

Hepatitis G.

¿Es realmente una amenaza?

Palabras clave: Virus de la hepatitis G, hepatitis.

Key words: Hepatitis G virus, hepatitis.

Recibido: 16/10/2006.
Aceptado: 20/10/2006.

José Roberto Barba Evia*

* Jefe de División de Auxiliares de Diagnóstico de la Unidad Médica de Alta Especialidad. Instituto Mexicano del Seguro Social. Mérida Yucatán.

Correspondencia:

Dr. José Roberto Barba Evia.
Calle 39 por 41 núm. 439. Exterrenos "El Fénix".
Col. Industrial, 97000 Mérida, Yucatán, México.

Resumen

Antecedentes: El término hepatitis viral se reserva generalmente a la infección hepática causada por un pequeño grupo de virus hepatotróficos. Se han identificado cinco virus que parecen tener como blanco el hígado y producen enfermedad hepática como su principal manifestación clínica: VHA, VHB, VHC, VHD, VHE y VHG. **Objetivo:** Revisar y documentar los conocimientos sobre los cinco virus conocidos, enfocando la atención en forma especial sobre el descubrimiento y la importancia del VHG. **Material y métodos:** Se trata de un artículo de revisión de la literatura en el que se documenta el estado actual sobre el conocimiento, la importancia epidemiológica, el comportamiento clínico, el diagnóstico de laboratorio y el manejo terapéutico de las hepatitis virales.

Resultados: Muestras de suero de pacientes con Hepatitis no-A, no-B, no-C fueron utilizadas para llevar a cabo su amplificación molecular y reproducción, lo cual condujo al descubrimiento de un nuevo miembro de la familia de los Flaviviridae, el virus de la hepatitis G (VHG). Este virus, al resultar casi idéntico a otros nuevos agentes reproducidos, designados como virus GB tipo C, condujo a la conclusión de que ambos corresponden al mismo. **Discusión:** La evolución científica tecnológica de la biología molecular tiene un impacto definitivo en la comprensión de la fisiopatología de las enfermedades virales, con implicaciones epidemiológicas, clínicas y terapéuticas mediatas.

Abstract

Background: Viral hepatitis as a concept is generally reserved to the hepatic infection caused by a small hepatotropic group of virus. Five different virus have been identified to have the liver as their main target and in consequence to be capable to produce hepatic disease as their main clinical manifestation. HVA, HBB, HVC, HVD, HVE and HVG. **Objective:** To review and to document knowledge on the five known virus focusing attention in special form on the discovery and the importance of the HVG. **Material and method:** This is a revision of scientific and medical literature in which the importance of HVG is documented to the present state, including epidemiology, clinical behavior, laboratory diagnosis and therapeutic manage of viral hepatitis.

Results: Serum samples of patients with Not-A, Not-B and Not-C hepatitis were used to carry out their molecular amplification and reproduction which lead to the discovery of a new member of the Flaviviridae family: the virus of hepatitis G (HGV). This virus is almost identical to other new reproduced agents that have been designated as virus GB type C; leading to the conclusion that both correspond to the same virus. **Discussion:** Molecular Biology's scientific and technological evolution has a definitive impact in the understanding of the physiopathology of viral disease, with epidemiological, clinical and therapeutical implications.

209

Introducción

El hígado participa de forma casi inevitable en todas las infecciones vehiculadas por la san-

gre, lo mismo que en las sistémicas y en las que tienen origen en la cavidad abdominal. Por lo tanto, puede ser afectado por distintas infecciones virales sistémicas; así, durante la fase aguda de la

mononucleosis infecciosa, es frecuente que se produzca una hepatitis, generalmente leve. El citomegalovirus también puede ocasionar hepatitis y ser muy grave en los recién nacidos o en los adultos inmunodeprimidos. La fiebre amarilla ha sido causa fundamental y grave de hepatitis en los países tropicales. De manera poco frecuente, pero sobre todo en niños, pueden producirse importantes enfermedades hepáticas durante la infección por rubéola, adenovirus o enterovirus. Sin embargo, a menos que se especifique lo contrario, el término hepatitis viral se reserva generalmente para la infección hepática causada por un pequeño grupo de virus hepatotróficos.² Desde la década de los 70 se han producido enormes avances en el conocimiento de los virus que causan o se asocian con enfermedades hepáticas en el ser humano. Han sido identificados cinco virus (*cuadros I y II*) que parecen tener como blanco el hígado y producen enfermedad hepática como principal manifestación clínica. El genoma es ARN en cuatro de estos virus y ADN en el restante. Un sexto virus, ARN, se halla en individuos con enfermedad hepática; sin embargo, su patogenicidad no se ha demostrado totalmente.³ El papel que juega el epitelio biliar en la enfermedad hepática ha sido reexaminado. Existe evidencia que la célula epitelial biliar puede contribuir a la modulación del proceso inflamatorio y desempeñar un importante papel en la respuesta inmunológica mediante su ayuda en la definición de la relación clínico-histológica y de la interacción virus-huésped que ocurre en la hepatitis viral crónica. La hepatitis crónica ha sido definida como un síndrome que se caracteriza por inflamación y necrosis de las células hepáticas de más de seis meses de continua evolución. Puede cursar asintomática (mayor parte de los casos) o sintomática. Por lo general, los síntomas son leves e inespecíficos y con frecuencia pasan inadvertidos; el más común es la fatiga. Los virus que causan este tipo de hepatitis son: B, C, D. La hepatitis viral aguda es una infección que afecta principalmente al hígado. Debe

distinguirse de otras infecciones virales sistémicas que alteran la función hepática, como la rubéola o la mononucleosis. Los virus que causan este tipo de hepatitis son: A y E.⁴

Antes de que fuera identificado el virus de la hepatitis C (VHC) en 1989, se especulaba sobre la existencia de más de un agente viral sanguíneo causante de hepatitis no A no B. Estas especulaciones continuaron, apoyadas por la evidencia de diversos síndromes asociados con hepatitis inexplicable, incluyendo hepatitis criptogénica y cirrosis, falla hepática fulminante de causa desconocida, y anemia aplásica. El primer indicio de la naturaleza del virus de la hepatitis C (VHC) se registró hacia finales de la década de los 60, cuando se reportó un caso de hepatitis en un cirujano cuyo suero fue utilizado más tarde como fuente para los estudios de transmisión en modelos animales del agente "GB" (denominado así por las iniciales del cirujano).⁵ Dos nuevos genomas, designados como virus GB-A y GB-B, fueron identificados en el plasma de animales experimentalmente infectados mediante la inoculación con el suero original del agente GB. Un tercer virus aislado, designado GB-C, fue el candidato más apropiado como productor de hepatitis viral en humanos; posee una homología de 48% con los aminoácidos del VGB-A y de 28% con el VGB-B.⁵ Simultáneamente a estos estudios, en 1995 un nuevo virus ARN fue identificado después de ser aislado del suero de un paciente con hepatitis no A no B adquirida en la comunidad y fue denominado por los Laboratorios Gene como "virus de la hepatitis G" (VHG), el cual a su vez fue nombrado por otros autores como "virus GB-C" (VGB-C). La homología en el ensayo genómico de 331 nucleótidos de la región NS3 para VHG y VGB-C sugiere que son dos cepas diferentes del mismo virus;⁵⁻⁸ sin embargo, hoy se reconoce que estos dos virus son idénticos ya que exhiben 95% de homología en la secuencia de aminoácidos.^{6,9}

Cuadro I. Virología de los agentes de la hepatitis.*

	VHA	VHB	VHC	VHD	VHE	VHG
Familia	<i>Picornaviridae</i>	<i>Hepadnaviridae</i>	<i>Flaviviridae</i>	<i>Viroide</i>	<i>Calciviridae</i> Supergrupo α	<i>Flaviviridae</i>
Tamaño	27-32 nm	42 nm	55 nm	35 nm	32 nm	¿?
Forma	Icosaédrica	Esférica	Esférica	Esférica	Icosaédrica	¿?
Envoltura	No	Sí	Sí	HBs Ag	No	Sí
Genoma	7.5 kb	3.2 kb	9.4 kb	1.7 kb	7.5 kb	9.4 kb
	ARN**	ADN***	ARN**	ARN**	ARN**	ARN**
Anticuerpo	Anti-VHA IgG, IgM	Anti-HBs, anti HBe, anti HBc, IgG, IgM	Anti-HCV	Anti-HDV, IgG, IgM	Anti-HEV, IgG, IgM	E2

* Modificado de la referencia 3. ** Cadena única. *** Parcialmente de doble cadena. ¿? = Desconocida.

Cuadro II. Aspectos clínicos de los agentes de la hepatitis.*

Características	VHA	VHB	VHC	VHD	VHE	VHG
Edad predominante	Niños/jóvenes	Adulto joven	Adultos	Adulto joven	Jóvenes	Adultos
Transmisión						
Fecal/oral	Sí, común	Improbable	Improbable	No	Sí, común	Desconocida
Parenteral	Rara	Común	Común	Común	Desconocida	Sí
Sexual	No	Común	Sí, infrecuente	No	No	Desconocida
Perinatal	No	Común	Sí, frecuencia ¿?	Rara	Sí, frecuencia ¿?	Desconocida
Período de incubación (días)	15-49 (promedio 25)	30-180	14-180	21-45	10-60	14-35?
Enfermedad clínica	5% niños, 70-80% adultos	10-15%	5-10%	10%	70-80% adultos	Desconocida
Ictericia	Adultos 30%, niños < 15%	5-20%	5-10%	Desconocida	Común	Desconocida
Fulminante	< 1%	< 1%	No claro	2-7.5%	< 1%, más elevada en mujeres embarazadas	Desconocido
Pruebas diagnósticas						
Infección aguda	Anti-VHA IgM	HBs Ag, IgM anti HBc	RNA del VHC (anti HCV)	Anti-HDV IgM	Anti-HEV IgG (seroconversión)	RNA-VHG
Infección crónica	No aplica	HBs Ag, anti HBc IgG	Anti-HCV (ELISA, RIBA)	Anti-HDV IgG	No aplica	Anti-E2
Inmunidad	IgG anti-HAV	Anti HBs	No aplica	No aplica	IgG anti HEV	Desconocida
Tasa de letalidad	0.1-2.7%	1-3%	1-2%	Coinfección < 1% sobreinfección > 5%	0.5-4%; 1.5-21% en mujeres embarazadas	Desconocida
Infección crónica	No	< 5% adultos, > 90% lactantes	80-90%	Sobreinfección 80%, coinfección < 5%	No	Sí, viremia persistente común

* Modificado de las referencias 3 y 15.

