

## EDITORIAL

### Hepatitis C

La publicación en 1989 por parte del grupo de investigación dirigido por M. Houghton, del descubrimiento de un nuevo virus causante de hepatitis, supuso un gran avance en la prevención de las enfermedades hepáticas producidas por virus. Se demostró entonces que éste al que se denominó de la hepatitis C (VHC), era el causante de la mayoría de las hepatitis que se producían tras la transfusión sanguínea.

Con posterioridad, el mejor conocimiento del virus permitió saber que el VHC es un virus RNA, con una molécula monocatenaria de 9.400 nucleótidos y polaridad positiva con una alta capacidad para mutar. Presenta una envoltura de 30-60 nm de diámetro y tiene grandes similitudes con los flavovirus y pestivirus. El genoma viral codifica un polipéptido de aproximadamente 3.010 aminoácidos y una estructura de lectura abierta única. La región más conservada a nivel del 5' terminal codifica la proteína de la núcleo cápside. Existe una región hipervariable que codifica la cubierta (E1, E2/NS1) y 5 regiones no estructurales menos conservadas: NS1 a NS5 hacia el 3<sup>er</sup> terminal. Se replica a través de una polimerasa ARN dependiente sin capacidad de corrección de errores. Por ello, la tasa de mutación espontánea del VHC es muy elevada, del orden de 1 por cada  $10^4$ - $10^5$  nucleótidos, lo que puede significar casi una mutación por cada genoma completo transcrito.

En la actualidad se conocen, al menos, las secuencias genómicas completas de 15 VHC distintos, las cuales difieren entre sí hasta en un 33%. Estos distintos genomas se han clasificado basándose en la similitud de sus secuencias. Se distinguen al menos seis genotipos (1 a 6), divididos a su vez en distintos subtipos.

El interés del tipaje en el VHC no es exclusivamente académico, sino que también tiene relevancia en la práctica clínica. En este sentido, el subtipo 1b del VHC, que es el predominante en España, tiene una peor respuesta al interferón alfa que otros subtipos. Además, se conoce que algunos subtipos particulares del VHC son predominantes en una población concreta o en un área geográfica, o incluso entre pacientes que pertenecen a un determinado grupo de riesgo.

La infección VHC no produce en la mayoría de los pacientes sintomatología (sólo en el 25% de los casos aparece ictericia), lo que hace difícil conocer la situación exacta de su incidencia. Desde el punto de

vista clínico su importancia radica en la gran tendencia a la cronicación, que se estima alrededor del 70% de las infecciones.

Su prevalencia en Europa se calcula en 5 millones y 2,7 en EEUU. En 1997, un informe epidemiológico de la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimaba que el 3% de la población mundial se hallaba infectada por el VHC, aunque la tasa de infección varía ampliamente de unas regiones geográficas a otras.

En nuestro país existen datos (algunos provienen de los bancos de sangre) que indican porcentajes de 0,6-1,1 dependiendo de la zona geográfica y del año de su publicación. Hay que tener en cuenta que estos datos tienen un sesgo de selección, ya que los donantes son sometidos a un examen previo, que descarta a aquellos pacientes con antecedentes de hepatitis y hábitos de riesgo antes de incluirlos en el registro de donantes y someterlos a las pruebas pertinentes. Los estudios realizados en la población general de nuestro país han arrojado datos entre el 2-3%.

En la Comunidad Autónoma Valenciana se realizó en el año 1991 un estudio de seroprevalencia con el fin de conocer la situación de la población con respecto a las enfermedades vacunables. Se obtuvo una prevalencia del 2,82% en el grupo de edad superior a los 20-30 años, resultando de 0,00% para las cohortes de edades inferiores.

Los principales grupos de riesgo en España son: usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP), hemofílicos y pacientes con insuficiencia renal terminal sujetos a hemodiálisis. Hasta la fecha, escasos estudios han reflejado la prevalencia en España en otros grupos de riesgo tales como personas sometidas a trasplantes de órganos, parejas de personas infectadas, contactos domésticos de casos índice, o varones homosexuales.

