

# Hepatitis aguda por virus C: reporte de siete casos en centro de referencia en Chile

ÁLVARO URZÚA<sup>1\*</sup>, GONZALO ARANEDA<sup>1\*</sup>, MAURICIO VENEGAS<sup>1</sup>,  
JUAN PABLO ARANCIBIA<sup>1</sup>, JAVIER BRAHM<sup>1</sup>, JAIME PONIACHIK<sup>1</sup>

## Acute hepatitis C. Report of seven cases

*Hepatitis C virus infection is a major global public health problem. Treatment with direct-acting antivirals is intended to eradicate the chronic form of this infection by 2030. Although uncommon, the acute form of presentation is increasingly recognized, especially in some high-risk populations, such as men who have sex with men without protection. Its virological and serological diagnosis is not standardized, so clinical suspicion is essential. Its early detection allows a timely treatment. We report seven cases of acute HCV hepatitis in a national reference center, its presentation, diagnosis and treatment. We discuss populations at risk and the change in therapeutics with the use of direct-acting antiviral drugs.*

(Rev Med Chile 2020; 148: 1813-1818)

**Key words:** Antiviral Agents; Hepacivirus; Hepatitis C; Hepatitis, Viral, Human.

La infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) es un problema de salud pública, estimándose alrededor de 71 millones de infectados en el mundo según la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>1</sup>. Su impacto en morbilidad es tan relevante, que desde el año 2016 se adoptó una estrategia global que busca la eliminación de esta infección para el año 2030<sup>1</sup>. La principal vía de transmisión es parenteral y por contacto sexual, existiendo casos donde no se logra identificar la forma de contagio<sup>1,2</sup>.

La infección aguda por VHC (HAVHC) es una entidad menos reconocida. La alta frecuencia de presentación asintomática<sup>3</sup> hace que su diagnóstico sea difícil. Sin embargo, en los últimos años han aumentado en la literatura los casos de HAVHC en usuarios de drogas endovenosas y hombres que tiene sexo con hombres (HSH) sin protección<sup>4</sup>. A continuación, se presentan siete casos de HAVHC evaluados en la clínica de Hepatología de nuestro centro. Describimos sus características clínicas, antecedentes de probable fuente de contagio y el tratamiento realizado y discutimos posterior-

mente la forma de diagnóstico, las poblaciones de riesgo y el enfrentamiento terapéutico actual. El trabajo fue aprobado por Comité de Ética del Hospital Clínico Universidad de Chile.

### Descripción de casos

#### Caso 1

Hombre de 42 años, HSH con prácticas sexuales no protegidas, con antecedentes de infección aguda por virus hepatitis B (VHB) a los 18 años. Diagnóstico reciente de infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Parejas sexuales múltiples. En control rutinario, estando el paciente asintomático, se detecta alteración del perfil hepático con bilirrubina total (BT) 0,88 mg/dL, fosfatasa alcalina (FA) 159 U/L, gammaglutamil transpeptidasa (GGT) 333 U/L, aspartato aminotransferasa (AST) 642 U/L (VN 40 U/L) y alanina aminotransferasa (ALT) 1317 U/L (VN 40 U/L). El estudio etiológico mostró anti-VHC positivo débil, con serología negativa seis meses

<sup>1</sup>Sección de Gastroenterología, Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.  
\*Comparten autoría.

Los autores declaran no tener conflictos de interés. Trabajo no recibió financiamiento.

Recibido el 17 de marzo de 2020, aceptado el 4 de agosto de 2020.

Correspondencia a:  
Dr. Jaime Poniachik Teller  
Santos Dumont 999,  
Independencia. Santiago,  
Chile. Código Postal 8380456.  
jaime\_poniachik@yahoo.es

previos. Carga viral (CV) VIH 294.000 copias/mL con recuento de CD4 en 743 cel/mm<sup>3</sup>. CV de VHB negativa y CV de VHC en 407.000 UI/mL con genotipo 1a.

