

Hepatitis Virales

Dr. Mariano Gianello



Desde el año 2012 el Ministerio de Salud de la Nación cuenta con el **Programa Nacional de Control de las Hepatitis Virales**, el cual tiene a cargo a las políticas de **promoción, prevención, capacitación** y la **provisión** de los recursos necesarios **para diagnóstico, seguimiento y tratamiento de las hepatitis virales**. Este programa cuenta con el asesoramiento de las sociedades científicas y organizaciones de la sociedad civil relacionadas al tema.

Informate llamando al

0800 3333 444

LÍNEA PREGUNTE SIDA

Es gratis, es confidencial, es anónima

Lunes a viernes de 9 a 21 hs.

Sábados, domingos y feriados de 9 a 18 hs.

dir-sida-ets@msal.gov.ar www.msal.gov.ar/sida

    **direcciondesida**

Mayo de 2013

Cómo colocar un preservativo



1. Abrilo con cuidado.
2. Ponelo sobre el pene erecto, apretando la punta para que no quede aire.
3. Desenrollalo totalmente hacia atrás. Cuando termines, sacalo antes de perder la erección.

Cómo hacer un campo de látex



1. Abrilo y desenrollalo. Sacale el borde superior con los pulgares.
2. Rompelo a lo largo y abrílo.
3. Estíralo con el índice y el pulgar para armar el campo de látex.

El ABC de las hepatitis

Hepatitis

El Consejo Ejecutivo,

Habiendo examinado el informe sobre hepatitis,¹

RECOMIENDA a la 67.ª Asamblea Mundial de la Salud que considere y adopte la siguiente resolución:

La 67.ª Asamblea Mundial de la Salud,

Reafirmando la resolución WHA63.18, adoptada en 2010 por la Asamblea Mundial de la Salud, en la que se reconocía que las hepatitis víricas eran un problema de salud pública mundial y que era necesario que los gobiernos y las poblaciones adoptasen medidas para prevenirlas, diagnosticarlas y tratarlas, y en la que asimismo se hacía un llamamiento a la OMS para que elaborara y aplicara una estrategia mundial integral destinada a apoyar estas actividades, y expresando preocupación por la lentitud de la aplicación;

Recordando también la resolución WHA45.17 sobre inmunización y calidad de las vacunas, en la que se instaba a los Estados Miembros a incluir las vacunas contra la hepatitis B en los programas nacionales de inmunización, y expresando preocupación por el hecho de que la cobertura mundial de vacunación de los lactantes contra la hepatitis B sea en la actualidad de aproximadamente el 75% y, por tanto, inferior a la meta mundial del 90%;

Recordando, además, la resolución WHA61.21, en la que se adoptó la Estrategia mundial y plan de acción sobre salud pública, innovación y propiedad intelectual;

Hepatitis virales

Bases para el diagnostico

- ◆ Pródromo de anorexia, náuseas, vómitos, astenia, aversión a fumar
- ◆ Fiebre, ictericia, acolia o hipocolia, coluria.
- ◆ Hepatomegalia, Esplenomegalia, dolor abdominal.
- ◆ Hepatograma alterado: TGO, TGP, FAL, BIL.
- ◆ Manifestaciones extrahepaticas.
- ◆ Accidentes punzocortantes en medio sanitario
- ◆ Grupos de riesgo.

Hepatitis virales

Introduccion

Las hepatitis virales son enfermedades transmisibles agudas y/o crónicas que alcanzaron especial importancia en todo el mundo por la morbi-mortalidad que producen, considerándose un problema en salud pública.

Hepatitis virales

Introduccion

Hepatitis producidas por virus hepatotróficos y para cuyo diagnóstico es fundamental: “Diferenciar otras causas de aumento de transaminasas, que puedan confundir”.

Hepatitis A

Hepatitis A

- ◆ Forma mas frecuente de hepatitis viral aguda.
- ◆ Ag. Etiológico: VHA; genero Picornaviridae
- ◆ Vías de transmisión: fecal – oral.
- ◆ P. de incubación 15 a 50 dias.

VHA / PATOGENIA

- ◆ Inflamación aguda
- ◆ Usualmente autolimitada
- ◆ Baja tasa de complicaciones
- ◆ Sin formas crónicas documentadas

Hepatitis A

VHA / EPIDEMIOLOGIA

- ▶ **PAISES
SUBDESARROLLADOS**

ENFERMEDAD INFANTIL.



