

Hepatitis D, ¿una enfermedad en extinción?

CARMEN ÁLVAREZ NAVASCUÉS

Sección de Aparato Digestivo. Hospital de Cabueñes. Gijón. Asturias. España.

El virus de la hepatitis D (VHD) fue descubierto, hace ahora 30 años, por el Dr. Rizzetto et al¹ a partir del hallazgo de un nuevo sistema antígeno-anticuerpo (delta-antidelta) en el suero de portadores del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg). Se trata de un pequeño virión compuesto por un genoma ARN, una estructura proteica, el antígeno de la hepatitis D (HDAg) y una cubierta de HBsAg², imprescindible para su acoplamiento al hepatocito y la propagación de la infección³. Desde principios de la década de 1980 los estudios epidemiológicos llevados a cabo en distintas áreas geográficas demostraron que el nuevo virus tenía distribución universal, aunque con prevalencias y patrones epidemiológicos diferentes.

Tipos de infección y expresión clínica

Dado que el VHD es un virus defectivo que requiere la ayuda del virus de la hepatitis B (VHB) para producir infección, esta

puede ocurrir de dos formas: simultáneamente con el VHB, lo que se denomina coinfección, o en pacientes previamente portadores de este virus, en cuyo caso se cataloga como sobreinfección.

La expresión clínica de la coinfección consiste en una hepatitis aguda cuya severidad puede ser leve, grave o fulminante y que es clínicamente indistinguible de una hepatitis aguda B. La diferencia entre ambas viene dada por la presencia de marcadores serológicos del VHD (ARN-VHD, HDAg y anticuerpos frente al VHD, anti-HD, totales y de la clase IgM) asociados al anticuerpo de la clase IgM frente al antígeno del core del VHB (anti-HBcIgM) (fig. 1). Al igual que en la mono infección B, la evolución habitual de la coinfección B + D es a la curación, con una tasa de progresión a la cronicidad de sólo el 2%⁴.

La sobreinfección D también se manifiesta como una hepatitis aguda con positividad de los marcadores del VHD en un paciente portador del HBsAg, conocido previamente o no. En esta situación, el anti-HBcIgM es negativo y los pacientes desarrollan una hepatitis D crónica en más del 80% de los casos (fig. 2). Por tanto, la gran mayoría de las hepatitis D crónicas proceden de una sobreinfección⁵.

Aunque la infección crónica por el VHD puede presentar un amplio espectro clínico, se caracteriza por un curso agresivo, con una elevada tasa de progresión a cirrosis^{6,7}. Por ello, la prevalencia de anti-HD en portadores del HBsAg aumenta con la gravedad de la enfermedad hepática, y se encuentran las cifras más bajas en los portadores inactivos del VHB y las más elevadas en los pacientes con cirrosis⁸. Esta agresividad del VHD unida a la ausencia de tratamiento eficaz, ya que únicamente el interferón se ha mostrado útil en una pequeña proporción de pacientes^{9,10}, convierten a este virus en un importante problema de salud.

Epidemiología y prevención

Patrones epidemiológicos

Aunque la infección por el VHD es de distribución universal, su prevalencia varía según el área geográfica de forma no totalmente paralela a la del VHB¹¹.

En los estudios realizados en los años ochenta y noventa, la infección por el VHD era de alta prevalencia en el área mediterránea, Oriente Medio, algunas zonas de África y América del Sur (fig. 3). En estas zonas, su principal vía de contagio es la transmisión parenteral inaparente entre portadores del VHB.

Puntos clave

- El virus de la hepatitis D (VHD) tiene distribución universal, aunque con prevalencias y patrones epidemiológicos que varían según las zonas.
- Es un virus defectivo que precisa del virus de la hepatitis B (VHB) para lograr la infección y, por tanto, la medida de prevención fundamental frente al VHD es el control del VHB.
- En Europa, en la década de 1980 existió un marcado descenso de la prevalencia de infección por VHD, debido a las campañas de vacunación frente al VHB y a las medidas educativas destinadas a evitar la transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana.
- Sin embargo, en años posteriores las cifras de prevalencia se estabilizaron, probablemente por la inmigración procedente de áreas donde el virus aún es endémico.
- Dado que continúa existiendo infección por VHD en nuestro medio, debería determinarse rutinariamente el anti-HD en los portadores del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B.