Se inició terapia anti-VHC, 6 semanas posterior al diagnóstico, con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 12,5 mg/75 mg/50 mg y un comprimido de dasabuvir 250 mg, dos veces al día por 12 semanas. La CV a las cuatro semanas de tratamiento fue negativa, con disminución progresiva de transaminasas, siendo normales antes de finalizado el tratamiento. La CV de fin de tratamiento fue negativa, con recaída a las 12 semanas; se retrató con igual esquema más ribavirina 800 mg por 24 semanas con respuesta virológica sostenida (RVS).

### Caso 2

Hombre de 28 años, HSH con prácticas sexuales no protegidas. Infección por VIH en tratamiento en protocolo de investigación. Sin antecedentes de uso de drogas endovenosas. Estando asintomático, en control rutinario por VIH, se detectó alteración del perfil hepático con BT 0,6 mg/dL, FA 71 U/L, GGT 137 U/L, AST 200 U/L, ALT 361 U/L. Se solicitó estudio etiológico, encontrándose anti-HBc total (-), HBsAg (-), IgM-VHA (-) y anti-VHC positivo, con serología negativa y perfil hepático normal tres meses previos. Recuento de CD4 en 743 cel/mm<sup>3</sup>. CV de VHC en 407.000 UI/ml, genotipo 1a. Se indicó sofosbuvir/velpatasvir 400/100 mg por 12 semanas, con CV de fin de tratamiento pendiente aún.

### Caso 3

Hombre de 49 años, HSH con prácticas sexuales no protegidas. Antecedentes de infección crónica por VHB hace 18 años e infección por VIH, en tratamiento desde hace diez años con la asociación de dolutegravir/abacavir/lamivudina 50 mg/600 mg/300 mg una vez al día. Sin pareja sexual estable. Estando asintomático, en control de rutina se detecta alteración del perfil hepático con BT 0,6 mg/dL, FA 126 U/L, GGT 198 U/L, AST 213 U/L, ALT 592 U/L, cuatro meses antes estaban normales. Se pidió estudio etiológico con todo negativo, excepto anti-VHC positivo, el que estaba negativo previamente. CV VIH indetectable, con recuento de CD4 en 500 cel/mm<sup>3</sup> y CV de VHC en 6.870.000 UI/ml, genotipo 4. Se indicó terapia con sofosbuvir/ledipasvir 400 mg/90 mg por 12 semanas, con RVS.

### Caso 4

Mujer, 22 años, casada, con antecedente de hepatitis aguda dos años antes por virus de hepatitis A (VHA), con estudio de infección por virus B y C negativos. Sin historia de uso de drogas endovenosas y con relación de pareja única estable. Marido de 30 años, portador de hemofilia tipo A e infección por VHC, genotipo 1a. Consultó por cuadro de seis semanas de evolución de astenia; en las últimas dos semanas aparición de ictericia. Perfil hepático: BT 4,4 mg/dL, FA 358 U/L, GGT 146 U/L, AST 1.220 U/L, ALT 1.698 U/L. Estudio etiológico negativo, salvo anticuerpo para VHC positivo; CV en 73.339 UI/mL y genotipo 1a. Se decidió manejo sintomático. Clínicamente con buena evolución. Laboratorio con hepatitis en regresión espontánea con mínima elevación de ALT 57 a las 12 semanas, pero con CV positiva en 1.158 UI/mL. En el momento de la infección no existía disponibilidad de antivirales de acción directa, por lo que se realizó terapia con interferón pegilado (PEG-IFN) por 24 semanas, iniciándose a las 20 semanas de diagnosticada la hepatitis aguda. La terapia fue bien tolerada con RVS.

