

27 | Virus de las hepatitis

N. Cordeiro, R. Taroco, H. Chiapparelli

Introducción

La hepatitis viral es una enfermedad infecciosa del hígado causada por distintos virus y caracterizada por necrosis hepatocelular e inflamación. El cuadro clínico y las lesiones histológicas producidas por los distintos agentes virales son prácticamente idénticos, pero existen diferencias en el mecanismo de transmisión, el período de incubación y la evolución y, sobre todo, en los marcadores serológicos que permiten reconocer el agente responsable.

Se definen como hepatotropos primarios aquellos virus que tienen un tropismo especial por los hepatocitos y por lo tanto, los infectan en forma preferencial lo cual no quiere decir que no infecten otros tipos celulares; y se definen como hepatotropos secundarios aquellos virus que infectan primariamente a otros tipos celulares pero que pueden, en el contexto de una infección generalizada infectar los hepatocitos.

Tradicionalmente la hepatitis viral se dividió en dos tipos: la hepatitis A o "infecciosa" causada por el virus de la hepatitis A y la hepatitis sérica causada por el virus de la hepatitis B. En el transcurso de estos últimos 30 años se han identificado nuevos virus causantes de hepatitis en forma primaria: el virus de la hepatitis delta (VHD), el virus de la hepatitis C responsable de la hepatitis no A no B clásica transmitida por vía parenteral (VHC), hepatitis no A no B epidémica que se transmite por vía entérica denominado virus de la hepatitis E (VHE).

Investigaciones recientes destinadas a la identificación de nuevos virus causales de hepatitis condujeron al descubrimiento de otros candidatos potenciales, el virus de la hepatitis F el cual hasta el momento no ha sido comprobado como tal; el virus C de la hepatitis GB (HGBV C) y el virus de la hepatitis G, ambos terminaron siendo el mismo agente con algunas pequeñas diferencias genómicas que se detallan más adelante.

Se conocen muchos virus (hepatotropos secundarios) capaces de infectar el hígado e inducir un síndrome similar a la hepatitis, pero ello ocurre en el contexto de una patología mas generalizada. Como por ejemplo virus de Epstein-Barr, CMV, Herpes simple. Algunos agentes infecciosos no virales también pueden causar inflamación hepática infecciones bacterianas como la neumonía neumocócica y la infección por *Leptospiras* también.

Manifestaciones clínicas y de laboratorio

Sin ser el objetivo de este capítulo entrar en profundidad en lo que tiene que ver con las

manifestaciones clínicas de las hepatitis (a las cuales haremos referencia cuando se cite cada tipo viral) existen algunos conceptos que queremos remarcar.

Cuando hablamos de hepatitis aguda estamos haciendo referencia temporal de una inflamación aguda (definida histológicamente) que ocurre en el parénquima hepático y que puede corresponder a una variedad de etiologías (tóxicas, farmacológicas, autoinmunes, bacterianas, virales, etc.). Indudablemente, al igual que en las hepatitis crónicas la etiología viral es la más frecuente. Haciendo referencia a los virus de las hepatitis todos estos son agentes potenciales de hepatitis aguda.

La hepatitis aguda de etiología viral abarca desde una enfermedad asintomática hasta una insuficiencia hepática fulminante. Se divide en cuatro estadios clínicos: período de incubación, fase preictérica, fase ictérica y período de convalecencia. No siempre se cumplen todas estas etapas. Durante el período de incubación los pacientes permanecen asintomáticos. La fase de máxima infectividad tiene lugar durante los últimos días asintomáticos del período de incubación y los primeros días de sintomatología aguda.

Los primeros síntomas son inespecíficos: malestar general, anorexia, náuseas, vómitos y dolor de tipo gravativo en el hipocondrio derecho. Estos síntomas pertenecen a la fase preictérica, y generalmente duran entre 3 y 10 días. Luego la enfermedad ingresa en la fase ictérica señalada por la instalación de la ictericia; acompañándose de grados variables de coluria (evidencia la presencia de bilirrubina directa en la orina), y grados variables de hipocolia (no constituyendo generalmente una acolia franca como ocurre en las ictericias frías obstructivas). La ictericia se observa en un 20-50% de los casos de todas las hepatitis. En aquellos casos en los que no se observa ictericia igual se ven alteraciones del funcional y enzimograma hepático con invariablemente un aumento de la bilirrubina. El prurito puede acompañar a la ictericia o incluso precederla.

Pueden aparecer diferentes manifestaciones clínicas como la poliartritis nodosa asociada al VHB, la glomerulonefritis asociada al VHB y al VHC, etc. Un 10% de los pacientes con hepatitis aguda, sobre todo los casos de infección por VHB, desarrollan un síndrome parecido a la enfermedad del suero caracterizado por fiebre, erupción cutánea, y artralgias, atribuible a los inmunocomplejos circulantes. También pueden estar presentes el fenómeno de Reynaud, la crioglobulinemia mixta, la formación de ampollas o el eritema nudoso.

La fiebre acompaña las etapas iniciales y rara vez persiste durante la fase ictérica. Las manifestaciones en el examen físico son en general escasas. La ictericia se detecta en general cuando el nivel de bilirrubina en sangre es mayor de 2.5-3.5 mg/dl y se aprecia con mayor claridad en las escleróticas o la región sublingual. Pueden aparecer lesiones de rascado debido al prurito intenso. La palpación abdominal puede revelar una ligera hepatomegalia congestiva dolorosa.

Las hepatitis crónicas también responden a una gran variedad de etiologías (tóxicas, autoinmunitarias, virales, hereditarias, etc.). Tiempo atrás la hepatitis crónica se definía sencillamente como el aumento de las alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) o de ambas, por más de 6 meses. De acuerdo con esta definición, un paciente con un nivel sérico normal de estas enzimas no padece hepatitis crónica ni corre riesgos de complicaciones a largo plazo. Se sabe que ciertos virus como el VHC y el VHB, casi nunca son erradicados por completo del hígado, aún cuando los niveles séricos de las transaminasas hepáticas se normalicen y no se aprecien partículas virales circulantes. Es por este y otros motivos que la clasificación en hepatitis crónica dado por un factor temporal ha caído en desuso.

En general el diagnóstico de hepatitis crónica se asocia con implicancias clínicas dado que la afección puede conducir a una cirrosis y a otros trastornos graves si los pacientes no

son controlados. Por lo antedicho, se ha establecido una nueva clasificación de las mismas, basada en una combinación de variables clínicas, serológicas e histológicas. Esta clasificación de las hepatitis se basa en su causa, su actividad histológica o grado (de acuerdo a la actividad necroinflamatoria según la biopsia) y en su grado de progresión o estadio, este último basado fundamentalmente en el grado de fibrosis (grado 0=ausencia de fibrosis; grado 1=fibrosis leve; grado 2=fibrosis moderada; grado 3=fibrosis intensa; grado 4=cirrosis).

* Infiltrado inflamatorio de células mononucleares limitado al interior del espacio porta. Hay

Cuadro 1. Correlación entre la nomenclatura antigua y actual de la hepatitis crónica

Clasificación antigua	Clasificación Actual	
	Grado (actividad)	Estadio (fibrosis)
Hepatitis crónica persistente	Mínima o leve	Ninguna o leve
Hepatitis crónica lobulillar	Leve o moderada	Leve
Hepatitis crónica activa	Leve, moderada o grave	Leve moderada o grave

indicios de actividad regenerativa hepática como una distribución en empedrado de los hepatocitos. Hay una leve fibrosis y no hay cirrosis; ** Focos de necrosis e inflamación en el lobulillo hepático; *** Necrosis hepática mantenida, inflamación portal y periportal, así como fibrosis. El infiltrado mononuclear se extiende al lobulillo hepático.

Esta clasificación es una clasificación clínico-histológica y no hace referencia a la presencia o ausencia, replicación o no de aquellos virus capaces de dar lugar a hepatitis crónicas.

Dentro de los virus hepatotropos primarios causantes de hepatitis viral crónica se encuentran: VHB, VHC. Si bien el VHD requiere de antígenos de superficie del VHB para infectar, este también se asocia a hepatitis crónica. En el caso del VHG y el TTV la situación permanece en estudio. No existe ningún hallazgo clínico que permita diferenciar entre una infección crónica por hepatitis B u otros agentes virales. En general la infección persistente por el VHB u otro virus es asintomática, pero un número significativo de pacientes con infección crónica por VHB finalmente desarrollan cirrosis.

La hepatitis fulminante es la forma más grave de presentación de la hepatitis. Se define como una insuficiencia hepática aguda severa asociada a encefalopatía hepática en el transcurso de las 8 semanas posteriores a la fase icterica. Se define como insuficiencia hepática de instalación tardía a la que aparece en el transcurso de 8 a 12 semanas luego de la fase icterica. El 75% de los casos de hepatitis fulminante se deben a hepatitis viral y de estas, el VHB es responsable del 30-60% de los casos en diferentes regiones aunque en nuestro medio la asociación más frecuente es por VHA. En un 30% de estos casos la serología también es positiva para el VHD y padecerían una coinfección. El VHC no ha sido implicado por sí solo a hepatitis fulminante, sino como cofactor en pacientes infectados por el VHB. Menos del 1% de los casos de infección por VHB evolucionan a hepatitis fulminante.

La hepatitis fulminante puede instalarse en cualquier fase de la enfermedad. El desarrollo de una hepatitis fulminante es anunciado por signos de encefalopatía hepática como letargo, somnolencia, confusión, trastornos de la memoria, estupor y coma. Pueden presentarse severos trastornos de la coagulación por síntesis inadecuada, con presencia de grandes sangrados. Una manifestación típica es la presencia de asterixis.

HALLAZGOS EN EL LABORATORIO

El diagnóstico del agente etiológico específico de las hepatitis virales depende sobre todo de las pruebas serológicas que serán comentados al igual que otros métodos de estudio con cada virus.

A nivel del laboratorio general el rasgo más distintivo de las hepatitis agudas es el notable aumento de las aminotransferasas hepáticas; la aspartato aminotransferasa (AST) o transaminasa glutámico oxalacética (TGO) y la alanina aminotransferasa (ALT) o transaminasa glutámico pirúvica (TGP). Estas se elevan hasta valores 8 veces superiores al valor normal, en el momento que se instala la ictericia. Los niveles de AST y ALT comienzan a elevarse durante la última fase del período de incubación, continúan aumentando durante la fase preictérica y alcanzan un pico en un estadio temprano de la fase ictérica. La fosfatasa alcalina al igual que la LDH se encuentran levemente aumentadas. Los niveles de bilirrubina se encuentran invariablemente elevados sin alterar la relación entre ambas (no hay predominio franco de una sobre la otra). El recuento de leucocitos es normal o levemente disminuido pudiendo observarse una linfocitosis leve. El recuento plaquetario en general es normal. El tiempo de protrombina en general es normal. Aunque en pacientes con hepatitis severa se detectan niveles elevados de ALT, los niveles altos no se correlacionan necesariamente con una evolución adversa. La presencia de un tiempo de protrombina alargado debe orientar hacia la posibilidad de una necrosis hepática más severa que puede evolucionar hacia una hepatitis fulminante. Este es un signo de mal pronóstico. En la hepatitis fulminante puede verse alterado el recuento plaquetario y puede sobrevenir una coagulación intravascular diseminada (CID). El aumento de las transaminasas es en general muy importante en aquellas hepatitis severas. En el caso de la hepatitis fulminante puede suceder que las transaminasas estén francamente disminuidas. Esto no nos debe confundir, y en presencia del contexto clínico de una hepatitis fulminante esto nos habla de la extensión y gravedad de la lesión hepática. La gamma-GT persiste en general muy elevada como un elemento de colestasis hepática. La colinesterasa se presenta en niveles extremadamente bajos.

En general, cuando la infección se asocia con hepatitis crónica persistente los pacientes tienen un buen estado general y presentan elevaciones persistentes o recurrentes de AST y ALT, sin ictericia. Es común la hepatomegalia leve y en ocasiones hay esplenomegalia. En algunos casos el seguimiento a largo plazo no muestra evidencia de progresión y en algunos casos hay resolución completa. Rara vez hay desaparición tardía de HBsAg. Los pacientes con hepatitis crónica activa pueden presentar ictericia crónica, episodios intermitentes de ictericia o esta puede no estar presente en la evolución de la enfermedad. Por lo general estos episodios se asocian con elevaciones significativas de las transaminasas. Debemos tener siempre presente que la definición de la hepatitis crónica activa es histológica. El pronóstico de los pacientes es variable. En algunos pacientes con hepatitis crónica activa la progresión hacia la insuficiencia hepática y la muerte se produce antes de que pase un año.

Virus de la hepatitis A

La hepatitis por virus A, otrora denominada hepatitis infecciosa, constituye un problema de salud pública mundial, siendo la más frecuente de las hepatitis virales tanto en países en desarrollo como en países desarrollados, mostrando un aumento de la incidencia a medida que aumenta la edad de la población. Se estima que la incidencia anual a nivel mundial excede los 1.4 millones de casos, resultando en un enorme costo tanto en cuidado médico como en pérdida de productividad.

La identificación del virus causante de esta enfermedad infecciosa no pudo realizarse sino hasta principios de la década de 1970 mediante el uso de la microscopía electrónica. A partir de entonces intensos trabajos se han desarrollado con este virus, lográndose el cultivo, clonado y finalmente la secuenciación nucleotídica completa de su genoma.

TAXONOMÍA Y CLASIFICACIÓN

El virus de la hepatitis A (VHA) pertenece a la familia *Picornaviridae* que incluye a los enterovirus y a los rinovirus humanos. Anteriormente se lo clasificaba como enterovirus 72, pero la posterior determinación de su secuencia nucleotídica y aminoacídica y su mayor resistencia a la inactivación térmica resultaron en la reclasificación de este agente infeccioso dentro de un nuevo grupo/género: *Heparnavirus*.

CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES

Al igual que el resto de los picornavirus, el VHA es un virus esférico, desnudo y presenta una nucleocápside icosaédrica de 27-30 nm, constituida por 3 polipéptidos de gran tamaño VP1, VP2, VP3 y otra proteína de menor tamaño VP4, si bien su presencia no ha sido demostrada de manera fehaciente. VP1 es la que se encuentra en mayor proporción en la superficie del virión. También se puede detectar un péptido VP0 que es el precursor de la VP4 y la VP2 en especial en los viriones inmaduros.

Las partículas virales parecen ensamblarse como precursores pentaméricos, en donde 12 pentámeros se unirían, en un proceso dependiente de su concentración, para formar partículas vacías. Entonces la cápside viral estaría formada por 60 capsómeros.