- ▶ **PAISES
DESARROLLADOS**

ENFERMEDAD DE ADULTOS



Hepatitis A

VHA / CLINICA

◆ Directamente R con la edad

70%

Menores de
6 años
asintomática

70%

Adultos >
40 años
sintomática

M de C +
frecuente :
coluria

Hepatitis A

VHA / COMPLICACIONES

- ◆ Formas fulminantes (1 a 8 ‰)
- ◆ Formas colestáticas
- ◆ Formas prolongadas o recurrentes
- ◆ Posible inducción de hepatitis autoinmune
- ◆ Complicaciones extrahepáticas (Hemolisis)

VHA

Grupos de riesgo



PACIENTES Y
PERSONAL
DE INSTITUCIONES
CERRADAS



HOMO Y
BISEXUALES
VARONES



ADICTOS
A
DROGAS



VIAJEROS

VHA

Tratamiento

- ◆ Ambulatorio; excepto vómitos incoercibles.
- ◆ Prohibir consumo de alcohol.
- ◆ Prohibir actividad física energética.

VHA

Diagnostico serologico

Ig M anti VHA

**Herramienta dg.
principal**

Ig G anti VHA

**Indica infección
antigua**

VHA

Prevencion

- ◆ Mejoría en normas higienico sanitarias.
- ◆ Provisión de agua potable.
- ◆ Provisión de cloacas

VHA

Profilaxis

- ◆ Inmunización pasiva: inmunoglobulina.
- ◆ No se recomienda administración conjunta de inmunoglobulina y vacuna.
- ◆ Inmunización activa: vacuna inactivada.
 - 2 dosis IM (0 y 6 meses)
 - Vacuna combinada (twinrix A y B)

VHA

Vacuna / Indicaciones

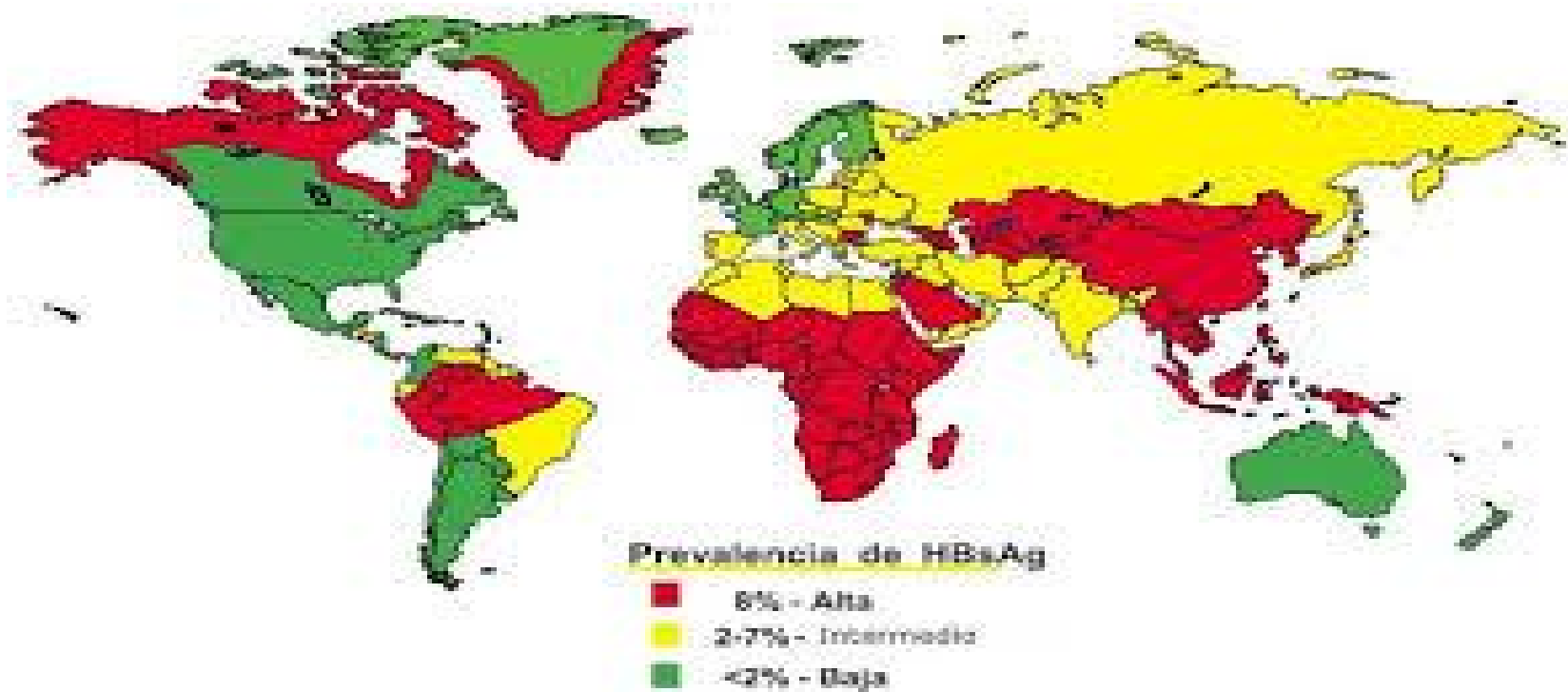
- ◆ Universal (obstáculos)
- ◆ Viajeros; adictos ev.
- ◆ Homo y bisexuales (Varones)
- ◆ Trabajadores sanitarios
- ◆ Hepatopatías crónicas
- ◆ Enf. por deficit de fact. de coagulación

