



Hepatitis C

Clínica y tratamiento

El término hepatitis se utiliza, en general, para definir un cuadro clínico muy conocido. No obstante, hay que tener en cuenta que los agentes causantes pueden ser muy diversos, por lo que conocerlos y saber la fase de evolución de la enfermedad será muy importante para la eficacia del tratamiento. En el presente trabajo se abordan las características de las hepatitis virales y la clínica, los marcadores serológicos y el tratamiento de la hepatitis C crónica.

En líneas generales, podemos agrupar la hepatitis según la naturaleza de los agentes que la causan. En la tabla 1 se muestra esta clasificación, y se citan, en algunos casos, ejemplos concretos de los microorganismos que puedan inducir hepatitis. Sin embargo, nosotros nos referiremos a las hepatitis producidas por virus.

En los años sesenta del pasado siglo XX, se tenía constancia de la existencia de dos tipos de hepatitis virales: la «hepatitis infecciosa», de corto período de incubación y propagación a través de la vía digestiva, y la denominada «hepatitis sérica o de la jeringuilla», de largo período de incubación y transmisión parenteral. Estas hepatitis, que actualmente se denominan A y B, respectivamente, las producen los virus del mismo nombre. Además de estos, otros virus tienen al hígado

JOSÉ ANTONIO LOZANO MÉRIDA

FARMACÉUTICO COMUNITARIO. MÁSTER EN INFORMACIÓN Y CONSEJO SANITARIO EN LA OFICINA DE FARMACIA.



como órgano diana: virus C, D o delta, E y G. Asimismo, determinados agentes virales pueden dar lugar a manifestaciones hepáticas, aunque el cuadro clínico habitual derive de la afectación de otros órganos y sistemas.

En la tabla 2 se exponen las 6 hepatitis virales más estudiadas y conocidas actualmente. Se trata de un cuadro comparativo de sus características más relevantes, que pone de manifiesto sus diferencias.

Gracias a la biología molecular, se conoce la estructura de estos virus. Mediante técnicas de clonación se ha podido secuenciar y determinar su material genómico. El de la mayoría es de tipo ARN, excepto el virus de la hepatitis B (VHB) y la hepatitis delta (que es un virus con ARN defectivo, que necesita el de VHB para replicarse).

Con el término viremia se indica el período de tiempo durante el que el virus se mantiene activo dentro del organismo. También se le conoce como carga viral.

En el caso del virus de la hepatitis A (VHA) y del virus de la hepatitis E (VHE), la viremia es transitoria, desde unos pocos días a 2-4 semanas. En el resto de hepatitis, la viremia es prolongada, y puede ser de unas pocas semanas a muchos años. Esto último es frecuente en la hepatitis C y en la hepatitis B crónica.

Si tenemos en cuenta que no hay una sola vía de transmisión exclusiva para cada tipo de hepatitis viral, podemos decir que la vía entérica es la principal fuente de contagio en el VHA y en el VHE, ya que el virus se encuentra en las heces de los individuos afectados al final del período de incubación e inicio de los síntomas.

Tabla 1. Clasificación de las hepatitis según el agente causante

Infecciosas	Virales	VHA, VHB, VHC, VHE, VHG, CMV, EBV y herpes simple
	Bacterianas	Brucela, Leptospira, Rickettsia y Salmonella
	Parasitarias	Amebas, equinococos, toxoplasma y Plasmodium
Tóxicas	• Alcohólicas • Medicamentosas	
Autoinmunitarias	?	Se pueden diagnosticar por la presencia de anticuerpos SMA, AMA, LKM, etc.
Metabólicas		Enfermedad de Wilson
Obstructivas		Cálculos, tumores, quistes, etc.

La vía parenteral es la principal fuente de contagio en el resto de hepatitis, a través de agujas hipodérmicas e instrumental quirúrgico, y las transfusiones sanguíneas y los preparados de hemoderivados también han sido factores de riesgo importantes. Esto se debe a que los portadores, algunas veces donantes, tienen un valor de anticuerpos no detectables por las técnicas habituales.

En cuanto a la evolución de las hepatitis, en líneas muy generales, podemos destacar que:

- La hepatitis que causa el VHA sigue un curso muy favorable. La recuperación completa suele llegar a las 4 semanas. Nunca cronifica y, por tanto, no hay riesgo de evolución a carcinoma.
- La hepatitis que causa el VHB, en la mayoría de los casos (90%), es de evolución favorable, con una seroconversión de entre 4 y 6 semanas. Sin embargo, puede cronificar en un 5-10% de los casos y, de éstos, una proporción del 2-3% puede evolucionar a carcinoma.