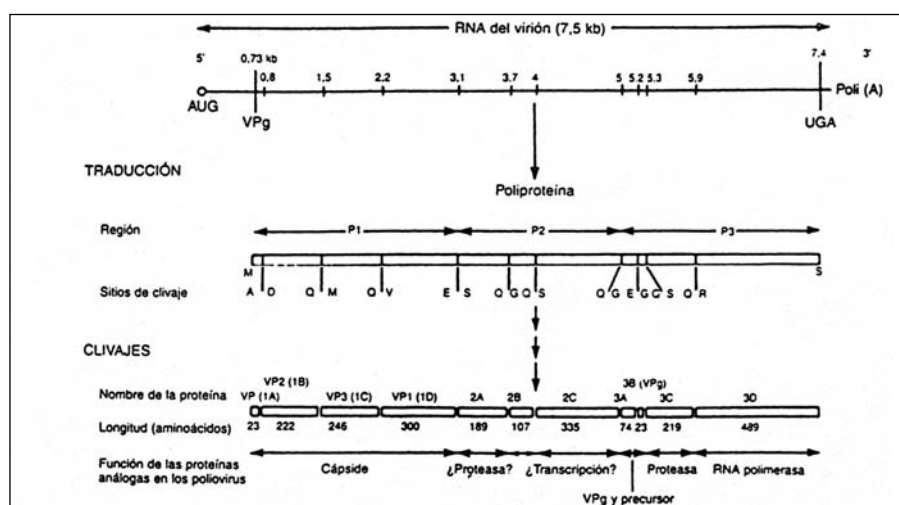
GENOMA

El genoma de VHA consiste en ARN simple de cadena lineal, de polaridad positiva. Posee una proteína denominada VPg unida mediante un residuo de tirosina a su extremo 5'. Este ARN tiene una longitud de aproximadamente 7500 nucleótidos (cepa HM 175). Contiene un único marco abierto de lectura (ORF) de 6681 nucleótidos que codifica para una poliproteína de 2227 residuos aminoacídicos. Esta poliproteína sufre un clivaje postraduccional, mediado por una proteasa viral, para dar lugar a proteínas estructurales y no estructurales. Se distinguen así en el genoma 3 regiones: a) extremo 5' no codificante (5' ntr) que no presenta cap, encontrándose en su lugar una proteína pequeña denominada VPg; b) el marco abierto de lectura anteriormente mencionado; y c) el extremo 3' no codificante (3' ntr) de 63 nucleótidos que se continúan por una cola poli A.

REPLICACIÓN VIRAL

El ciclo de infección celular comienza con la adsorción de la partícula viral a los receptores de membrana en células permisivas (aparentemente una proteína similar a mucina) en un proceso calcio dependiente. Los procesos de penetración y desnudamiento no se conocen con claridad. Una vez en el interior celular, el genoma viral es traducido por los ribosomas celulares dando lugar a la poliproteína; mediante clivajes posteriores esta da lugar a distintas proteínas, entre ellas la proteasa que actúa en este proceso, al precursor de la VPg (necesaria para el comienzo de la síntesis de nuevo ARN y para la encapsidación de los genomas hijos) y la ARN polimerasa ARN dependiente encargada de copiar el ARN de polaridad positiva en un ARN molde de polaridad negativa. Este último servirá como molde para la síntesis de genomas hijos ARN de polaridad positiva. A diferencia de otros picornavirus, la salida de los viriones de la célula no es por histólisis. El resultado de la replicación del VHA usualmente no produce lisis celular, únicamente acúmulos citoplasmáticos en vesículas y membranas como cambios visibles en la estructura celular. Todo el proceso puede durar entre 5 y 10 horas (figura 1).

Figura 1. Organización del ARN genómico del virus de hepatitis A y clivaje de las proteínas. La proteína VPg unida en forma covalente (extremo 5'; arriba) comienza el codón a 0,73kb, posiciones de comienzo/final del gen (marcas verticales pequeñas) y codones de terminación en 7,4kb y poli(A) en el extremo 3'. El ARN del virus de hepatitis se traduce (flecha grande vertical) en una poliproteína precursora (medio) que es clivada por las proteasas virales en varios pasos (flechas verticales pequeñas) dando lugar a las proteínas maduras. Se indican las regiones de la poliproteína de acuerdo a la nomenclatura estándar, al igual que los residuos predichos en los extremos amino y carboxiterminales de las proteínas maduras. Los nombres, longitudes y funciones propuestas en los poliovirus se indican en el diagrama inferior junto con las proteínas del virus de hepatitis A. El virus de hepatitis A está compuesto por cuatro polipéptidos de la cápside codificadas en la región P1. Estas proteínas se indican como proteínas del virión (VP1, VP2, VP3 y VP4). Las proteínas no estructurales se codifican en las regiones P2 y P3.



Abreviaturas: A: alanina ; D: aspartato; E: glutamato; G: glicina; M: metionina; Q: glutamina; R: arginina; S: serina; V: valina

VARIABILIDAD ANTIGÉNICA

Las tres proteínas mayores que forman la cápside del VHA poseen sitios antigénicos inmunodominantes que están altamente conservados en todas las cepas humanas. El VHA tiene un solo serotipo y no reacciona de manera cruzada con anticuerpos específicos para enterovirus. Las cepas humanas sin embargo pueden agruparse en 4 genotipos (I, II, III, VII) en base a diferencias en la secuencia nucleotídica de la región P1 del genoma.

RESISTENCIA A LOS AGENTES FÍSICOS Y QUÍMICOS

El VHA es más resistente al calor que otros picornavirus, siendo todavía infeccioso luego de ser sometido a 60 grados durante 10-12 horas. Al tratarse de un virus desnudo no presenta lípidos en su estructura y por lo tanto será resistente a aquellos agentes usados para inactivar virus envueltos (solventes). Así, es estable al tratamiento con éter, cloroformo, ácido (es resistente a extremos de pH, manteniéndose estable a pH 3 y requiriéndose un pH superior a 10 para inactivarlo). La inactivación total de la partícula viral se da casi de inmediato a temperaturas superiores a los 90°C. La actividad viral se inhibe por ebullición durante 5 minutos, con formalina a altas concentraciones y por radiación UV. Por otro lado, a 4 °C permanece estable durante semanas a meses, mientras que conservado de -20 a -70 grados mantiene su infectividad por años.

Se inactiva por la esterilización con autoclave (121 °C durante 20 min.), y la exposición al cloro durante 15 minutos en concentraciones de 10.5-2.5 mg/l.

La capacidad de los virus para sobrevivir a temperaturas relativamente altas y a la inactivación con solvente remarca los requisitos de un cuidado meticuloso cuando se manipula materia fecal en el contexto hospitalario o de laboratorio, y de la desinfección de las superficies potencialmente contaminadas.

EPIDEMIOLOGÍA

El VHA causa enfermedad en humanos, chimpancés, y primates inferiores.

La hepatitis A es una enfermedad aguda autolimitada que rara vez provoca la muerte. A pesar de lo antedicho, se han comunicado casos de recidivas y colestasis de instalación en la fase aguda tardía y de varios meses de duración. Estas dos variantes son inusuales y generalmente benignas. La tasa de mortalidad asociada a la hepatitis A icterica es de 2 por cada 1000 casos. Nunca evoluciona a una hepatitis crónica ni hacia estado de portador.

La hepatitis a virus A es endémica en todo el mundo y se caracteriza por presentarse de modo epidémico o en forma de brotes aislados. Se transmite de manera predominante por vía fecal-oral, es altamente contagiosa y se transmite con rapidez a los contactos íntimos. Los casos se presentan usualmente durante el periodo otoño-invierno asociado a su forma de transmisión. Al propagarse por vía fecal-oral la epidemiología de este virus se relaciona directamente con las condiciones higiénicas de la población, el acceso de la misma a una fuente de agua potable limpia y las condiciones de saneamiento. Su diseminación está dada por la eliminación de partículas virales en la materia fecal de individuos infectados durante la última etapa del periodo de incubación. El pico de liberación viral en heces se da generalmente entre los 5 y 10 días previos al comienzo de los síntomas clínicos de la enfermedad, extendiéndose hasta una semana después de aparecida la ictericia o del aumento en el nivel de las transaminasas. Este periodo es el de mayor contagio y no se evidencia sino hasta la aparición de los síntomas.

Se han relacionado ciertos brotes con manipuladores de comidas e incluso a la ingesta de moluscos bivalvos. Otros modos menos frecuentes de transmisión incluyen relaciones homosexuales y el uso de drogas intravenosas. En ocasiones las guarderías son origen de brotes epidémicos sobre todo cuando albergan niños que aún utilizan pañales. La transmisión parenteral es francamente inusual. El período de incubación no depende de la vía de transmisión.

El periodo de incubación dura aproximadamente entre 2 a 7 semanas con una media de 4 semanas. Un 60-70% de los pacientes son asintomáticos cuando la infección se produce en los primeros años de vida. Sin embargo, en adolescentes y en adultos jóvenes, el 90% o más son formas ictericas y con sintomatología importante. Menos del 1% de los infectados por VHA puede sufrir una hepatitis fulminante, (totalizando un 5-10% de todas las causadas por virus hepatotropos). Un 60% de los pacientes con hepatitis fulminante se recuperan sin sufrir un trasplante hepático.

La población de países con condiciones higiénico-sanitarias inadecuadas se infecta durante los primeros años de vida, convirtiéndose así en una enfermedad de la primera y segunda infancia o adolescencia, y rara vez en adultos, por lo que en estas comunidades la prevalencia de anticuerpos en adultos es superior al 90%. En países desarrollados el panorama es distinto, la infección deja de ser frecuente en la infancia, pasando a ser esporádica para todos los grupos etarios. En estos países, conforme disminuye la infección subclínica en la infancia surge una población de adultos predispuestos a la enfermedad. Parte de la importancia de dicho suceso radica en que la enfermedad es clínicamente más evidente en adultos, además de ser más grave

con una mayor tasa de morbimortalidad. El factor más importante relacionado a la severidad de la enfermedad es la edad del paciente al momento de la infección.

En nuestro país la enfermedad es endemo-epidémica y su prevalencia ha cambiado en los últimos años. En Montevideo, la infección por virus de hepatitis A muestra una prevalencia intermedia, con variaciones en relación a la edad y las condiciones sanitarias, y dentro del grupo de los manipuladores de alimentos es mayor que en la población global.

La incidencia según datos de Vigilancia Epidemiológica del MSP de nuestro país durante el año 2005 se han registrado 2877 casos nuevos de VHA. En estos están incluidos los casos del brote de infección por VHA en Bella Unión (Artigas) en 2005.

PATOGENIA

El virus, resistente al ácido, probablemente pase al estómago, se replique en menor cantidad en el intestino y luego es transportado hacia el hígado, sitio más importante de replicación. El virus se elimina a partir de las células infectadas del hígado a través de los sinusoides hepáticos y los canalículos, pasa al intestino y se excreta en las heces. Como se mencionó anteriormente la progenie viral emerge de los hepatocitos sin causar lisis celular, de manera que la citopatología sería más una consecuencia de la respuesta inmune del huésped, fundamentalmente la respuesta inmune celular, que la inducida por el virus en sí.

La presencia de grandes cantidades de partículas virales en los hepatocitos antes de inicio de la hepatitis también está en contra de un efecto citopático directo importante del VHA.

En los estudios humanos se encontró que los linfocitos de los pacientes convalecientes producían efectos citotóxicos contra líneas celulares infectadas por el VHA y que los clones de células T CD8+ mostraban actividad citotóxica contra los fibroblastos autólogos infectados por VHA. Estos hallazgos son compatibles con la hipótesis de que los linfocitos T CD8+ median el daño celular hepático. Además las células NK mostraron ser capaces de lisar las células en cultivos de tejidos infectados por VHA.

Los anticuerpos circulantes probablemente sean más importantes en la limitación de la diseminación del virus a las células hepáticas no infectadas y otros órganos.

RESPUESTA INMUNE

Desde el momento en que aparecen los síntomas puede detectarse anticuerpos (Ac) clase inmunoglobulina M (IgM) circulantes, persistiendo en sangre por varios meses, rara vez persisten más de 6 a 12 meses. En la fase de convalecencia la aparición de IgG (y en menor medida de la IgA) se da poco tiempo después de iniciada la enfermedad y generalmente persisten de por vida. Estos últimos tienen actividad neutralizante y protectora frente a una posible reinfección.

Como se dijo anteriormente, la respuesta inmune del huésped es la que contribuye en mayor medida a la patogénesis de la enfermedad. La respuesta celular es el principal mecanismo involucrado en la patología hepática, en donde linfocitos T citotóxicos CD8+ y células NK actuarían eliminando a aquellos hepatocitos infectados. La respuesta inmune humoral también juega un papel en el daño hepático ya que la unión de anticuerpos a células infectadas desencadenaría el mecanismo de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC). El examen de pacientes con infección aguda por VHA en búsqueda de la presencia de citoquinas mostró niveles elevados en suero de interleuquina 1 α y 1 β , interleuquina 6 (IL 6) y factor de necrosis tumoral α (TNF α), lo que sugiere que estos mediadores químicos puedan estar asociados a la enfermedad y tener algún rol en el daño hepático. Se ha demostrado

también la presencia en suero de inmunocomplejos IgM-antígenos e IgG-antígenos, siendo los primeros los más abundantes.

DIAGNÓSTICO

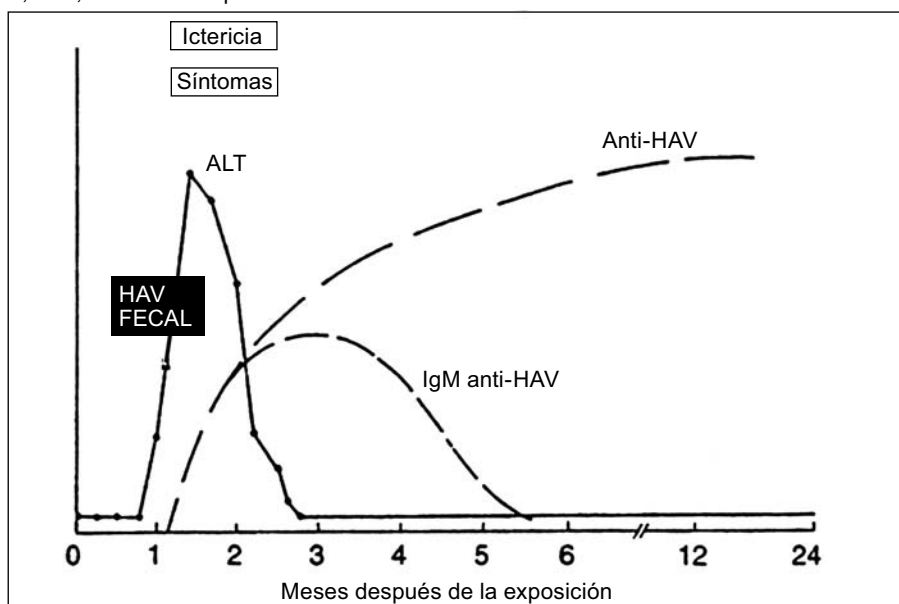
El diagnóstico puede hacerse por métodos directos o indirectos. Los directos se basan en la detección del virus en heces. La eliminación de virus ocurre muy tempranamente, en un periodo bastante anterior a la aparición de los síntomas (cuando están presentes), por lo que las posibilidades de éxito con esta alternativa son pocas. Los métodos empleados para la detección de VHA en heces fueron, entre otros, la inmunomicroscopía electrónica, usando técnicas más difundidas como RIA (radio inmuno análisis) y ELISA de doble *sandwich*. En los laboratorios de investigación se han utilizado técnicas diagnósticas basadas en estudios moleculares, que incluyen la hibridación y en especial la PCR cuando se requiere una prueba muy sensible para la presencia del VHA. La retrotranscripción-PCR (RT-PCR) ha demostrado ser una técnica útil para la identificación de VHA a partir de muestras clínicas, siendo muy específica.

Se ha intentado cultivar el virus en líneas celulares establecidas para el diagnóstico, pero ha resultado poco práctico debido al enorme tiempo necesario para detectar la presencia del VHA en tales cultivos celulares, y a sus elevados costos.

El otro enfoque para el diagnóstico de VHA es la serología, que representa los métodos indirectos, actualmente el método apropiado para la confirmación del diagnóstico. Mediante la detección, por EIA (enzimo inmuno análisis), de anticuerpos IgM específicos se puede determinar eficazmente una infección reciente. A los 15-20 días de comenzados los síntomas se elevan también los títulos de anticuerpos IgG que permanecen detectables prácticamente de por vida, transformándose así en una cicatriz inmunológica de la infección.

En raras ocasiones está indicada la biopsia hepática. Mediante los estudios de inmu-

Figura 2. Evolución clínica, virológica y serológica de un caso típico de hepatitis A. Abreviaturas: ALT, alanina aminotransferasa; ANTI-HAV, anticuerpos contra el virus de la hepatitis A; HAV, virus de la hepatitis A.



no fluorescencia, tinción con inmunoperoxidasa o por microscopía electrónica de cortes de espesor delgado, se pueden detectar el antígeno de la hepatitis A y las partículas de VHA en el citoplasma de las células infectadas (figura 2).