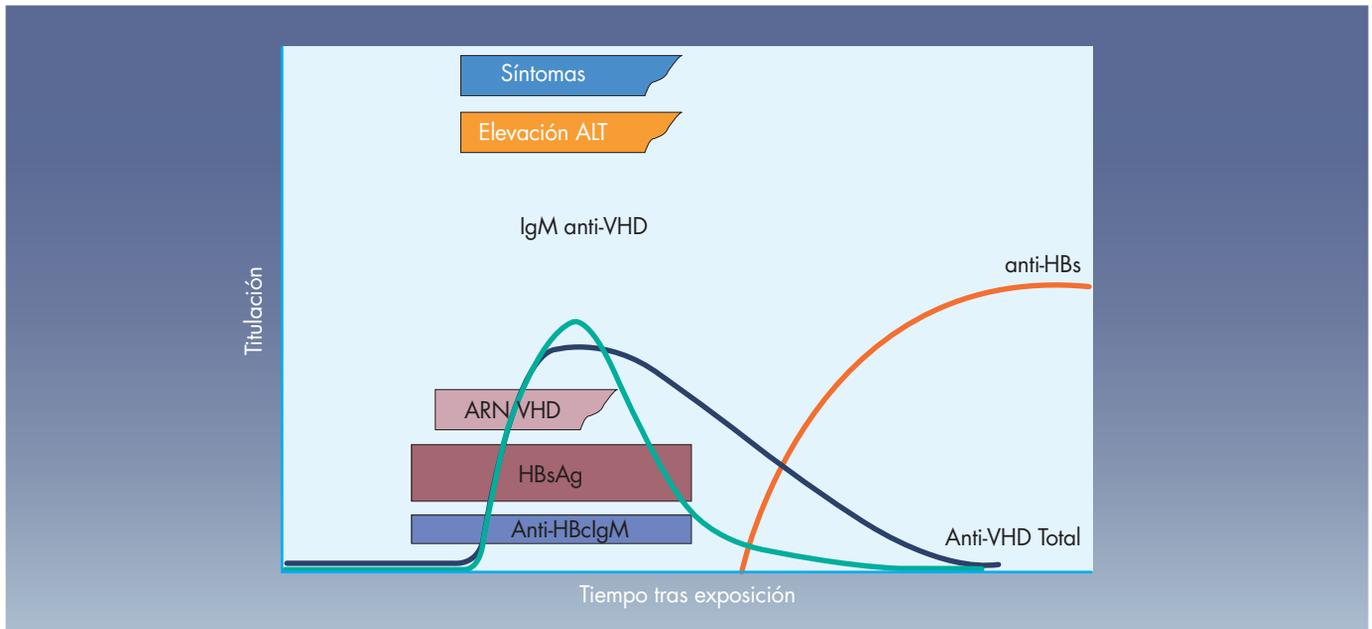


Figura 1. Coinfección por virus de la hepatitis B + D. anti-HBc: anticuerpos frente al antígeno core del virus de la hepatitis B; anti-HBs: anticuerpos frente al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B; IgM: inmunoglobulina M; HBsAg: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B; VHD: virus de la hepatitis D.