Hepatitis B

Hepatitis por virus B

- ◆ Enfermedad de importancia mundial (más de 350 millones de individuos crónicamente infectados)
- ◆ **Estrechamente R a hepatocarcinoma**
- ◆ Característica epidemiológica
 - ◆ Edad de inicio de la infección
 - ◆ Areas de diferente prevalencia
 - ◆ Infección crónica inversamente proporcional a la edad
- ◆ **Alto índice de mortalidad (falla hepática, cirrosis y cáncer)**

Epidemiología



En Argentina la prevalencia 1-2 %.
Genotipo mas frecuente F, seguido del A y D.

VHB

Aspectos virológicos

- ◆ Familia Hepadnaviridae. 8 genotipos
- ◆ Genoma pequeño de ADN (alto grado de compactación).
- ◆ Biología molecular compleja (incluye etapa de transcripción reversa).
- ◆ Período de incubación: 1 a 6 meses.

VHB Transmisión

- ◆ Parenteral. (I/M/I/V, tatuajes, etc)
- ◆ Sexual.
- ◆ Vertical.

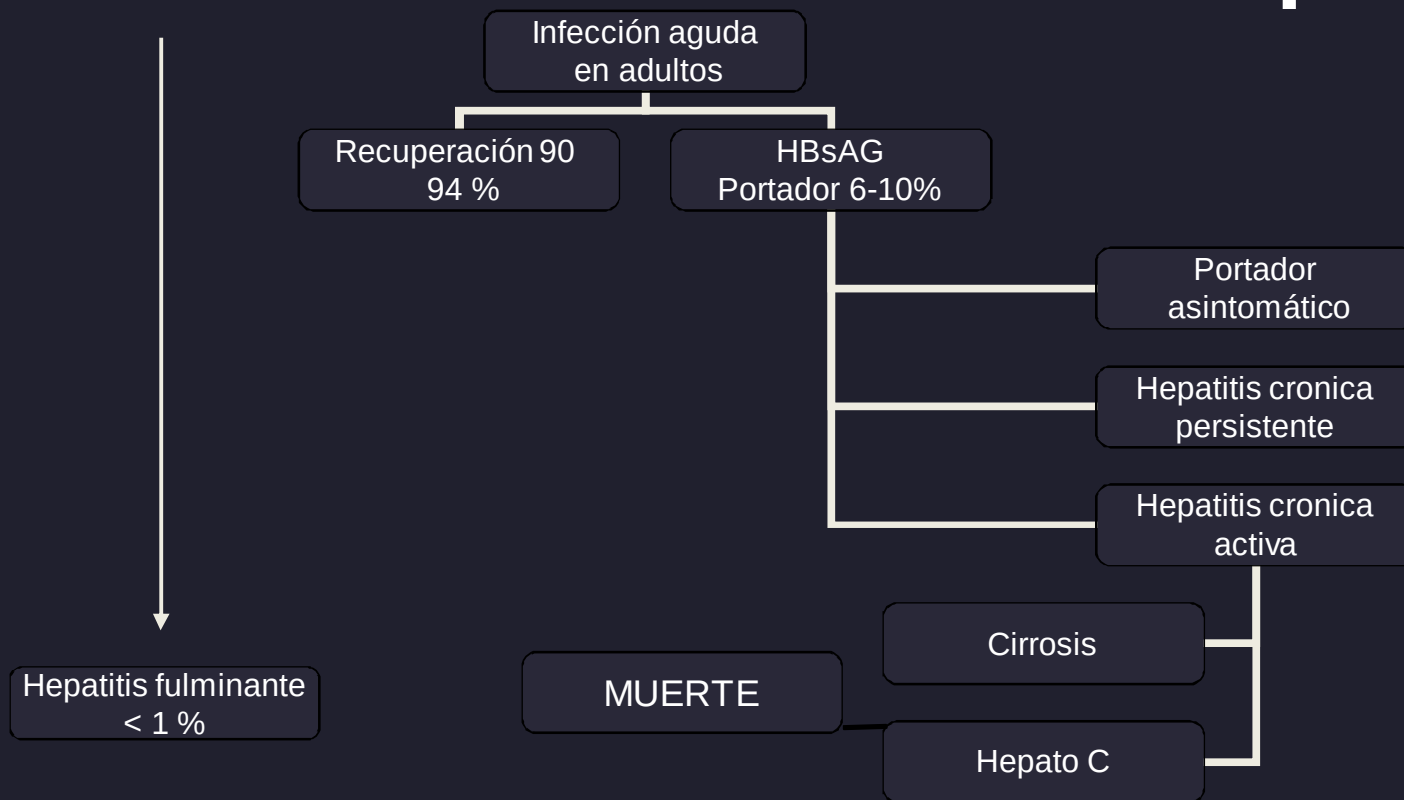
VHB

Aspectos clínicos

- ◆ Presentación asintomática: 70% de los pacientes
- ◆ **Síndrome pseudogripal: 15 a 30 % de los pacientes**
- ◆ Hepatitis aguda: 15 a 30 % de los pacientes
- ◆ **R con artritis, GNF y PAN**
- ◆ Transmisión perinatal: 90 % infección persistente
- ◆ **Hepatitis crónica : en adultos 2 a 10 %**
- ◆ Autolimitada: 90 a 95 % de los pacientes

VHB

Evolución natural de la hepatitis B



VHB

Grupos de Riesgo