El VHG es capaz de producir hepatitis aguda en modelos animales (Karayiannis, 1996) y en humanos (Yoshida, 1995).¹⁰ Miembro de la familia de los *flavivirus*, los cuales incluyen al VHC (con el que exhibe 29% de homología en la secuencia de aminoácidos), está constituido por una cadena simple de ARN cuyo genoma es de aproximadamente 9,300 nucleótidos que codifica para una poliproteína de 2,900 aminoácidos. Su detección en linfocitos sugiere que el virus puede comportarse biológicamente como el virus de Epstein-Barr o el citomegalovirus (CMV).⁸ Es transmitido mediante transfusión sanguínea, así como por vía parenteral. Sin embargo, existen reportes sobre la transmisión de VGB-C/VHG por contacto sexual, aunque continúa siendo incierta esta vía de transmisión, ya que no ha sido suficientemente documentada o confirmada.^{7,11-13} Por el contrario, existen suficientes evidencias que confirman la transmisión vertical de VHG.

Como en el caso del VHB y VHC, el VHG está presente en la saliva humana, por lo que lesiones producidas durante los tratamientos dentales pueden causar infección con este agente y convertirse en una ruta de transmisión. Las manifestaciones clínicas de la infección son usualmente triviales, aunque en Japón este virus ha sido asociado con hepatitis fulminante de causa desconocida. La infección aguda puede evolucionar hacia una infección crónica o bien hacia una infección transitoria con recuperación espontánea. En el primer caso, ARN del VHG se encuentra persistentemente en suero, en algunas ocasiones por años después de la infección. En el segundo caso, la espontánea desaparición de la viremia (ARN-VHG) está acompañada por seroconversión mediante la presencia de anticuerpos anti-VHG contra la proteína de envoltura E2 (anti-E2).^{7,13} La infección persistente es común; sin embargo, el VHG no ha sido implicado con hepatitis crónica severa. De cualquier modo, su patogenicidad permanece incierta, por lo que su papel en la causa de enfermedad hepática ha sido cuestionada.⁷ Se ha propuesto a las lesiones específicas de

los conductos biliares como mecanismo de daño hepático por VHG, situación no confirmada actualmente. Si son comparados frente a pacientes con hepatitis C, en los sujetos con hepatitis aguda G se observa menor frecuencia de ictericia, menores niveles de alanina aminotransferasa (ALT) y menor frecuencia de hepatitis crónica (0 a 29%).⁶ La coinfección con VHC es frecuente.

Estudios realizados en los Estados Unidos para la detección de la secuencia genómica del VGB-C/VHG mediante aplicación de la transcripción reversa de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) han permitido establecer una prevalencia de 1.0 a 2.0% en la población general, de 0.5 a 4.0% en donadores de sangre no remunerados, de 10 a 20% en la población con alto riesgo de exposición parenteral (33 a 43% en individuos adictos a drogas intravenosas y seis a 16% en pacientes sometidos a hemodiálisis), de 13% en sujetos con aminotransferasas elevadas y de 11 a 27% en pacientes con hepatitis C crónica. Muchos enfermos con estos antecedentes tienen un riesgo elevado de infección con virus de la hepatitis B (VHB) y C. La morbilidad relacionada con la infección provocada por este virus se desconoce.

Características

El VHG pertenece al grupo B de los arbovirus, género *Flavivirus* de la familia *Flaviviridae*. Se han reconocido cerca de 70 virus miembros del género *Flavivirus*, de los cuales 14 causan enfermedad en el humano, variando desde lesiones febriles y rash, hasta lesiones que atentan contra la vida del paciente como son fiebres hemorrágicas, encefalitis y hepatitis. El virión de los *Flavivirus* es esférico, de 40 a 50 nm de diámetro, y consiste de un core o núcleo viral interno cubierto por una envoltura adherente lipídica con peplómeros glicoproteicos (*figura 1*). El genoma es una molécula lineal simple de 11 kilobases (kb) de ARN de polaridad positiva. Otras propiedades se enlistan en el *cuadro III*.¹¹

Cuadro III. Propiedades de los *Flavivirus*.¹¹

Género: *Flavivirus*, virión esférico, envuelto, diámetro 40-50 nm, la envoltura contiene peplómeros (glicoproteína E) y membrana pequeña proteica (M).
 Corazón interno, 30 nm, compuesto de proteína core (C).
 Genoma lineal de ARN positivo, 10.5-11 kb.
 Genes para proteínas estructurales localizados en el extremo final 5' del genoma y aquéllos para las proteínas no estructurales en el extremo final 3'.
 Replicación citoplasmática, poliproteína trasladada del ARN genómico.

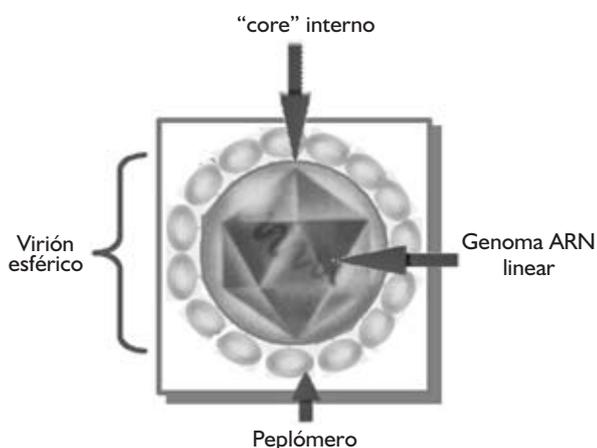


Figura 1. Esquema de los *Flaviviridae*. Modificado de *Atención Médica*, Octubre 1994.

Los *Flavivirus* son inestables en el medio ambiente y fácilmente inactivados por calor y por desinfectantes que contengan detergentes o solventes lipídicos.

Replicación viral: Los *Flavivirus* penetran en la célula vía receptor mediante un proceso de endocitosis. La replicación tiene lugar en el citoplasma y está acompañada por proliferación del retículo endoplásmico liso y rugoso. El genoma ARN entrante sirve directamente de mensajero, el cual contiene un largo armazón de lectura abierto de alrededor de 10 kb que es trasladado en forma directa para generar un largo precursor poliproteínico para producir proteínas virales individuales.¹¹

El VHG fue detectado originalmente en sangre periférica y tejido hepático de pacientes sintomá-

ticos con hepatitis no A no B postransfusión. Se trata de un virus ARN no envuelto que posee alrededor de 10 kb y cuyo genoma consta de aproximadamente 3,760 nucleótidos con dos cadenas abiertas de lectura que codifican para 770 y 202 aminoácidos. Fue aislado del ácido nucleico extraído de sangre periférica de un paciente antes y después de la elevación de las transaminasas postransfusión. La infección en humanos se registra en todo el mundo, pero su prevalencia regional es muy diferente. La viremia puede ser transitoria o persistente y los individuos virémicos por lo general son asintomáticos.^{10,14}

Hepatitis G y transmisión sexual

En diversos estudios se ha demostrado la prevalencia de marcadores para VGB-C/VHG en adolescentes y adultos jóvenes, lo cual hace suponer que este virus también se transmite por vía sexual. La transmisión de VGB-C/VHG en individuos con bajo riesgo de transmisión parenteral de este agente se ha relacionado con antecedentes de tratamiento para enfermedades de transmisión sexual, así como de múltiples parejas sexuales. La transmisión sexual de VGB-C/VHG ha sido previamente reportada en estudios realizados en esposas y prostitutas. La transmisión sexual de hombre a mujer también se ha sugerido ante la alta prevalencia de ARN del VHG o anticuerpos entre donadores sanguíneos femeninos (5.2%) comparados frente a donadores masculinos (3.3%).^{1,12}

Existen estudios que señalan el hallazgo de VGB-C/VHG ARN en líquido seminal.¹⁸ Sin embargo, la transmisión sexual de este virus no se ha establecido completamente, sobre todo si se compara con la eficacia establecida en la transmisión sexual del VHB que es de 30% o del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que oscila entre 10 y 15%.

Un estudio realizado en Fukuoka, Japón, analizó a 234 prostitutas (edad promedio 29.5 años \pm 5.9 años; rango 17 a 47), con un tiempo medio de ejercer de 3.8 años, sin que ninguna de ellas tuviera antecedentes de transfusión sanguínea, marcas de acupuntura o de agujas, cicatrices de cirugía (incluyendo abortos inducidos) o tatuajes. Se obtuvieron muestras de sangre para la determinación de marcadores para VGB-C/VHG, VHC, VHB, VIH y sífilis. Dichas muestras fueron comparadas con un grupo control constituido por 71 sueros obtenidos de mujeres originarias de la Villa H (comunidad aislada de otros poblados, rodeada de montañas) con edad promedio de 29.7 \pm 12.7 años (rango 17 a 47 años), obteniéndose los siguientes resultados:

Grupo estudiado: VGB-C/VHG ARN fue detectado en 11.8% de las mujeres con edad de 20 a 29 años; en 18.6% entre las de 30 a 39 años y en 9.1% de mujeres con 40 a 47 años de edad. La prevalencia de anticuerpos VGB-C/VHG-E2

fue 12.8% en el grupo de 20 a 29 años de edad, 13.6% en el de 30 a 39 y 27.3% en el de 40 años. Sin embargo, los marcadores totales VGB-C/VHG fueron detectados en 22.9% del grupo de 20 a 29 años, en 32.2% del grupo de 30 a 39 años y en 36.4% en el de 40 o más años. No se detectó infección con VGB-C/VHG en el grupo de edad menor a 19 años.

