

3

HEPATITIS CRÓNICA DELTA

M Buti

La hepatitis crónica delta es una enfermedad hepática producida por la infección por el virus de la hepatitis Delta (VHD). El espectro de la afectación hepática por el VHD es amplio, pudiendo ocasionar hepatitis aguda, hepatitis fulminante, hepatitis crónica y cirrosis hepática. La hepatitis crónica delta se define por criterios bioquímicos, es decir la elevación persistente de los valores de transaminasas durante más de 6 meses acompañada de marcadores de infección delta y/ó por criterios histológicos.

El VHD se transmite fundamentalmente por vía parenteral, a partir de sangre, hemoderivados, jeringuillas etc., lo que explicaría la mayor frecuencia de infección delta entre los adictos a drogas por vía parenteral (ADVP) y los hemofílicos multitransfundidos. También puede transmitirse aunque más raramente por fluidos orgánicos contaminados como ocurre en contactos íntimos. En los países occidentales, la infección delta está confinada a los ADVP y a los hemofílicos politransfundidos, siendo cada vez más rara en pacientes con hepatitis crónica sin estos factores de riesgo. En los últimos años se ha observado una disminución muy importante de casos de hepatitis delta debido al descenso del número de ADVP y la mejoría de las condiciones higiénicas.

La infección por VHD ocurre solamente en el contexto de una infección por VHB, bien en forma de coinfección o infección simultánea B y D, o bien en forma de sobreinfección D afectando a portadores previos del HBsAg. Clínicamente se presentan de forma similar pero la evolución y el pronóstico es muy diferente. La mayoría de las coinfecciones B y D evolucionan a la curación mientras que las sobreinfecciones delta progresan a la cronicidad. La sobreinfección delta puede exacerbar la lesión hepática producida por el VHB y presentarse como una descompensación de la enfermedad hepática ó como una hepatitis fulminante. De forma excepcional, la sobreinfección por VHD puede producir la eliminación de la infección por VHB.

Los pacientes con hepatitis crónica delta en general están asintomáticos. En ocasiones, presentan síntomas inespecíficos como anorexia, fatiga, malestar y molestias abdominales. Suele existir hepatomegalia. La presencia de esplenomegalia, ascitis, e ictericia traduce la existencia de una enfermedad hepática evolucionada. La lesión hepática producida por el VHD se atribuye a un mecanismo citopático directo, y consiste habitualmente en una hepatitis crónica activa o cirrosis hepática. También la hepa-

titis crónica Delta se ha asociado a hepatocarcinoma. Una característica de la hepatitis crónica delta es su progresiva evolución a lesiones hepáticas más graves como la cirrosis.

La infección delta inhibe la replicación del VHB, por lo tanto la mayoría de las hepatitis crónicas delta son HBeAg y DNA-VHB negativas. La replicación simultánea del VHB y VHD y la infección asociada por VIH y VHC son las variables que condicionan un peor pronóstico y una evolución más rápida de la enfermedad.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

1. Diagnóstico de hepatitis crónica mediante biopsia hepática, que muestra lesiones morfológicas características o por la elevación de las transaminasas por un período de tiempo superior a 6 meses.

2. Diagnóstico de infección delta por la presencia de HBsAg y anticuerpos antidelta de tipo IgG. En los pacientes con anticuerpos antidelta se puede determinar en el suero los anticuerpos antidelta de tipo Ig M, el antígeno delta o el RNA-VHD. La presencia de estos marcadores indica infección delta activa. La determinación del antígeno delta en tejido hepático por técnicas de inmunohistoquímica (inmunofluorescencia ó inmunoperoxidasa) es el procedimiento diagnóstico más específico de infección crónica delta. El antígeno delta se detecta en el núcleo de los hepatocitos infectados.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la hepatitis crónica delta va dirigido a erradicar la infección y a mejorar la lesión histológica.

Interferón

El fármaco mas activo es el **interferón** aunque los resultados no son excelentes. Los interferones inhiben la replicación del VHD y utilizados de forma prolongada consiguen disminuir la actividad inflamatoria de la enfermedad.

Los pacientes con una infección de adquisición reciente (inferior a un año) responden mejor al tratamiento que aquellos con infecciones de larga duración, por lo que se recomienda iniciar el tratamiento precozmente.

Indicaciones. Pacientes jóvenes (edad inferior a 60 años) con transaminasas elevadas, lesiones de hepatitis crónica comprobadas en la histología hepática y presencia de antígeno delta intrahepático.

