

Hepatitis viral 1991: hepatitis C

Dr. Simón Beker G

En los últimos 20 años, se han desarrollado múltiples pruebas serológicas que han permitido la identificación de la mayoría de las causas que producen la hepatitis viral. Hasta 1988, sin embargo, la hepatitis viral no A-no B, seguía siendo un diagnóstico de exclusión. La hepatitis viral no A-no B, incluye un grupo de entidades como son: la asociada a transfusión, la adquirida esporádica, la fulminante, de etiología no establecida, la posible forma criptogénica de hepatitis B, y, la hasta ahora conocida como la forma epidémica de no A-no B. La identificación de un RNA-calciavirus responsable por la forma entérica común auto-limitada epidémica, se le ha separado con la designación de hepatitis viral E. Otro paso extraordinario fue la identificación reciente del virus de la hepatitis C, actualmente aceptado como el agente responsable por la vasta mayoría de los casos de hepatitis viral no A-no B adquiridos parenteralmente.

La naturaleza grave de este agente infeccioso, se refleja en las estadísticas establecidas de los E.U.A., donde se ha estimado que anualmente se reconocen 150 000 casos, de los cuales el 50% pueden desarrollar una hepatitis crónica, y, de los cuales un 20% progresan hacia la cirrosis hepática. La cirrosis por virus C es el diagnóstico más frecuente en los pacientes que son transplantados del hígado y es la responsable directa de una proporción importante de 12 000 muertes anuales por cirrosis no relacionados con ingesta etílica.

En la década de los 70, los estudios sobre hepatitis virales asociadas a transfusiones revelaron una incidencia del 7-12%. El desarrollo de marcadores serológicos para el diagnóstico de las hepatitis A y B, hizo evidente la existencia de agente(s) no A-no B, como responsable(s) de esta entidad clínica. El uso prácticamente necesario de los marcadores subrogantes para determinar la infección no A-no B, incluyendo la elevación de la alanino-amino-transferasa (ALT) y el anticore B (anti-HBc), así como del anti-HIV como pruebas pantallas para los donantes potenciales de sangre desde 1985, redujeron

la incidencia de hepatitis postransfusionales al 30-70%. A pesar de ello, se ha estimado que todavía aparecen 7 500-15 000 casos anuales.

Las investigaciones insistentes en los últimos 15 años intentando identificar el agente no A-no B, dieron sus frutos en mayo de 1988 cuando Houghton y colaboradores de Chiron, identificaron el virus RNA responsable por la hepatitis viral no A-no B, el cual se ha presumido que pertenece a la familia de los flavivirus, y se le ha denominado desde entonces el virus de la hepatitis C (HVC). Este virus contiene una cadena sencilla, de sentido positivo, ARN compuesto por aproximadamente 10 000 nucleótidos. La estructura genómica y las características del VHC se le asemejan al grupo ya denominado antes del flavivirus. Utilizando técnicas para inmunodeterminaciones recombinantes y por clonación, el antígeno C-100 recombinante inicial fue expresado en levadura por fusión al genoma humano, incorporándolo con el superóxido dismutasa. El antígeno resultante - C-100-3 - representa aproximadamente el 12% de la proteína HVC-recombinada y fue la utilizada para desarrollar los inmunoensayos para los anticuerpos circulantes. Tanto el RIA desarrollado por la Chiron y el ELISA por Ortho y Abbott utilizan el mismo antígeno de fase sólida. El RIA utiliza el anti-IgG radiomarcado mientras el ELISA usa el anti-IgG conjugado a peróxido.

La primera generación de pruebas serológicas para la detección humana del anticuerpo a la HVC (anti-HVC) recibió la aprobación para su uso comercial de la FDA en mayo de 1990, y actualmente es utilizado de rutina en los bancos de sangre para evaluar los donantes potenciales positivos a esta prueba.

Desde la introducción de estas pruebas serológicas se ha logrado conocer acerca de la incidencia, prevalencia, y la conducta del VHC en los diferentes cuadros clínicos. Así mismo, han aparecido problemas relacionados no sólo con el virus mismo, sino con la sensibilidad y la especificidad de dichas pruebas.