Grupo control: no se detectó infección por VGB-C/VHG entre las mujeres menores de 29 años. La prevalencia de marcadores totales de VGB-C/VHG fue 25.0% en el grupo de edad de 30 a 39 años y 10.5% en el de 40 a 47 años. La prevalencia de infección por VGB-C/VHG no fue significativamente diferente entre los grupos de edad.

Comparación entre ambos grupos: la prevalencia de VGB-C/VHG ARN fue significativamente mayor en el grupo investigado (12.8%) que en el control (0%). La prevalencia de anticuerpos VGB-C/VHG-E2 fue mayor en el grupo estudiado (13.7%) que en el control (8.9%), pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. El marcador total de VGB-C/VHG tuvo una prevalencia significativamente mayor en el grupo en estudio (24.8%) comparada con la del grupo control (8.9%) (cuadro IV).⁷

En el cuadro V se relaciona la prevalencia entre los marcadores totales para VGB-C/VHG y los años de ejercer la prostitución. Se observa un in-

Cuadro IV. Comparación de dos grupos para marcadores de VGB-C/VHG.⁷

Edad	Grupo en estudio (prostitutas)								Grupo control (mujeres "Villa H")							
	Pruebas		VGB-C/ VHG ARN		VGB-C/ VHG-E2		VGB-C/VHG Total		Pruebas		VGB-C/ VHG ARN		VGB-C/ VHG-E2		VGB-C/VHG Total	
	n	+	%	+	%	+	%	n	+	%	+	%	+	%		
17 a 19	11	0		0		0		19	0		0		0			
20 a 29	153	18	11.8	21	12.8	35	22.9	13	0		0		0			
30 a 39	59	11	18.6	8	13.6	19	32.2	20	0		5	25.0	5	25.0		
40 a 47	11	1	9.1	3	27.3	4	36.4	19	0		2	10.5	2	10.5		
Total	234	30	12.8	32	13.7	58	24.8	71	0		7	8.9	7	8.9		

Cuadro V. Relación de marcador positivo VGB-C/VHG con años de ejercer la prostitución.⁷

Edad	< 2 años			2 a 4 años			≥ 5 años		
	Pruebas n	+	%	Pruebas n	+	%	Pruebas n	+	%
17 a 19	3	0		3	0		0	0	
20 a 29	40	5	12.5	33	10	30.7	8	2	25.0
30 a 39	7	1	14.3	9	1	11.1	23	11	47.8
40 a 47	0	0		2	1	50.0	6	2	33.3
Total	50	6	12.0	47	12	25.5	37	15	40.5

cremento significativo en la prevalencia del marcador con el número de años de ejercer: de 12.0% en el grupo con menos de dos años a 40.5% en el grupo con más de cinco años.

Otro estudio realizado para determinar esta posible vía de transmisión incluyó la siguiente población: 150 casos con parejas heterosexuales estables. Estos casos fueron atendidos en el hospital porque mostraron elevación en los niveles de alanino aminotransferasa (ALT) y/o tuvieron factores de riesgo de transmisión de enfermedad viral parenteral/sexual. En este estudio también se incluyó la prevalencia de infección VHG en 193 prostitutas y 149 homosexuales masculinos que participaron en un estudio sobre transmisión sexual del VHC; los individuos receptores de transfusión de sangre o el uso de drogas intravenosas fueron excluidos de esos dos grupos. De los 150 casos, 23 (15%) fueron infectados por VHG. De estos 23, cinco (21.7%) tuvieron parejas sexuales que también resultaron positivas para VHG. El ARN del VHG también fue detectado en 27 (13.9%) de las 193 prostitutas y en 20 (13.4%) de los 149 homosexuales masculinos. Este estudio demostró que existe mayor prevalencia de infección por VHG en las parejas de heterosexuales infectadas con VHG que en las de sujetos negativos a VHG. Sin embargo, la prevalencia de infección identificada en el grupo de prostitutas y homosexuales masculinos, como en lo observado en el índice de sujetos negativos VHG, no fue estadísticamente significativo.¹⁷

Transfusión de sangre y hepatitis G

En la actualidad se sabe que el VGB-C/VHG es rápidamente transmitido por ruta vertical y parenteral, y también existe evidencia de que puede ser transmitido por vía sexual. Se ha propuesto la posibilidad de un vector, pero no existen conclusiones al respecto. Observaciones en receptores de sangre que eran negativos al VHG-ARN antes de la transfusión y positivos después de ella, confirman que este virus es transmitido mediante transfusión sanguínea. Esto hace sospechar que el VGB-C/VHG es rápidamente transmitido por esta vía y que a menudo deja viremia persistente en los receptores infectados.¹⁹ Además, los reportes sobre portadores crónicos de VHG y sobre la alta prevalencia de positividad en donadores de sangre (cerca de 2 a 3% de los donadores sanguíneos voluntarios están infectados con VHG) han propiciado que se plantee la necesidad del tamizaje sistemático para la detección de este virus en donadores de sangre. Los niveles séricos de ALT son normales en la mayoría de los portadores de VHG y, por lo tanto, no debe ser utilizado como marcador indirecto de infección con VHG en donadores de sangre.²⁰ En donadores de sangre con ambos marcadores: VHC y VGB-C/VHG, la exposición para los respectivos agentes se ha encontrado que está mayormente asociada con el uso de drogas intravenosas. Sin

embargo, la infección con VGB-C/VHG también es común en donadores de sangre sin rastros de exposición a VHC. Las rutas de transmisión de VGB-C/VHG en este grupo no han sido adecuadamente investigadas.¹⁹

Un estudio realizado de octubre de 1972 a diciembre de 1995 en el *National Institutes of Health* involucró 81 pacientes con hepatitis no A no B asociada a transfusión; de ellos, a 79 (98%) se les realizaron una serie de tomas después de la transfusión para determinar ARN de VHG. También fueron estudiados 281 (32%) de 887 pacientes que recibieron transfusión, pero no contrajeron hepatitis, y 154 (42%) de 374 controles que no recibieron transfusión. En la *figura 2* se muestra el curso clínico de tres pacientes que tuvieron infección aguda con VHG después de la transfusión, pero que no estaban coinfectados con VHC. En cada sujeto el ARN del VHG se detectó dentro de las siguientes dos semanas después de la transfusión. Todas las infecciones fueron leves, con picos en los niveles de ALT menores a 230 U/L; los pacientes no presentaron ictericia ni síntomas o manifestaciones extrahepáticas de infección con VHG. La duración de la infección fue variable. Un enfermo presentó resolución completa de la infección, con normalización del nivel de ALT dentro de las 12 semanas con disminución del ARN del VHG dentro de las 40 semanas (*figura 2A*). En otro paciente, elevaciones intermitentes de alanina ALT y ARN del HGV fueron notorias en las semanas 80 y 92, respectivamente; después, los niveles de ALT regresaron a la normalidad con disminución del ARN del VHG; cabe aclarar que el tiempo en que sucedieron estos eventos fue impreciso debido a que se perdió el seguimiento del paciente por un periodo (*figura 2B*). En el tercer caso, la infección y la hepatitis crónica (picos de ALT de 200 U/L) persistió por cuatro años, antes de que el enfermo falleciera por causas no relacionadas (*figura 2C*). La interpretación de la elevación de la ALT de este sujeto fue complicada por el uso diario de acetaminofen debido a un

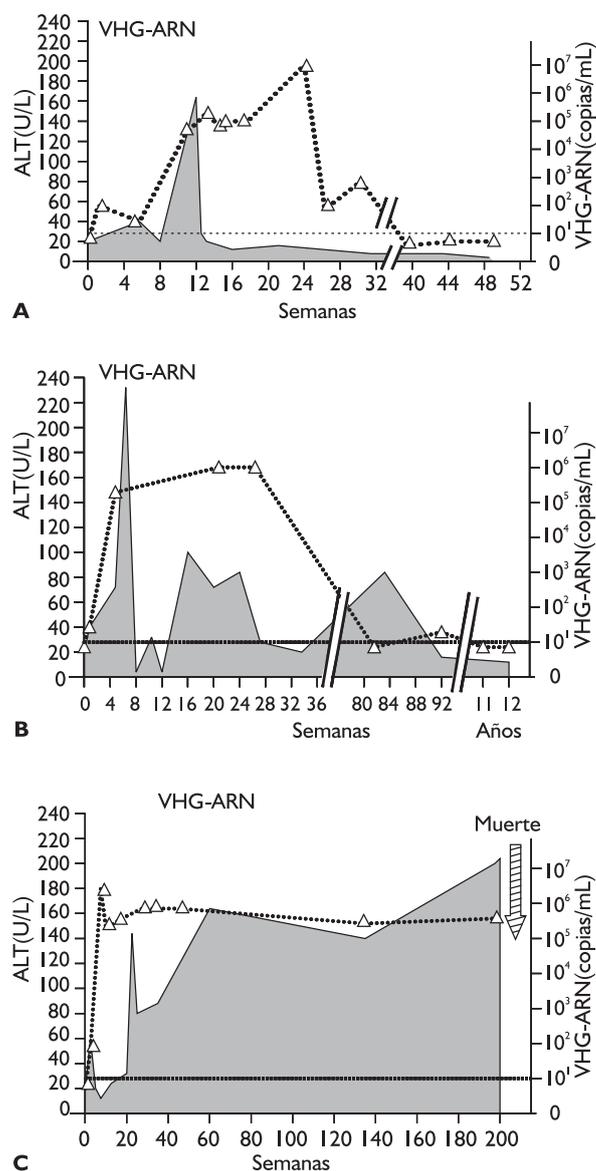


Figura 2. Infección con virus de la hepatitis G (VHG) en tres pacientes con hepatitis asociada a transfusión.¹

carcinoma de intestino, el cual fue resecado quirúrgicamente, y por un cáncer primario de pulmón el cual fue la causa de muerte.¹