Pauta. La dosis de interferón recomendada es de 9.000.000 unidades, tres veces por semana administrado por vía subcutánea, durante un tiempo prolongado, al menos de 1 año. Con esta pauta se observa una inhibición prolongada del VHD y una mejoría clínica hasta en el 50% de los pacientes pero las recidivas al dejar el tratamiento son frecuentes. En los pacientes con respuesta al tratamiento se observa una desaparición o mejoría de la actividad inflamatoria hepática y desaparición del antígeno delta tisular. La fibrosis no suele modificarse.

Monitorización del tratamiento. Durante el primer mes deben examinarse quincenalmente las cifras de leucocitos y plaquetas, ya que el interferón es mielosupresor. Los controles clínicos y de laboratorio deben efectuarse una vez al mes durante los 3 primeros meses para valorar la respuesta y posteriormente cada dos meses hasta completar el tratamiento. La duración óptima del tratamiento es desconocida. Si durante los 3 primeros meses del tratamiento las transaminasas no se normalizan ó disminuyen al menos al 50% de los valores iniciales, debe retirarse la medicación. Si las transaminasas se normalizan debe continuarse con dosis altas dependiendo de la tolerancia. Los mejores resultados se obtienen con tratamientos prolongados como mínimo de un año. Si durante este período, el HBsAg se negativiza se puede dejar el tratamiento siendo las recidivas raras. Si el HBsAg persiste positivo, las recidivas son frecuentes, a pesar de tratamientos prolongados.

Alternativas al tratamiento con interferón

Otros tratamientos como corticoides, azatioprina, ciclosporina, ribavirina y lamivudina no son eficaces.

Trasplante hepático

Está indicado en: 1) pacientes con hepatitis fulminante D. 2) pacientes con cirrosis por VHD avanzada y descompensada. Los resultados del trasplante hepático en las hepatitis fulminante y en las cirrosis hepáticas avanzadas son buenos con una supervivencia superior al 70% pero es frecuente observar la reaparición de la infección por VHB y VHD en la mayoría de los pacientes que sobreviven, por lo que se recomienda administrar profilaxis para la reinfección por VHB.

DETECCIÓN DE FAMILIARES ASINTOMÁTICOS

Después de efectuado el diagnóstico de hepatitis crónica delta deben estudiarse los familiares directos para identificar casos asintomáticos y vacunar a los contactos sanos (parejas sexuales e hijos). El examen se limita a la determinación del HBsAg y los anticuerpos antiHBc. Si el HBsAg es

positivo deben determinarse los anticuerpos antidelta. Si el HBsAg es negativo y los anticuerpos antiHBc y anti HBs positivos, el sujeto está inmunizado frente a ambas infecciones. Si el HBsAg y los anticuerpos son negativos, el sujeto debe vacunarse frente a la hepatitis B.

La infección por el virus de la hepatitis D puede prevenirse inmunizando a las personas susceptibles con vacuna de la hepatitis B. No se dispone de una vacuna específica para prevenir la sobreinfección delta en portadores del HBsAg. En estos casos se recomienda evitar las exposiciones percutáneas y el contacto íntimo con portadores del VHD.

RESUMEN

- Alfa-interferón 9.000.000 unidades a días alternos, vía subcutánea, antes de acostarse.
- Mantener tratamiento 3 meses y valorar la respuesta.
- Si las transaminasas se normalizan, prolongarlo como mínimo un año.
- Investigación de familiares asintomáticos (especialmente parejas sexuales e hijos).
- Determinación HBsAg. En casos positivos examinar anticuerpos antidelta. En casos HBsAg y antiHBs negativo proceder a la vacunación antihepatitis B.

BIBLIOGRAFÍA

Buti M, Esteban R, Jardí R et al. Treatment of chronic type D hepatitis and concomitant human immunodeficiency infection with alfa interferón. *J Hepatol* 1989;9:s131

Ottobrelli A, Marzano A, Smedile A et al. Patterns of Hepatitis Delta virus reinfection and disease in liver transplantation. *Gastroenterology* 1991;101:1649-1655.

Rizzetto M. The delta agent. *Hepatology* 1983;3:729-737.

Rosina F, Pintus C, Meschievitz C et al. A randomized controlled trial of a 12-month course of recombinant human interferón alfa in chronic Delta hepatitis: A multicenter Italian study. *Hepatology* 1991; 13:1052-1056.

Taillan B, Fuzibet JG, Vinti H et al. Interferón and delta hepatitis. *Ann Intern Med* 1988;109:760.