### Caso 5

Mujer, 55 años, casada. Sin historia de uso de drogas endovenosas y con relación de pareja única estable. Marido portador de VHC genotipo 1a. Presentó cuadro de ictericia. Con BT 5,62 mg/dL, FA 597 U/L, GGT 650 U/L, AST 1.549 U/L, ALT 1938 U/L. Estudio etiológico negativo, incluido anti-VHC. Se realizó biopsia hepática que mostró hepatitis aguda viral. Se repitió la serología viral encontrándose anti-VHC débilmente positivo, con reacción en cadena de la polimerasa (RCP) positiva; genotipo 1a. El perfil hepático a las ocho semanas mostraba BT 1,0 mg/dL, FA 98 U/L, GGT 326 U/L, AST 42 U/L, ALT 71 U/L. Se realizó seguimiento con CV, la cual se negativizó espontáneamente antes de las 12 semanas. En el seguimiento persiste asintomática y con dos CV negativas.

### Caso 6

Mujer de 68 años, sin antecedentes mórbidos. Casada con pareja sexual única. Inició 2 semanas posterior a vacunación contra influenza cuadro de ictericia. Pruebas hepáticas: BT 3,6 mg/dL, FA 352 U/L, GGT 452 U/L, AST 1.772 U/L, ALT 2.713 U/L. Se solicitó estudio viral, destacando solo

**Tabla 1. Características de los pacientes con hepatitis aguda por virus C**

Caso	Edad	Sexo	Fecha diagnóstico	Conducta de riesgo o fuente contagio	Síntomas	Genotipo	Tratamiento
1	42	M	Agosto 2016	HSH	Asintomático	1a	Ombitasvir/paritaprevir/Ritonavir/dasabuvir; retratamiento idem + ribavirina
2	28	M	Diciembre 2019	HSH	Asintomático	1a	Sofosbuvir/velpatasvir
3	49	M	Agosto 2019	HSH	Asintomático	4	Sofosbuvir/ledipasvir
4	22	F	Enero 2010	Pareja VHC (+)	Ictericia y astenia	1a	Peg-interferón
5	55	F	Marzo 2017	Pareja VHC (+)	Ictericia	1a	Resolución espontánea
6	68	F	Abril 2017	¿Parenteral? (vacuna)	Ictericia	1b	Sofosbuvir/ledipasvir
7	35	F	Marzo 2018	Parenteral/contacto secreciones	Astenia	1b	Sofosbuvir/ledipasvir

VHC: Virus hepatitis C.

IgG-VHC (+); CV 4.720.000 U/mL, genotipo 1b. Se decidió seguimiento. Evolucionó clínicamente con mejoría de la ictericia y normalización de la BT hasta 0,5 mg/dL y transaminasas hasta llegar a 1,5 veces el valor normal. CV de control a las ocho semanas, en descenso, con carga de 59 UI/mL. Ante esta mejoría espontánea se decidió mantener seguimiento; a las 12 semanas CV positiva 1.740 UI/mL, por lo que inició tratamiento con sofosbuvir/ledipasvir 400 mg/90 mg por 12 semanas, con RVS.

#### Caso 7

Mujer de 35 años, con pareja sexual única estable, odontóloga, con antecedente de uso irregular de barrera de protección ocular, lo que ha significado contacto con secreción salival. Consultó por cuadro de tres semanas de astenia. Perfil hepático: BT 0,3 mg/dL, FA 63 U/L, GGT 71 U/L, AST 284 U/L, ALT 662 U/L. Se solicitó estudio etiológico completo en el que destacaba IgG-VHC (+). Se solicitó CV de VHC: 2.710 UI/mL. Genotipo 1b. Se definió seguimiento periódico sin tratamiento inicialmente, destacando mejoría del perfil hepático, pero sin normalizar y con CV a las cuatro y ocho semanas de 691 y 128.000 UI/ml, respectivamente. Se inició terapia con sofosbuvir/ledipasvir 400 mg/90 mg por 12 semanas, con RVS.

La Tabla 1 presenta un resumen de las características de los pacientes mencionados

#### Discusión

Existen escasos reportes en la literatura de HAVHC, fundamentalmente por su difícil identificación y su presentación asintomática. Si bien la HAVHC carece de pilares diagnósticos precisos, se acepta como mejor método de detección la seroconversión reciente ( $\leq 6-12$  meses) de anticuerpos tipo IgG anti-VHC asociado a ARN de VHC detectable con aumento de transaminasas. Los siete casos fueron diagnosticados inicialmente en base a hepatitis bioquímica y, en la mayoría, seroconversión de IgG-VHC, con CV positiva.