Otro estudio realizado en Francia incluyó los siguientes sujetos: donadores de sangre: 500 individuos, 266 hombres y 234 mujeres, con edad promedio de 38.8 años (rango: 18 a 59), captados a lo largo de tres meses. Eran donadores

voluntarios, sin antecedentes de riesgo de transmisión de virus mediante transfusión sanguínea y sin antecedentes de haber recibido transfusión. De cada sujeto se investigó historial médico, quirúrgico, profesión, así como viajes al Asia y África. Todos fueron tamizados recientemente para las pruebas de donadores de sangre (VHB, VHC, VIH y virus T-linfotrófico humano tipo I o II) y todos tenían niveles séricos normales de ALT. La muestra de sangre fue recolectada durante la donación sanguínea.

Receptores de sangre: fueron incluidos 331 sujetos, de los cuales, 196 eran pacientes no inmunosuprimidos (99 hombres y 97 mujeres, con edad media de 15.2 años, rango: dos a 48); de éstos, 92 habían recibido entre cinco y 10 unidades de paquete globular (PG) durante su vida, otros 47 recibieron entre 10 y 100 unidades y los 57 restantes más de 100 unidades. Los otros 135 sujetos fueron pacientes inmunosuprimidos, los cuales fueron distribuidos en dos grupos. El primer grupo incluyó 46 enfermos con inmunodeficiencia común variable primaria (ICVP) que recibieron únicamente inmunoglobulina intraveno-

sa (IIV) como producto sanguíneo; este grupo estuvo compuesto por 26 mujeres y 20 hombres con edad promedio de 46.6 años (rango: 22 a 92) y duración media de tratamiento de 7.4 años (rango: 2 a 23); de estos 46 pacientes, 16 fueron eliminados del estudio por tener VHC transmitida. El segundo grupo de inmunosuprimidos incluyó 89 enfermos con trasplante de médula ósea (TMO), que recibieron inmunoglobulina intravenosa y componentes celulares (paquete globular y plaquetas); el grupo estuvo constituido por 52 hombres y 37 mujeres, con edad media de 29 años (rango: 2 a 50) y duración del tratamiento de un año; de estos 89 pacientes, 37 fueron desechados del estudio por presentar VHC transmitida; todos habían recibido múltiples transfusiones de componentes sanguíneos, con una media de 55 donadores de sangre por recepción (rango: 5 a 320).²⁰

De los 500 donadores, 21 (4.2%) fueron positivos al ARN del VHG. En el *cuadro VI* se observan edad media y sexo (proporción) de los individuos positivos y negativos estudiados para ARN del VHG. La proporción hombre/mujer y la edad

Cuadro VI. Edad media, sexo (proporción masculino/femenino) y número de pacientes con niveles séricos de alanina aminotransferasa (ALT) por arriba del límite normal en la población estudiada.²⁰

	Número	Edad media (años)	Sexo (M/F)	Pacientes con elevación del nivel de ALT > 40 UI/L
Donadores de sangre (n = 500)				
Positivos al ARN VHG	21	37.7 (27-49)	0.7 (9/12)	0 (0%)*
Negativos al ARN VHG	479	38.9 (18-59)	1.1 (257/222)	0 (0%)*
Pacientes multitransfundidos (n = 196)				
Positivos al ARN VHG	21	22.1 (5-28)	1.1 (11/10)	2 (16.7%)
Negativos al ARN VHG	175	15.0 (2-48)	1.0 (90/85)	18 (10.3%)
Inmunodeficiencia común variable (n = 46)				
Positivos al ARN VHG	4	41.5 (31-49)	1.0 (2/2)	0 (0%)
Negativos al ARN VHG	42	48.0 (23-92)	0.7 (17/25)	0 (0%)
Trasplante de médula ósea (n = 89)				
Positivos al ARN VHG	22	24.6 (6-53)	2.1 (15/7)	6 (27.2%)
Negativos al ARN VHG	67	29.2 (2-53)	1.3 (38/29)	30 (44.8%)

* Esta población de donadores ha sido seleccionada con niveles séricos de alanina aminotransferasa (ALT) menor de 40 UI/L tres meses antes de la donación.

Cuadro VII. Antecedentes medicoquirúrgicos de donadores positivos y negativos a ARN del virus de la hepatitis G (VHG).*

Eventos pasados	Donadores sanguíneos positivos para ARN VHG (n = 21)	Donadores sanguíneos negativos para ARN VHG (n = 479)
Cirugía menor (dental, acupuntura, mesoterapia)	18	409
Cirugía mayor	3	61
Hospitalización para parto	8	141
Interrupción voluntaria del embarazo	3	40
Endoscopia del tracto digestivo	1	48
Exposición profesional (dentista, médico, enfermera, bombero)	2	15

* Modificado de la referencia 20.

media no fueron significativamente diferentes entre ambos grupos. El *cuadro VII* detalla los antecedentes medicoquirúrgicos entre ambos grupos; las prevalencias tampoco fueron significativamente diferentes entre ellos. En el grupo de los receptores, 47 (14.2%) de 331 fueron positivos para ARN del VHG; estos 47 casos fueron: 21 (10.7%) de 196 pacientes inmunosuprimidos multitransfundidos, cuatro (8.7%) de 46 sujetos con inmunodeficiencia común variable primaria que recibieron únicamente inmunoglobulina intravenosa y 22 (24.7%) de 89 enfermos con trasplante de médula ósea que recibieron inmunoglobulina intravenosa y componentes celulares. La proporción de positividad fue mayor en la población receptora que en la donadora; a su vez, en el grupo de receptores fue mayor entre los inmunosuprimidos que en los no inmunosuprimidos. La proporción de individuos VHG positivos fue significativamente mayor en los pacientes con trasplante de médula ósea (los cuales recibieron inmunoglobulina intravenosa y componentes celulares) que en los enfermos con inmunosupresión variable común primaria (que sólo recibieron inmunoglobulina intravenosa).²⁰

El *cuadro VIII* muestra la prevalencia de infección por VHG, VHC y VIH en el grupo de receptores, así como el número de pacientes de ese mismo grupo coinfectados por VHG y VHC, por VHG y VIH,

y por VHG, VHC y VIH. Del total de 331 receptores, 47 (14.2%) fueron infectados con VHG, 45 (13.6%) con VHC y cuatro (1.2%) con VIH; 36 (10.8%) fueron infectados solamente con VHG, nueve (2.7%) con VHG y VHC, uno (0.3%) con VHG y VIH, y otro (0.3%) por los tres virus.²⁰

Finalmente, el *cuadro IX* presenta la exposición relacionada con la transfusión de paquete globular en 196 pacientes inmunosuprimidos de acuerdo con la positividad o negatividad a los marcadores para VHG y VHC.²⁰

Muchos estudios realizados en donadores coinciden en que existe elevación de los niveles séricos de ALT en la mayoría de los casos, lo cual lo convierte en un fenómeno que ocurre en una alta proporción y demuestra que no existe relación con la infección con VGB-C/VHG. Estos niveles elevados de ALT en donadores de sangre se ha observado principalmente en varones y se ha asociado con incrementos en el peso corporal.¹⁸ Diversos estudios han permitido establecer la siguiente prevalencia en donadores voluntarios: Alemania 1.2%, Japón 1.3%, Francia 4.2%, Estados Unidos 1 a 2%.¹⁹

Hepatitis G y VIH-1

El curso de la infección con VIH es extremadamente variable entre las personas infectadas. El

Cuadro VIII. Prevalencia de infección de virus de la hepatitis G (VHG), virus de la hepatitis C (VHC) y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en el grupo de individuos multitransfundidos.²⁰

Estado de la enfermedad y transfusión	Número	Positivo para			Infectado por		
		ARN VHG	Anticuerpos VHC y/o ARN* VHC	Anticuerpos VIH	VHG y VHC	VHG y VIH	VHG, VHC y VIH
Pacientes multitransfundidos (talasemia mayor o enfermedad de células en hoz) que solamente recibieron PG	196	21 (10.7%)	31 (15.8%)	4 (2.0%)	6 (3.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Pacientes con ICVP que sólo recibieron IIV	46	4 (8.6%)	1 (2.1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Pacientes con TMO que recibieron IIV y otros componentes sanguíneos (paquete globular y plaquetas)	89	22 (24.7%)	13 (14.6%)	0 (0%)	3 (3.3%)	0 (0%)	0 (0%)

Abreviaturas: PG = Paquete globular. IIV = Inmunoglobulinas por vía intravenosa. ICVP = Inmunodeficiencia común variable primaria. TMO = Trasplante de médula ósea. * La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) fue utilizada para el diagnóstico de infección en pacientes inmunosuprimidos (ICVP y TMO).