La detección del anti-HVC ha permitido conocer la prevalencia de este virus en varias entidades:

	%
Hepatitis postransfusionales	90,0
Droga-adictos (IV)	89,0
Hemofílicos	83,0
Hemodiálisis	5,0-10,0
Trasplantes renales	12,0
Forma esporádica de HnAnB	50,0
Hepatitis crónica "nA,nB"	79,0
Hepatitis "autoinmune"	43,0
Cirrosis alcohólica o por HVB	10,0-40,0
Carcinoma hepatocelular	60,0-70,0

Esta alta prevalencia del anti-HVC en pacientes con carcinoma hepatocelular, así como el conocimiento de que en dichos pacientes se ha identificado el HVB-DNA pero sin serología positiva para los marcadores del VHB, pone en discusión sobre el papel del VHC en este cuadro clínico. ¿Será la infección de VHC un factor solamente contribuyente para el desarrollo de la cirrosis? ¿Será el VHC un cofactor junto con el VHB o la infección por el VHC tendrá un papel directo en la carcinogénesis?

La utilización de marcadores subrogantes para evaluar a los donantes de sangre ha sido comparada con el estudio del anti-HVC de los mismos. Se ha demostrado que aproximadamente un 33% de los que son positivos para el anti-HVC, no lo son para los marcadores subrogantes. En estudios de los que recibieron unidades de sangre y desarrollaron luego hepatitis postransfusional, se demostró que en el 83% de los pacientes que recibieron por lo menos una unidad de sangre, fue positiva al anti-HVC, mientras que del 30 al 54% tenían el ALT elevada o positivo el anticore HVB.

El anti-HVC, determinado con los métodos actuales, aparece tardíamente en la infección viral por el VHC y la seroconversión aparece entre las 12 y las 22 semanas, y algunas veces hasta un año después del comienzo de la hepatitis. Más del 80% de los pacientes con infección crónica por HVC desarrollan el anti-HVC. Muy pocos con infección aguda en fase de resolución desarrollan el anticuerpo, y cuando lo hacen, el anticuerpo no es persistente como en la infección crónica. Asimismo, el anti-HVC es difícilmente detectado en los cuadros de hepatitis fulminante por posible causa viral nA-nB.

Todavía no está claro si estos hallazgos reflejan diferencias en el comportamiento del virus tanto en

la fase aguda como crónica, o variaciones en la estimulación a la respuesta del anticuerpo, o la presencia de otras etiologías virales o no de la HVnAnB, o las limitaciones que tienen las pruebas actuales: ¿Si la presencia de una prueba positiva para el anti-HVC se toma como la existencia de infección activa, la desaparición del anti-HVC podría sugerir pérdida de la infectividad o la adquisición de inmunidad? La respuesta a este problema podrá conocerse en un futuro con la investigación inmunológica del comportamiento de este virus.

Los ensayos de una segunda generación de marcadores, usando diferentes epítopes del agente viral están actualmente en proceso. Los resultados preliminares sugieren que en un futuro, un grupo adicional de pacientes podrán ser identificados como positivos para el anti-HVC en cuadros clínicos sugestivos. Por cierto, que la técnica de reacción en cadena-polimerasa ("polymerase chain reaction", PCR), actualmente la prueba más sensible para detectar el HCV-RNA en suero e hígado, ha confirmado la sensibilidad limitada de la prueba actualmente en uso. Las técnicas de hibridización están en proceso. Sin embargo, los niveles séricos del VHC de los pacientes infectados, son generalmente tan bajos que dificultan la detección por dichos métodos.

Existen casos claros de los falsos positivos para el anti-HVC. Además, existen reportes de posibles falsos positivos como lo son: en donantes potenciales sin causas conocidas de fuentes de infección o evidencias de enfermedad definida, en pacientes con hepatitis autoinmune, en pacientes con auto anticuerpos microsomales al hígado y al riñón, y en pacientes con artritis reumatoidea activa. La mayoría de los centros de investigación hoy en día, examinan varias veces las muestras para determinar la reactividad. Las muestras reactivas son sometidas a una nueva prueba suplementaria. Los resultados con pruebas suplementarias sugieren un valor predictivo alto de los ensayos para los anticuerpos para los anticuerpos utilizados actualmente, sobre todo en grupos de alto riesgo. Esto ha traído preocupación en relación con las cifras de la prevalencia en las poblaciones de donantes de sangre, llegando hasta un 30% de falsos positivos en estos estudios.