Hemodializados.



Hombres homo y bisexuales.



ADIV.



Adultos heterosexuales con mas de una pareja



Personas con riesgo ocupacional



Adolescentes

VHB

Diagnóstico Serológico



HBsAg (antígeno de superficie)

- Aparece muy pronto después de la infección
- Se detecta en todas las fases
- Persistencia 6 – 8 semanas, indicador de mal pronóstico
- La + después del 6° mes, define infección persistente
- Portadores sanos VHB (porcentaje importante de portadores)



Anti Hbs (anticuerpo anti superficie)

- Indicador de recuperación de la enfermedad
- Capacidad neutralizante viral
- Confiere protección frente a la reinfección
- En personas vacunadas, único marcador presente

VHB

Diagnóstico Serológico



Anti Hbc (anticuerpo frente antíg. del core)

- Detección por ensayo total (igG-M) o específico (igM).
- Anti Hbc igM, indicador de infección reciente.
- Hallazgo solitario (infección pasada y resuelta).
- No posee capacidad neutralizante viral. Aparece muy pronto después de la infección



• Sistema e: HbeAg – anti Hbe)

- Detección en fase aguda y formas de enf. Crónica activa.
- Excelente correlación con replicación viral.
- La desaparición del antig. E, indica buen pronóstico.
- La aparición del anti Hbe, indica buena evolución.
- Ausencia de antig. e, en portador HbsAg. (pre core).