PROFILAXIS

El control del VHA incluye la prevención de la infección en grupos susceptibles, la prevención o atenuación de la enfermedad en contactos de casos, y la prevención y contención de brotes.

Medidas sanitarias

El fomento de las normas estrictas de higiene personal, el suministro de agua limpia para beber y para el lavado, buenos sistemas de alcantarillado, etc., resultan de suma importancia. Se deben realizar las recomendaciones para una alimentación adecuada a aquellas personas viajeras, en especial el cuidado de verduras crudas y mariscos.

En el área hospitalaria se recomienda el lavado de manos y la utilización de guantes frente a la manipulación de material potencialmente contaminado con materia fecal. Los pacientes requieren solo aislamiento entérico. El personal hospitalario no tiene una prevalencia más elevada de anticuerpos contra el VHA que los sujetos control de características similares.

Inmunización pasiva

La protección individual puede ser lograda en forma pasiva por la administración de globulina sérica obtenida de un pool de IgG de un gran número de individuos con alto título de Ac neutralizantes. Todas las preparaciones de inmunoglobulinas (Ig) contienen una concentración suficiente de anticuerpos anti-VHA para ser protectores.

Cuando se administra tras la exposición o durante la fase inicial del periodo de incubación, previene la aparición de hepatitis A clínicamente manifiesta. Su efectividad es mayor dentro de las dos semanas de la exposición. En algunos casos la Ig no aborta la infección pero, al atenuarla, la hace asintomática. Como resultado se produce una inmunidad pasiva activa de larga duración, sin embargo, actualmente se considera que esto es la excepción y no la regla. La Ig se recomienda en general para profilaxis postexposición y también para los que no pueden recibir la vacuna. Otra recomendación la constituyen los niños menores de dos años para quienes la vacuna aún no ha sido aprobada. No es necesario establecer una profilaxis para los contactos ocasionales, en las personas mayores, ni en los portadores de anticuerpos anti-VHA en suero. En general cuando se detectan los brotes epidémicos el periodo de incubación suele estar demasiado avanzado para que la Ig sea eficaz, sin embargo la profilaxis puede reducir la frecuencia de casos secundarios. La Ig nunca fue exitosa para alterar la epidemiología de la hepatitis en una comunidad de riesgo elevado, dada la naturaleza transitoria de la protección, las tasas de cobertura y quizás, la falta de inmunidad en gran parte de la población. Se recomienda profilaxis a los viajeros a zonas tropicales.

Inmunización activa

En cuanto a la inmunización activa se han diseñado vacunas a virus atenuados, que se obtienen por pasajes sucesivos del virus en cultivos celulares con pérdida progresiva de la virulencia. Las vacunas a virus atenuados están basadas en las cepas CR326 y HM175.

El otro diseño de vacuna se logró con el cultivo del VHA y la posterior inactivación con formalina. Se ha demostrado que son inocuas, eficaces y que inducen una respuesta importante de anticuerpos neutralizantes en forma rápida (en dos semanas ya se observa formación

de anticuerpos). La vacuna contra la hepatitis A constituye el método de elección para la inmunoprofilaxis preexposición. Otros grupos candidatos a recibir la vacuna son población militar, poblaciones con brotes epidémicos cíclicos, cuidadores de primates, trabajadores de laboratorio expuestos al virus, portadores de hepatopatía crónica de diferentes etiologías, entre ellos los portadores de hepatitis C, varones homosexuales, adictos a drogas intravenosas, viajeros, pacientes con trastornos de la coagulación que necesitan administraciones frecuentes de transfusión de concentrados de factores de la coagulación entre otros.

En nuestro país dicha vacuna todavía no integra el plan nacional de vacunaciones, sin embargo se recomienda su administración a niños por encima de los dos años, pero dado el costo (o la situación socioeconómica de nuestra población) gran parte de la misma no accede a la misma.

El esquema que se recomienda incluye una dosis única seguida de una dosis de refuerzo 6 a 12 meses más tarde. Esto produce niveles muy elevados de anticuerpos, aunque los títulos todavía están por debajo de lo que se ve luego de la infección natural; estos títulos son menores que los observados tras la administración de Ig.

Virus de la hepatitis B

Solo hasta los años 60 fue descrito el virus B como uno de los agentes responsables de la hepatitis sérica. El virus presenta un estrecho rango de huéspedes posiblemente restringido a los seres humanos y algunos primates. Los seres humanos serían el único reservorio conocido para nuevas infecciones humanas. Son capaces de inducir persistencia de la infección con formas virales en el hígado y sangre durante años o de por vida. La infección persistente puede estar acompañada de escasa enfermedad hepática o ninguna, pero es común la hepatitis crónica persistente o activa. La expectativa de vida de los pacientes infectados por el VHB se ve acortada por el riesgo significativo de desarrollar cirrosis y carcinoma hepatocelular.

TAXONOMÍA Y CLASIFICACIÓN

El virus de la hepatitis B (VHB) pertenece a una familia de virus animales denominada *Hepadnaviridae* y es un hepadnavirus junto a otros virus relacionados como el virus de la hepatitis de la marmota, el de la hepatitis de la ardilla terrera y el de la hepatitis del pato de Pekín. Todos ellos son virus ADN hepatotrópicos. El VHB es el único que infecta al hombre. Estos virus tienen un moderado rango de hospederos, tropismo por los hepatocitos y la producción *in vivo*, en los hepatocitos, de: gran cantidad de envolturas virales no infecciosas (secretadas a la circulación) y partículas virales infecciosas.

CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES

Es un virus de forma esférica de 42 nm de diámetro (partícula de Dane). Posee una envoltura de 7 nm de espesor que contiene las proteínas que forman el antígeno S (o antígeno Australia), HBsAg, y glucoproteínas y lípidos celulares. Dentro de la cubierta encontramos la nucleocápside de 28 nm de diámetro que forma el antígeno del *core* de la hepatitis B, HBcAg. En el interior de ésta se sitúa el genoma y una enzimas con actividad ADN polimerasa (incluida transcriptasa inversa) y con actividad proteinquinasa

El HBsAg está representado por tres polipéptidos codificados por VHB designados grande, mediano y pequeño, y por lípidos derivados del huésped. La proteína pequeña está codificada por la región S del gen S, la proteína mediana está codificada por las regiones pre-S2 y S del gen S, y la proteína grande está codificada por las regiones pre-S1 + pre-S2 y S del gen S del

genoma del HBV. Las glucoproteínas del HBsAg contienen un determinante específico de grupo (a) y determinantes tipo-específicos (“d” o “y”, “w” o “r”), habiéndose identificado los subtipos: adw, adr, ayw y ayr, útiles como marcadores epidemiológicos. Estos subtipos están distribuidos geográficamente alrededor del mundo, siendo el subtipo adw el que predomina en las Américas. También se ha descrito heterogeneidad antigénica del determinante w y determinantes adicionales como j, k, q, etc. El determinante a puede generar inmunidad protectora contra virus de cualquier subtipo, y los determinantes de subtipo parecen generar protección específica de subtipo.

La nucleocápside consiste en 180 monómeros de proteínas arreglados en forma icosaédrica. Están codificados por el gen C (central o de la nucleocápside). Cuando los polipéptidos se ensamblan formando el core se manifiesta la especificidad de antígeno, HBcAg. Una forma truncada de esta proteína posee especificidad de “antígeno e” (HBeAg). El marco de lectura del gen C incluye una región pre-C. Cuando se inicia la traducción a partir de esta región se secreta el polipéptido truncado con especificidad HBeAg. Este, a diferencia del HBcAg se encuentra en forma soluble y es un indicador de replicación viral.

También se observan otras entidades morfológicas en varias proporciones. Las formas más numerosas son las partículas esféricas pleomórficas, no infecciosas, con un diámetro que varía entre 17-25 nm; se ven también formas tubulares o filamentosas de varios largos pero con diámetros similares a los de las partículas pequeñas. Estas partículas son producto de la síntesis en exceso de la cubierta o envoltura.

GENOMA VIRAL

Está compuesto por una pequeña molécula de ADN de doble cadena incompleta de 3,2 kb. La cadena de polaridad negativa es la completa, circular pero no cerrada, con un polipéptido covalente en el extremo 5' que probablemente funcione como “primer”. La cadena corta, incompleta, de polaridad positiva tiene una longitud variable (15-60% de la cadena negativa). El extremo 3' de la cadena negativa tiene una ADN polimerasa capaz de completarla, formando un ADN circular de doble cadena completa en el inicio del ciclo de replicación.

La cadena negativa es la que posee la totalidad de la información genética. Posee cuatro marcos abiertos de lectura (MAL): S, C, P y X, cada uno de los cuales codifica la síntesis de una proteína vírica distinta: HBsAg, HBcAg, DNA-polimerasa y la proteína X, que interviene en el proceso de replicación del virus. Estas regiones del ADN se superponen parcialmente entre sí, de manera que la cadena es leída una vez y media (figura 3). Esta característica permite incrementar la capacidad codificante del ADN viral más pequeño conocido que infecta a mamíferos.

El ADN de VHB se encuentra en los hepatocitos no solo en las formas episomales, sino también integrados al ADN celular. Se desconoce si esta integración ocurre en todas o solo en algunas células infectadas y si el ADN viral se encuentra en muchos sectores del ADN celular. La integración del ADN viral al ADN celular interrumpe el genoma viral por lo que no se produce replicación viral a partir de las secuencias integradas en células hepáticas infectadas. Por lo tanto la integración no forma parte del proceso de replicación viral como ocurre en los retrovirus. Sin embargo se pueden expresar algunos genes virales, habitualmente el gen del antígeno de superficie.

PROTEÍNAS VIRALES

Los cuatro MAL que codifican proteínas virales son traducidos en siete proteínas, cuatro de ellas son los antígenos que producirían la respuesta inmune en el individuo infectado:

1. Ag. de superficie – HBsAg: proteína estructural, es una asociación de tres proteínas: grande, mediana y pequeña, mencionadas anteriormente, inmersas en una bicapa lipídica. La proteína pequeña es la que se encuentra en mayor cantidad, llevando la señal necesaria para el ensamblaje de las proteínas grande y mediana. Se piensa que la proteína grande lleva el sitio de unión para los receptores celulares.
2. Ag. del “core” – HBcAg: el M.A.L. del core codifica para dos proteínas: la de la cápside viral – Ag del core y el:
3. Ag. “e” – HBeAg: los anti-HBe se hallan en aquellos pacientes cuya síntesis viral es reducida o incompleta. La persistencia en sangre de HBeAg en una hepatitis viral aguda esta asociada con un aumento de riesgo de hepatitis crónica o cirrosis.
4. El MAL de la polimerasa codifica una proteína, la transcriptasa reversa viral, este polipéptido tiene por lo menos cuatro actividades enzimáticas requeridas para la síntesis del ADN genómico.
5. Proteína X: se la asocia a una función reguladora: transactivador de varios promotores, y ha demostrado capacidad transformante en cultivos celulares, por lo que se la ha relacionado con la génesis del hepatocarcinoma.

REPLICACIÓN

El ciclo replicativo comienza con la adsorción y entrada del virus a la célula. Se han descrito dos mecanismos relacionados con receptores celulares: uno asociado a la proteína media del HBsAg que tiene la capacidad de ligar albúmina humana polimerizada, ésta actuaría como puente en la utilización de los receptores de albúmina del hepatocito. El otro mecanismo relaciona a la proteína grande de HBsAg con la capacidad de utilizar los receptores para IgA presentes en el hepatocito, ya que su estructura molecular es similar.

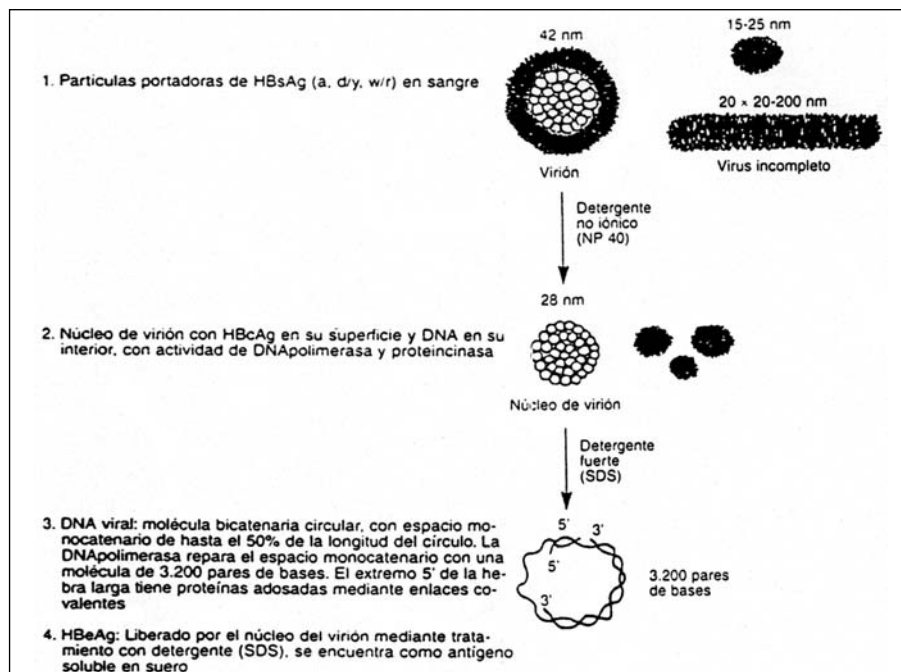


Figura 3. Representación esquemática de las formas virales de hepatitis B encontradas en la sangre de pacientes infectados.

Una vez que el virus se ha adsorbido a la célula, debe entrar en ella, para esto son varios los mecanismos propuestos: fusión de la cubierta viral con la membrana plasmática, lo cual permitiría una entrada directa de la nucleocápside, o endocitosis del virión y fusión de membranas entre la cubierta viral y la membrana endosomal.

Una vez dentro de la célula la nucleocápside debe desnudarse para permitir que el ADN viral ingrese al núcleo.

La transcripción la realiza la ARN polimerasa II del huésped que produce dos clases de ARN virales: los ARN subgenómicos que codifican para las proteínas virales de envoltura y los ARN genómicos, que son bifuncionales: sirven como mensajeros para las proteínas del *core* y de la polimerasa viral; y además son el templado de la transcripción reversa. Estos ARN luego son transportados al citoplasma donde serán traducidos.

El ARN genómico es encapsidado en partículas de nucleocápside viral junto con la polimerasa. Esta encapsidación es altamente específica, no encapsida ni ARN celular ni ARN subgenómicos viral, sólo el ARN genómico. Esta reacción, no solo requiere las proteínas del *core*, sino también los productos del gen *P*. Esto se ha comprobado con virus mutantes que al perder el gen *P*, producen nucleocápsides vacías.

Una vez lograda la encapsidación, el ARN genómico comienza su transcripción inversa que dará lugar a la cadena negativa de ADN. La síntesis de esta primera cadena utiliza como iniciador (o *primer*) una proteína, codificada por el gen *P* de la polimerasa viral. La segunda cadena de ADN positiva, utiliza como molde o templado a la cadena negativa y como iniciador un pequeño ARN derivado del extremo 5' del ARN genómico. No es necesaria la síntesis completa de la cadena positiva de ADN para que la partícula se envuelva y se libere. Los viriones extracelulares contienen en forma incompleta la cadena positiva de ADN, e inclusive híbridos ARN-ADN. Luego de la síntesis del ADN viral, estas partículas *core* brotan del retículo endoplásmico, adquiriendo la cubierta de glicoproteínas. La partícula de Dane madura es secretada de la célula por los mecanismos normales de transporte vesicular.

