

## **Día mundial de las hepatitis virales: una buena excusa para honrar a un pro-hombre y para reflexionar ...**

José Raúl Oubiña

*Prof Regular Titular del Depto. Microbiología, Parasitología e Inmunología Facultad de Medicina - UBA*

*Investigador Principal del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) Instituto de Microbiología y Parasitología Médica (IMPam) UBA - CONICET*

### **¿Por qué se eligió al 28 de julio?**

El 28 de julio fue instituido en 2010 por la Asamblea Mundial de la Salud como el "Día Mundial de las Hepatitis virales" en homenaje al cumpleaños del descubridor del agente etiológico de la hepatitis B, el Prof. Baruch Samuel Blumberg, Premio Nobel de Medicina o Fisiología de 1976 (Fig. 1).



**Figura 1:** "Barry" Blumberg, un investigador que supo ensamblar un rompecabezas de datos epidemiológicos aparentemente inconexos estudiando una "inusual" reacción entre el suero de individuos politransfundidos (por ejemplo, leucémicos) y el de un aborigen australiano. Esa reacción fue detectada en ensayos de inmunodifusión doble de Outcherlony al observar una banda de precipitación que se teñía de rojo con azocarmín (¡para visualizar proteínas!) y no con colorantes para lípidos.

El hallazgo inicial lo llevó a publicar en 1965:

### **A new antigen in leukemia sera**

Blumberg BS, Alter HJ, Visnich S.

Abstract:

The 'Australia Antigen' is found in the sera of some normal individuals from foreign populations. The total absence of the antigen from the sera of normal United States' subjects and its relatively high frequency in acute leukemia suggests that the presence of the antigen maybe of

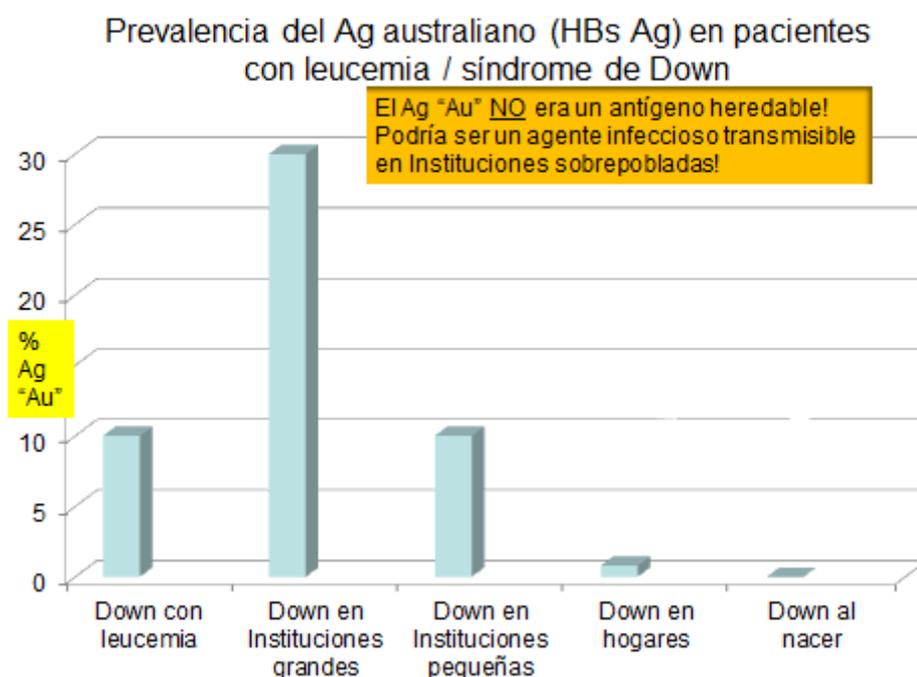
value in the diagnosis of early acute leukemia. Whether the antigen results from or precedes the leukemia process remains to be seen.

J Am Med Assoc 1965; 191: 541-546.

### ¿Por qué recibió el Premio Nobel?

Blumberg indagó si ese "antígeno Au" estaba presente también en el suero de hemofílicos y de pacientes con síndrome de Down. Estaba interesado en conocer si era un antígeno heredado que podía preceder a la leucemia...