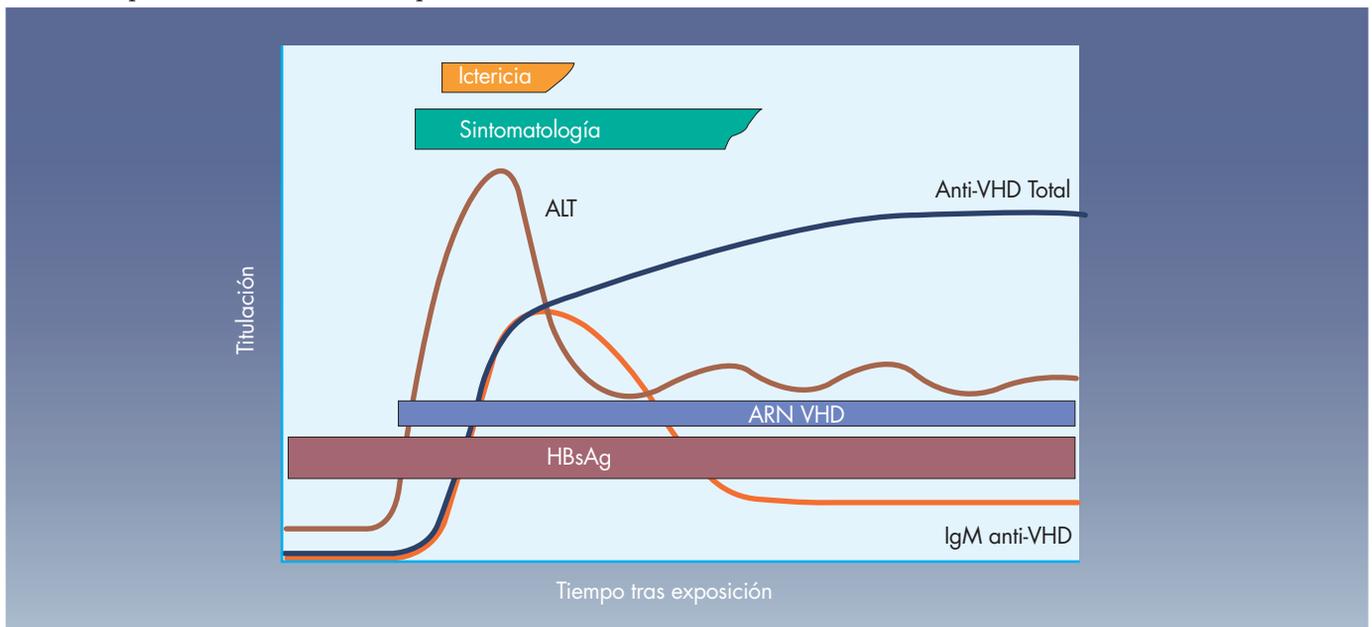


Figura 2. Sobreinfección por el virus de la hepatitis D. IgM: inmunoglobulina M; HBsAg: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B; VHD: virus de la hepatitis D.

Por el contrario, en zonas de baja prevalencia, como el Norte de Europa y Estados Unidos, la infección se limita a grupos de alto riesgo de exposición parenteral, preferentemente usuarios de drogas por vía intravenosa, ya que en otros grupos de riesgo, como hemofílicos y politransfundidos, prácticamente ha desaparecido con el cribado universal del VHB en sangre y hemoderivados^{4,12}.

Cambios en la epidemiología

En los años ochenta, calculando una prevalencia media de infección por el VHD en portadores del VHB del 5%, se estimaba el número total de portadores del VHD en el mundo en torno a 15.000.000¹³.

Estudios epidemiológicos realizados en esa época en Italia, España y Taiwán mostraron una prevalencia de anti-HD en pacientes con hepatitis B crónica del 24¹², el 21¹⁴ y el 14%¹⁵, respectivamente. Posteriores estudios longitudinales en los mismos países analizaron la evolución de estas prevalencias en la siguiente década. En España, se compararon 2 períodos, 1979-1985 y 1986-1992, con una prevalencia de anti-HD del 15,1% en el primero y del 7,1% en el segundo ($p < 0,001$)¹⁶. En Italia, un estudio multicéntrico demostró también un descenso significativo de la prevalencia global de anti-HD del 23,4 al 14,4% entre 1987 y 1992¹⁷. Finalmente, en Taiwán se estudió un intervalo de 12 años, entre 1983 y 1995, dividido en períodos de 3 años, y se encontró igualmente un descenso significativo (del 23,7, el