Se ha estudiado un camino alternativo: la partícula del *core* portando el ADN viral, en lugar de envolverse y exportarse, podría recomenzar el ciclo, aportando ADN viral en el núcleo, aumentando su concentración. Se piensa que es un fenómeno que ocurre con cierta frecuencia en el hepatocito infectado.

Las proteínas estructurales de cubiertas, son sintetizadas en el retículo endoplásmico. Su excreción puede ser de dos formas: como péptidos glicosilados o como polipéptidos sin glicosilar. Los polipéptidos parecerían autoensamblarse para formar las partículas de 22 nm sin otras proteínas virales ni celulares, estas reaccionan con la membrana del retículo y forman la envoltura de las partículas vacías. Una vez formadas son excretadas muy rápidamente.

FORMAS VIRALES EN LA SANGRE

Una de las características de la infección por el VHB es la producción de grandes cantidades de formas antigénicas, en las infecciones agudas y en la mayoría de las infecciones crónicas.

El HBsAg sigue siendo el indicador más útil de infección activa. Solo aparece en la sangre como componentes de los viriones y las formas virales particuladas incompletas. La concentración de formas virales incompletas en suero suelen exceder en mucho las concentraciones de viriones completos o partículas de Dane. En la sangre no se encuentra HBcAg. Como se mencionó anteriormente, el HBeAg proveniente del anterior, es soluble y es el que se encuentra en el suero del paciente.

RESISTENCIA A AGENTES FÍSICOS Y QUÍMICOS

Es muy importante recordar que la infectividad del HBV permanece inalterada durante 6 meses a temperatura ambiente, 4 horas a 60 °C y 15 años a -20 °C. El calor destruye el virus rápidamente (a 100 °C por 15-29 min., a 121 °C por 15 min.), también lo hacen agentes químicos como el hipoclorito de sodio (0,5% por 15-30 min.), formol o glutaraldehído (por más de 10 horas).

EPIDEMIOLOGÍA

Es un virus de distribución mundial, pero pueden diferenciarse zonas endémicas de alta prevalencia: Sudeste asiático, ciertas zonas de África y en Sudamérica, la región amazónica.

La principal vía de transmisión es la parenteral (sangre o sus derivados). Se han establecido con seguridad varias vías específicas de transmisión. El tiempo de incubación es variable, de 6 semanas hasta 6 meses. Sin duda las más importantes son la transferencia percutánea y el contacto de las membranas mucosas con sangre y quizás otros líquidos corporales por ej. saliva, además de contactos homosexuales y heterosexuales. La vía sexual es responsable del 30% de los casos. Además son significativas la vía oral y perinatal; en zonas endémicas (madres con HBsAg positivo con HBeAg en el momento del parto) donde se estima que tienen un 90% de probabilidades de transmitir la infección al neonato. Un 90% de los neonatos infectados evolucionan a una hepatitis crónica, cirrosis y tienen alta probabilidad de desarrollar un carcinoma hepatocelular. La infección neonatal puede darse *in útero*, en el momento del parto; la presencia de HBsAg en la leche materna supone esta es también una vía de transmisión pero dicha situación permanece en estudio. No se han descrito trastornos fetales por la infección HBV durante el embarazo, pero es fundamental conocer el estado de infección en las embarazadas a término, para evitar una infección perinatal.

La mayoría de las infecciones primarias en poblaciones de alta endemia ocurren en edades tempranas (10-50% de las infecciones persistentes son adquiridas en forma perinatal de madres infectadas).

Solo el 5-10% de las infecciones que ocurren en adultos se hacen persistentes. La prevalencia de los portadores es mayor en hombres.

Uruguay está ubicado dentro de las áreas de baja prevalencia, determinado por la detección del HBsAg y anti-HBs.

Los grupos de mayor riesgo de infección para este virus son: los politransfundidos, los homosexuales, los drogadictos endovenosos, los dializados y el personal de salud.

Se ha detectado HBsAg en sangre, suero, saliva, semen, lagrimas, secreciones vaginales, sudor, orina, etc., es decir todos aquellos líquidos corporales que en algún momento se encuentran en contacto con la sangre.

La incidencia de casos de infección por VHB y VHC en 2005 según Vigilancia Epidemiológica del MSP es de 877 casos.

TRANSCURSO DE LA ENFERMEDAD Y RESPUESTA INMUNE

Una vez producida la infección, ya sea por vía parenteral, sexual, oral o perinatal, el virus se instalará en los hepatocitos dando lugar a una infección productiva. Como característica se liberan grandes cantidades de partículas virales vacías, no infectantes, al torrente sanguíneo. Es decir la infección por el VHB determina no sólo la producción en el hígado de viriones completos, sino también una gran producción de partículas incompletas (con capacidad inmunogénica pero no infecciosa) constituidas exclusivamente por HBsAg y la liberación a la sangre de un antígeno soluble ligado al HBcAg, denominado antígeno e (HBeAg).

Infección primaria autolimitada

Después de la infección por el VHB aparecen en la sangre, durante el período de incubación, HBsAg, HBeAg, DNA del VHB y actividad DNA-polimerasa. Los títulos de estos marcadores víricos aumentan progresivamente hasta la aparición de los síntomas y la elevación de las transaminasas, para luego decaer.

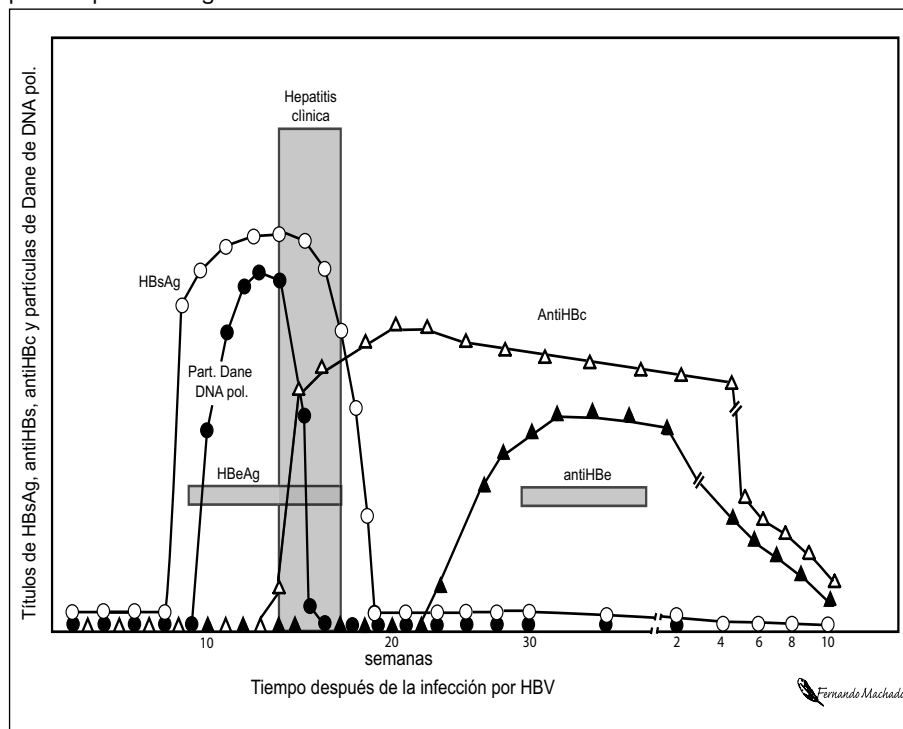
En este caso el HBsAg se detecta en forma transitoria siendo el primer indicador viral que aparece en la sangre. La presencia de este antígeno se considera sinónimo de infección aguda. Se pueden detectar luego de la primera o segunda semana luego de la exposición. Las manifestaciones clínicas aparecen en promedio 4 semanas después de la aparición de HBsAg. A medida que disminuyen los síntomas, los títulos de HBsAg disminuyen hasta ser indetectables en la mayoría de los pacientes asintomáticos. El HBeAg es otro indicador temprano de la infección. Aparece a los pocos días de la aparición del HBsAg, y el título forma un pico y luego declina en paralelo con el HBsAg. El HBeAg desaparece justo antes de la desaparición del HBsAg. En la mayoría de los pacientes, los anticuerpos anti-HBe aparecen cuando ya no se detecta HBeAg o poco después. Los anticuerpos anti-HBe persisten 1-2 años después de la resolución de la infección por VHB. El tercer indicador viral en orden de aparición son los viriones que contienen ADN y ADN polimerasa. Estas partículas se detectan por su actividad ADN polimerasa o por hibridación con ADN viral, y se encuentran en la sangre de la mayoría de los pacientes poco después de la aparición de HBsAg. Su concentración alcanza altos niveles durante el período de incubación tardía y desciende con el inicio de la hepatopatía. Un cuarto indicador de infección que aparece en casi todos los pacientes y en la mayoría antes del inicio de la lesión hepática son los anticuerpos anti-HBc. Aparecen 3 a 5 semanas después de la aparición de HBsAg en la sangre, y antes del inicio de la hepatitis clínicamente evidente o en forma simultánea. Los anticuerpos anti-HBc se pueden detectar 5 a 6 años después de la infección aguda en la mayoría de los pacientes. Estos pueden ser de clase IgM o IgG. La de tipo IgM sugiere una infección primaria en algún momento posterior al período temprano precedente; un título elevado de anti-HBc de tipo IgG sin IgM anti-HBc sugiere infección persistente.

Se ha demostrado la aparición de anticuerpos anti-HBs durante la antigenemia. La negativización del HBsAg, constituye la primera evidencia de cese de la replicación viral y resolución de la infección. Con la aparición de anticuerpos anti-HBs, se tiene la certeza de resolución e inmunidad. También se han detectado complejos inmunes HBsAg-anti-HBs. Sin embargo en la mayoría de los pacientes con infección por VHB autolimitada solo pueden detectarse anti-HBs después de que desaparece HBsAg de la sangre.

Los anticuerpos anti-HBs no se pueden detectar aún con las pruebas más sensibles en muchos pacientes inmediatamente después de que desaparece HBsAg. Esto puede ocurrir hasta en la mitad de los pacientes con infecciones autolimitadas. De modo que existe un período después de la resolución de una hepatitis B durante el cual no se detecta ninguno de los dos marcadores: período ventana. Este se caracteriza porque los anticuerpos se encuentran formando inmunocomplejos (IC) circulantes con el HBsAg que es producido en exceso, como se dijo anteriormente. Este período es más corto en los pacientes con depuración más rápida del HBsAg. En el 5-12% de las personas que curan después de una hepatitis B no se forman anti-HBs.

Cuando los anticuerpos anti-HBs son detectados, su título aumenta lentamente durante la recuperación y puede seguir en ascenso hasta 6 a 12 meses después de la desaparición del HBsAg. Estos anticuerpos pueden persistir varios años después de la infección por el VHB y está asociado con protección contra la reinfección.

Figura 4. Representación esquemática de los marcadores serológicos virales en la sangre durante una evolución típica de infección primaria por virus de hepatitis B autolimitada positiva para HBsAg.



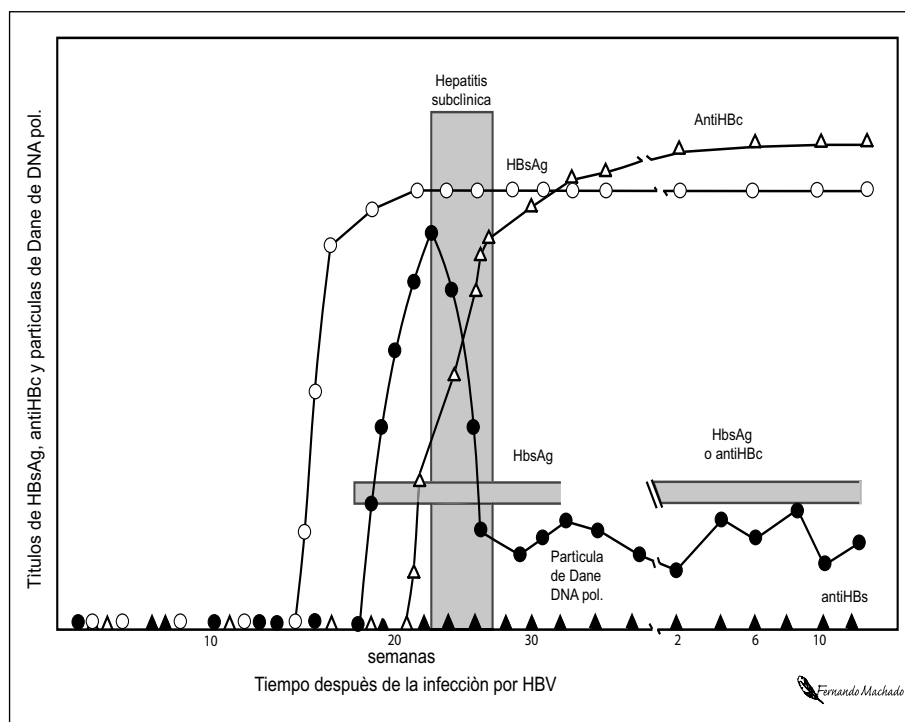
Esta forma de infección primaria autolimitada puede transcurrir sin la aparición del HBsAg. Esto puede deberse a la desaparición muy precoz del antígeno, sin embargo la no aparición de HBsAg en ningún momento se ha comprobado que es una posibilidad. Los anticuerpos anti-HBs aparecen por lo general 4-12 semanas después de la exposición a VHB. El HBeAg aparece en títulos menores (figura 4). La enfermedad suele ser en general asintomática.

Infección persistente

En aproximadamente el 10-12% de los casos se produce una infección persistente (figura 5) que dura años. Esta proporción aumenta en los pacientes con inmunodeficiencia natural (ancianos) o adquirida (hemodiálisis, HIV).

Cuando la negativización del HBsAg no se produce en un período prolongado podemos sospechar una hepatitis crónica. En estos pacientes la infección no se resuelve y el virus continúa su replicación. Es muy probable que los pacientes que se mantienen positivos para HBsAg durante dos semanas o más después de la infección primaria permanezcan positivos indefinidamente, en cuyo caso se los llama portadores crónicos de HBsAg. Se pueden detectar viriones, actividad de ADN polimerasa, HBeAg o ADN viral en la sangre de una fracción significativa de pacientes con infección persistente. Casi todos los pacientes tienen títulos elevados de anti-HBc en sangre. Los niveles de este anticuerpo son significativamente superiores durante la infección persistente comparados con las infecciones autolimitadas y pueden ser detectados en forma indefinida en las infecciones persistentes. Se ha detectado HBeAg en el 25-50% de los pacientes con infección persistente y anti-HBe en casi la totalidad del resto.

Figura 5. Esquema de los indicadores virales en sangre durante una evolución típica por hepatitis B con pasaje a la cronicidad.



Puede ocurrir que el anti-HBe se encuentra formando inmunocomplejos con el HBeAg por lo que puede ser no detectado anticuerpo libre.

Los ensayos estándar para anti-HBs rara vez detectan este anticuerpo en suero de personas con enfermedad persistente debido al gran exceso de antígeno.

Algunos pacientes con infección persistente que continúan produciendo HBsAg no generan cantidades detectables de VHB infeccioso y serían portadores de HBsAg sin ADN polimerasa viral o HBeAg detectables. Se desconoce la fracción de portadores de HBsAg sin virus infeccioso detectables. Los pacientes con ADN polimerasa viral y HBeAg detectables en suero parecen ser muy contagiosos.

Existen unos pocos pacientes portadores de HBsAg sin viriones que contienen ADN y ADN polimerasa o HBeAg detectables en la sangre; estos replican muy escasos virus completos, si acaso replican alguno, y el único gen viral expresado parece ser el gen que codifica para HBsAg en un estado integrado. Muchos de estos pacientes, pero no todos, parecen tener escasa o ninguna hepatopatía, y por lo tanto sintomatología, y son considerados portadores sanos.