Para ello hizo un análisis crucial: evaluó comparativamente la frecuencia de dicho antígeno entre pacientes con síndrome de Down al nacer y a edades mayores, así como entre algunos de ellos internados en instituciones con número diverso de pacientes, o bien cuidados en el hogar. Dado que los pacientes con síndrome de Down exhibían diferencias sustantivas en la prevalencia del antígeno según su edad y el grado de conglomeración de las instituciones donde eran atendidos respecto a quienes lo hacían en sus hogares, demostró que dicho antígeno no era heredable (Fig. 2).



**Figura 2:** Estudio de prevalencia del antígeno "Au" en diversos grupos poblacionales.

Tiempo más tarde dos eventos inesperados (¡y fortuitos!) lo catapultaron hacia el agente etiológico de la hepatitis B: un paciente con síndrome de Down que no era reactivo en la prueba de inmunodifusión de Outcherlony antes mencionada, devino en "positivo" exhibiendo simultáneamente una suba de las transaminasas hepáticas; y -por si fuera poco- la propia

técnica del laboratorio de Blumberg, Barbara Werner (habitual donante de suero como "control negativo") también observó cómo su propio suero se convertía en reactivo, lo que estuvo asociado concomitantemente a una elevación de las transaminasas hepáticas...

El "asesino serial" - el virus hepatitis B- que usa "armas tan siniestras" como la transmisión sexual o la vía parenteral (por ejemplo con agujas contaminadas) era descubierto a partir de "una pista" - la banda roja teñida con azocarmín- por un "detective" que al mejor estilo de Poirot en una novela de Agatha Christie, lograba un espectacular "caso cerrado". Barry Blumberg, lo había hecho...

El 5 de abril de 2011, a los 85 años de edad este investigador nos dejaba el legado de una tarea titánica que incluiría el desarrollo de la primera vacuna para prevenir la hepatitis B a partir de plasma de individuos persistentemente infectados (purificando partículas subvirales esféricas e inactivando el material con formaldehído). Como el virus homónimo (abreviado: HBV) es capaz de producir cáncer de hígado ¡ésta fue la primera vacuna contra el cáncer!

### **Desde la historia hasta nuestros días**

Hipócrates no podría haber imaginado que algunas de sus enseñanzas serían válidas aún 2500 años más tarde. Muy posiblemente, los cuadros de ictericia entonces descriptos habrían correspondido a las manifestaciones clínicas con que las hepatitis virales se manifiestan en el individuo infectado (Fig. 3).



**Figura 3:**Hipócrates examinando el hígado de un paciente.

Estas infecciones son causadas por múltiples agentes virales que se clasifican como hepatotrópicos primarios -designados respectivamente, virus hepatitis A (HAV), HBV, virus hepatitis C (HCV), virus hepatitis D (HDV) y virus hepatitis E (HEV)-, o hepatotrópicos secundarios -entre ellos, el virus Epstein-Barr (EBV), el citomegalovirus humano, el virus dengue, el virus fiebre amarilla, el virus herpes simplex, el virus varicela-zóster y el virus sarampión, entre otros. Los virus hepatotrópicos primarios son aquellos que infectan inexorablemente al hígado, pudiendo o no afectar otras células (en el SNC, los riñones, linfocitos, etc.). En contraposición, los virus hepatotrópicos secundarios pueden o no afectar al hígado dentro de un cuadro generalizado.

Los virus hepatotrópicos primarios - a su vez- difieren entre sí por su puerta de entrada habitual, su tendencia eventual a la cronicidad -y consiguientemente su asociación con la cirrosis y el carcinoma hepatocelular-, así como por la disponibilidad de vacunas específicas y de terapéutica (Tabla 1).

Virus	HAV	HEV	HBV	HCV	HDV
<b>Familia asignada</b>	<i>Picornaviridae</i>	<i>Hepeviridae</i>	<i>Hepadnaviridae</i>	<i>Flaviviridae</i>	No asignada
<b>Transmisión principal</b>	Fecal-oral	Fecal-oral (también por transfusiones y trasplantes)	Parenteral, sexual	Parenteral, sexual en HSH coinfectados con HIV	Parenteral
<b>Prevalencia</b>	Alta, variación regional	Regional	Alta, variación regional	Moderada, variación regional	Baja, variación regional
<b>Curso fulminante</b>	La vacunación masiva de la población (virtualmente) erradicó esta forma evolutiva	En embarazada	Raro	Raro	Frecuente
<b>Curso crónico frecuente</b>	No	No habitualmente, (aunque se observa en inmunosuprimidos)	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
<b>Oncogenicidad</b>	No	No	Sí	Sí	No
<b>Terapéutica</b>	No	Sí (aunque no la hay aún para la embarazada)	Sí	Sí	Sí
<b>Vacuna</b>	Sí (en calendario nacional de vacunación)	Sí (superó la fase III de ensayos clínicos; se aplica en algunos países)	Sí (en calendario nacional de vacunación)	No	No

**Tabla 1:** Virus hepatotrópicos primarios. Clasificación, epidemiología, características clínicas y disponibilidad de tratamiento y/o profilaxis activa.