VHB

Diagnóstico Molecular



Detección de AND viral

- Hibridación
- PCR



Identificación de genotipos

- Analisis de secuencias



Cuantificación del AND viral

- Monitoreo de la replicación viral
- Resistencia a drogas
- Evidenciar infección crónica e infectividad
- Estimación pronóstica

VHB

Diagnóstico HBV aguda

- ◆ **Clinica:** Fatiga o cansancio, fiebre, malestar, mialgias, artralgias, anorexia, náuseas, diarrea con o sin ictericia, con o sin prurito.
- ◆ **Laboratorio:** Transaminasas Elevadas.
- ◆ **Serología:** HBsAg(+), HBc IgM(+). Paciente “VENTANA”: HBs Ag(-), HBs Ac(-). “SOLO DA EL DIAGNOSTICO EL CORE”
- ◆ **Marcadores de Replicación Viral:** HBe Ag y ADN viral

Hepatitis por virus B

Prevención y Control

● Educación

● Inmunización pasiva y activa

- Vacuna recombinante dosis 0,1,6
- Globulina inmune dosis 0,006 ml/kgr.
- PFX post exposicion: vacuna + globulina

● Test de tamizajes

- Donante de sangre
- Embarazadas

● Control de inmunización

- Cuantificación de respuesta
 - < 10 mUI /ml : falta de respuesta
 - 10 – 100 mUI / ml : respuesta moderada
 - > 100 mUI / ml : buen respuesta

Tratamiento para Hepatitis B crónica

Evaluación de la actividad de TGP,
Candidato

Candidato para el tratamiento con TGO,
TGP > 1000, lesión con
lesión moderada a severa
Virus

Drogas
Las drogas recomendadas
son TDF, (TDF),
P

Tratamiento para Hepatitis B crónica

Drogas en Hepatitis B (FDA)

Drug	Dose and Duration*	Active Against HIV
<u>Interferon alfa-2b</u>	•5 MU daily or 10 MU 3 times/wk by injection (duration: 16-48 wks)	No
<u>Peginterferon alfa-2a</u> [†]	•180 µg weekly by injection (duration: 48 wks)	Yes
<u>Adefovir</u>	•10 mg/day in HBV treatment-naïve patients	No [‡]
<u>Entecavir</u> [†]	•0.5 mg/day in lamivudine-naïve patients •1.0 mg/day in lamivudine-experienced patients	Yes
<u>Lamivudine</u>	•300 mg/day in HIV-seropositive individuals	Yes
<u>Telbivudine</u>	•600 mg/day in lamivudine-naïve patients	No
<u>Tenofovir</u> [†]	•300 mg/day in HBV treatment-naïve and lamivudine-experienced patients	Yes

*Optimal duration for nucleos(t)ides nucleos(t)ides unknown.

[†]Recommended first-line therapy.

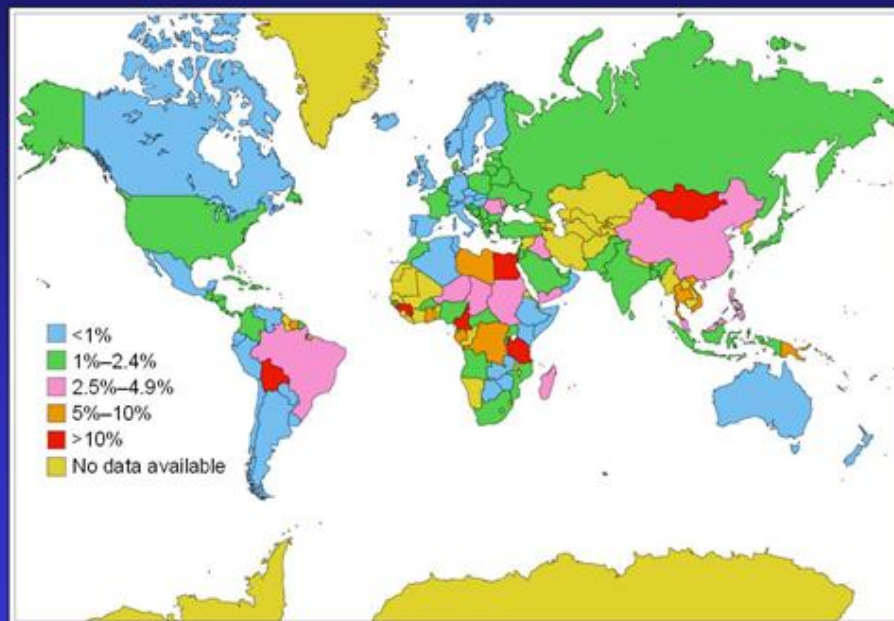
[‡]Not considered active against HIV at dose (10 mg/day) used in HBV therapy

Hepatitis C

Hepatitis C

- ◆ Ag. Etiológico: VHC; Flavivirus, arn.
- ◆ P. de incubación: 6 a 7 semanas.
- ◆ Cerca de 300 millones de infectados.
- ◆ Prevalencia variable.
- ◆ Gran tendencia a la cronicidad (85%).
- ◆ Ampla diversidad genética (6 genotipos).