La infección persistente puede estar acompañada de sintomatología constituyendo una hepatitis crónica activa. Pero para clasificar una hepatitis crónica como activa es necesaria la imagen histológica que evidencie inflamación y necrosis.

Luego de meses o años de iniciada la infección persistente puede aparecer una seroconversión dada por aparición de anticuerpos anti-HBe, que se asocia con mejoría clínica, funcional e histológica (10-15% por año). Esta situación suele preceder a la resolución espontánea de la infección, la que se acompaña en un 1% anual de la desaparición del HBsAg y aparición de anticuerpos anti-HBs.

Por último, se han adjudicado a infección activa por VHB ciertos casos de hepatitis crónica sin HBsAg detectable debido a los niveles altos y persistentes de anticuerpos anti-HBc.

INMUNIDAD PROTECTORA CONTRA LA INFECCIÓN

La presencia de anti-HBs parece aportar resistencia casi completa a la reinfección. Este anticuerpo presenta sobre todo especificidad anti determinante de grupo (a). Se ha demostrado la protección contra la reinfección contra el mismo subtipo así como también se han hallado segundas infecciones e incluso por subtipos diferentes. En definitiva en anti-HBs protege contra la infección. Se ha demostrado que los anticuerpos anti-HBc también protegen contra la infección en aquellos pacientes que no tienen anticuerpos anti-HBs.

PATOGENIA

La infección persistente por VHB puede asociarse con un hígado normal o casi normal desde el punto de vista histológico y con una función hepática normal. Según la histología también puede presentarse como una hepatitis persistente crónica o como una hepatitis crónica activa.

Con altas dosis infectantes de VHB se suelen observar períodos de incubación más breves y hepatitis agudas más graves que con bajas dosis infectantes.

La infección por VHB a muy corta edad se suele asociar con hepatitis inicial muy leve; lo que sugiere que la edad es un factor determinante en el pronóstico.

Ha sido difícil definir los mecanismos que intervienen en la lesión de la célula hepática. Entre estos mecanismos se encuentran descritos:

1. La respuesta de los linfocitos T citotóxicos con restricción HLA clase I dirigida contra los HBcAg y HBeAg sobre los hepatocitos infectados. Se necesitan aún más estudios para definir el papel de este mecanismo.
2. Efecto histopatológico directo de expresión de HBcAg en células infectadas. Las células cultivadas que presentan HBcAg y solo las que expresan HBsAg sufren cambios histopatológicos y mueren. Esto indica que la expresión de HBcAg puede ser tóxica para las células.
3. Expresión a gran nivel y la secreción ineficiente de HBsAg. Este mecanismo está sugerido por la observación en ratones transgénicos que solo expresan la proteína HBsAg grande. Esta se secreta en forma ineficiente y se acumula en los hepatocitos produciéndose lesión.
4. El último mecanismo sería la coinfección con el VHD. Esta coinfección produce lesión hepática y supresión de la replicación del VHB. Esta situación se describe con el VHD.

En el huésped humano el estado de necrosis o injuria tisular puede prolongarse en el tiempo debido a una respuesta inmune deficiente o lenta, asociada a la respuesta inflamatoria y regeneración hepática continua por varios años. Este proceso patológico, particularmente cuando llega a la cirrosis, puede ser considerado carcinógeno, sin involucrar un acción oncogénica directa del virus, ya que no se han encontrado oncogenes virales. El carcinoma hepatocelular es de distribución universal. Las regiones geográficas con mayor incidencia de carcinoma hepatocelular también son aquellas donde la infección por VHB es habitual, donde se encuentran las más altas frecuencias conocidas de infecciones persistentes por VHB. Muy pocos casos de carcinoma hepatocelular se producen en niños. Entre el 60-90% de los pacientes con carcinoma hepatocelular también tienen cirrosis, lo que sugiere que la asociación de esta lesión con la infección persistente por VHB aumenta el riesgo de desarrollo de carcinoma hepatocelular. Aún no se ha identificado un mecanismo viral de hepatocarcinogenicidad. Este

carcinoma a menudo tiene ADN viral integrado. Se han identificado mutaciones genéticas que podrían contribuir con un efecto oncogénico en algunos hepatocarcinomas, por ejemplo mutaciones puntuales en el gen supresor de tumores. El 80% de los carcinomas hepatocelulares en el mundo se asocian con infección por VHB, habiendo otros factores de riesgo reconocido, entre ellos se encuentran infección crónica por VHC, hepatopatía alcohólica, hemocromatosis y otras causas de cirrosis. En consecuencia el papel de VHB en el hepatocarcinoma puede no ser a través de un mecanismo oncogénico viral específico, sino como agente causal de hepatopatía necroinflamatoria crónica. Este es un proceso que puede ser carcinogénico sin considerar el agente productos de la lesión del hepatocito.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico etiológico se basa en la detección de las proteínas virales como HBsAg y HBeAg (el HBcAg no se detecta circulante) y de los anticuerpos específicos contra estos tres antígenos, mediante técnicas serológicas. Dentro de estas se encuentran los métodos inmunoenzimáticos (tanto métodos indirectos como directos), y métodos genéticos como PCR para detección del genoma viral. Es posible detectar ADN en suero mediante PCR en concentraciones muy inferiores a los de la hibridación de ADN; algunos sueros con pruebas de hibridación *dot blot* negativas para ADN mostraron resultados positivos con PCR. La PCR es una prueba de muy elevada sensibilidad. El perfil evolutivo de los marcadores serológicos fue descrito anteriormente. (Cuadro 2).

Cuadro 2. Indicadores serológicos de virus de hepatitis B (VHB) en distintos estadios de infección y convalecencia

Estadio de infección	HBsAg	Anti HBs	IgG anti HBC	IgM anti HBC	HBeAg	Anti HBe
Periodo de incubación tardío de hepatitis B	+	-	-	-	+ 0 -	-
Hepatitis B aguda	+	-	+	+	+	-
Hepatitis B aguda negativa para HBsAg	-	-	+	+	+	-
Portador sano de HBsAg	+	-	+++	+ 0 -	-	+
Hepatitis B crónica	+	-	+++	+ 0 -	+	-
Infección por HBV en el pasado reciente	-	++	++	+ 0 -	-	+
Infección por HBV en el pasado lejano	-	+ 0 -	+ 0 -	-	-	-
Vacunación reciente para HBV	-	++	-	-	-	-

PROFILAXIS

La profilaxis pasiva se realiza mediante una gammaglobulina hiperinmune "HBIG" contra este virus. La HBIG debe administrarse dentro de las 48 h. de producida la exposición (preferentemente antes de las 6 h) por vía intramuscular o intravenosa, en una dosis única. También puede realizarse con globulina sérica inmune estándar (ISG).

La profilaxis activa se realizó en un principio (comienzos de la década de 1980) por medio de una vacuna de primera generación. Fue la primera vacuna a partir de suero humano, consiste en la administración de antígenos virales con el propósito de estimular la respuesta inmune. La vacuna consiste en partículas de 22 nm del VHB obtenidas de portadores crónicos separadas por métodos físicos e inactivadas por métodos químicos. La seroconversión se produce en el 95% de los vacunados.

Actualmente la vacuna más difundida para prevenir la hepatitis B es una vacuna de segunda generación, es una vacuna recombinante donde se usan plásmidos conteniendo el gen S del ADN del HBV en levaduras (*Saccharomyces cerevisiae*) permitiendo la expresión del HBsAg en estas levaduras. Con esta técnica de ingeniería genética las partículas esféricas obtenidas son inmunogénicas, pero su utilización, sin embargo, tampoco produce la seroconversión del 100% de los vacunados.

Es importante determinar los individuos susceptibles y protegerlos: personal sanitario, pacientes con hemodiálisis, hemofílicos, comunidades cerradas, homosexuales, drogadictos, etc., y niños cuyas madres sean portadoras en el momento del parto.

Los programas de inmunización contra la hepatitis B deben tener como meta principal la prevención de la condición de portador crónico. Se establece esta meta para todos los grupos de población que tengan tasas de portadores superiores al 2%. Al establecerse que existen grupos con tasas superiores al 8-10%, el problema se transforma en una prioridad para el sistema de salud. Por esto la organización mundial de la salud (OMS) y la organización panamericana de la salud (OPS) han considerado la inclusión de esta vacuna en los programas ampliados de inmunización. El precio de la vacuna está actuando como factor limitante en el número de países en desarrollo que pueden incluirla en sus planes de vacunación. La inmunización universal de los recién nacidos es la única forma en que la enfermedad pueda controlarse a largo plazo. En nuestro país forma parte del plan nacional de vacunaciones.

Después de completar la vacunación se determinarán los títulos de anti-HBs. Títulos inferiores a 10 mUI/ml se interpretan como falta de protección y necesidad de revacunación. El 85-95% de los sujetos normales se inmunizan adecuadamente, solo si el título es superior a 1000 mUI/ml se confiere una inmunidad promedio por 3 a 5 años.

Es de mucha importancia que el personal de salud, de laboratorio y todo aquel personal que se halle expuesto al virus mantenga las medidas de seguridad básicas: esto se basa en educación sanitaria, vacunación, planificación del reciclaje de material, detección periódica de HBsAg. Los métodos de inactivación segura del material son: 30 min de ebullición; 15 min a 121 °C y una atmósfera en autoclave, o 2 horas a 160 °C en calor seco. Si destacamos que solo bastan 0.0004 mililitros de suero positivo para infectar a un individuo sano podemos entender la importancia de las medidas de seguridad.

Virus de la hepatitis C

En la década de 1970 se vio que la mayoría de los casos de hepatitis asociados a transfusiones no eran causados por HAV ni HBV. La enfermedad asociada con estos hallazgos se llamó "Hepatitis no A-no B", no conociéndose el tipo y número de agentes etiológicos. En

1989, con la descripción de un nuevo agente mediante técnicas de biología molecular, y el desarrollo de nuevas técnicas serológicas, pudo diagnosticarse a la mayoría de las hepatitis postransfusionales como causadas por el virus hepatitis C (HCV).

TAXONOMÍA Y CLASIFICACIÓN

El HCV posee características biológicas y genéticas que le permite ser agrupado dentro de la familia *Flaviviridae*, género *Hepacivirus*.

CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES

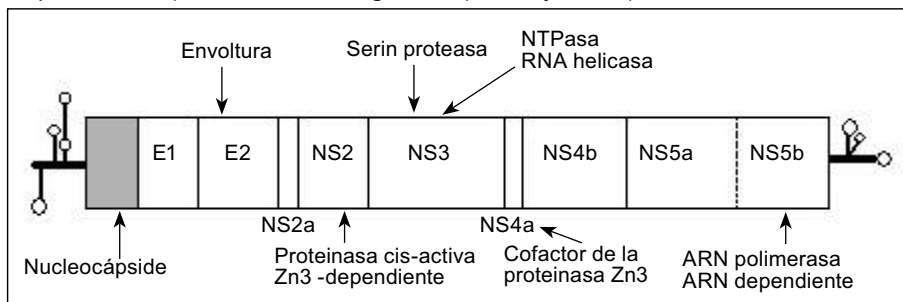
El HCV es un virus esférico, envuelto, con un diámetro aproximado de entre 30 – 60 nm. Presenta una nucleocápside de simetría icosaédrica y un genoma de ARNsc de polaridad positiva.

GENOMA

Consta de una única cadena lineal de ARN, de polaridad positiva, no segmentado. Al igual que los *Picornaviridae*, las secuencias codificantes en el genoma se encuentran dispuestas en forma polarizada en dirección 5'-3', estando más próximos al extremo 5' los genes que codifican para las proteínas del core y envoltura (necesarias en gran número de copias), mientras que por el contrario, cercano al extremo 3' se encuentran los genes que codifican para proteínas no estructurales (NS), como por ejemplo la replicasa viral (una copia por partícula viral). Esta disposición responde al mecanismo de regulación de la expresión de las proteínas virales, el cual consiste en la mayor probabilidad de despegue del ribosoma desde el transcripto viral; lo cual lleva a la síntesis de altos niveles de proteínas estructurales y relativamente pocas copias de aquellas proteínas que no formarán parte de la progenie viral (ahorro energético).

El genoma consta, comenzando por su extremo 5' de: una región 5'UTR (no codificante), seguida por un codón AUG que inicia un gran marco de lectura abierto (ORF) el cual codifica una gran poliproteína de aprox. 3000 aminoácidos (AA) de secuencia, la cual contiene a todos o gran parte de los productos codificados por los submarcos de lectura estructurales y no estructurales. Hacia el extremo 3' encontramos otra región no codificante (3'-UTR), de menor longitud. Tanto la 5'-UTR como la 3'-UTR se hallan implicadas en los eventos de regulación, tropismo celular, estabilidad del transcripto, secuestro de la maquinaria traducional del huésped, etc.

Figura 8. Organización del genoma del virus de la hepatitis C. El cuadro rectangular más grande representa el marco abierto de lectura, dentro del cual las líneas verticales indican los sitios de clivaje proteolítico por las proteinasas celulares y virales. Las líneas en cada extremo del marco abierto de lectura representan los segmentos 5' y 3' (izquierda y derecha, respectivamente) no traducidos del genoma (5' UTR y 3' UTR).



PROTEÍNAS VIRALES

De la poliproteína se derivan por fragmentación enzimática:

- Una proteína de la nucleocápside: C
- Dos proteínas de envoltura. E1 y E2/NS1
- Las cinco proteínas restantes son no estructurales:
 - NS2 o p23, con actividad proteasa;
 - NS3 o p76, con actividades proteasa, ATPasa y helicasa;
 - NS4 (dímero p8- p27), con posible función reguladora y unión a ARNsc;
 - NS5A (p56-58), con función también reguladora; y
 - la ARN replicasa viral o proteína NS5B (p68), con probable función de ARN replicasa.

Figura 6.

CICLO DE REPLICACIÓN

La estrategia de replicación del genoma de HCV esta en estudio.

Los estudios sobre la replicación, adsorción, penetración, ensamblaje y liberación de las partículas hijas, aportan muy poco aun.

Se han propuesto modelos de cómo el virus lleva a cabo su ciclo replicativo, entre ellos tenemos: el virus probablemente entra a la célula previa unión de la glucoproteína E2 a su receptor específico (desconocido, posiblemente del tipo: lipoproteínas de baja densidad y el receptor CD81 de membrana del hepatocito). Luego el genoma viral es liberado en el citoplasma, en donde comienza a traducirse directamente en la poliproteína de 3000 AA (a partir de una molécula de ARN de polaridad positiva), por un proceso independiente, regulado por la presencia a nivel de la región UTR 5' de un sitio de alta afinidad de unión para el ribosoma. A medida que la poliproteína es traducida (o después), comienza el procesamiento de la misma, es catalizada por las proteasas codificadas por el virus (NS2 y NS3) neosintetizadas y posiblemente proteasas celulares, para dar lugar a todas las proteínas estructurales y no estructurales en su forma nativa. El procesamiento comienza con el autoclivaje de las proteasas virales como parte de la poliproteína en proteasas maduras, las cuales prosiguen con el procesamiento del resto de la poliproteína. A partir de este proceso se sintetiza la ARN replicasa viral (actividad ARN polimerasa-ARN dependiente) la cual primero cataliza la síntesis de un intermediario replicativo de ARN de polaridad, con una longitud igual a la del genoma, el cual sirve después como molde para la replicación, por múltiples horquillas simultáneas, dando lugar a un elevado número de copias de ARN genómico (simple cadena, de polaridad positiva) viral. Probablemente la envoltura es adquirida por invaginación dentro de vesículas citoplasmáticas; mientras que el mecanismo de liberación aún permanece desconocido (se sospecha que podría ser por exocitosis). El HCV suele no generar un efecto citopático evidente.

