los sujetos enfrentan el riesgo de hepatitis crónica marcada por una elevación de las transaminasas y la presencia de lesiones histológicas del hígado. Esta hepatitis crónica se puede observar después de una hepatitis aguda, si ocurre en adolescentes o adultos (cosa que es habitual en las zonas endémicas débiles) o después de un periodo largo de inmunotolerancia, marcada por transaminasas normales y ausencia de lesiones hepáticas o si la contaminación tuvo lugar en el momento del parto o en la primera infancia (lo que es normal en las zonas fuertemente endémicas).

El riesgo de la hepatitis crónica es el de desarrollar una cirrosis, cuya tasa de incidencia anual es de 1 a 2%. El riesgo aumenta con la edad, el sexo masculino, el consumo excesivo de alcohol, una infección asociada al VHC o VIH, y sin duda, el exceso de peso. En el caso de la cirrosis, la tasa de ocurrencia de una descompensación es del orden de 3.5% anual y la de carcinoma hepatocelular es del orden de 2% anual (más alta en hombres que en mujeres).

La evolución de la infección crónica con el tiempo puede estar marcada por una desaparición progresiva de los marcadores séricos de replicación viral (antígeno HBe, ADN viral), asociada a una disminución de la actividad de la enfermedad hepática. La desaparición del antígeno HBs, reemplazado por anticuerpos anti-HBs, es mucho más rara; su incidencia anual es de alrededor 1%. En ese estado, el ADN, ausente en el suero, aún se puede detectar en el hígado.

Para tratar la hepatitis B crónica, actualmente tenemos a nuestra disposición 5 moléculas, el interferón (estándar o mejor pegilado), la lamivudina, el adefovir dipivoxil y el entecavir, todos susceptibles por un efecto sobre la replicación viral de reducir las lesiones histológicas del hígado. El interferón se administra por vía subcutánea y

Profesor Daniel Dhumeaux: Hospital Henri Mondor, Créteil (Francia).

tiene la ventaja de que tiene una duración definida de tratamiento (generalmente un año) y de que la eficacia se mantiene aún después de interrumpir el tratamiento. Los inconvenientes que tiene son la baja tasa de respuesta (alrededor de 30%) y los efectos indeseables. Los análogos nucleotídicos (lamivudina, entecavir) o nucleotídicos (adefovir dipivoxil) tienen las ventajas de que se pueden administrar por vía oral, una mayor eficacia sobre el ADN viral y no producen efectos indeseables. Tienen el doble inconveniente de que el efecto es únicamente giostático (si se interrumpen generalmente ocurre una recaída) y que adquieren resistencia (lo que en el futuro podría limitar la combinación de esas moléculas entre sí o con el interferón). La respuesta al interferón se ve favorecida por la presencia de transaminasas aumentadas (por ejemplo superiores a 3 N), de una replicación viral moderada (por ejemplo inferior a 2 millones UI/ml) y de una infección asociada al genotipo A. En esas condiciones, se puede utilizar el interferón pegilado en primera intención, especialmente entre las personas jóvenes. Los análogos nucleotídicos se justifican en los otros casos. La personas en quienes está indicado el tratamiento son aquellas que tienen las transaminasas aumentadas y lesiones de actividad significativa y que muestran fibrosis en la biopsia hepática ($> A2$ y/o $>F2$ según el sistema METAVIR). En el caso de infección inactiva, aún en presencia de una fuerte replicación viral, el tratamiento, salvo algunas excepciones, no está indicado.

En caso de lesiones hepáticas severas (cirrosis descompensada, carcinoma hepatocelular) se podría proponer un trasplante de hígado. El riesgo de recidiva de la infección viral B se puede prevenir con la vacuna. Más de 90 países en el mundo ya tienen un programa universal de vacunación para los recién nacidos. En Taiwan ya se pudo demostrar una reducción en la incidencia de carcinoma hepatocelular entre los niños vacunados.

Infección por el virus de hepatitis C

La infección crónica por el VIC afecta a 170 millones de individuos en nuestro planeta y, anualmente, 100.000 personas mueren de cáncer de hígado causado por el VHC. El virus de hepatitis C está caracterizado por una fuerte tasa de replicación viral (hasta 1.000 millones de partículas virales se pueden producir diariamente) y por la extrema variabilidad genética (6 genotipos principales, más de 100 subtipos, millones de cuasi-especies). En el sujeto infectado, el virus está presente en la sangre, pero a diferencia del VHB, está poco presente o ausente en las secreciones. Después de la exclusión de los donantes con marcadores del VHC, el riesgo de contaminación por transfusión se elimina y el modo de transmisión más común es el uso de drogas por vía intravenosa o nasal (intercambio de agujas). Los tatuajes o piercings y cuidados médicos hechos sin buenas condiciones de higiene, también pueden ser una causa. La ausencia o rareza del virus en las secreciones hacen que la transmisión sexual y la de la madre al bebé sean raras.