Cuadro IX. Número de exposición mediante transfusión de paquete globular (PG) en 196 pacientes no inmunosuprimidos, de acuerdo a la positividad o negatividad a los marcadores para virus de la hepatitis G (VHG) y virus de la hepatitis C (VHC).²⁰

Número de unidades de PG transfundidas	Infección VHG	Infección VHC
5 a 10 (n = 92)	7	4
10 a 100 (n = 47)	8	5
> 100 (n = 57)	6	22

tiempo promedio desde la seroconversión por VIH hasta el desarrollo del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) se ha estimado que es de 10 años; sin embargo, se ha observado una amplia variedad: desde sujetos que en pocos años progresan hacia la enfermedad hasta aquellos que después de 10 años no presentan la progresión. El parámetro de estas variaciones individuales no se conoce exactamente. La coinfección con VHB o VHC es una complicación común en pacientes con VIH. Se ha encontrado una prevalencia signi-

ficativamente elevada de ARN del VGB-C en pacientes infectados con VIH; el uso de drogas intravenosas y la homosexualidad representan los mayores factores de riesgo para la transmisión de infección por VGB-C. Un reporte realizado por Pesico y colaboradores demostró la presencia de genoma del VGB-C en líquido seminal y plasma independiente de células. Existen revisiones recientes que demuestran que las personas infectadas VIH-I coinfectadas con VGB-C tienen mejores rangos de supervivencia libre de SIDA y cuentas elevadas de células CD4+ en comparación con pacientes infectados con VIH-I que fueron VGB-C negativos; también se ha observado menor progresión del estadio CDC I al III en sujetos coinfectados con VGB-C comparados frente a pacientes no coinfectados.²¹⁻²⁴

En 1998, Heringlake y su grupo describieron una asociación entre viremia con VGB-C y supervivencia prolongada en un estudio que involucró a 33 sujetos que estaban coinfectados con VIH y VGB-C y a 164 enfermos infectados con VIH sin coinfección con VGB-C.²² Al aplicar el análisis de

Kaplan-Meier, observaron que la supervivencia fue mejor y estadísticamente significativa en sujetos con viremia por VGB-C (figura 3).²⁴

La viremia por VHG desaparece en más de 50% de las infecciones agudas. Esto es seguido por la aparición de anticuerpos anti-E2, los cuales persisten por largo tiempo. Como en el caso del VHC, el VHG infecta, pero con pequeña replicación dentro de los linfocitos, y puede interferir con los linfocitos libres de VIH. Alternativamente, VHG puede indirectamente afectar el riesgo de SIDA mediante la inducción de varias quimiocinas y otros factores solubles, o mediante la alteración de la expresión de receptores de quimiocinas, porque son co-receptores esenciales para VIH. Algunos autores consideran que la viremia con VGB-C/VHG puede ser considerado como un factor pronóstico favorable de progresión clínica y biológica en personas infectadas con VIH.^{23,25}

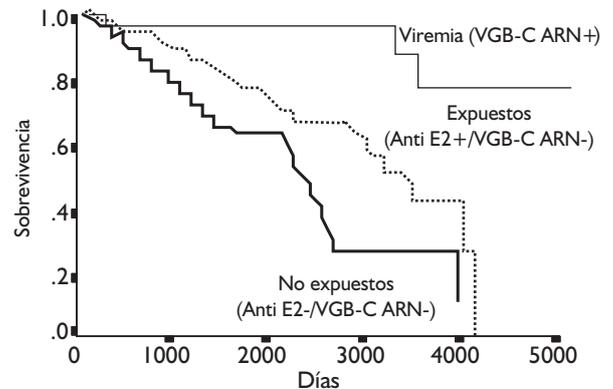


Figura 3. Curvas de supervivencia obtenidas mediante análisis de Kaplan-Meier en pacientes infectados con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) relacionada con el estado del virus VGB-C (VGB-C): viremia VGB-C (VGB ARN positivo), exposición al virus (anticuerpos antiE2 positivo, VGB-C ARN negativo) y sin evidencia de infección con VGB-C (anticuerpos anti-E2 negativos, VGB ARN negativo). La supervivencia de los pacientes fue la siguiente: 25 (89%) de 28 en los pacientes virémicos VGB-C, 71 (68%) de 104 en sujetos expuestos y 24 (51%) de 47 casos sin exposición. El tiempo de supervivencia fue calculado desde el día del primer resultado positivo para VIH (disponible en 179 pacientes). La duración de la infección por VIH fue igual en todos los grupos antes de que se tomara la serología para VGB-C. La supervivencia fue estadísticamente significativa. Modificado de la referencia 24.

Un estudio realizado en Alemania entre octubre de 1996 y marzo de 1997 analizó 2,786 pacientes provenientes de 43 unidades de hemodiálisis. La población de estudio tenía las siguientes características epidemiológicas: hombres 53%, mujeres 47%, promedio de edad 61 años (hombres 59 años, mujeres 63 años; rango 19 a 92), duración media del tratamiento con hemodiálisis 54 meses (52 en hombres y 57 en mujeres), el procedimiento fue realizado rutinariamente dos a tres veces por semana. Una alícuota de 16 mL de sangre (suero y plasma) fue obtenida de cada paciente antes de iniciar la hemodiálisis. Todas las muestras subsecuentes estuvieron sujetas a pruebas de funcionamiento hepático: alanino aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), gammaglutamil transpeptidasa (GGT) y bilirrubinas. Se realizaron mediciones de anticuer-

Hepatitis G y trasplante renal

Existe una alta prevalencia de infección por VHG en la población de receptores de trasplante renal (27.5%); sin embargo, este agente no se ha asociado con incremento de hepatitis aguda. Recientes estudios sugieren que la infección con VHG puede interferir con otros virus.¹⁴

Hepatitis G y pacientes sometidos a hemodiálisis

Es bien conocido que los pacientes en hemodiálisis enfrentan alto riesgo de transmisión parenteral de infecciones virales, siendo el VHC el principal en diversos estudios. Una alta prevalencia de infección por VGB-C ha sido reportada en este tipo de pacientes. Por razones epidemiológicas, la infección ha despertado el interés para el control de la transmisión parenteral de infecciones virales en pacientes sometidos a este procedimiento de alto riesgo.¹⁴

po anti-VHG, mediante técnica de inmunoensayo enzimático (ELISA) para detectar anticuerpos contra la proteína de envoltura E2 del VHG, así como determinación de ARN-VHG mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR). De los 2,786 pacientes, 485 (17.4%) resultaron positivos a los anticuerpos anti-VHG E2, otros 2,184 (78.4%) fueron negativos y los 117 (4.2%) restantes se ubicaron en zona gris. Las mediciones del ARN-VHG con límite de detección de 100 genomas/mL se realizaron en 1,935 casos, de los cuales 380 (19.6%) resultaron positivos, 1,528 (79%) negativos y 27 (1.4%) fueron catalogados en zona gris. Como los anticuerpos E2 de VHG detectados indican curación de la infección, la prevalencia de anticuerpos E2 y viremia (ARN-VHG) sugieren que ocurre remisión espontánea de hepatitis G en cerca de 50% de los pacientes en hemodiálisis infectados. Al investigar los factores de riesgo, se observó que no existe incremento relacionado entre el tiempo, número de sesiones de hemodiálisis y la prevalencia de anticuerpos E2 de la hepatitis G y viremia ARN-VHG (figura 4). En el estudio se registró alta prevalencia de anticuerpos E2 de la hepatitis G (12.5%) y viremia ARN-

VHG (24.6%) durante el primer año de tratamiento con hemodiálisis. Por lo tanto, el estado previo a la hemodiálisis es más importante para la adquisición de hepatitis G que el tiempo de hemodiálisis.

Debido a que el VHG es transmitido parenteralmente, los pacientes que reciben transfusiones tienen un alto riesgo de infección con este agente. Los datos de prevalencia de anticuerpos E2 y viremia ARN-VHG en relación al número de transfusiones se observan en la figura 5. Existe un constante incremento de anticuerpos anti-VHG y viremia de VHG, dependiendo del número de transfusiones administradas. En el estudio se encontró presencia de anticuerpos E2 de VHG en 23% y 35% de viremia de hepatitis G en pacientes con más de 15 transfusiones y se detectó que más de cinco transfusiones de sangre representan alto riesgo para infección con VHG. Este estudio también demostró la influencia de la edad sobre la viremia de hepatitis G y positividad de anticuerpos, encontrándose una alta prevalencia de viremia por VHG en la tercera década de la vida, sin incrementos posteriores respecto al tiempo; mientras que la mayor presencia de anticuerpos E2 se observó en la cuarta década de la vida seguida de una meseta.¹⁴

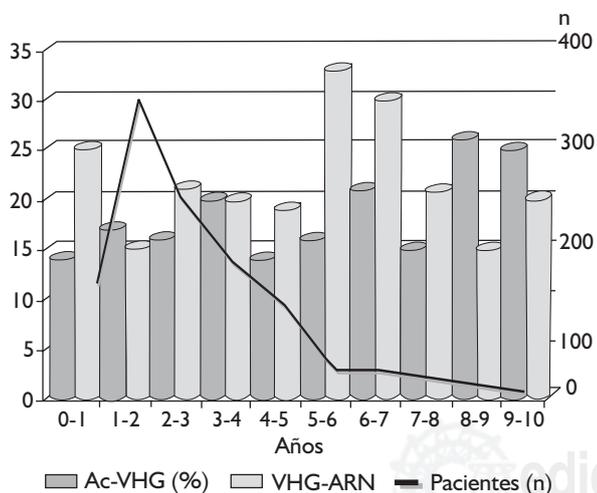


Figura 4. Influencia a lo largo del tiempo sobre el tratamiento de hemodiálisis y el porcentaje de prevalencia de anticuerpos VHG-E2 y VHG-ARN en pacientes en hemodiálisis.¹⁴