VARIABILIDAD ANTIGÉNICA

Se han identificado regiones hipervariables en todos los genes que codifican proteínas virales, pero los más variables son los que codifican para las proteínas de la envoltura.

Al igual que con otros genomas de ARNsc y debido a la ausencia de actividad *proofreading* y *nick translation* de la replicasa de HCV, el genoma viral posee una alta tasa de sustitución de nucleótidos (2×10^{-3}) por año. Esto trae consigo la acumulación de variantes genéticas incluso en un mismo individuo infectado (cuasiespecies), las cuales muchas veces pueden infectar nuevos individuos constituyendo nuevas poblaciones del virus genéticamente distintas o genotipos según el porcentaje de variabilidad. Hasta el momento se han identificado seis

genotipos predominantes de HCV, cada uno de los cuales integrado por variantes genómicas menores o subtipos genómicos, denominados A, B y C. El análisis de secuencia de la región del genoma que codifica para la polimerasa viral (NS5B) proporciona información con respecto a dicha variabilidad, siendo la utilizada en la determinación de los genotipos y sus variantes: 12% de divergencia de secuencia o menos entre diferentes aislamientos es característico de un mismo subtipo; mientras que una divergencia del 36 - 28% o menos es correspondiente a un mismo genotipo.

En Uruguay predominan los genotipos 1, 2 y 3 en sus diferentes subtipos. En lo que a prevalencia se refiere, el genotipo 1 corresponde a un 70% de los casos, dentro del cual los subtipos A y B predominan de la misma forma (50% cada uno); le sigue el genotipo 3, subtipo 3A, con un 26% de los casos, y finalmente el genotipo 2, subtipo 2A, con un 3%.

RESISTENCIA FRENTE A AGENTE QUÍMICOS Y FÍSICOS

Este agente infeccioso se ve inactivado por exposición a solventes lipídicos o detergentes; a 100 °C durante 5 min; a 121 °C durante 15 min; es inestable a temperatura ambiente o frente a congelamiento y descongelamiento repetido. Puede ser destruido por hipoclorito de sodio al 0,5%, formol, etc.

EPIDEMIOLOGÍA

El VHC es la principal causa (87% aproximadamente) de hepatitis no A no B; tiene distribución mundial. Es un virus de transmisión sanguínea o parenteral fundamentalmente. También puede darse la transmisión de tipo sexual y vertical (o perinatal). Las personas en riesgo de adquirir el virus son aquellas sometidas a transfusiones sanguíneas o sus productos (hemofílicos), drogadictos intravenosos, pacientes nefrológicos, en hemodiálisis; receptores de órganos, personal sanitario, personas VIH positivas, etc. En lo que refiere a la transmisión vertical, los hijos de padres drogadictos intravenosos (especialmente las madres) constituyen el grupo de riesgo más importante. En el mundo hay un 0 - 15% de transmisión vertical de HCV, por lo general asociado a niveles socioeconómicos deficitarios y marginación, el 10% de estos niños desarrollan hepatopatía. Al parecer la transmisión ocurre cuando la madre tiene viremia alta (en hepatitis agudas o en las portadoras de VIH). La transmisión por vía sexual es posible, pero es mucho menor que para el virus B y, en general, se asocia a infección con el VIH.

En pacientes comunitarios en los que puede no haber riesgo previo de infección por vía parenteral quizá pequeñas dosis del virus accedan al organismo a través de las membranas mucosas, replicándose a nivel local hasta alcanzar el número necesario como para invadir la circulación y provocar viremia (de una forma más tardía), ganando acceso hacia el tejido blanco definitivo.

PATOGENIA

El mecanismo por el cual el VHC causa manifestaciones clínicas aún está en estudio, pudiendo tener lugar un efecto citopático directo o que sea resultado de una respuesta inmune patológica.

No se distingue clínicamente de otras formas de hepatitis, con mayor tendencia a formas leves anictéricas y 75% de las veces asintomáticas. Aproximadamente el 80% de las infecciones desembocan en una hepatitis crónica, es decir que solo un 15-20% de los infectados desarrollan únicamente una infección aguda y luego se curan. Las formas agudas de la enfermedad por lo

general son asintomáticas lo cual hace difícil la identificación de aquellas personas infectadas con riesgo de contraer una enfermedad grave por VHC.

Los pacientes con hepatitis crónica severa o leve por VHC pueden desarrollar una cirrosis hepática. De estos un 10% desarrollan hepatocarcinoma.

Infección aguda

En casos postransfusionales, el virus se hace detectable en circulación en 1 a 3 semanas, habiendo ocasionado en el hígado una infección considerable quizá mucho tiempo antes.

El 60–70% de los pacientes con infección aguda son, por lo general, asintomáticos o presentan manifestaciones no específicas asociadas a un daño hepático moderado (20%), luego de un período de incubación de 4 – 20 semanas. La hepatitis fulminante es rara.

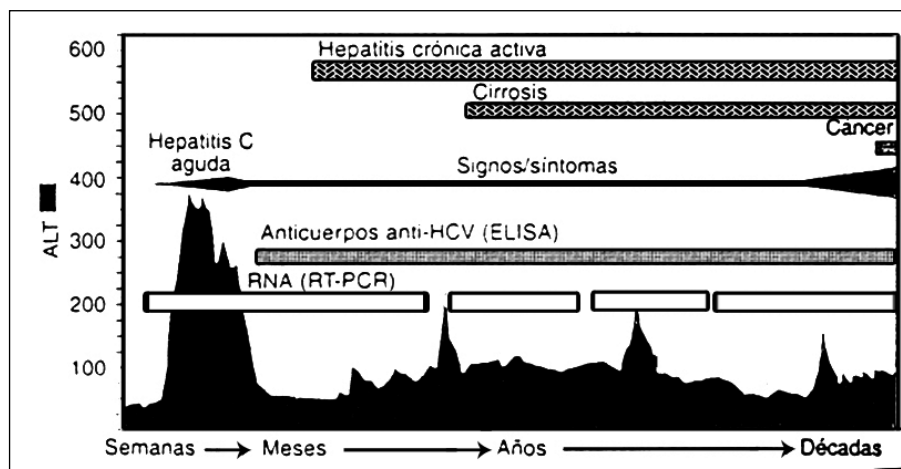
La fase inicial de replicación extensa en el hígado es seguida, luego de varios meses, por una declinación de la viremia, pudiendo resolverse la infección en un 15-20% de los enfermos, con curación. No obstante, en la mayoría de los casos la infección aguda progresa a una infección crónica. Se ha visto que la resolución de la enfermedad va de la mano que va de la mano con una potente respuesta T *helper* de tipo 1 (respuesta celular) frente a antígenos virales en el individuo, la cual no ocurre de la misma manera en todos los pacientes, pudiendo ser un factor que predispone a la cronicidad.

Infección crónica

La gran mayoría de los pacientes infectados por VHC desarrollan una infección crónica (el 85% de hepatitis postransfusionales y el 50% de las esporádicas), haciéndose portadores del virus. Estos mantienen sus niveles de transaminasas normales y suelen estar libres de síntomas durante los primeros períodos, pero con el correr del tiempo la función normal del hígado tiende a deteriorarse como resultado del daño hepatocelular acumulado, dando lugar a una enfermedad hepática grave (hepatitis crónica activa – 25%) que puede desembocar en cirrosis (25%) e incluso hepatocarcinoma (15%).

Por lo general, durante la fase crónica, aumentan los niveles de transaminasas, así como del número de viriones en sangre, en forma fluctuante, lo cual es muy característico.

Figura 7. Evolución natural de la infección por el virus de hepatitis C.



RESPUESTA INMUNE

La infección por VHC induce la formación de anticuerpos contra las diferentes proteínas del virus. Estos anticuerpos aparecen después del inicio de la hepatitis aguda y persisten tanto en los pacientes que evolucionan a la cronicidad (más del 75%) como en los casos que curan. Su detección suele interpretarse como evidencia de infección activa cuando se asocia a elevación de las transaminasas. Cuando éstas son normales no permite distinguir entre infección activa o pasada. Para ello puede recurrirse a la determinación del RNA del VHC en el suero, cuya positividad es sinónimo de infección activa.

Los anticuerpos anti-proteína de la cápside son los primeros que generalmente se detectan, dentro de los primeros días o semanas del inicio de la hepatitis clínica.

Los anticuerpos anti-glucoproteínas de envoltura son detectados en un bajo porcentaje de los infectados, debido quizá a la diversidad serológica subyacente a estas; a la ausencia de un test serológico apropiado o porque quizá simplemente no se desarrollen en el individuo infectado.

Hay que tener en cuenta que se han observado respuestas tardías, de hasta 12 meses luego del inicio del cuadro clínico. Recientemente se han reportado ensayos serológicos que permitirían distinguir aquellos individuos portadores del virus de aquellos que se han curado pero mantienen una respuesta de anticuerpos (figura 7).

MÉTODOS DE ESTUDIO

Actualmente se dispone de procedimientos inmunoenzimáticos que evidencian la presencia de anticuerpos en sangre de pacientes infectados contra tres antígenos virales.

- pC100 no estructural;
- C22 o proteína del core, y
- p33C, codificada por la región NS3.

Existe un período ventana (no detección de anticuerpos) de aproximadamente 80-90 días.

En general la detección de anticuerpos se realiza en dos etapas: 1) el tamizaje sanguíneo por ELISA (de alta sensibilidad) a nivel de las instituciones de salud y bancos de sangre; la cual no permite diferenciar de una infección pasada o presente, aguda o crónica, etc, generando también muchos falsos positivos; y 2) los estudios complementarios como el Western Blot (ensayos inmunolineales), los cuales dan un resultado positivo, negativo o indeterminado (en el caso de que halla seroconversión o en inmunodeprimidos, etc).

La detección del genoma del virus en sangre es otro de los estudios que se realizan para el diagnóstico de HCV y para diferenciar las formas crónicas de la enfermedad de aquellos pacientes curados pero con respuesta de anticuerpos. El diagnóstico de actividad viral se realiza por RT-PCR a partir de muestras de sangre con anticoagulante o plasma. Se basa en la retrotranscripción de la secuencia correspondiente a la región 5'-UTR (conservada) del genoma de HCV, la cual sirve como molde o templado para la amplificación con cebadores específicos de esa región. Además, la PCR utilizada en forma cuantitativa permite hacer el seguimiento de estos pacientes durante el tratamiento con interferón.

La determinación de los genotipos aislados se realiza también por RT-PCR. El patrón en electroforesis en gel de agarosa es típico para cada genotipo.

PROFILAXIS

La clave para reducir la incidencia de la infección por el VHC es disminuir la exposición a la sangre contaminada.

Cuadro 3. Personas en las que se debería realizar el monitoreo para detectar infección por hepatitis C

Prevalencia elevada	Exámenes posteriores a la exposición
Personas que alguna vez se han inyectado drogas ilegales	Personas con exposición mucosa o percutánea importante a sangre positiva para HCV
Personas con niveles elevados de aminotransferasas	Niños nacidos de mujeres infectadas con el HCV
Personas en hemodialisis	Parejas sexuales de personas infectadas con el HCV, que deberían ser consideradas para rastreo de HCV si bien el riesgo de transmisión es bajo a través del contacto sexual.
Personas que reciben transfusiones o transplantes de órganos incluidos concentrados de factores de coagulación producidos antes de 1987 o tanto transfusiones como transplantes de órganos antes de julio de 1992	
Personas en contextos de elevada prevalencia demostrada de HCV y en que es difícil determinar los factores de riesgo, por ej. internados, pacientes que se atienden en clínicas de barrios carenciados por enfermedades de transmisión sexual y pacientes que se atienden en algunos departamentos de urgencias de universidades	

Debido a que aún no existen vacunas contra el VHC, el control de la infección se lleva a cabo mediante el correcto tamizaje de la sangre y sus productos en bancos de sangre. Hoy la infección por HCV es tratable mediante el uso de interferón (IFN) y ribavirina, aunque ya existen cepas resistentes a uno y otro fármaco. La resistencia al IFN α recombinante se debe a mutaciones en la región NS5A que codifica para una proteínquinasa viral (factor transregulador). Los genotipos 1 son malos respondedores al tratamiento, a no ser que el mismo sea de larga duración (1 año con monitorización por RT-PCR). Los demás genotipos suelen responder bien al tratamiento.

El tratamiento debe acompañarse de estudios de cuantificación periódicos del número de partículas virales por ml de plasma (carga viral para VHC), ya sea mediante el método de dilución final o por métodos moleculares.

El desarrollo de una vacuna eficaz va a ser difícil y no a corto plazo, dada su variabilidad antigénica y su pobre inmunogenicidad.

Virus de la hepatitis D

Fue identificado por primera vez en 1977 como el agente delta. Es un virus defectivo que requiere del VHB para su replicación y expresión. Requiere además que este último se esté replicando para poder infectar. Las características del virión (agente delta) son similares a las de los virus ARN satélites de las plantas, que no pueden multiplicarse sin la ayuda de un virus "cooperador".

TAXONOMÍA Y CLASIFICACIÓN

Este agente infeccioso permanece aun está sin clasificar.

CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES

Es una partícula esférica de 37 nm de diámetro, presenta envoltura, la cual está constituida por el HBsAg (porque toma la cubierta del VHB), en su interior contiene antígeno delta (HDAg) y una molécula de RNA de simple cadena.

GENOMA

Es una única molécula de ARN circular cerrado de polaridad positiva de 1700 nucleótidos. Contiene varios marcos abiertos de lectura, siendo uno solo el que codifica para el HDAg.

PROTEÍNAS VIRALES

Presenta una única proteína: el antígeno VHD, no expuesto en la superficie viral. Hay dos especies de esta proteína, una de 24 kDa. y otra de 27 kDa. La proteína menor es sintetizada primero y luego de una replicación prolongada se sintetiza la de mayor tamaño. La primera es requerida para la replicación viral, mientras que la segunda actúa inhibiendo dicha replicación, siendo necesaria para el ensamblaje. La otra proteína identificada en estas partículas es el HBsAg, que deriva de una coinfección con este virus, y es esencial para el ensamblaje y transmisión del VHD.

VARIABILIDAD ANTIGÉNICA

Si bien existe heterogeneidad en las secuencias de los aislamientos del VHD de distintas regiones geográficas, no hay diferencias serológicas entre los aislamientos. Se describieron tres genotipos de VHD en base a diferencias en las secuencias de sus genomas. El genotipo I es el más frecuente en todo el mundo. El genotipo II se encuentra en Taiwán y el genotipo III predomina en Sudamérica.

EPIDEMIOLOGÍA

La vía de transmisión es similar a la del VHB, fundamentalmente parenteral. Es endémico en las mismas zonas que el VHB. Aparece también en forma esporádica en los mismos grupos de riesgo para el VHB. Se han descrito incluso epidemias de hepatitis aguda a virus delta en poblaciones con alta tasa de infección por el virus de hepatitis B (Sudamérica).

En áreas de baja prevalencia de infección por VHD el principal factor de riesgo es el consumo de drogas por vía intravenosa y los hemofílicos politransfundidos, mientras que en áreas muy endémicas predomina la transmisión vertical. De todas maneras fuera de estas áreas la importancia de la transmisión perinatal es mínima y ocurre solo en madres con HBeAg.

La transmisión sexual del VHD parece menos eficiente que la del VHB.

La prevalencia global de la infección en portadores crónicos de VHB es del 5%. El riesgo de transmisión por transfusión es mayor si el receptor es portador crónico del VHB porque cantidades mínimas del VHD desarrollan la infección.

La hepatitis D es infrecuente en hemodializados y en homosexuales.

PATOGENIA

Dos posibles mecanismos han sido propuestos:

1. Efecto citopático directo, resultando en necrosis hepatocelular y degeneración grasa, observando que aquellas células con alto nivel de expresión del antígeno del VHD no sobreviven.
2. Patogenicidad inducida por la respuesta inmune.