El personal sanitario tiene, en general, una prevalencia de anti-VHC similar a la de la población general. Se estima que el riesgo de adquirir la infección tras un pinchazo accidental con una aguja contaminada es del 3%. En un estudio, ninguno de los trabajadores inoculados desarrollaron hepatitis, ni se observó seroconversión después de un seguimiento de 12 meses.

La transmisión no parenteral del VHC parece ser bastante inefectiva. No obstante, un número impor-

tante de los casos de hepatitis C (en torno al 40%), no se asocian a antecedentes de exposición parenteral y se denominan esporádicos.

Los casos documentados de transmisión perinatal de infección por VHC son raros y ocurren en aproximadamente el 5% de los niños nacidos de madres RNA-VHC+. El riesgo de contagio es mayor cuando la madre está coinfectada por el VHC/VIH. La transmisión puede ser transplacentaria, al nacimiento (perinatal), postparto o vía lactancia materna. Existen muchos y a menudo discordantes informes acerca de la transmisión perinatal: los Centros para el Control de Enfermedades (CDC) del Servicio de Salud Público norteamericano han estimado que la probabilidad de transmisión perinatal del VHC es baja, del orden del 5-6%. Datos recogidos hasta la fecha no muestran aumento en la infección por VHC entre los bebés alimentados al pecho; por consiguiente, la lactancia no está desaconsejada para las madres con hepatitis crónicas C.

Aunque se han descrito prevalencias superiores a la población general de anti-VHC en convivientes con personas con infección crónica por VHC (incluso en un área endémica de Japón, con una prevalencia tan alta como el 14,1%), los estudios epidemiológicos demuestran que la transmisión intrafamiliar es de escasa importancia.

Un tema importante es la posibilidad que el VHC tiene de desencadenar directa o indirectamente fenómenos inmunitarios no específicos, como son la aparición de factor reumatoide positivo, inmunocomplejos o crioglobulinas; también la aparición de auto-anticuerpos específicos o no organoespecíficos y sobre todo enfermedades autoinmunes. Su presencia se ha relacionado con la crioglobulina mixta esencial y periarteritis nodosa, glomerulonefritis membranoproliferativa S. de Sjögren y liquen plano.

Muchas observaciones de tiroiditis autoinmune en el curso de hepatitis por VHC han sido publicadas tanto de presentación espontáneas como en el curso del tratamiento con INF. Estos datos sugieren que existe una relación entre hepatitis C y distiroidismo. La infección por el VHC podría, por medio de mecanismos desconocidos, activar las células T siguiendo una específica dirección contra los autoantígenos tiroideos. La aparición de fenómenos de distiroidismo durante el tratamiento con interferón alfa refuerza esta hipótesis.

La infección VIH parece influir en el curso natural de la infección por el VHC. Se ha informado que los niveles de ARN del VHC eran más altos en los pacien-

tes coinfectados, comparando con los pacientes que sólo estaban infectados por el VHC. Estos hallazgos eran independientes de los CD4, y han sido posteriormente confirmados. En los estudios caso-control de pacientes infectados por VHC y por VIH/VHC se observó que la fibrosis era más alta en los coinfectados y que la cirrosis era más frecuente en aquellos con número de CD4 más bajos.

Un problema añadido para la integridad hepática del paciente coinfectado es que se encuentra generalmente sometido a terapias con diversos fármacos que son real o potencialmente hepatotóxicos: tuberculostáticos, antirretrovirales y otros fármacos que pueden corresponsabilizarse con el VHC de la afectación hepática.

En el caso de los pacientes coinfectados por los virus de la inmunodeficiencia humana y el virus de la hepatitis C hay una serie de interacciones recíprocas:

1) La coinfección del VHC-VIH es frecuente en nuestro país; el 70% de los pacientes infectados por el VIH presentan como mecanismos de transmisión de este virus la práctica de riesgo de adicción a drogas por vía venosa. Y de estos pacientes, el 70% han sido infectados por el VHC. Por tanto, la prevalencia de coinfección es alta, superior al 50%.

2) Diversos estudios han puesto de manifiesto la carencia de influencia del VHC sobre la progresión del VIH.