Tabla 2. Características más relevantes de las hepatitis virales

TIPOS DE HEPATITIS VIRUS	HEPATITIS A VHA	HEPATITIS B VHB	HEPATITIS C VHC	HEPATITIS D VHD	HEPATITIS E VHE	HEPATITIS G VHG
Virus tipo	ARN	ADN	ARN	ARN defectivo	ARN	ARN
Viremia	Transitoria	Prolongada	Prolongada	Prolongada	Transitoria	Prolongada (?)
Vías de transmisión	Entérica	Parenteral	Parenteral	Parenteral	Entérica	Parenteral
Cronifica	-	5-10%	+	+(sobreinfección)	-	+
Riesgo de evolución a carcinoma	-	2-3%	+	+(cirrosis)	-	(3% fulminantes) ?
Marcadores serológicos	+	+	+	+	+	+
Aminotransferasas/transaminasas	+++/-	+	Fluctuantes	+	+	+/-
Vacunación	+	+	-	-	-	-
Inmunidad permanente	+	+	-	+	+?	+?

+: presencia o alteración.
-: sin presencia o sin alteración.
?: sin evidencias globales.

Hepatitis C

El VHB es un virus ARN del género *Flavivirus*. Tiene una región estructural estable y una región hipervariable formada por las proteínas de cubierta. Puede variar entre diferentes enfermos, incluso en el mismo enfermo en distintos momentos de su evolución. La enfermedad se transmite por vía parenteral y más excepcionalmente por vía sexual y vertical. La infección aguda es asintomática en el 90% de los casos. El 50-80% de las infecciones evolucionan a la cronicidad. Hay dos perfiles de infección crónica: el portador del VHC (transaminasas normales y viremias persistentes o intermitentes) y el enfermo de hepatitis crónica (transaminasas elevadas y viremias intermitentes). El curso de la enfermedad está muy relacionado con el estado inmunológico del paciente, la asociación con otros virus (VHB o VHI) y con el consumo de alcohol. El diagnóstico de la hepatitis C se realiza con técnicas ELISA de presencia de anticuerpos séricos frente a proteínas del core y de regiones no estructurales del virus y otras técnicas más específicas, como el test de inmunoblot (RIBA) o la determinación de VHC-ARN por reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

En los países occidentales las tasas de infección de la población oscilan entre el 1,5 y el 5%, y en España es del 2%. Actualmente, se considera que el VHC es la causa del 25% de las hepatitis agudas, del 75% de las hepatitis crónicas, de más del 50% de las cirrosis hepáticas y de más del 65% de los carcinomas hepáticos en los países desarrollados.

Clínica

- *Hepatitis C aguda*. Tiene un período de incubación de una 6-12 semanas, y en el 95% de los casos es asintomática, con mínimo riesgo de fallo hepático. En los portadores sanos se detecta ARN viral, pero con transaminasas normales. La sintomatología que puede observarse es la típica de una hepatitis aguda, con o sin ictericia, y un aumento de transaminasas menor que en la hepatitis A o B a las 8 semanas de

evolución. La enfermedad aguda puede curarse totalmente, y el ARN viral desaparece en unos 4 meses. Para determinar que la infección se ha resuelto, algunos autores defienden el valor de anticuerpos contra la envoltura viral. Aunque el 80% de estos pacientes se convertirán en portadores asintomáticos, sólo algunos presentan función hepática alterada, y sólo se detectarán por biopsia que demuestre alteración histológica.

- *Hepatitis C crónica*. Aproximadamente se cronifica en un 70% de los pacientes, la mayoría sin antecedentes de hepatitis clínica aparente y con transaminasas variables, que pueden normalizarse durante algunos períodos de tiempo. En principio, los valores de transaminasas no parecen ser útiles para indicar la actividad del virus, ya que un pequeño porcentaje de pacientes son portadores sanos, con ARN viral positivo, pero sin transaminasas elevadas. Normalmente, no evoluciona a cirrosis, aunque en estos casos puede desarrollarse, además, un hepatocarcinoma, debido más a la propia cirrosis que a la oncogenicidad del virus.

Marcadores serológicos

El VHC se diagnostica, fundamentalmente, con los anticuerpos antiVHC y las secuencias del ARN, que codifican las síntesis de proteínas estructurales del core y de la envuelta y de otras proteínas no estructurales. La determinación se realiza por ELISA.

Los antiVHC se detectan a las 6 semanas de la infección aguda, y si es subclínica la seroconversión es menos frecuente y a títulos más bajos. No se ha asociado ningún patrón específico con la infección aguda, tratamiento, pronóstico, etc., por lo que la presencia de anticuerpos sólo indica infección, ya sea actual o no. Estos anticuerpos deberían negativizarse tras 1-4 años después de la convalecencia y, si persisten, indicarían cronicación.

- La hepatitis que causa el virus de la hepatitis C (VHC) cronifica en el 90% de los casos, con una probabilidad de evolución a cirrosis y carcinoma bastante elevada.
- La hepatitis que causa el virus de la hepatitis D (VHD) cronifica especialmente en el caso de una

sobreinfección, y evoluciona en algunos casos a cirrosis.