La infección aguda puede producirse simultáneamente con el HBV (coinfección) esto da

un cuadro de hepatitis aguda clásica que solo se cronifica en un 10%; o puede producirse en un paciente con hepatitis crónica por HBV (superinfección) la cual tiene un pronóstico más grave que la anterior. Lleva a enfermedad hepática progresiva en hasta un 90% de los casos. En estos pacientes también es común desarrollo de una hepatitis fulminante.

La coinfección por el VHB y el VHD induce una hepatitis aguda autolimitada, habitualmente con resolución hacia la curación, aunque puede causar una lesión hepática extensa que se manifieste como una hepatitis fulminante en un 5%. Esta no parece aumentar el riesgo de una infección crónica por VHB.

La replicación del VHD en los hepatocitos ocasiona una inhibición de la replicación del VHB (puede determinar negativización del antígeno S), con lo cual la duración del período agudo de enfermedad suele ser breve. La eliminación del VHB impide la persistencia de la infección delta y determina la curación de ambas infecciones.

Superinfección: cuando la infección por un inóculo que contiene VHB y VHD se produce en un portador crónico de HBsAg, se facilita la replicación del VHD. En estos casos la infección delta tiene, casi indefectiblemente, una evolución a la cronicidad, induciendo una enfermedad hepática más severa y de rápido progreso, o una cirrosis hepática a menos que el paciente fallezca por una hepatitis fulminante.

Una tercera forma de infección aguda se vería luego de trasplantes hepáticos en la que la infección latente por VHD del aloinjerto se reactiva antes de la reinfección franca por VHB del hígado transplantado.

RESPUESTA INMUNE Y DIAGNÓSTICO

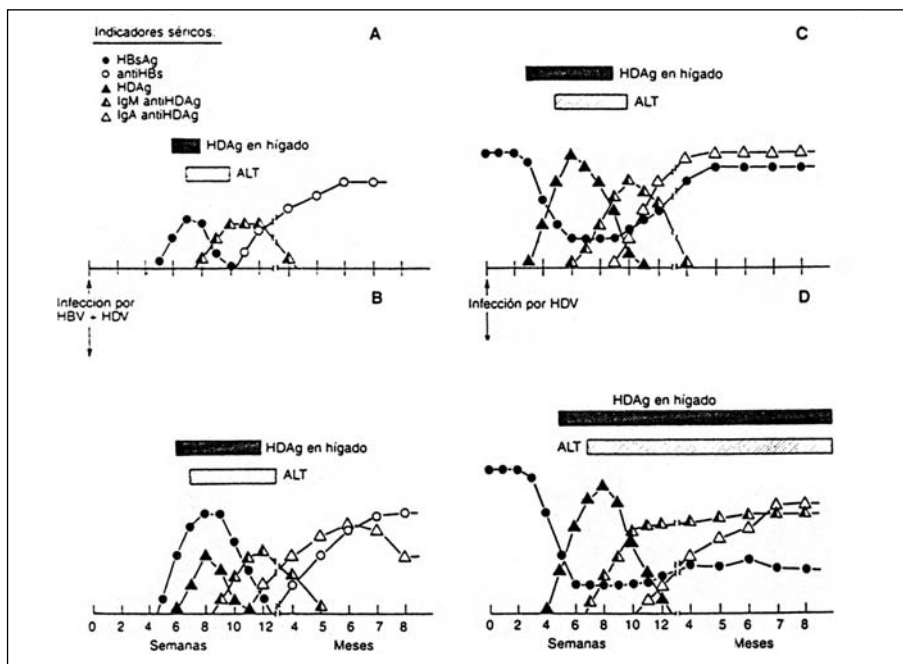
En ambos casos: coinfección y superinfección se sumarán los cambios serológicos propios de la hepatitis B con los propios de la infección delta, estos últimos consisten en la aparición en la sangre durante un breve período de tiempo (días) del antígeno delta (HDAg), seguido de la aparición de una respuesta anti-delta en forma de anticuerpos IgM e IgG. La respuesta IgM aparece en forma temprana y de manera transitoria. Esta persiste además durante la infección crónica por lo que no es posible distinguir entre infección aguda y crónica a través de esta. La IgG anti-delta es indetectable una vez que el antígeno S ha desaparecido.

La infección induce inmunidad tanto humoral como celular. Esta respuesta inmune no es protectora contra una reinfección, aunque puede modular la sintomatología.

Los marcadores específicos de infección por VHD son: presencia de antígenos de VHD, de ARN viral en suero y las respectivas respuestas inmune por ellos. Estos marcadores coexisten necesariamente con marcadores de infección por VHB. La infección por VHD debe sospecharse siempre en los pacientes con infección por VHB que se tornaron anti-HBe positivos pero siguen presentando signos de hepatitis crónica, dado que la inflamación hepática por lo general remite con rapidez después de la seroconversión para VHB. La posibilidad por VHD también debe tenerse presente en los pacientes HBsAg positivos estables que muestran un aumento brusco significativo del nivel sérico de ALT o AST sin alteraciones del HBeAg y en los pacientes con enfermedad rápidamente progresiva y cirrosis de instalación temprana.

No obstante, el diagnóstico de infección por VHD aguda es difícil debido a que las inmunoglobulinas G (IgG anti-VHD) pueden tardar varias semanas en aparecer en la circulación. Los anticuerpos IgM anti-VHD suelen detectarse antes de la aparición de IgG. En los casos crónicos se observa el mantenimiento de los niveles elevados de IgG e IgM durante un tiempo indefinido. Esta IgM mantenida constituye un buen indicador del pasaje a la cronicidad. La presencia de títulos séricos elevados de IgG suelen indicar una replicación viral activa. Aunque

Figura 8. A-D, patrones típicos de indicadores serológicos durante la infección por virus de hepatitis D (VHD). La coinfección suele ser autolimitada y se resuelve (no pasa a la cronicidad); es posible detectar HDAg (B) o no (A) en suero. Luego de estas infecciones por VDH sin antigenemia HD detectable, puede no detectarse una respuesta de IgG antiHDAg (A). La sobreinfección puede ser autolimitada y resolverse (C) o hacerse crónica (D) con HDAg persistente en el hígado e IgM antiHDAg en suero.



por el momento permanece en estudio, el ARN viral también podría ser un parámetro útil para establecer la presencia o la ausencia de una infección activa por el VHD.

Detección de los anticuerpos específicos contra el HDAg (anti-HD): este antígeno, si bien sale a la circulación, lo hace recubierto con el HBsAg. Como esta infección está directamente relacionada con el HBV, es útil diferenciar si se trata de una coinfección o una superinfección, para eso se lo relaciona con los marcadores del HBV.

- Coinfección: presencia de AgHBs y respuesta IgM anti-HBc
- Superinfección: positividad para el AgHBs en ausencia de IgM anti-HBc

En la muestra de biopsia hepática es posible detectar antígenos de VHD mediante técnicas inmunohistoquímicas o de hibridación *in situ*. También puede detectarse en el suero de un 20% de los pacientes con infección aguda, pero en la mayoría de los casos de infección crónica desaparece como consecuencia de su fijación a los anticuerpos anti-VHD (figura 8).

PROFILAXIS

Es la misma que se describió para el virus de hepatitis B (VHB).

Virus de la hepatitis E

Una proporción significativa de las Hepatitis virales agudas en jóvenes y adultos jóvenes en

Asia, África e India son causadas por una agente viral de transmisión entérica, no relacionado serológicamente con el VHA.

El agente viral de las Hepatitis no A no B entéricamente transmitido ha sido recientemente aislado, parcialmente caracterizado y clonado; y se le ha dado el nombre de virus de Hepatitis E (VHE). Da lugar a una hepatitis autolimitada que puede ser desde asintomática o leve, hasta una hepatitis fulminante.

TAXONOMÍA Y CLASIFICACIÓN

Se lo relaciona con la familia *Caliciviridae*, pero se está considerando colocarlo en un nuevo grupo denominado “virus parecidos a hepatitis E” debido a ciertas características que lo distinguen de los típicos *Calicivirus* (tamaño más pequeño, y una cápside más sutil que la de los anteriores). Posee una estructura intermedia entre el agente Norwalk (un calicivirus) y el VHA (un picornavirus). Actualmente se encuentra sin clasificar.

CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES

Su forma es esférica, de 27-34 nm de diámetro, con indentaciones en su superficie y está desprovisto de envoltura. Su genoma está constituido por una cadena simple cerrada de ARN de polaridad positiva, que presenta aproximadamente 7200 kilobases de longitud seguido por un tracto poli A.

El genoma está constituido por una región 5' corta con “cap” no traducido (5'UTR), 3 MAL denominados ORF, cada uno en un marco de codificación diferente y una región no traducida corta terminado por residuos de adenosina expandidos. Se cree que el ORF1, considerado el más grande, codifica para la o las proteínas no estructurales del virus. Sobre la base de la identificación de los motivos de aminoácidos característicos se han identificados los elementos genéticos que se mencionan en orden de comienzo 5' hacia el final 3' de ORF1:

- Una metiltransferasa que se supone que participa en la disposición del cap en el extremo 5' del genoma viral
- Un dominio Y, de función desconocida.
- Una cistein-proteasa similar a la papaína.
- Una bisagra rica en prolina que puede brindar flexibilidad y que contiene una región de secuencia hipervariable.
- Un dominio X de función desconocida.
- Un dominio que contiene una helicasa.
- ARN polimerasa.

El ORF 2 de cerca de 2000 nucleótidos de longitud da origen aproximadamente a 40 nucleótidos en el extremo 3' de la terminación del ORF1 y consiste en:

- Una secuencia señalizadora 5'.
- Una región de 300 nucleótidos rica en codones de arginina la que probablemente represente un sitio ligado al ARN.
- Tres sitios potenciales de glicosilación.

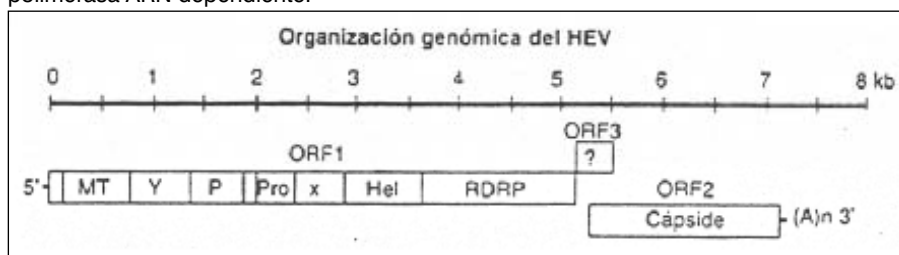
La proteína codificada parece ser la proteína de la cápside del VHE.

El ORF3 de menos de 400 nucleótidos de longitud se superpone al ORF1 y al ORF2 y su función es desconocida.

REPLICACIÓN VIRAL

En cuanto a la replicación viral se ignoran los mecanismos de unión del virus a las células

Figura 9. Organización del genoma del virus de la hepatitis E. El mismo consta de aproximadamente 7.2kb, posee tres marcos de lectura abiertos (open reading frames, ORF). Probablemente las proteínas no estructurales estén codificadas dentro del ORF1. Las proteínas de la cápside estarían codificadas en el ORF2. El tercer ORF (ORF3), de pequeño tamaño y superpuesto al ORF anterior, codifica para una proteína inmunogénica de función desconocida. Abreviaturas: MT, metiltransferasa; P, proteasa similar a la papaína; Pro, "bisagra" rica en prolina; X e Y, proteínas de función desconocida; Hel, helicasa; RDPR, ARN polimerasa ARN dependiente.



susceptibles, de su entrada a la célula y de la pérdida de su envoltura. Es probable que luego de la pérdida de la envoltura el genoma sea directamente traducido mediante mecanismos celulares que reconocen al ARN con "cap".

También es probable que el ORF1 traducido sea clivado por las proteasas celulares. Se cree que el ARN intermedio replicante de cadena negativa es sintetizado por la ARN polimerasa viral cuya codificación se atribuye a la región 3' del ORF1.

Es posible que posteriormente la polimerasa viral también sintetice toda la longitud de las cadenas del ARN de cadena positiva así como por lo menos dos ARNm subgenómicos. Se sabe muy poco acerca del ensamblaje y el transporte del virus fuera de la célula. Se ha propuesto que el producto del gen del ORF2 es una proteína de la cápside. Se ignora si la liberación del virus de las células infectadas es un proceso activo o el resultado de la muerte celular mediada por el virus, pero este es hallado en la bilis durante la fase aguda de la infección, por lo que la bilis podría ser la fuente principal del VHE encontrado en las heces (figura 9).

VARIABILIDAD ANTIGÉNICA

Todos los aislamientos del VHE parecen compartir un epítipo grupo específico, observados usando inmunoelectromicroscopía con sueros de distintas áreas geográficas, por lo que todas las cepas recuperadas hasta el momento pertenecen al mismo serotipo. Las secuencias de los genomas de varias cepas de VHE procedentes de diferentes regiones han sido establecidos en forma parcial o total. Sobre la base del análisis de esas frecuencias las cepas del VHC pueden ser clasificadas en 3 grandes genotipos: 1) cepas asiático-africanas, 2) una cepa mexicana y 3) cepas estadounidenses y porcinas. Cada uno de estos tres grupos genéticos mayores tiene deleciones o inserciones en los nucleótidos, juntas o por separado, que son exclusivas de cada grupo. Las secuencias del ORF1 de los tres genotipos mayores difieren entre sí en la identidad de la secuencia de nucleótidos en cerca de un 20%, mientras que la identidad de la secuencia dentro de cada grupo difiere en no más de 5-10%. Por lo tanto la heterogeneidad genética parece tener una distribución regional. Hace poco se descubrió un cuarto genotipo del VHE en Asia y en Europa se han identificado otras variantes nuevas.

EPIDEMIOLOGÍA

Es difícil trazar un mapa epidemiológico de este virus en el mundo. Se han podido detectar brotes epidémicos en diversas partes del mundo. Las regiones endémicas se localizan en gran

parte de África, centro y sur de Asia y México. Los casos observados en regiones no epidémicas corresponden a personas que han regresado de viaje de zonas endémicas.

La forma más espectacular de la enfermedad, la hepatitis E epidémica, en realidad es una forma de presentación muy infrecuente y en su gran mayoría los casos se producen como una enfermedad endémica o esporádica. La hepatitis endémica se limita a un conjunto de países en vías de desarrollo. Casi todas las epidemias de hepatitis E han sido producidas por el agua contaminada, pero se ha informado que algunas epidemias ocurridas se debieron a la contaminación de los alimentos como mariscos crudos o poco cocinados.

La principal vía de transmisión es la entérica, es decir por agua o alimentos contaminados. A pesar de que los niños también se ven afectados, la hepatitis E, es una enfermedad de adultos jóvenes, especialmente hombres. El aumento en la prevalencia durante la adultez temprana sugiere una transmisión sexual, y existen trabajos que estarían indicando también la transmisión vertical. Se acepta que el VHE tiene características epidemiológicas bastante diferentes de las de la mayor parte de los virus que se transmiten por vía fecal-oral como el VHA. Es bastante evidente que la hepatitis E se observa en regiones del mundo donde la contaminación fecal de las aguas para beber es muy común. Los brotes tienen cierta estacionalidad, que coincide en ciertas zonas con la época de grandes lluvias.

La enfermedad afecta más frecuentemente a individuos entre los 15 y 45 años. La transmisión de persona a persona es menos eficiente que en la hepatitis A. La severidad promedio de las infecciones por VHE es algo mayor que la de las infecciones por el virus de la hepatitis A, por ende, la mortalidad asociada al VHE llega al 1%, mientras que la mortalidad por VHA es de 0.2%.