3) Por el contrario, sí existiría influencia del VIH sobre la infección por el VHC.

4) El aumento de la carga viral del VHC motivado por el VIH agrava las lesiones hepáticas e influye en la transmisión materno-fetal del VHC.

5) En cuanto a la eficacia del tratamiento con interferón (IFN) en pacientes VIH con hepatitis crónica C, se han presentado resultados discordantes, debidos principalmente a la ausencia del análisis de las variables genotipo y número de CD4.

En la última conferencia sobre retrovirus (8 CROI) celebrada en Chicago, se han comunicado las causas de morbimortalidad en pacientes infectados por el VIH fruto del seguimiento de grupos compuestos por numerosos pacientes, cohorte Eurosidea, cohorte Aquitana y otras. Se observa un aumento mayor de las hospitalizaciones por causas no relacionadas con la infección y se produce un descenso de la incidencia de muertes de pacientes con diagnóstico de sida y de los pacientes sin diagnóstico de sida.

En estos estudios se aprecia un papel predominante de fallo hepático crónico por hepatitis víricas

como causa. Estos datos confirman la apreciación constatada de un hecho que se estaba dando en los últimos años en las unidades de enfermedades infecciosas, en las que apreciábamos un aumento progresivo porcentual de la cirrosis hepática (en nuestro medio, por VHC) y sus complicaciones como causa de muerte.

Actualmente el tratamiento de la hepatitis C, tanto en los pacientes con infección VHC, como en coinfección VHC-VIH se basa en la asociación de interferón alfa más Ribavirina. La Ribavirina es un análogo de la guanósina que inhibe la replicación "in vitro" de virus RNA. Su mecanismo de actividad antiviral no está definido totalmente pero parece actuar inhibiendo la formación de RNAm. La Ribavirina no inhibe por sí sola la replicación del VHC, pero produce una normalización de los enzimas hepáticos y mejora la histología del hígado, que se ha mostrado más eficaz en la respuesta de los pacientes.

Un estudio, utilizando interferón convencional más Ribavirina, señala tasas de respuesta del 28% y del 36% tras un año de tratamiento combinado, en los casos de genotipo 1 con cargas virales elevadas (> 2 millones de copias) o bajas (< 2 millones de copias) respectivamente. En los casos de genotipos distintos al 1 las tasas de respuesta se elevaban al 64%, independiente de la carga viral de VHC. En el caso de los pacientes coinfectados por el VIH y VHC, con una situación inmonológica estable, son de esperar unas tasas de respuesta similares.

El interferón convencional presenta un problema farmacodinámico: con la administración tres veces a la semana, se producen valles en los cuales se pierde la

presión farmacológica sobre la replicación viral del VHC. Un nuevo interferón, o mejor dicho una modificación del interferón alfa conseguido al añadir una molécula de polietilglicol, consigue que éste tenga una vida media mayor, lo que le permite tener niveles constantes de interferón circulante y poder administrarlo una vez a la semana. Este interferón ha sido utilizado ya en pacientes con hepatitis crónica por VHC, VIH negativos, y ha conseguido en monoterapia porcentajes de respuesta del orden del 35%.

En pacientes coinfectados se necesitan estudios a largo plazo y aleatorizados para determinar el beneficio del interferón pegilado solo o en combinación con Ribavirina. Un ambicioso estudio multicéntrico internacional en curso (PEGASYS) pretende dar respuesta a esta pregunta, así como un estudio nacional que hemos promovido y en el que participarán 32 centros hospitalarios españoles.

Existen, en investigación, otras alternativas que estarían basadas en el mejor conocimiento del VHC. Es el caso de los inhibidores de la proteasa y helicasa del VHC, que presentan las ventajas potenciales en el bloqueo de la replicación. Otra línea se basa en el uso de oligonucleósidos antisentido y en los ribozimas. Las moléculas antisentido podrían prevenir la transcripción de las proteínas en el genoma del virus, mientras que los ribozimas degradarían de forma selectiva el RNA, incluido el del virus.

Enrique Ortega González  
Jefe de la Unidad de Enfermedades Infecciosas  
Hospital General Universitario  
Valencia