Ante la sospecha, otras etiologías de hepatopatía aguda deben ser excluidas, como infección por otros virus hepatótrofos (hepatitis A, B, E) o no hepatótrofos (virus Epstein-Barr, citomegalovirus), hepatitis alcohólica, autoinmune o inducida por medicamentos o drogas, tal como fue hecho en nuestros casos. La hepatitis por drogas es de especial importancia en pacientes en tratamiento con drogas antirretrovirales, que son un grupo de riesgo de HAVHC<sup>4</sup>. Una condición difícil de diferenciar corresponde a los episodios de reactivación de una infección crónica por VHC<sup>1</sup>.

La prueba diagnóstica descrita más sensible y específica corresponde a la detección de ARN de VHC mediante técnica RCP<sup>1</sup>, sin embargo, la determinación de carga viral logra identificar valores menores de viremia de VHC (< 10 UI/ml) en comparación con lo detectado con PCR (< 25 UI/ml). La positividad para ARN de VHC es posible desde la segunda semana posterior a la exposición al virus. Una viremia detectable, seguida de una seroconversión de anticuerpos contra VHC, hacen sugerente el diagnóstico de HAVHC.

El desarrollo de anticuerpos anti-VHC es más tardía en comparación con la identificación de la carga viral, que puede ocurrir entre los 2-6 meses postexposición y puede ser aun más lenta en pacientes inmunosuprimidos, describiéndose hasta 5% de pacientes seronegativos al año, a pesar de tener viremias detectables<sup>3,5-6</sup>. En caso de alta sospecha diagnóstica, se sugiere repetir la CV de VHC (con o sin IgG-VHC) ya que podría corresponder al período de ventana de la infección viral. En los casos presentados se identificó la presencia de anticuerpos anti-VHC, siendo importante la conducta de repetir la serología, como el caso n° 3, en el cual hubo seroconversión en el seguimiento.

La vía de transmisión clásica de la infección por VHC es la parenteral, ya sea por transfusiones, en la era previa a su búsqueda en donantes, o mediante el uso de drogas endovenosas. Sin embargo, en las últimas décadas la transmisión por contacto sexual ha aumentado, sobre todo en el grupo de HSH que tienen prácticas sexuales no protegidas, infectados y no infectados con VIH<sup>4</sup>. En nuestros casos, los 3 primeros casos correspondían a este grupo de riesgo. El mayor riesgo en el grupo HSH está dado por prácticas sexuales no protegidas. El sexo no protegido es un factor de riesgo conocido para la infección por VHC<sup>7</sup>. Si existe infección por VIH el riesgo es aun mayor; en pacientes HSH con VIH el riesgo de adquirir VHC es 4,1 veces mayor que en los sin VIH<sup>8</sup>, lo que está probablemente sesgado debido al control más frecuente de exámenes de laboratorio en esta población, como ocurrió en nuestros 3 casos que tenían infección por VIH, en que la infección fue diagnosticada en estado asintomático.

El contacto sexual heterosexual parece ser de menor riesgo. La prevalencia de infección por VHC en parejas heterosexuales es de 0 a 27%, siendo de tan solo 0,6% en parejas heterosexuales monógamas<sup>9</sup>. Esta vía explicaría, y así lo enten-

demo, es la vía de infección para los casos 4 y 5, donde había parejas sexuales portadoras de VHC. La infección por VHC es más frecuente en familiares directos, ya reportado por nuestro grupo<sup>2</sup>.