- La hepatitis que causa el VHE tiene, en principio, una evolución muy favorable, aunque se han detectado algunos casos de hepatitis fulminantes contraídas por embarazadas en el tercer trimestre del embarazo. No cronifica.

En el laboratorio pueden determinarse anticuerpos específicos IgM e IgG, mediante una combinación de los antígenos recombinantes C, NS3 y NS4. Sin embargo, hay una serie de limitaciones:

- Seroconversión tardía de la infección aguda (más de 6-8 semanas).
- Infección por VHC en individuos seronegativos.
- Resultados dudosos por falta de especificidad.
- Ausencia de ensayos que determinen antígenos del VHC y multiplicación viral.

Puede haber falsos positivos en población normal, como donantes de sangre, o en hipergammaglobulinemia u origen tropical.

Posteriormente se han desarrollado métodos que emplean, además, polipéptidos estructurales, con los que se ha demostrado la presencia de antígenos específicos del VHC en semen, y métodos que incluyen un antígeno de la región NS5. De cualquier modo, es difícil distinguir pacientes con hepatitis crónica de portadores sanos. Los bajos valores de anticuerpos circulantes dificultan la cuantificación de IgM, pero su determinación puede ser una herramienta de gran valor.

La determinación de la IgM anticore es muy útil como marcador, aparece un pico tras el comienzo de la enfermedad (4 semanas) y puede durar hasta 18 semanas. Se detecta coincidente o previo a la IgG anticore. Se cree que si los IgM persisten es porque se cronifica el enfermo, por lo que podría servir de diagnóstico precoz de cronificación y, por tanto, el paciente sería subsidiario de tratamiento.

Así, parece ser que la IgM anticore puede ser marcador de la infección crónica activa, pues se detecta en pacientes con hepatitis C crónica, sobre todo en los que presentan exacerbaciones agudas con aumento de transaminasas, y puede persistir hasta 2 años. Además, disminuye o incluso desaparece con el tratamiento con interferón (IFN), siempre y cuando el paciente responda bien, y se ha relacionado con la presencia de ARN viral en suero.

Tratamiento de la hepatitis C crónica

La hepatitis C crónica evoluciona, hasta en un 30%, a cirrosis, en un plazo de 10-30 años, aunque en ocasiones sólo en 5-10 años. Un 15% desarrolla un hepatocarcinoma, más a consecuencia de la cirrosis que del VHC, ya que éste no es oncogénico, y sólo un 2% remite de forma espontánea. Todo eso hace pensar en la necesidad de un tratamiento eficaz que frene la evolución de la enfermedad.

Son susceptibles de tratamiento con IFN los pacientes con transaminasas elevadas y hepatitis crónica con actividad histológicamente demostrada. La pauta a seguir sería de 3 millones de unidades 3 veces por semana, durante 6 meses. Los valores de ARN en suero descienden paulatinamente, pero la respuesta debe esperarse a largo plazo (3-6 años); los valores de transaminasas y el péptido de procolágeno III también disminuyen hasta normalizarse, y la mejoría histológica suele acompañar en los pacientes respondedores. Sin embargo, las recidivas (50% de los casos) pueden aparecer a pesar del aclaramiento del ARN viral.

Hay otras pautas terapéuticas, con dosis más altas de IFN, pero no eliminan la posibilidad de recaídas y los efectos secundarios son más importantes. Así, aunque se han hecho tentativas de prolongar el tratamiento un año, no se recomienda su continuación si después de 3 meses las transaminasas no se normalizan, tanto por el elevado coste como por la aparición de efectos indeseables.

La cirrosis instaurada es un factor predictivo negativo en la eficacia del tratamiento, de igual forma que la edad, los altos valores de ARN viral y, posiblemente, el genotipo viral.

Otros tratamientos que se han estudiado son los inmunomoduladores y los antivirales, como la ribavirina. Se utilizan en los pacientes que no responden al IFN, en situaciones de autoinmunidad subyacente y en cirrosis con leucopenia.

Por último, el futuro del tratamiento de la hepatitis C podría ser la terapia génica, si se emplean fragmentos del virus que puedan inhibir que mute y se multiplique. ■

- La hepatitis que causa el virus de la hepatitis G (VHG) todavía no se conoce bien por parte de los investigadores. En principio, el VHG no produce graves secuelas, pero los distintos investigadores no tienen aún claro su papel en las hepatitis fulminantes. ■

Bibliografía general

- Anónimo. Las hepatitis víricas (I). Cuaderno 12: Inmunología/Serología. General Lab. 1997.
- Anónimo. Las hepatitis víricas (II). Cuaderno 13: Inmunología/Serología. General Lab. 1997.
- Bayas JM, Vilella A. Hepatitis víricas. Aten Primaria. 2002;30(8):514-20.
- Fernández Puntero B, Benedí González J. Las hepatitis virales (IV). Sintomatología y marcadores serológicos. Tratamientos y vacunas. Acofar. 1998;369:44-7.