HCV Infection: Worldwide Prevalence



WHO. *Wkly Epidemiol Rec.* 2000.

OMS: 120 Millones de infectados. 27% Cirrosis, 25% CHC

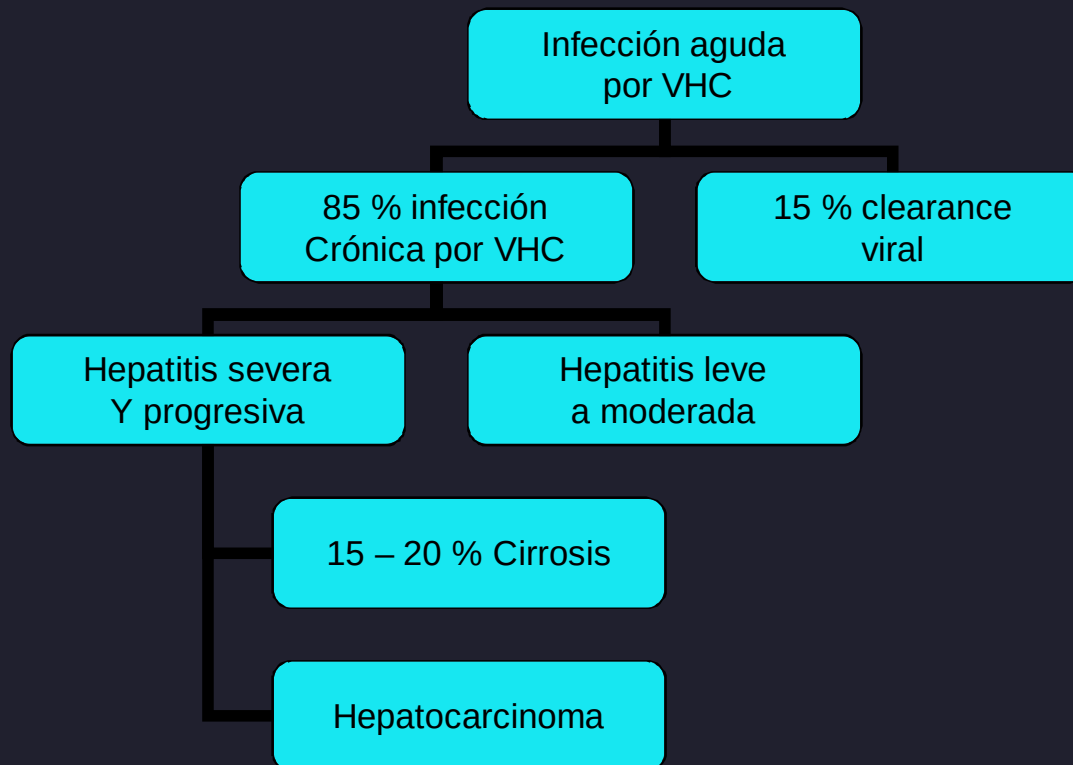
Hepatitis C

VHC / clínica y evolución

- ◆ Rara vez se diagnostica en etapa aguda.
- ◆ Evolución hepatitis fulminante, excepcional.
- ◆ Hepatitis crónica por VHC: asintomática o síntomas inespecíficos.

VHC

Evolución natural de la hepatitis C



Hepatitis C

VHC / Manifestaciones extrahepaticas

- ◆ Hematologicas (crioglobulinemia, plaquetopenia)
- ◆ Dermatologicas (porfiria tarda, vasculitis).
- ◆ Renales (GNF, síndrome nefrótico).
- ◆ Endocrinas (Ac. Antitiroideos, DBT).
- ◆ Oculares (Uveitis, queratoconjuntivitis).
- ◆ Vasculares (Vasculitis, PAN).
- ◆ Síndrome CREST.
- ◆ Neuromusculares (Neuropatía, mialgias).