### ¿Por qué son de importancia médica las hepatitis virales?

Porque como se observa en la Tabla 1, el HBV y el HCV tienen la capacidad de producir frecuentemente infecciones persistentes que pueden durar décadas o aun toda la vida. Esta es la principal causa infecciosa de disfunción hepática crónica, la que puede devenir en cirrosis (una enfermedad que resulta de la tríada "muerte hepatocitaria", "fibrosis" y "regeneración celular") y eventualmente en el carcinoma hepatocelular (Fig. 4).



**Figura 4:** Imagen de un carcinoma hepatocelular resecado de un paciente pediátrico infectado con HBV. Gentileza del Dr. Esteban Mocetti.

Según la OMS (<http://www.who.int/campaigns/hepatitis-day/2013/event/en/index.html>) existen actualmente unos 240 millones de individuos crónicamente infectados con HBV y unos 150 millones con HCV. Estas cifras son muy superiores a los 35,3 (32,2 - 38,8) millones de personas que se estimó estaban infectadas con HIV a fines de 2012 (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/en/index.html>).

Se calcula que aproximadamente fallece 1 millón de personas al año a causa de la cirrosis y del carcinoma hepatocelular.

En la Argentina, las infecciones por HBV así como las acontecidas por HCV corresponden -como valor promedio- a los niveles de los países con baja prevalencia, aunque la misma exhibe una marcada variación regional. Se estima que en el país hay aproximadamente entre 600.000 y 800.000 personas infectadas con HCV, pero la mitad lo desconoce ya que es una infección frecuentemente asintomática. En contraposición, nuestro país exhibía hasta 2005 (año de la introducción de la vacunación obligatoria para hepatitis A) una prevalencia alta de infección por HAV. Debido a esta exitosa medida instrumentada por las autoridades de Salud Pública local, la epidemiología de la infección por dicho agente en Argentina está cambiando drásticamente.

#### **¿Qué propone la OMS para controlar las hepatitis virales?**

La OMS lanzó la campaña 2013 con el lema "Esto es la hepatitis. Conózcala y Afróntela." La campaña hace especial énfasis en que, en general, la hepatitis sigue siendo

desconocida como amenaza sanitaria en gran parte del mundo. Su objetivo es pasar de la etapa de sensibilización a la del compromiso y la acción, con el objeto de afrontar la "epidemia silenciosa" de la hepatitis viral.

Es menester tener en consideración los siguientes elementos: a) son millones las personas que están afectadas por una hepatitis viral; b) aquellos que están infectados crónicamente por HBV y/o por HCV frecuentemente desconocen dicha condición; y c) consiguientemente, -teniendo en cuenta las vías de transmisión de dichos virus- muchos otros millones están expuestos al riesgo de contraer la infección.

Según la OMS, "el Día Mundial contra la Hepatitis ofreció una oportunidad para centrar la atención en medidas específicas tales como:

- fortalecer las actividades de prevención, detección y control de la hepatitis viral y sus enfermedades asociadas;
- aumentar la cobertura vacunal contra la hepatitis B e incorporar la vacuna en los programas nacionales de inmunización;
- coordinar una respuesta mundial contra la hepatitis.

Es menester tener presente que la hepatitis viral puede constituirse en una onerosa carga para los sistemas de salud, dados los elevados costos que implica la institución del tratamiento del cáncer del hígado y la insuficiencia hepática derivada de la cirrosis. En múltiples países la insuficiencia hepática que promueve la hepatitis viral es la principal causa de trasplantes de hígado. Este tratamiento extremo es muy costoso, pudiendo alcanzar cientos de miles de dólares por paciente.

### **¿Qué se hizo en la Argentina?**

Las actividades fueron múltiples y no se circunscribieron al Día Mundial de la Hepatitis. A modo de ejemplos, baste mencionar que en consonancia con los objetivos propuestos por la OMS, en Argentina se desarrolló entre el 2 y el 6 de septiembre pasado la "Semana Nacional de hepatitis B y hepatitis C en las Unidades Centinela para Hepatitis virales" por la cual se promovió el estudio gratuito y sin demora para hepatitis virales en todo el país. Esta actividad fue organizada por el Departamento Virología, Servicio Hepatitis y Gastroenteritis (Laboratorio Nacional de Referencia) INEI - ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán.