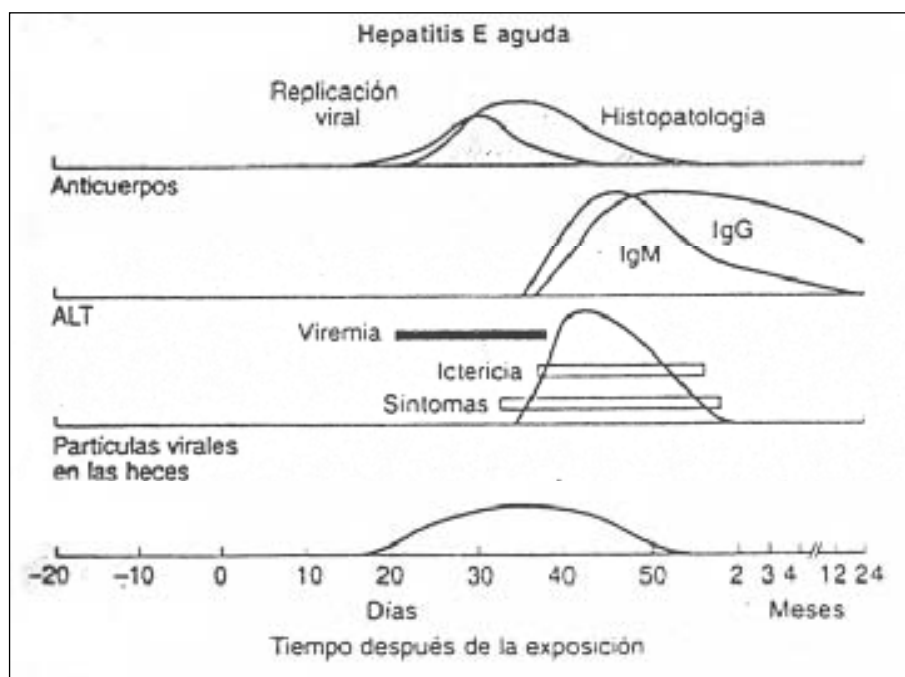
El VHE no ha podido ser propagado en cultivos celulares. El hombre es el hospedero natural de este virus, aunque se han identificado anticuerpos anti-VHE en otros animales como monos salvajes, pollos, roedores y cerdos.

PATOGENIA

Produce una enfermedad aguda autolimitada, indistinguible de otras formas de hepatitis aguda, que puede presentarse desde una forma subclínica hasta formas fulminantes, sobre todo en mujeres embarazadas, donde alcanza un porcentaje del 15-20%, haciéndose aun más alto durante el tercer trimestre. Las causas de esta asociación aun no están del todo claras, y se ha detectado en aquellas mujeres con hepatitis fulminante una alta incidencia de coagulación intravascular diseminada (CID). Al igual que la hepatitis A, la hepatitis E no evoluciona a la cronicidad ni deja secuelas.

El VHE lograría el ingreso al organismo a través de la vía oral, desconociéndose como alcanza el hígado. Presenta un período de incubación desde la exposición hasta el comienzo de la enfermedad clínica de alrededor de 28-40 días. La replicación viral se da en el citoplasma de los hepatocitos, y constituye el primer evento detectable, que tiene lugar previo a los cambios hepatocelulares y mucho antes de los cambios inflamatorios y el aumento de las transaminasas. La progenie viral es liberada y, por un mecanismo desconocido, alcanzan la vesícula biliar y son posteriormente excretados en las heces. La viremia y la excreción de las partículas virales en las heces se dan al mismo tiempo, predominantemente durante el periodo de incubación y la fase aguda temprana, y usualmente a muy bajas concentraciones. La producción de anticuerpos anti-VHE y la hepatitis se dan concomitantemente, por lo que se considera que la hepatitis E es una enfermedad inmunopatológica, en la cual el daño a los hepatocitos sería mínimo, y la respuesta inmune del huésped conduciría a la hepatitis.

Figura 10. Diagrama de los sucesos clínicos y serológicos en un caso típico de hepatitis E aguda. Los patrones de anticuerpos están dados por los resultados del ensayo inmunosorbente ligado a enzimas (ELISA); la viremia y la eliminación fecal están basadas en datos aportados por la reacción en cadena de la polimerasa. Abreviaturas: ALT, alanina aminotransferasa (transaminasa glutámico pirúvica).



RESPUESTA INMUNE Y DIAGNÓSTICO

Tanto los humanos como los primates infectados experimentalmente han demostrado una respuesta en fase aguda caracterizada por la presencia de anticuerpos clase IgM y posteriormente de IgG, aunque algunas infecciones agudas o recientes pueden presentar niveles virtualmente indetectables de IgM (aunque casi siempre aparece IgG). La fase convaleciente está asociada con un grado variable de respuesta de IgG, aunque en aquellas personas que viven en áreas endémicas esto puede estar indicando una infección pasada o que se encuentra en un periodo de incubación. Esto se debe en parte a que el título de IgG disminuye con mayor rapidez que para el VHA, lo que genera interrogantes acerca de la duración de la enfermedad. Sin embargo estos anticuerpos han sido detectados hasta 13-14 años después de la infección. Se han encontrado también IgA aunque se desconoce su importancia.

Las determinaciones de estos anticuerpos son realizadas actualmente por medio de técnica de Western Blot, específica pero no disponible para tamizaje; y por test inmunoenzimáticos que se adaptan al estudio de numerosas muestras.

En una gran proporción de casos los títulos de anticuerpos anti-VHE declinan rápidamente a bajos niveles, e incluso indetectables durante el fin de la fase convaleciente.

El ARN viral puede ser detectado mediante RT-PCR en las heces y la sangre durante la fase aguda de la enfermedad, con frecuencia ese es el momento en que el virus puede ser detectado en la bilis. Los cebadores de la RT-PCR deben ser seleccionados con sumo cuidado porque el VHE es genéticamente heterogéneo (figura 10).

PROFILAXIS

Al igual que en la hepatitis A, la mejora en cuanto a medidas sanitarias cobra un papel muy importante dado el mecanismo de transmisión. Los intentos de prevenir la hepatitis E por medio de la administración de Ig no específica en general han sido infructuosos o inciertos. No existen vacunas en el mercado para la prevención de la hepatitis E.

Virus de la hepatitis G (VHG) o GBV-C

INTRODUCCIÓN TAXONOMÍA Y CLASIFICACIÓN

El VHG fue descubierto por dos grupos de investigadores independientes, aun no se ha llegado a un acuerdo en lo que concierne a la importancia de estas partículas en la etiología de la hepatitis. El VHG ha sido clasificado dentro de la familia *Flaviviridae* por las similitudes en su organización con miembros pertenecientes a dicha familia.

El GBV-C fue propuesto como agente de la hepatitis humana no A-E.

Los análisis posteriores demostraron que el VHG tiene más del 95% de la secuencia global de aminoácidos homóloga con la del GBV-C, entonces estos dos agentes son casi idénticos y representan cepas variantes de un agente común. Por el contrario el VHG y el GBV-C tenían menos del 25 % de homología con cualquier otro miembro conocido de la familia *Flaviviridae*, incluido el VHC.

No se ha demostrado que el VHG produzca hepatitis

Es un virus envuelto, con una nucleocápside icosaédrica, con un genoma ARN de cadena simple de polaridad positiva, de aproximadamente 9.4 kb que codifica para una poliproteína de 2873 aminoácidos. La estabilidad del HGV no ha sido completamente dilucidada pero se cree que es muy similar al HCV.

Es sensible a los detergentes orgánicos.

EPIDEMIOLOGÍA Y HOSPEDEROS

La transmisión es aparentemente parenteral. Se transmite con facilidad mediante las transfusiones de sangre y frecuentemente produce viremia persistente en el receptor infectado. Existe en una elevada prevalencia entre las prostitutas por lo que también podría transmitirse por vía sexual. También existen indicios de que se puede transmitir de madre a hijo. En aquellas madres con alta carga viral, y dependiendo del modo del parto pueden tener hijos con una infección persistente. Se lo ha encontrado en personas coinfectadas con HBV, HCV y VIH.

El hígado no sería el sitio primario de replicación y no existe una enfermedad significativa asociada al HGV. No se ha demostrado la asociación del virus con la producción de hepatitis fulminante y carcinoma hepatocelular. La mayoría de las personas infectadas no desarrollan síntomas, aunque se han reportado casos de hepatitis post transfusión y casos de hepatitis fulminantes a HGV. Como se mencionó anteriormente se ha encontrado el HGV en personas coinfectadas con otros virus hepatotropos. No obstante, en los pacientes infectados por el VHC, la coinfección por VHG afecta la expresión clínica de la enfermedad, la histopatología hepática, la respuesta al tratamiento con interferón y el riesgo de hepatocarcinoma. Estos hallazgos determinaron que en la actualidad, por lo general, sea considerado un virus no causal de hepatitis que comparte vías de transmisión parenteral comunes a otros virus causantes de hepatitis. De todos modos el papel patógeno desempeñado por el VHG aún no ha sido elucidado con certeza.

Respuesta inmune y diagnóstico

El diagnóstico se hace mediante EIA contra HGV E2 (antígeno de envoltura) o mediante RT-PCR para detectar el ARN viral usando *primers* para las regiones 5'-UTR que está más conservada que NS3, NS5 anteriormente utilizadas. También se han utilizado ensayos paralelos con dos juegos diferentes de *primers* para descartar falsos negativos.

Si bien la presencia del ARN viral es un índice exacto de la viremia y la transmisibilidad, los ensayos para su detección no son prácticos para el tamizaje o *screening* de los donantes de sangre o para otros programas de *screening* masivo.

No se han encontrado anticuerpos que pudieran distinguir con confianza los portadores de VHG/GBV-C de la población global.

Los anticuerpos hacia la proteína de la envoltura E2 pueden ser detectados con facilidad y parecen ser un marcador excelente de la recuperación de la infección por VHG/GBV-C y una potente herramienta epidemiológica. Por esto durante la infección aguda o crónica con el VHG/GBV-C el único marcador de la infección es la detección del ARN viral mediante la técnica de PCR o mediante otra técnica de amplificación molecular. Sin embargo después de la depuración del ARN de VHG/GBV-C pueden ser medidos los anticuerpos hacia E2. Los anticuerpos anti ARN de VHG/GBV-C y los anticuerpos anti E2 son mutuamente excluyentes. Los primeros indican viremia en curso y los otros indican recuperación de una infección previa. En combinación, estos dos marcadores reflejan la exposición del VHG/GBV-C y proporcionan un perfil más completo de la existencia de esa infección que el que podría dar cada marcador aislado.

No se ha logrado el desarrollo exitoso del virus en líneas celulares.

Virus TTV

El TTV es otro candidato como virus potencialmente causante de hepatitis. El TTV, un virus ADN de cadena única desnudo, fue aislado del suero de un paciente con hepatitis postransfusional. La comunicación inicial de este caso proveniente de Japón documentó la detección de ADN de TTV en el suero de 3 de 5 pacientes con hepatitis G no-A postransfusional, lo que implica que este agente podría representar un nuevo virus causante de hepatitis transmisible mediante la transfusión.

Se ha comunicado la excreción fecal de TTV.

Si bien el TTV es un virus ADN, presenta un amplio espectro de divergencia de secuencias (hasta un 30%) lo que determinó su clasificación en 2 genotipos distintos. En Inglaterra el ADN de TTV se detectó en un 10% de la población general y en muestras de pacientes con hepatitis fulminante. Se ha postulado que este se replica en el hígado, no obstante, esta hipótesis no ha sido comprobada. En realidad aún no se sabe con certeza si el TTV desempeña un papel en la etiología de la hepatitis.

Bibliografía

- Xiang, J.; Stapleton, J.T. Hepatitis A Virus, Cap. 81 *in* Manual of clinical microbiology (Murray, P.; Baron, J. E.; Tenover, F. C.; Tenover, F. C.; Tenover, F. C.; Yolken, R. H.) 7th Edit. ASM Press Washington 1999.
- Hollinger, F. B.; Dienstag, J. L. Hepatitis B and D Viruses, Cap. 82 *in* Manual of clinical microbiology (Murray, P.; Baron, J. E.; Tenover, F. C.; Tenover, F. C.; Yolken, R. H.) 7th Edit. ASM Press Washington 1999.

- Wilber, J. C. Hepatitis C and G Viruses, Cap. 83 *in* Manual of clinical microbiology (Murray, P.; Baron, J. E.; Tenover, F. C.; Tenover, F. C.; Tenover, F. C.; Yolken, R. H.) 7th Edit. ASM Press Washington 1999.
- Ticehurst, J. R. Hepatitis E Virus, Cap. 84 *in* Manual of clinical microbiology (Murray, P.; Baron, J. E.; Tenover, F. C.; Tenover, F. C.; Tenover, F. C.; Yolken, R. H.) 7th Edit. ASM Press Washington 1999.
- Murray, P.; Kobayashi, G. S.; Pfaller, M. A.; Rosenthal, K. Virus de las hepatitis. Cap. 68 *in* Microbiología Médica, 2ª Edición; Edit. Harcourt Brace, Madrid 1997.
- Kawai, H.; Feinstone, S. M. Hepatitis Viral Aguda, Cap. 102 *in* Enfermedades infecciosas, Principios y Práctica. Vol. 1 (Mandell, G. L.; Bennett, J. D.; Dolin, R.) 5ª Ed. Panamericana, Buenos Aires, 2002.
- Shaw-Stiffel, T. A. Hepatitis Crónica, Cap. 103 *in* Enfermedades infecciosas, Principios y Práctica. Vol. 1 (Mandell, G. L.; Bennett, J. D.; Dolin, R.) 5ª Ed. Panamericana, Buenos Aires 2002.
- Alter, H. J. Virus de la Hepatitis G y Virus TT, Cap. 144 *in* Enfermedades infecciosas, Principios y Práctica. Vol. 2 (Mandell, G. L.; Bennett, J. D.; Dolin, R.) 5ª Ed. Panamericana, Buenos Aires, 2002.
- Hamilton, J. D. Virus de las Hepatitis, Cap. 76 *in* Zinsser, Microbiología (Joklik, W. K.; Willet, H. P.; Amos, D. B.; Wilfert, C. M.) 20ª Ed. Panamericana, Buenos Aires, 1997.
- Mescia, G. Clínica de las Hepatitis Virales. Monografías del Instituto de Higiene. Nº 2. Virus y Virología Médica en Uruguay. Julio de 2002.
- Costa-Mattioli, M.; Colina, R.; García, L.; Mogdasy, C.; Uriarte, R.; Cristina, J. Variabilidad Genética y Epidemiología Molecular de Hepatitis Virales en Uruguay y la Región. Monografías del Instituto de Higiene. Nº 2. Virus y Virología Médica en Uruguay. 2002.
- Chiparelli, H. Diagnóstico Viroológico de las Hepatitis Virales. Monografías del Instituto de Higiene. Nº 2. Virus y Virología Médica en Uruguay. 2002.
- Fauci, A. S.; Kasper, D. L.; Hauser, S. L.; Arroyo-Longo, D. L.; Jameson, J. L. Harrison, Principios de Medicina Interna. 15ª Ed. McGraw-Hill-Interamericana España, 2001. <http://harrisons.accessmedicine.com>
- Cotran, R. S.; Kumar, V.; Collins, T.; Robbins, S. L. Robbins, Bases Patológicas de la Enfermedad. 6ª Ed. Interamericana, Mex. 1999.
- Montano, A.; Barañano, R.; Lageard, B.; Moratorio, G.; Dibarboure, H.; García, A.; et al. Prevalencia de hepatitis A en niños de 2 a 14 años y en población laboral de 18 a 49 años en Montevideo, Uruguay. Revista Médica del Uruguay. Vol. 17, pp. 84-98; 2001.