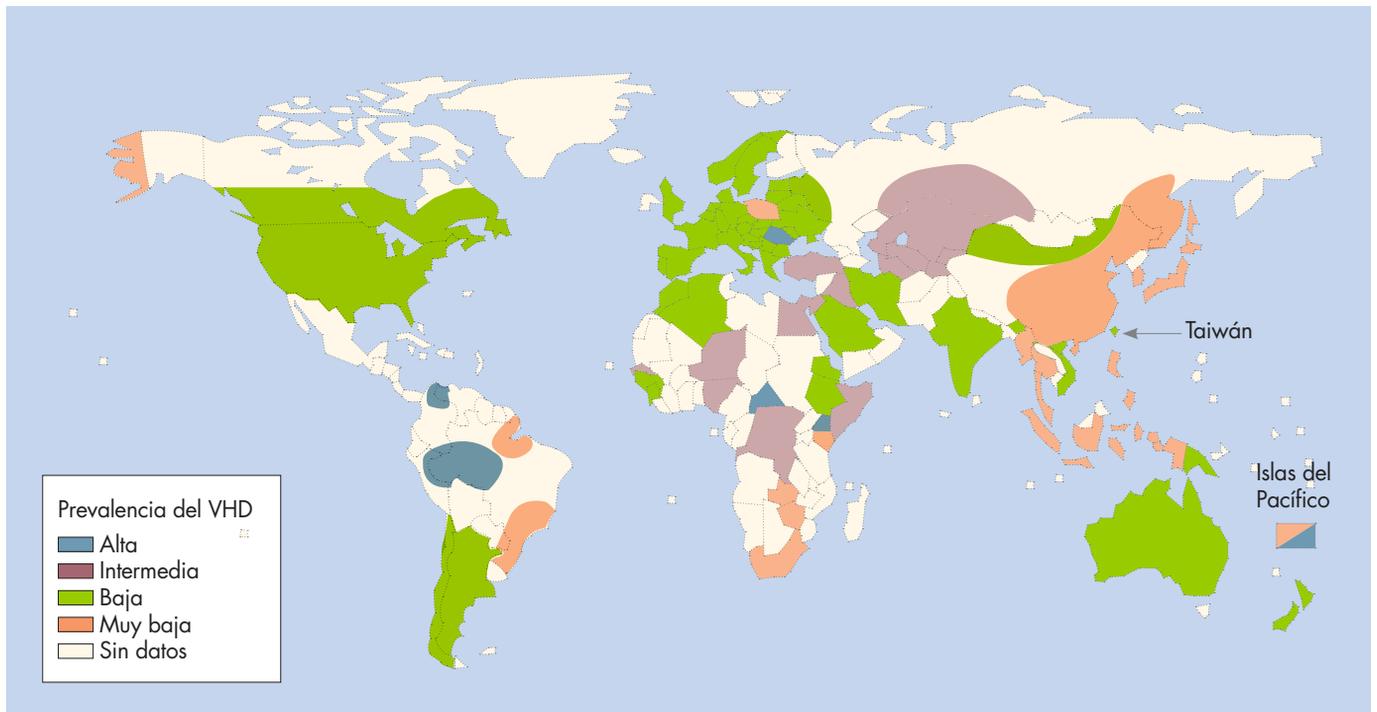


Figura 3. Distribución geográfica de la infección por el virus de la hepatitis D (VHD).

15,5, el 13,1 y el 4,2%) durante el tiempo que duró el estudio¹⁸. La mejora de las condiciones socioeconómicas, los programas de vacunación frente al VHB y las medidas educativas destinadas a disminuir el riesgo de transmisión parenteral han sido probablemente las principales causas de este descenso, el cual, unido al envejecimiento de la población anti-HD-positivo y a la disminución de los nuevos casos en portadores jóvenes, llevó a que algunos autores anticiparan a comienzos de este siglo un completo control de la infección por el VHD en nuestro medio en un futuro próximo¹⁹.

Situación actual: ¿una enfermedad en extinción?

Dado que la infección por el VHD va necesariamente ligada a la infección por el VHB, la prevención de la hepatitis D comienza con la de la hepatitis B. De hecho, el control del VHB conseguido con las campañas de vacunación universal en los años ochenta y noventa fue la causa fundamental del marcado descenso de la prevalencia de infección D en esos años, al que ya nos hemos referido. Sin embargo, aún está lejos de conseguirse el control del VHB en muchas áreas donde el VHD es endémico²⁰. Además, la inmigración procedente de esas áreas hace poco probable que asistamos a la erradicación a corto plazo del VHD en Europa²¹.