Más aún, teniendo en cuenta que el 1 de diciembre se celebró el "Día mundial del SIDA" también se llevaron a cabo acciones en el país con el objeto de promover la profilaxis activa para algunas infecciones de transmisión sexual, administrándose las respectivas vacunas para prevenir las enfermedades asociadas al HPV y al HBV, además de proveerse el testeo confidencial, voluntario y gratuito de HIV.

### **¿Hay perspectivas de un mejor tratamiento de la hepatitis C crónica?**

Según el documento final del "Consenso de Hepatitis C 2013" organizado por la Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado (A.A.E.E.H) que se desarrolló entre el 21 y el 23 de noviembre en la Ciudad de Buenos Aires hay nuevas y en extremo promisorias perspectivas terapéuticas para la hepatitis C crónica. La incorporación de los nuevos antivirales de acción directa (A.A.D.) al tratamiento de esta enfermedad ha demostrado que lo hacen más efectivo, necesitándose una menor duración y sin provocar - aparentemente- efectos adversos. Si bien en 2012 se habían confeccionado guías que adicionaban al tratamiento clásico con interferón pegilado y ribavirina, uno de los inhibidores de la proteasa NS3/4A del HCV (boceprevir o telaprevir) como tratamiento de primera línea para el genotipo 1 viral, este tratamiento promovía la curación en aproximadamente un 70% de los pacientes. Dicha tasa, se incrementa a más del 90% con los nuevos A.A.D., aun en poblaciones de pacientes consideradas "difíciles de tratar". Estos antivirales -actualmente en ensayos clínicos I / III- incluyen nuevas drogas inhibitoras de la proteasa NS3/4A (de 1ra., 2da. y 3ra. generación), inhibidores de la RNA polimerasa viral NS5B (análogos de nucleós(t)idos e inhibidores no-nucleosídicos de dicha enzima), inhibidores de la fosfoproteína viral NS5A y agentes dirigidos hacia moléculas del hospedador, tales como los inhibidores de la ciclofilina (un cofactor celular imprescindible para la replicación que interactúa con la polimerasa NS5B y la fosfoproteína NS5A) y los antagonistas del microRNA-122 (un miRNA celular que favorece la replicación viral) (Tabla 2).

Estos nuevos A.A.D. no solo han superado ampliamente las expectativas iniciales, sino que exhiben la promisoriosa posibilidad de tratar a los pacientes con hepatitis C crónica sin necesidad de co-administración parenteral del interferón (motivo de fallo en la adherencia de los pacientes). Los efectos antivirales parecerían ser pangotípicos (inhibiendo también al genotipo 1, frecuentemente refractario a la terapéutica clásica) y muchos de los compuestos exhiben una elevada barrera a la resistencia.

Inhibidores de la proteasa viral NS3/4A	Inhibidores de la fosfoproteína viral NS5A	Inhibidores de la polimerasa viral NS5B (nucleosídicos)
Telaprevir Boceprevir Simeprevir (TMC435) Faldeprevir (BI201335) Danoprevir/r (RG-7227) Vaniprevir (MK-7009) Asunaprevir (BMS-650032) GS-9256 GS-9451 ABT-450/r Sovaprevir (ACH-1625) MK-5172	Daclatasvir (BMS-790052) ABT-267 PPI-461 GS-5885 GSK-2336805 ACH-2928 ACH-3102	Sofosbuvir (GS-7977) Mericitabine (RG-7128) IDX-184 GS-938 GS-6620 TMC-649128
Inhibidores de moléculas celulares		Inhibidores de la polimerasa NS5B (no nucleosídicos)
Alisporivir (ciclofilina) SCY-465 (ciclofilina) ANA-773 (TLR-7) Miravirsén (miRNA122)		Tegobuvir (GS-9190) Filibuvir (PF-868554) Setrobuvir (ANA598) BI207127 VX-222 ABT-072 GS-9190 ABT-333 BMS-791325 TMC-647055 VCH-759 GS-9669

**Tabla 2:** Nuevos A.A.D. en ensayo para el tratamiento de la hepatitis C.

### ¿Cuáles son los desafíos asociados a las hepatitis virales hoy?

Las hepatitis virales plantean aún hoy múltiples desafíos. A continuación sólo se mencionarán algunos de ellos.