En el sujeto infectado es mayor riesgo es que la enfermedad evolucione hacia la cronicidad. Después de una hepatitis aguda, el riesgo de que ésta se convierta en crónica es de 50 a 80%. Esa alta tasa está asociada con la variabilidad del virus y la capacidad que tienen ciertas proteínas de inhibir la respuesta inmunológica humoral y celular. En el caso de la hepatitis crónica, el riesgo consiste en desarrollar una cirrosis, cuya incidencia anual es del 1%. Como en la hepatitis crónica B, el desarrollo de la cirrosis se aumenta con la edad, el sexo masculino, el abuso de consumo de bebidas alcohólicas, la co-infección por otros virus (VIH o VHB) y la presencia de un síndrome metabólico. En el caso de la cirrosis, el riesgo anual de descompensación es de 3 a 5% y el de carcinoma hepatocelular es de 2 a 4%.

Las manifestaciones extra-hepáticas causadas por el VHC son más frecuentes que las producidas por el virus de hepatitis B. En parte están asociadas con el tropismo linfocitario del virus, susceptible de inducir una crioglobulinemia, origina en una minoría de pacientes, manifestaciones clínicas que pueden tocar el riñón, los nervios, la piel y las articulaciones.

El tratamiento de la hepatitis C tiene como objeto limitar todas sus complicaciones y se puede administrar, independientemente del estado de la enfermedad. Si la hepatitis está en estadio agudo, el objetivo es evitar que se vuelva crónica. El tratamiento consiste en la utilización del interferón pegilado, administrado de 3 a 6 meses. La tasa de respuesta virológica prolongada (hoy en día sinónimo de curación) es de 60 a 90%. Para ofrecerle al paciente la posibilidad de curación espontánea, el tratamiento, generalmente, no se propone si el ARN viral aún está presente tres meses después de haber comenzado la hepatitis. El tratamiento adyuvante con ribavirina al interferón no es necesario y se puede reservar para el caso de que falle la monoterapia.

En el caso de la hepatitis crónica, el tratamiento consiste en la administración del interferón pegilado asociado a la ribavirina. Con ese tratamiento, la tasa de respuesta virológica prolongada (de curación) es de más de 50%. La respuesta es aún mayor entre los enfermos infectados por un genotipo 2 o 3 (respectivamente 85 y 75%), para una duración del tratamiento de 6 meses, que entre los enfermos infectados por un genotipo 1 o 4 (45 y 55% respectivamente), para una duración del tratamiento de 12 meses. Con base en el examen de la respuesta virológica precoz (después de 4 semanas de tratamiento), se están realizando trabajos para evaluar los efectos de una reducción en el tiempo del tratamiento entre los enfermos con una buena respuesta inicial, o por el contrario, prolongar el tratamiento en caso de mala respuesta, dejando así la duración del tratamiento "a la carte".

Los excelentes resultados obtenidos entre los enfermos infectados por un genotipo 2 o 3 muestran que con ellos vale la pena hacer un tratamiento prolongado, sin recurrir a

la biopsia hepática. Por el contrario, los resultados menos favorables observados en el caso del genotipo 1 o 4 implican reservar el tratamiento para los pacientes con actividad o fibrosis significativas, según la biopsia hepática o la utilización de marcadores no invasivos de evaluación de la fibrosis (pruebas serológicas, elastometría), cuyo desempeño hoy en día está correctamente validado en la hepatitis C.

Entre los enfermos con cirrosis, la eficacia del tratamiento es un poco inferior a aquella observada entre los no cirróticos; sin embargo, también es satisfactoria y la tasa de respuesta virológica prolongada es del orden de 30 a 40%. Entre los cirróticos con una respuesta virológica prolongada se ha observado una importante disminución de la incidencia de complicaciones de la cirrosis y, especialmente, del carcinoma hepatocelular, después de exámenes histológicos repetidos; sin embargo, también se confirman casos de regresión de la cirrosis.

En caso de cirrosis severa o complicada de carcinoma hepatocelular, un trasplante podría considerarse. La mayor preocupación es el riesgo, casi constante, de reapari-

ción de la infección viral sobre el injerto. En esos enfermos se propone el uso de interferón pegilado con rivarbarina, con una respuesta viral prolongada de 30 al 40%.

Estos progresos terapéuticos no deberían enmascarar el hecho de que, aún hoy en día, en casi la mitad de los pacientes, no se puede lograr la erradicación del virus. Se están realizando investigaciones de manera muy activa para introducir inhibidores específicos de replicación viral (antiproteasas y antipolimerasas) que aparentemente son muy eficientes; sin embargo, con el riesgo previsible de adquirir resistencia. Actualmente se está evaluando la posibilidad de limitar este riesgo con la asociación de esos agentes al interferón y eventualmente con rivarbarina.

Aún no existe una vacuna contra la hepatitis C. Las primeras vacunas probadas, con base en la envoltura viral, aún no han dado resultados promisorios en chimpancés, en los que se puede prevenir la infección induciendo una potente inmunidad celular generada con proteínas no estructurales incluidas en la vacuna. Deberían iniciarse inmediatamente estudios con seres humanos.