Así, en 960 pacientes infectados por el VHB atendidos en el hospital King's College de Londres entre los años 2000 y 2006, la prevalencia de anti-HD fue del 8,5%; de ellos, el 28,1% procedía de Europa del Este, el 26,8% de África y el 7,3% de Oriente Medio²².

En Alemania también se investigó la presencia de anti-HD en 2.354 pacientes con HBsAg positivo remitidos entre 1992 y 2006, con una prevalencia global del 11,3%. De ellos, sólo el

19% eran nacidos en Alemania; el resto eran inmigrantes procedentes principalmente de Turquía y países de Europa de Este. La cifra más baja de prevalencia de anti-HD se registró en 1997, un 6,8%; en los años sucesivos, osciló entre el 8 y el 14% y no llegó nunca al 18,6% de 1992, primer año de estudio²³.

En Italia, los autores que vaticinaban unos años antes una pronta erradicación del VHD en Europa constataron, mediante un estudio multicéntrico en 2006, que la tendencia descendente se había frenado, con una prevalencia de 8,1% en 1.179 pacientes reclutados en 21 centros²⁴.

Por tanto, aunque la proporción de hepatitis crónicas y cirrosis atribuibles al VHD en nuestro medio es pequeña, continúa existiendo, y con la globalización y el aumento de los flujos migratorios no parece probable que desaparezca a corto plazo. Mientras sigan así las cosas, la presencia del VHD debería de seguir investigándose en todos los pacientes portadores del VHB, especialmente en aquéllos con enfermedad hepática, en los que la prevalencia de infección D es mayor. En un estudio publicado recientemente en una región clásicamente considerada de alta prevalencia del VHD como es el sur de Italia, se constató que en más de un tercio de los pacientes con HBsAg positivo, la mayoría de ellos con enfermedad hepática, nunca se había realizado una determinación del anti-HD²⁵.

En resumen, actualmente en Europa la epidemiología del VHD está compuesta por dos grupos diferentes de pacientes. Uno de ellos, el doméstico, está formado por los sobrevivientes del brote epidémico de los años setenta y ochenta, la mayoría de los cuales presenta una enfermedad hepática avanzada y para los que la única perspectiva terapéutica es el trasplante hepático. Esta cohorte es cada vez menos numerosa y más envejecida, y tiende a la desaparición. El segundo grupo de pacientes está constituido por inmigrantes procedentes de áreas en las que el VHD es aún endémico y en los que el control de la infección por el VHB se prevé lejano; estos pacientes, más jóvenes que los anteriores,

constituyen el principal reservorio de la enfermedad cuya transmisión está favorecida por el hecho de que, con frecuencia, viven agrupados entre sí y tienen también una elevada prevalencia de infección por el VHB. No obstante, la diseminación de la infección por el VHD a la población local es improbable por el progresivo control del VHB en ella, ya que sólo estarían expuestos los portadores del HBsAg y los individuos no vacunados. Finalmente, no debemos olvidar que los datos epidemiológicos de que disponemos podrían infravalorar la prevalencia real de infección por el VHD por la falta de investigación rutinaria de esta en los portadores del VHB²⁶.