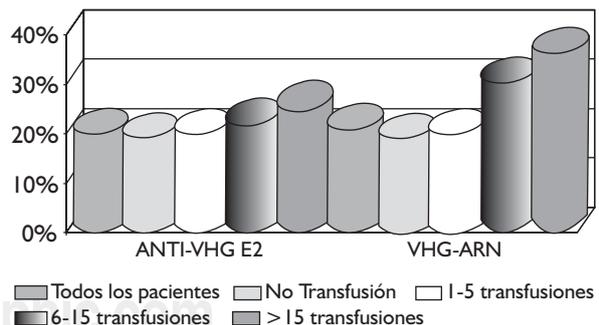


Figura 5. Influencia de la transfusión sanguínea sobre el porcentaje de anticuerpos antiE2 de la hepatitis G y viremia por hepatitis G (VHG-ARN) en el paciente en hemodiálisis.¹⁴

Hepatitis G y hepatitis C

El VHC es una de las causas de hepatitis aguda y crónica alrededor del mundo. Una proporción de pacientes infectados con VHC son portadores también de VGB-C/VHG. Estudios realizados para determinar la prevalencia de la infección por VHG en el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades encontraron que aproximadamente 18% de los pacientes diagnosticados con hepatitis no A no B son positivos al ARN del VHG. La mayoría de éstos (cerca de 80%) fueron también infectados con VHC. Esta estrecha asociación con VHC está confirmada por los hallazgos que indican que aproximadamente de 10 a 15% de los pacientes con hepatitis C crónica tienen presente ARN del VHG en suero. Sin embargo, también existen estudios que han encontrado que menos de 20% de los casos con cirrosis criptogénicas, u otras formas de hepatitis crónica de causa desconocida, parecen estar infectados con VHG. No existe evidencia que sugiera que la infección con VHG incrementa la severidad de la hepatitis C.^{10,26,28} En la *figura 6A* se ejemplifica el curso típico de un paciente infectado con VHG. Este paciente presenta una lesión aguda relativamente leve con completa resolución bioquímica de la hepatitis; sin embargo, las pruebas para ARN del VHG permanecieron positivas durante nueve años. En la *figura 6B* se ilustra el caso de un enfermo que presentó una lesión relativamente severa con lenta resolución de la hepatitis y niveles ARN-VHG inicialmente positivos. Durante el seguimiento, el ARN fue detectado en todas las muestras realizadas; sin embargo, los niveles de ALT permanecieron normales 30 meses después de la lesión inicial. Con el transcurso del tiempo, el paciente presentó un segundo episodio agudo de hepatitis, durante el cual el ARN-VHG fue detectado, seguido de la aparición de anticuerpos antiVHC.

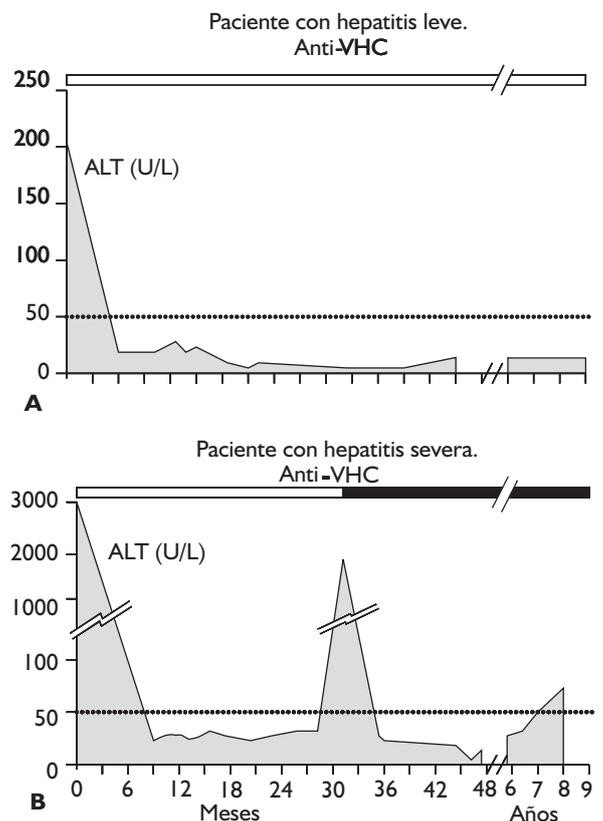


Figura 6. Infección por VHG y curso clínico de la hepatitis. La barra blanca en el panel A indica la ausencia de anticuerpos contra VHC (anti-VHC), y la barra negra en el panel B indica la presencia de anti-VHC.²⁶

Hepatitis G y pacientes pediátricos

Durante los pasados años se ha notificado sobre un aparente incremento en el número de casos de falla hepática fulminante (FHF) en niños. Un alto porcentaje de estos pacientes tuvieron anemia aplásica. Los virus de las hepatitis A, B, C, D y E han sido implicados en algunos de estos casos. Ciertos virus no hepatotróficos (como son Epstein-Barr, parvovirus B19 y herpes 1, 2 y 6) también han sido considerados como causa rara de falla hepática fulminante. Sin embargo, muchos pacientes con esta patología no tienen causa identificable. El VHG ha sido sugerido como causa de hepatitis fulminante (Yoshida et al).^{29,30} La prevalencia de infec-

ción con VHG en la población pediátrica es desconocida, pero existen estudios que determinan una incidencia de infección de 6% en niños sanos; si esto es comparado con la prevalencia de 17% a lo largo de la vida, indica que el riesgo de exposición al VHG se incrementa con la edad.²

Un estudio realizado de enero de 1980 a diciembre de 1995 en el *National Taiwan University Hospital* abarcó un total de 166 niños que fueron catalogados con diagnóstico de hepatitis viral al momento del ingreso. La edad fue de 5.4 ± 4.6 años (rango: dos meses a 16 años). En este estudio, la hepatitis fue definida por elevación en la actividad de la ALT por arriba del límite normal (35 UI/L) por más de una semana con o sin síntomas. Se incluyeron 12 pacientes libres de síntomas y función hepática anormal al momento del ingreso. Fueron excluidos del estudio niños con enfermedad hepática anormal previa, hepatitis causada por infección sistémica, infección por citomegalovirus, virus Epstein-Barr, virus herpes simple, varicela Zoster, así como aquéllos con

enfermedad metabólica como enfermedad de Wilson, hepatitis autoinmune, hígado graso, hepatitis tóxica secundaria a medicamentos o con síndrome de hepatitis neonatal.²⁷

Los resultados de ese estudio fueron los siguientes: de los 166 casos, la hepatitis A constituyó 11%; hepatitis B, 44%; hepatitis C, 11% y hepatitis no ABC, 34%. Tres pacientes tuvieron doble infección con hepatitis B y C, y un niño presentó doble infección con hepatitis no ABC y hepatitis B.²⁷

En el *cuadro X* se comparan las formas clínicas agudas de hepatitis no ABC con los casos con hepatitis aguda A y B, respectivamente. La mayoría de los pacientes tuvieron hepatitis esporádica o adquirida en la comunidad y sólo siete (12%) tuvieron hepatitis presumiblemente postransfusión. El periodo de incubación estimado en seis niños con hepatitis postransfusión fue aproximadamente de 80 días. En 41 pacientes (72%) la enfermedad tuvo curso agudo, en nueve (16%) fue fulminante o subfulminante y en siete (12%)

Cuadro X. Formas clínicas de hepatitis no ABC y comparación de hepatitis aguda no ABC con hepatitis A y B.²⁷

	Hepatitis No ABC (n = 57)	Hepatitis aguda		
		No ABC (n = 50)	A (n = 18)	B (n = 75)
Edad (años)	5.5 ± 4.9	5.6 ± 4.9	7.8 ± 3.7	4.9 ± 4.5
Sexo (M/F)	31/26	26/24	9/9	53/22
Transfusión antecedentes	7 (21%)	6 (12%)	0 (0%)	19 (25%)
HBsAg hist. fam.	5 (9%)	5 (10%)	2 (11%)	41 (53%)
Ictericia	33 (56%)	32 (64%)	16 (89%)	59 (79%)
Hepatomegalia	39 (69%)	37 (74%)	15 (83%)	62 (83%)
Esplenomegalia	7 (12%)	7 (14%)	0 (0%)	8 (11%)
Fiebre	23 (40%)	21 (42%)	17 (94%)	27 (36%)
Albúmina (g/dL)	3.6 ± 0.7	3.5 ± 0.6	3.7 ± 0.4	3.5 ± 0.7
Bil. total (mg/dL)	9.6 ± 13.9	10.5 ± 14.4	4.1 ± 2.6	9.8 ± 10.1
Bil. directa (mg/dL)	5.5 ± 8.4	6.0 ± 8.7	2.4 ± 1.8	4.6 ± 4.6
AST (UI/L)	970.8 ± 1928.5	1049.3 ± 2024.1	665.7 ± 539.5	1551.3 ± 2213.2
ALT (UI/L)	810.6 ± 887.2	861.2 ± 917.9	767.1 ± 441.2	1156.4 ± 877.4

Abreviaturas: M/F = Masculino/femenino.

HBsAg = Antígeno de superficie de hepatitis B. hist. fam. = Historia familiar. Bil. = Bilirrubina.