Los resultados y las inconsistencias de esta primera generación de pruebas para determinar el anti-HVC ilustra la necesidad de nuevas técnicas más sensibles y específicas. Mientras se desarrollan estas pruebas que representarán un paso más hacia el

conocimiento de los problemas actuales desconocidos todavía de la HnAnB, la segunda generación de ensayo y pruebas suplementarias está actualmente en proceso activo y podrá tenerse en aproximadamente un año. Entre estas pruebas, está indudablemente el anti-HVC-IgM, que determinará la infectividad inicial, y los marcadores de infectividad así como los de inmunidad.

Los resultados de las pruebas actuales han revelado la existencia de dudas sobre la hepatitis viral C y la hepatitis noA-noB. Ellas son: ¿Será qué este virus sea un posible cofactor en otras formas de enfermedad hepática? ¿Cuál es su papel en la oncogénesis del carcinoma hepatocelular? ¿Cuál es la

historia natural de la enfermedad? ¿Por qué solamente del 50-75% de los pacientes con HnAnB responden a terapia tipo interferón? ¿Será el hecho de que los pacientes que responden al interferón son positivos al anti-HVC, implicando que exista otro virus en los que no responden? ¿Será posible desarrollar medios de prevención de esta enfermedad, además de la determinación del anti-HVC, por ejemplo, una vacuna, y si esto es posible, cuál sería la población a seleccionar? Hasta que no existan respuestas a lo anterior, los investigadores clínicos deben ser cautos y muy cuidadosos con el ejemplo y la interpretación de los resultados de los marcadores actuales.

“Una prueba controlada del tacrine en la enfermedad de Alzheimer”

La enfermedad de Alzheimer (EA), el más común de los desórdenes neuro-degenerativos, está caracterizada por una declinación de la memoria, del conocimiento y de la función neurológica que conduce a severa demencia y a la muerte. La enfermedad de Alzheimer actualmente afecta a aproximadamente 2, 5 millones de americanos y canadienses de más de 65 años de edad y coloca una extraordinaria carga sobre los pacientes, los proveedores de salud y la sociedad. Se necesitan urgentemente remedios efectivos contra la EA.

Aun cuando su causa permanece desconocida, los estudios post mortem, neuropatológicos y bioquímicos indican que hay una pérdida selectiva de neuronas colinérgicas. Varias drogas que aumentan la actividad colinérgica han sido investigadas como agentes terapéuticos potenciales en el tratamiento de la EA. El cloruro de tacrine (1,2,3,4-tetrahidro-9-acridinamina monohidrócloruro monohidrato) es un potente, centralmente activo, inhibidor reversible de la acetil colinesterasa que ha sido usado solo o en combinación con la lecitina, para tratar pacientes con EA. Algunas pequeñas series de prueba, han mostrado beneficios en la cognición de los pacientes, mientras otros no han mostrado efectos positivos estadísticamente significativos. Dos estudios recientes, multicéntricos, controlados con placebo, con

diseño cruzado, suministran evidencia adicional de que el tacrine produce efectos terapéuticos beneficiosos en los pacientes con EA, cuando se les compara con el placebo; sin embargo, hay una serie de factores de confusión que permiten explicaciones alternativas para las diferencias que fueron apreciadas.

Es un esfuerzo por vencer las dificultades metodológicas de previos estudios para caracterizar la eficacia del tacrine, hemos comparado directamente los efectos del tacrine con un placebo, en paciente con EA que no fueron expuestos previamente a la droga. Reportamos los resultados de un estudio grande, multicéntrico de la eficacia y seguridad del tacrine en pacientes con probable enfermedad de Alzheimer, usando un diseño de estudio doble ciego, paralelo y controlado con placebo. Estos resultados confirman la eficacia y seguridad del tacrine en algunos pacientes con enfermedad de Alzheimer. Después de 12 semanas, la magnitud del efecto del tratamiento es clínicamente importante y reconocido por el médico y el proveedor de salud. La toxicidad hepática es reversible y fácilmente detectada por determinaciones semanales de alanina aminotransferasa".

(Farlow M, Gracon S, Hershey L, Lewis K, Sadowsky C, Dolan Ureno J. *Jama* 1992;268:2523-2529.).