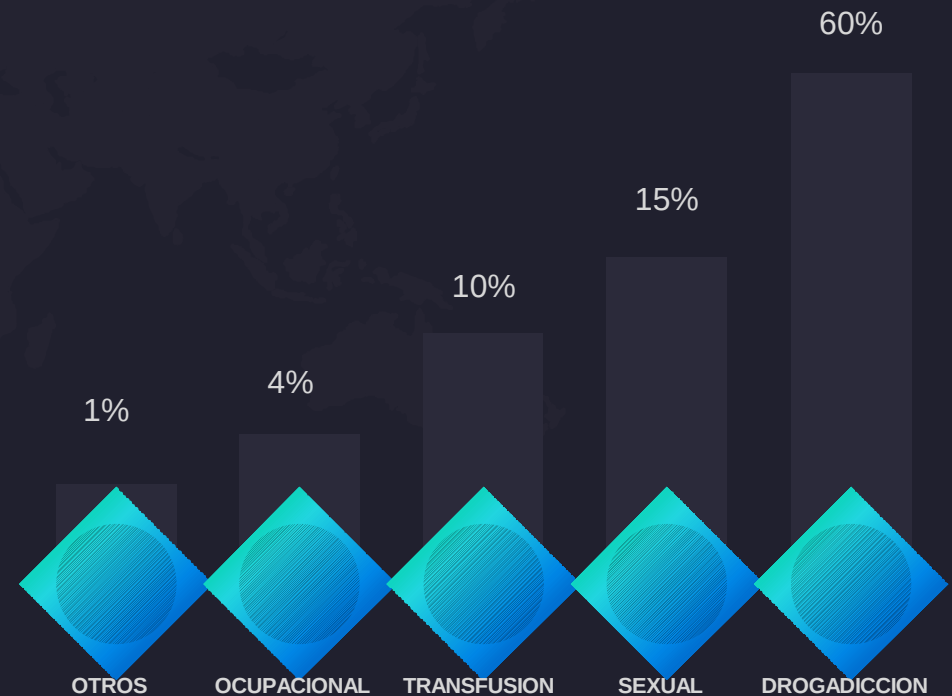
Hepatitis C

VHC / Fact. asociados a progresión

- ◆ Edad > a 40 años al diagnóstico.
- ◆ Consumo de alcohol.
- ◆ Sexo masculino.
- ◆ Coinfección VIH / VHB.
- ◆ Genotipo 1.
- ◆ Carga viral elevada.

VHC Epidemiología / Transmisión

60% Drogadiccion
Factor **+** importante



VHC

Diagnóstico y Estadificación

- ◆ TESTS SEROLOGICOS

Screening (ELISA 1,2 y 3° generación)

Confirmatorios (RIBA 2° y 3°
generación)