- Hepatitis A
  - ¿Qué rol desempeñarán las mutantes de escape del HAV a la vacuna contra la hepatitis A detectadas en hombres que tienen sexo con hombres (HSH) en la epidemiología de la infección? *Emerg Infect Dis* 17: 734-7, 2011.
- Hepatitis B
  - ¿Será factible generar una vacuna "terapéutica" para los millones de individuos infectados crónicamente?

- ¿Qué rol desempeñarán las mutantes de escape a la vacuna actualmente utilizada (por ejemplo, Gly145Arg) en el nuevo nicho de una población mundial inmunizada contra la cepa salvaje?
- ¿Se desarrollará alguna formulación terapéutica que pueda erradicar el ADN circular covalente cerrado (ADNccc) que persiste habitualmente en los hepatocitos a pesar de la medicación antiviral hoy utilizada?
- ¿Se conocerán los receptores que permiten el ingreso viral al hepatocito?
- Ante las primeras evidencias que indican que una recombinante D/A del HBV circulante en Argentina exhibe un comportamiento biológico diferente al de las cepas parentales (J Gen Virol 12: 2724-2728, 2013) ¿Cuál es / será el comportamiento biológico de las cepas recombinantes del HBV que (¡sorprendentemente!) constituyen ~30% de los genomas cuya secuencia está depositada en el GenBank)?
- Hepatitis C
  - ¿Se comprenderán las bases inmunológicas que pueden promover la protección frente a la infección viral?
  - ¿Cuál será el rol de las tecnologías de secuenciación de próxima generación (Next Generation Sequencing o NSG) en la comprensión del papel de la dinámica evolutiva de las cuasiespecies minoritarias en la patogénesis de la infección por HCV? (J Gen Virol 93: 1853-1868, 2012).
  - En vista de que no parece por el momento realista intentar el desarrollo de una vacuna que promueva la inmunidad esterilizante, ¿se podrá desarrollar una formulación vacunal que -al menos- evite la infección crónica y la enfermedad? (Nature Med 19: 869-877, 2013).
- Hepatitis D
  - Ante la rara detección de mutantes del RNA del HDV aun en ausencia de respuesta de anticuerpos anti-HDV y -en ciertos casos- también del HBsAg detectable (infección oculta por HBV), ¿Se debería re-evaluar el actual algoritmo diagnóstico? (J Clin Virol 54:223-238, 2012)
- Hepatitis E
  - ¿Las infecciones crónicas son privativas del genotipo 3? ¿O pueden acontecer también con los genotipos 1, 2 o 4?
  - Dado que la infección crónica se observa en pacientes trasplantados o con SIDA, ¿existen también infecciones crónicas con un grado "sutil" de inmunocompromiso?

- ¿Cuál es el rol de la respuesta T en la infección?
- Respecto a la vacuna HEV 239: ¿Cuál es la duración de la protección?  
¿Previene las infecciones subclínicas? (Lancet 379, 2477- 2488, 2012).

La mera mención de logros recientes en el tratamiento de la hepatitis C, así como de algunos de los desafíos enunciados en el vasto campo de las hepatitis virales, indica claramente los avances alcanzados y las metas que guiarán a la comunidad científica en este tiempo próximo. Sin embargo, el soporte económico por parte de los sectores público y privado es también imprescindible para concretar eficazmente los proyectos de investigación. Se requerirá de la voluntad colectiva y de la sabiduría de la comunidad científica, junto a las agencias de Salud Pública y de la industria farmacéutica para que estos desafíos tengan un desarrollo acorde con lo que la sociedad -en su conjunto- anhela.

### **Agradecimientos**

*A la Dra. Norma Planes, quien dictó en el año 1977 una clase de post-grado sobre el HBV tan magistral que indujo a quien escribe a "enamorarse" para siempre de este virus.*

*A la querida Prof. Dra. Celia Coto por su ejemplo de rectitud moral, honestidad intelectual, y laboriosidad inconmensurable, así como por su inquebrantable y conmovedora confianza en mi persona a lo largo de tantos años.*



ISSN 1666-7948

[www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar](http://www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar)

Revista QuímicaViva

Número 3, año 12, Diciembre 2013

[quimicaviva@qb.fcen.uba.ar](mailto:quimicaviva@qb.fcen.uba.ar)