AST = Aspartato aminotransferasa. ALT = Alanino aminotransferasa

mostró curso crónico (*cuadro XI*). La edad temprana fue un riesgo significativamente mayor para presentar curso subfulminante o fulminante. Cerca de 80% de los casos con curso subfulminante o fulminante ocurrieron en pacientes menores de tres años; en contraste, sólo 30% de los que presentaron curso agudo y 50% de los casos con curso crónico se registraron en ese mismo grupo de edad. Otros factores, como sexo, antecedentes transfusionales, portadores de antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg) en miembros de la familia, ictericia, esplenomegalia, fiebre, y niveles de ALT, no difirieron significativamente.²⁷

El *cuadro XII* compara el curso fulminante entre el grupo de pacientes con hepatitis B frente al grupo de enfermos con hepatitis no ABC. El rango de mortalidad para ambos grupos fue aproximadamente de 60%. No existió diferencia relacionada con la mortalidad por edad, ni tampoco

para algún perfil de función hepática o forma clínica. Sin embargo, el intervalo de inicio hacia la encefalopatía y el de inicio a la muerte fueron más tardíos en el grupo con hepatitis no ABC comparado con el grupo con hepatitis B fulminante.²⁷

El ARN del VHG se ha observado en 2.1% de las mujeres embarazadas. Este dato demuestra que la prevalencia del rango de viremia de VHG en niños normales no fue significativamente diferente del observado en la población adulta. Existe evidencia documentada de que la transmisión madre a hijo de VHG ocurre con mayor frecuencia que la de VHC, con un rango de transmisión de 30 a 50%.³¹

Otras rutas de transmisión

Es probable que algunos individuos presenten marcadores de infección para VGB-C/VHG, por haber sido infectados durante procedimientos endos-

Cuadro XI. Formas clínicas en pacientes con curso diferente de hepatitis no ABC.²⁷

	Aguda (n = 41)	Fulminante (n = 9)	Crónica (n = 7)
Edad	6.4 ± 5.1*	1.9 ± 2.2*	4.8 ± 4.9
Ictericia	25 (61%) ⁺	6 (67%)	1 (14%) ⁺
Hepatomegalia	30 (73%) ⁺	8 (89%)	1 (14%) ⁺
Albúmina (g/dL)	3.6 ± 0.6**	2.8 ± 0.4*	4.2 ± 0.5 ⁺
Bil. total (mg/dL)	7.3 ± 10.9**	25.9 ± 19.2*	1.6 ± 1.9 ⁺
Bil. directa (mg/dL)	4.6 ± 7.4**	13.4 ± 11.3*	0.8 ± 1.0 ⁺
VGB-CARN	1/23 ⁺⁺	0/4 ⁺⁺	1/5 ⁺⁺

* Aguda versus fulminante. ⁺ Aguda versus crónica. ⁺⁺ Positivo/casos "tamizados".

Cuadro XII. Comparación entre hepatitis no ABC y hepatitis fulminante tipo B.²⁷

	No ABC (n = 9)	B (n = 18)	p
Historia fam HBsAg	0 (0%)	13 (72%)	0.001
Ictericia	6 (67%)	18 (100%)	0.029
Rango mortalidad			
≤ 1 año	1 (25%)	8 (62%)	0.294
> 1 año	4 (80%)	3 (60%)	0.583
Intervalo hacia encefalopatía (días)	26.8 ± 41.9	6.6 ± 4.8	0.106
Intervalo hacia la muerte (días)	119.2 ± 144.8	15.2 ± 8.4	0.079

cópicos. Deva y colaboradores encontraron ácidos nucleicos en muestras obtenidas de endoscopios después de endoscopias realizadas en pacientes con hepatitis B o viremia con VHC. Este fenómeno fue explicado como debido a inadecuada limpieza y desinfección. Rey y su grupo estudiaron la presencia de ARN del VHC en muestras de gastroscopias realizadas en pacientes con hepatitis C. El ARN fue detectado en agua de lavado del canal de biopsia en dos de 39 pacientes, inmediatamente después de remover el endoscopio; sin embargo, todas las muestras obtenidas luego de la inmersión del endoscopio en solución de glutaraldehído al 2% resultaron negativas. No existe suficiente evidencia de transmisión por esta vía.¹⁸

Piazza y asociados demostraron contaminación extensa por VHC en equipo dental después del tratamiento de pacientes con VHC. Debido a que VHG está presente en algunos pacientes sometidos a procedimientos dentales y a que puede ser transmitido de forma similar a lo observado en VHB y VHC, esta vía representa un factor de riesgo para transmisión, en especial cuando el instrumental dental no es esterilizado o desinfectado en forma adecuada.¹⁰

Diagnóstico por laboratorio

Una década después de los primeros estudios, las técnicas moleculares han revolucionado el trabajo del laboratorio clínico de virología. Hasta ahora, el papel del laboratorio de virología fue a menudo un diagnóstico retrospectivo, basado en el aislamiento viral y en la serología. La reciente revolución molecular en los métodos de laboratorio ha sido oportuna y paralela a la emergencia de nuevos patógenos. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) amplifica y, por lo tanto, detecta cantidades pequeñas de copias de secuencias específicas de ácidos nucleicos. El diagnóstico de la infección por VHG depende de la utilización de PCR para detectar el ARN viral presente en suero o en otros líquidos o tejidos infectados. Muchas de las metodolo-

gías asociadas con técnicas moleculares han sido incorporadas en equipos comerciales.^{3,32,33} Los anticuerpos contra la proteína de envoltura E2 del VGB-C/VHG se encuentran en individuos con viremia resuelta y se consideran como indicadores de exposición previa al VGB-C/VHG.¹⁸

Técnicas de amplificación: la técnica molecular más sensible utiliza un paso enzimático para amplificar el blanco del ácido nucleico antes de la detección de la secuencia específica. El material clínico puede ser rico en ADN de genoma humano, pero es posible amplificar muy poco genoma viral presente para llegar a hacer la secuencia dominante fácilmente detectable. Una variedad de técnicas de amplificación han sido desarrolladas, pero las más utilizadas y comercialmente impulsadas son la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la reacción de la cadena ligasa (LCR) y la amplificación de la secuencia de ácidos nucleicos (NASBA).

La PCR fue la primera técnica de amplificación de ácidos nucleicos en ser descrita y, por lo tanto, la más ampliamente utilizada en aplicaciones de investigación, además de ser la técnica de diagnóstico molecular más utilizada en virología clínica. La PCR ha sido hecha más versátil por el desarrollo de diversas variantes del método básico: el genoma ARN puede ser detectado, si primero es convertido en una copia complementaria de ADN; diversas secuencias de ácidos nucleicos pueden ser detectados simultáneamente, utilizando un cóctel de primers; la técnica puede hacerse más sensible y específica, utilizando una doble amplificación, o la amplificación puede hacerse menos específica para detectar genomas divergentes o secuencias parcialmente caracterizadas.

Aplicación de las técnicas moleculares: Las técnicas moleculares han sido el instrumento en el reciente descubrimiento de virus asociados con hepatitis. El más importante de éstos ocurrió en 1989 con la caracterización parcial del agente infeccioso asociado con casos de hepatitis no A, no B. Otro virus que ha sido similarmente descubierto y caracterizado es el de la hepatitis G.

Tradicionalmente, las técnicas diagnósticas de laboratorio en virología tienen relevancia por su capacidad para propagar virus infectantes de material clínico en cultivos celulares, o en la detección de anticuerpos específicos.

La determinación de la viremia puede ser obtenida exclusivamente mediante PCR; sin embargo, los anticuerpos contra VHG (anticuerpos utilizados contra la proteína de envoltura "anticuerpos anti-E2") son capaces de distinguir entre infección activa y "curada".¹⁵ La detección del ARN del VHG se ha realizado con un "equipo de detección" de la marca Boehringer-Mannheim, el cual amplifica dos secuencias localizadas en dos regiones independientes (región no codificada 5' y región NS5a) con los siguientes pares de primers: primers 5'-NCR (5'-CGGCCAAAAGGTGGTGGATG-3', primer sentido, y 5'-CGACGAGCCTGACGTCGGG-3' primer antisentido) en la región no codificada 5'; 77F (5'-CTCTTTGTGGTAGTAGCCGAGAGAT-3' primer sentido) y 2I IR (5'-CGAATGAGTCAGAGGACGGGGTAT-3', primer antisentido) en la región NS5a.²⁰

ELISA anti-E2: consiste en la detección de una proteína viral, E2, probablemente localizada sobre la superficie del virus, la cual, se cree, es el "disparador" para la respuesta inmune humoral.³⁴

Los anticuerpos anti-E2 parecen ser anticuerpos de fase de recuperación que solamente son detectables cuando VGB-C/VHG ARN tiende a ser indetectable, o bien, cuando los niveles se encuentran justo antes del límite indetectable. Esta relación es similar al antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) y su correspondiente anticuerpo; caso contrario ocurre en la infección por VHC, en el cual la detección del virus y de los anticuerpos generalmente coexisten.^{19,34}

Conclusiones

Hasta la fecha se han identificado seis virus distintos que pueden ocasionar hepatitis: A, B, C, D, E y G. Los pacientes en quienes no se logra detec-

tar alguno de los marcadores de estos virus y que presentan manifestaciones clínicas compatibles se les clasifica como sujetos con hepatitis no A no E. En este último grupo ha sido identificado un virus transmitido mediante transfusión sanguínea (TTV, por las siglas en inglés de *Transfusion Transmitted Virus*).¹⁵ La incidencia y la prevalencia dependen del tipo de virus que ocasiona la infección. La frecuencia encontrada en Estados Unidos ha sido: 48% para el virus A, 34% para el B, 15% para el C y menos de 3% para los demás. En México, la infección por virus A (*cuadro XIII*) es prácticamente endémica, ya que se pueden encontrar anticuerpos positivos contra este virus en más de 85% de los adultos. Existe un amplio rango de prevalencia en diferentes regiones del mundo, desde 2 a 6% en Asia hasta más de 20% en Sudáfrica.²⁶ Desafortunadamente no se cuentan con datos epidemiológicos que demuestren la prevalencia de hepatitis G en México.