En cuanto a exposición laboral, los trabajadores de la salud tienen un riesgo aumentado de infecciones de transmisión parenteral, como la hepatitis C. Un metaanálisis de 2015 demostró un riesgo elevado OR 1,6 de infección en trabajadores de la salud en comparación con la población general y que alcanza un 2,1 en países de baja prevalencia, como lo es Chile<sup>10</sup>. Creemos que el caso 7 representa una probable exposición laboral, ya que la paciente no usaba métodos adecuados de protección, teniendo frecuentemente contacto con fluidos corporales. Con respecto al caso 6, no pudimos identificar un factor de contagio más que la vacunación contra influenza, lo que sería algo excepcional y, hasta nuestro conocimiento, descrito por primera vez.

Actualmente, no existen recomendaciones de seguimiento de pacientes en riesgo de HAVHC. Sin embargo, creemos adecuada la medición de transaminasas cada seis meses, con detección de IgG anti-VHC anual y CV de VHC en caso de sospecha. El grupo de pacientes infectados con VIH representan un grupo de mayor riesgo. Literatura reciente demuestra que el uso de drogas endovenosas y un mayor número de parejas sexuales son factores de riesgo en este grupo, sugiriendo, incluso, medición de CV o antígeno de VHC en grupos de alto riesgo, los que pueden estar positivos, en promedio, 2 meses antes que los anticuerpos y elevación de transaminasas<sup>11</sup>.

El curso natural de la infección aguda está influenciado también por la presencia de coinfección con VIH. En casos de mono infección se describen tasas de eliminación espontánea de hasta 25%, que pueden llegar, incluso, a 50% en mujeres jóvenes<sup>4,6,12</sup>. Por el contrario, en pacientes con VIH, la tasa de cronicidad es alta, llegando a 85%<sup>5,6</sup>, razón que motivó a iniciar terapia en los 3 casos infectados con VIH reportados.

Factores predictores de resolución espontánea podrían ser su presentación sintomática, sexo femenino, eliminación de ARN-VHC dentro de las cuatro semanas de inicio de las molestias, la presencia de anticuerpos neutralizantes y el genotipo CC del polimorfismo rs12979860<sup>5</sup> en el gen interferón  $\lambda$ -4. En nuestros casos, hubo solo un paciente que logró resolución espontánea.

Adicionalmente, se menciona que niveles altos de ALT y el recuento de CD4 tendrían asociación con la resolución espontánea de la HAVC en pacientes con coinfección de VIH<sup>13-14</sup>. En cuanto al genotipo del VHC, resulta llamativo que siendo el genotipo 1b el más prevalente en nuestra población<sup>15</sup>, tan solo 2 son genotipo 1b y 4 son genotipo 1a, que igualmente es el segundo más frecuente. El genotipo 4, presente en el caso 4, es excepcional en Chile. Como sea, el bajo número de casos no nos permite sacar conclusiones. Con respecto al genotipo y la presentación aguda del virus, no existe en la literatura relación entre algún genotipo y mayor probabilidad de presentación aguda de la infección.

En cuanto al tratamiento, hasta hace poco tiempo no existía consenso de cuándo tratar una HAVHC. En caso de decidir no tratar, se recomendaba seguimiento cada cuatro semanas con CV e iniciar el tratamiento si no había caída de, al menos, 2 log en pacientes con VIH<sup>16</sup> o si a la semana 12 aún hay viremia<sup>5</sup>. Actualmente, la recomendación es tratar HAVHC con DAA (*Direct-acting Antiviral Agent*)<sup>17,18</sup>, lo que ha demostrado ser costo-efectivo<sup>19</sup>. La combinación sofosbuvir/ledipasvir o paritaprevir/ombitasvir/dasabuvir por 8 semanas es de elección en la guía europea. La recomendación americana es igual a infección crónica. En nuestros casos, 3 recibieron sofosbuvir/ledipasvir, uno paritaprevir/ombitasvir/dasabuvir y uno está recibiendo sofosbuvir/velpatasvir. Uno de nuestros pacientes fue diagnosticado previo al acceso de DAA en Chile, por lo que recibió PEG-IFN con respuesta adecuada<sup>5,6</sup>.