Bibliografía



- Importante ●● Muy importante
- Ensayo clínico controlado
- Epidemiología

1. Rizzetto M, Canese MG, Aricó S, Crivelli O, Trepo CG, Bonino F, et al. Immunofluorescence detection of a new antigen-antibody system (delta/antidelta) associated with hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. *Gut*. 1977;18:997-1003.
2. Rizzetto M, Hoyer B, Canese MG, Shih JWK, Purcell RH, Gerin JL. Delta antigen: The association of delta antigen with hepatitis B surface antigen and ribonucleic acid in the serum of delta infected chimpanzees. *Proc Natl Acad Sci New York*. 1980;77:6124-8.
3. Sureau C. The role of the HBV envelope proteins in the HDV replication cycle. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2006;307:113-31.
4. Farci P. Delta hepatitis: an update. *J Hepatol*. 2003;39:S212-9.
5. Hoofnagle JH. Type D (delta) hepatitis. *JAMA*. 1989;261:1321-5.
6. ● Saracco G, Rosina F, Brunetto MR, Amoroso P, Caredda F, Farci P, et al. Rapidly progressive HBsAg-positive hepatitis in Italy: The role of hepatitis delta infection. *J Hepatol*. 1987;5:274-81.
7. ● Romeo R, Del Ninno E, Rumi M, Russo A, Sangiovanni A, De Francis R, et al. A 28-year study of the course of hepatitis Delta infection: A risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2009;136:1629-38.
8. ● Sagnelli E, Stroffolini T, Ascione A, Bonino F, Chiaramonte M, Colombo M, et al. The epidemiology of hepatitis delta infection in Italy. *J Hepatol*. 1992;15:211-5.
9. Erhardt A, Gerlich W, Starke C, Wend U, Donner A, Sagir A, et al. Treatment of chronic hepatitis delta with pegylated interferon alpha-2b. *Liver Int*. 2006;26:805-10.
10. Niro AG, Ciancio A, Gaetta GB, Smedile A, Marrone A, Olivero A, et al. Pegylated interferon alpha-2b as monotherapy or in combination with ribavirin in chronic hepatitis delta. *Hepatology*. 2006;44:713-20.
11. Rizzetto M, Purcell RH, Gerin JL. Epidemiology of HBV-associated delta agent: Geographical distribution of antidelta and prevalence in politransfused HBsAg carriers. *Lancet*. 1980;i:1215-9.
12. ● Smedile A, Lavarini C, Farci P, Aricó S, Marinucci G, Dentico G, et al. Epidemiology patterns of infection with the hepatitis B virus-associated delta agent in Italy. *Am J Epidemiol*. 1983;117:223-9.
13. Rizzetto M, Ponzetto A, Forzani I. Hepatitis delta virus as a global health problem. *Vaccine*. 1990;8:S10-4.
14. Buti M, Esteban R, Jardi R, Allende H, Baselga JM, Guardia J. Epidemiology of delta infection in Spain. *J Med Virol*. 1988;26:327-32.
15. Tsai JF, Margolis HS, Fields HA, Chang WU, Tsai JH. Hepatitis delta superinfection among patients with chronic hepatitis B in Southern Taiwan. *Scand J Infect Dis*. 1990;22:403-5.
16. Navascués CA, Rodríguez M, Sotorrió NG, Sala P, Linares A, Suárez A, et al. Epidemiology of hepatitis D infection: Changes in the last 14 years. *Am J Gastroenterol*. 1995;90:1981-4.
17. ● Sagnelli E, Stroffolini T, Ascione A, Chiaramonte M, Craxi A, Giusti G, et al. Decrease in HDV endemicity in Italy. *J Hepatol*. 1997;26:20-4.
18. Huo TI, Wu JC, Lin RY, Sheng WY, Chang FY, Lee SD. Decreasing hepatitis D virus infection in Taiwan: an analysis of contributory factors. *J Gastroenterol Hepatol*. 1997;12:745-6.
19. Gaeta GB, Stroffolini T, Chiaramonte M, Ascione T, Stornaiuolo G, Lobello S, et al. Chronic hepatitis D: A vanishing disease? An Italian multicentric study. *Hepatology*. 2000;32:824-7.
20. Chen DS. Hepatitis B vaccination: The key towards elimination and eradication of hepatitis B. *J Hepatol*. 2009;50:805-16.
21. ●● Rizzetto M. Hepatitis D: Thirty years after. *J Hepatol*. 2009;50:1043-50.
22. Cross TJS, Rizzi P, Horner M, Jolly A, Hussain MJ, Smith HM, et al. The increasing prevalence of hepatitis delta virus (HDV) infection in South London. *J Med Virol*. 2008;80:277-82.
23. Wedemeyer H, Heidrich B, Manns MP. Hepatitis D virus infection – Not a vanishing disease in Europe! *Hepatology*. 2007;45:1331-2.
24. Hepatitis Delta in Europe: Vanishing or refreshing? *Hepatology*. 2007;46:1312-3.
25. Raimondo G, Isgrò G, Caccamo G, Pollicino T, Squadrito G, Calabrian HBV study group. Is there a downgrading in the alert about the hepatitis B virus infection in Italy? *Dig Liver Dis*. 2007;39:257-61.
26. Rizzetto M. Hepatitis D: the comeback? *Liver International*. 2009;29:140-2.