El virus G por lo general aparece como coinfección y en 25% de los casos se ha visto asociado al virus A, en 32% al virus B, en 20 a 40% al virus C y en 9% a otros virus. Los factores de riesgo y la forma de transmisión aún no se han precisado por completo, aunque predomina la vía parenteral y vertical, existiendo evidencia acumulada de su transmisión vía sexual. En contraste con el VHC, la infección con VGB-C/VHG frecuente-

Cuadro XIII. Casos de hepatitis viral informados en México (1991-1998).*

	Promedio anual de casos nuevos		
	VHA	VHB	VHC
Número de casos	14,676	804	2,434
Tasa por 100,000	15.9	0.87	2.65
Distribución de casos nuevos por grupo de edad (años)			
0 a 4	5,565	100	489
5 a 14	9,577	206	719
15 a 44	2,992	477	712
> 44	561	188	352

* Modificado de la referencia 15.

mente ocurre sin signos de daño hepático, pero en algunos casos puede asociarse con hepatitis transitoria leve. Se ha logrado detectar ARN viral en suero, tejido hepático, células sanguíneas mononucleares, médula ósea, líquido seminal y saliva. La infección por este agente está caracterizada por viremia asintomática, con tendencia a la resolución espontánea con el paso del tiempo. La proporción de individuos infectados que desarrollan viremia crónica es desconocida.¹⁸ Aunque ciertos autores han sugerido que participa en la hepatitis fulminante, en realidad no ha sido confirmada por otros. La infección con VHG es clínicamente benigna en la mayoría de los casos. Sin embargo, los bancos de sangre necesitan considerar el riesgo de infección que enfrenta el receptor ante este nuevo agente.²⁰

Referencias

- Alter HJ, Nakatsuji Y, Melpolder J, Wages J, Wesley R et al. The incidence of transfusion-associated hepatitis G virus infection and its relation to liver disease. *N Engl J Med* 1997; 336: 747-754.
- Infante D, Pich M, Tormo R, Sauleda S, Montané C, Esteban JI, Esteban R. Prevalence of hepatitis G virus in healthy children in liver disease, and human immunodeficiency virus-1 infection: Response to interferon. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30 (4): 385-390.
- Cribrier BJ, Santinelli F, Schmitt C, Stoll-Keller F, Grosshans E. Chronic urticaria is not significantly associated with hepatitis C or hepatitis G infection: A case-control study. *Dermatology* 1999; 135 (11): 1335-1339.
- Giannini E, Botta F, Fasoli A, Romagnoli P, Mastracci L, Ceppa P et al. Increased levels of (gamma) GT suggest the presence of bile duct lesions in patients with chronic hepatitis C: Absence of influence of HCV genotype, HCV-RNA serum levels, and HGV infection on this histological damage. *Dig Dis Sci* 2001; 46 (3): 524-529.
- Di Bisceglie AM. Hepatitis G virus infection: A work in progress. *Ann Intern Med* 1996; 125: 772-773.
- Crovatto M, Mazzaro C, Mishiro S, Santini G, Baracetti S, Zorat F, Pozzato G. GBV-C/HGV and HCV infection in mixed cryoglobulinemia. *Br J Haematol* 1999; 106 (2): 510-514.
- Samayama Y, Hayashi J, Etoh Y, Urabe H, Minami K, Kashiwagi S. Heterosexual transmission of GB virus C/hepatitis G virus infection to non-intravenous drug-using female prostitutes in Fukuoka, Japan. *Dig Dis Sci* 1999; 44 (10): 1937-1943.
- Balistreri WF. "G"- another form of viral hepatitis? *J Pediatr* 1997; 131: 503-506.
- Yeo A, Matsumoto A, Shih J, Alter H, Goedert J. Prevalence of hepatitis G virus in patients with hemophilia and their steady female sexual partners. *Sex Transm Dis* 2000; 27 (3): 178-182.
- Takata Y, Tateishi A, Kurokawa H, Fujikawa M, Matsumara K, Wakisaka M, Fukuda J, Kajiyama M. Hepatitis G virus infection in a high-risk subgroup of hospitalized dental patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodon* 1999; 87 (4): 442-445.
- White DO, Fenner FJ. *Medical virology*. 4th ed. New York: Academic Press, 1994; 433-450.
- Wolff C, Diekmann A, Boomgaarden M, Körner M, Kleesiek K. Viremia and excretion of TT virus in immunosuppressed heart transplant recipients and in immunocompetent individuals. *Transplantation* 2000; 69 (3): 351-356.
- Nunnari G, Nigro L, Palermo F, Attanasio M, Berger A, Doerr H, Pomerantz R, Cacopardo B. Slower progression of HIV-1 infection in persons with GB virus C co-infection correlates with an intact T-helper 1 cytokine profile. *Ann Intern Med* 2003; 139 (1): 26-30.
- Hinrichsen H, Leimenstoll G, Stegen G, Schrader H, Fölsch UR, Schmidt WE. Prevalence of and risk factors for hepatitis G (HGV) infection in haemodialysis patients: A multicentre study. *Nephrol Dial Transpl* 2002; 17 (2): 271-275.
- Ramiro HM, Halabe CJ, Listshitz GA, López BJ. *El internista. Medicina interna para el internista*. 2a ed. McGraw-Hill, 2002: 586-597.
- Xiang J, Wunschmann S, Diekema D, Klinzman D, Patrick K, George S, Stapleton J. Effect of coinfection with GB virus C on survival among patients with HIV infection. *N Engl J Med* 2001; 345 (10): 707-714.
- Rubio A, Rey C, Sánchez-Quijano A, Leal M, Pineda JA. Is hepatitis G virus transmitted sexually? *JAMA* 1997; 277 (7): 532-533.
- Björkman P, Naucler A, Winqvist N, Mushahwar I, Widell A. A case-control study of transmission routes for GB virus C/hepatitis G virus in Swedish blood donors lacking markers for hepatitis C virus infection. *Vox Sanguinis* 2001; 81 (3): 148-153.
- Alter HJ. G-pers creepers, where'd you get those papers? A reassessment of the literature on the hepatitis G virus. *Transfusion* 1997; 37: 569-572.
- Loiseau P, Mariotti M, Corbi C, Ravera N, Girot R, Thawin M et al. Prevalence of hepatitis G virus RNA in French blood donors and recipients. *Transfusion* 1997; 37: 645-650.
- Read SJ, Burnett D, Fink CG. Molecular techniques for clinical diagnostics virology. *J Clin Pathol* 2000; 53 (7): 502-506.
- Davies NWS, Brown LJ, Gonde J, Irish D, Robinson RO, Swan AV, Banatvala J, Howard RS, Sharief MK, Muir P. Factors influencing PCR detection of viruses in cerebrospinal fluid of patients with suspected CNS infections. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 2005; 76 (1): 82-87.
- Lefrère JJ, Roudot-Thoraval F, Morand-Joubert L, Petit JC, Lerafle J, Thauvin M, Mariotti M. Carriage of GB virus C/hepatitis G virus RNA is associated with a slower immunologic, virologic, and clinical progression of human immunodeficiency virus disease in coinfecting persons. *J Infect Dis* 1999; 179: 783-789.
- Heringlake S, Ockenga J, Tillmann HL, Trautwein C, Meissner D, Stoll M, Hunt J et al. GB virus C/hepatitis G virus infection: A favorable prognostic factor in human immunodeficiency virus-infected patients? *J Infect Dis* 1998; 177: 1723-1726.
- Yeo AET, Matsumoto A, Hisada M, Shih JW, Alter HJ, Goedert JJ. Effect of hepatitis G virus infection on progression of HIV infection in patients with hemophilia. *Ann Intern Med* 2000; 132: 959-963.
- Alter MJ, Gallagher M, Morris TT, Moyer LA, Meeks EL, Krawczynski K, Kim JP, Margolis HS. Acute non-A-E hepatitis in the United States and the role of hepatitis G virus infection. *N Engl J Med* 1997; 336: 741-746.

27. Ming Wei Lai, Mei Hwei Chang, Hong Yuan Hsu. Non-A, non-B, non-C hepatitis: Its significance in pediatric patients and the role of GB virus-C. *J Pediatr* 1997; 131: 536-540.
28. Tanaka E, Alter HJ, Nakatsuji Y et al. Effect of hepatitis G virus infection on chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 1996; 125: 740-743.
29. Peres RG, Zein NN, Freese DK, Perrault JJ, Steers JL. No evidence of hepatitis G virus in fulminant hepatic failure in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28 (4): 400-403.
30. Woelfle J, Berg T, Keller KM, Schreier E, Lentze M. Persistent hepatitis G virus infection after neonatal transfusion. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 26 (4): 402-407.
31. Huey-Ling C, Mei-Hwei C, Yen-Hsuan N, Hong-Yuan HSU, Jia-Hong K, Pei-Jer C. Hepatitis G virus infection in normal and prospectively followed postransfusion children. *Pediatr Res* 1997; 42 (6): 784-787.
32. Feldman M, Scharschmidt B, Sleisenger MH. *Enfermedades gastrointestinales y hepáticas. Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento*. 6a ed, Médica Panamericana, 1998: 1199-1250.
33. Cotran, Kumar, Robbins. *Patología estructural y funcional*. 4a ed. México: Interamericana McGraw-Hill, 1990: 973-988.
34. Tacke M, Kiyosawa K, Stark K, Schlueter V, Ofenloch-Haehnle B, Hess G, Engel AM. Detection of antibodies to a putative hepatitis G virus envelope protein. *Lancet* 1997; 349: 318-320.