La HAVHC es una entidad poco reconocida, pero cada vez más frecuente. Debemos sospecharla ante una hepatitis aguda con estudio etiológico inicial negativa, sobre todo en grupos de riesgos, como los son HSH, infectados con VIH, personal de la salud y familiares de infectados crónicos. La conducta actual es tratar con DAA, para evitar la transmisión, progresión a cronicidad y lograr la erradicación de la infección.

## Referencias

- World Health Organization. Global hepatitis report April 2017. World Health Organization.
- Velasco M, Poniachik J, Alegría S, Brahm J. [Familial transmission of hepatitis C virus infection in Chilean subjects]. *Rev Med Chile* 2003; 131: 1123-7.
- Hajarizadeh B, Grebely J, Dore G. Case definitions acute hepatitis C virus infection: A systematic review. *J Hepatol* 2012; 57: 1349-60.
- Chan DP, Sun HY, Wong HT, Lee SS, Hung CC. Sexually acquired hepatitis C virus infection: a review. *Int J Infect Dis* 2016; 49: 47-58.
- Boesecke C, Wedemeyer H, Rockstroh J. Diagnosis and Treatment of Acute Hepatitis C Virus Infection. *Infect Dis Clin N Am* 2012; 26: 995-1010.
- Dionne-Odom J, Osborn M, Radziewicz H, Grakoui A, Workowski K. Acute hepatitis C and HIV coinfection. *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 775-83.
- Bradshaw D, Matthews G, Danta M. Sexually transmitted hepatitis C infection: the new epidemic in MSM?. *Curr Opin Infect Dis* 2013; 26: 66-72.
- Yaphe S, Bozinoff N, Kyle R, Shivkumar S, Pai NP, Klein M. Incidence of acute hepatitis C virus infection among men who have sex with men with and without HIV infection: a systematic review. *Sex Transm Infect* 2012; 88: 558-64.
- Terrault NA, Dodge JL, Murphy EL, Tavis JE, Kiss A, Levin TR, et al. Sexual transmission of hepatitis C virus among monogamous heterosexual couples: the HCV partners study. *Hepatology* 2013; 57: 881-9.
- Westermann C, Peters C, Lisiak B, Lamberti M, Nienhaus A. The prevalence of hepatitis C among healthcare workers: a systematic review and meta-analysis. *Occup Environ Med* 2015; 72: 880-8.
- Gras J, Mahjoub N, Charreau I, Cotte L, Tremblay C, Chas J, et al. IPERGAY Study Group. Early diagnosis and risk factors of acute hepatitis C in high-risk MSM on preexposure prophylaxis. *AIDS* 2020; 34: 47-52.
- Beinhardt S, Payer BA, Datz C, Strasser M, Maieron A, Dorn L, et al. A diagnostic score for the prediction of spontaneous resolution of acute hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2013; 59: 972-7.
- Thomson E, Fleming VM, Main J, Klenerman P, Weber J, Elishoo J, et al. Predicting spontaneous clearance of acute hepatitis C virus in a large cohort of HIV-1-infected men. *Gut* 2011; 60: 837-45.
- Gilleece YC, Browne RE, Asboe D, Atkins M, Mandalia S, Bower M, et al. Transmission of hepatitis C virus among HIV-positive homosexual men and response to a 24-week course of pegylated interferon and ribavirin. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40: 41-6.
- Venegas M, Torres C, Urzúa A, Brahm J. Distribución nacional y regional de genotipos del virus hepatitis C en Chile. *Rev Chilena Infectol* 2013; 30: 566-8.
- The European AIDS Treatment Network (NEAT) Acute

- Hepatitis C Infection Consensus Panel. Acute Hepatitis C in HIV-infected individuals: recommendations from the European AIDS Treatment Network (NEAT) consensus conference. *AIDS* 2011; 25: 399-409.
17. AASLD-IDSA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. <http://www.hcvguidelines.org>. [Consultado el 22 de enero de 2020].
  18. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol* 2018; 69: 461-511.
  19. Bethea ED, Chen Q, Hur C, Chung RT, Chhatwal J. Should we treat acute hepatitis C? A decision and cost-effectiveness analysis. *Hepatology* 2018; 67: 837-46.