TESTS MOLECULARES

PCR cualitativa

PCR cuantitativa

Genotipificación ARN-VHC

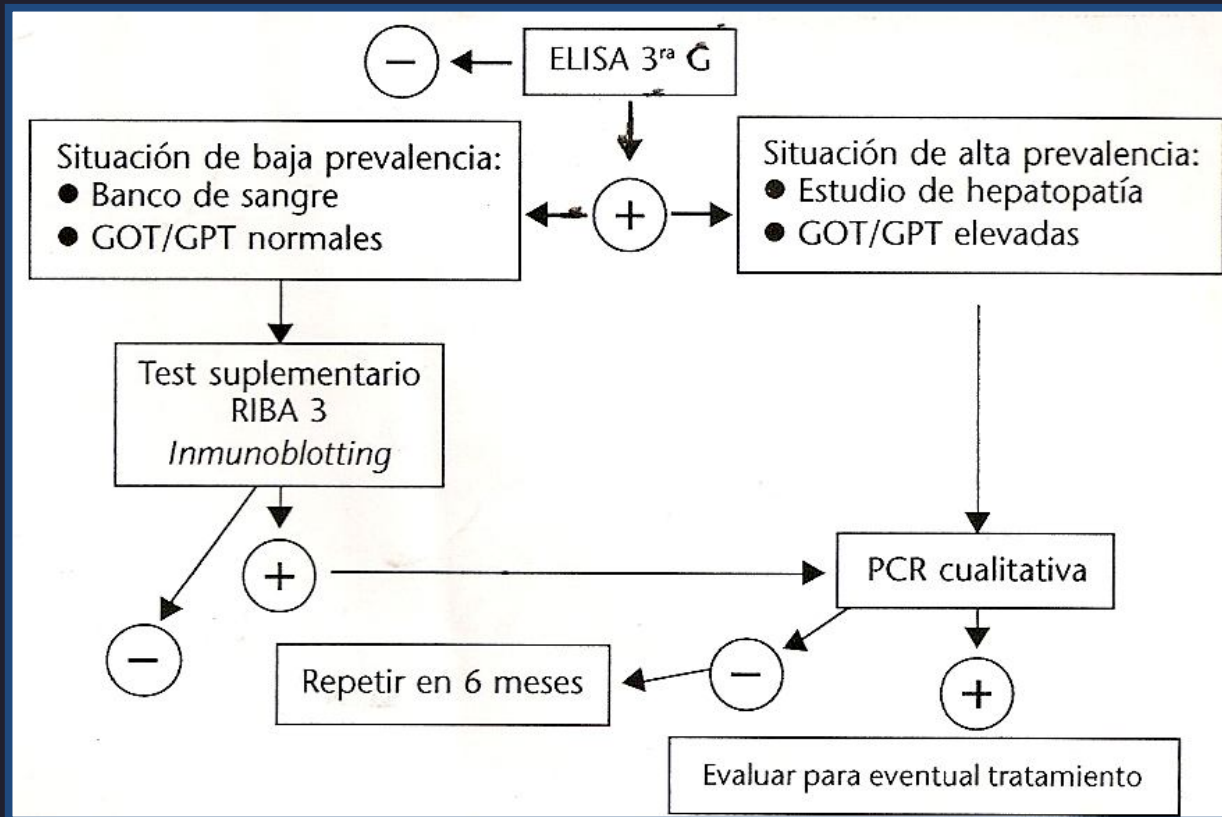


BIOPSIA HEPATICA



FIBROSCAN

VHC Dg. de laboratorio





VHC

Motivos de solicitud de tests

- ◆ Presencia de factores de riesgo (15 %).
 - ◆ Estudio de hepatopatía (65%).
 - ◆ Solicitud del paciente (10%)
- 

Hepatitis C

VHC / Chequeos par deteccion

- ◆ Personas que consumieron o consumen drogas.
- ◆ Personas VIH positivas.
- ◆ Personas que recibieron transfusiones antes de 1992
- ◆ Hemofilicos que recibieron factores antes de 1987
- ◆ Personal de salud, post accidentes laborales
- ◆ Acupuntura, tatuajes, podología, otros
- ◆ Pacientes con TGO/TGP de causa inexplicada
- ◆ Pacientes en estudio por esteatosis hepática
- ◆ Personas hemodializadas
- ◆ Hijos de madres VHC positivas
- ◆ Parejas sexuales de pacientes VHC positivos.

VHC

Tratamiento objetivo

- ◆ Erradicar la infección viral.
- ◆ Detener o revertir la act. necroinflamatoria.
- ◆ Prevenir la progresión de las lesiones

Historia del Tratamiento

Interferón estándar
(financiado)

Peg Interferon
ribavirina (2000/04)

Telaprevir boceprevir
2011

DDA nueva
generacion
2014

Tratamiento libre de
interferón/ribavirina
(2015)

VHC

Tratamiento actual

- PEG interferón alfa (2a y 2b). 1 vez por semana SCHibridación
- **RIBAVIRINA: 1000 a 1200 mg/dia. VO.**
- Problema: elevada incidencia de EI.
 - IFN (sme pseudogripal, anemia, plaquetopenia)
 - Ribavirina (anemia, colestasis, depresion)
- **Duración:**
 - Genotipo 1 (48 semanas)**
 - Genotipo 2 (24 semanas)**

VHC

Tratamiento actual

- Boceprevir: IP combinado con IFN + RBV
 - Ei: Fatiga, anemia, cefalea
 - Actualmente en desuso

- **Telaprevir: IP combinado con IFN + RBV**
 - Ei: sind. Steven Johnson, síndrome de Dress
 - Actualmente en desuso

- Problema:
 - Toxicidad
 - Resistencia

Tratamiento / nuevos antivirales	Clase	Drogas
	Inhibidor de Proteasa NS3-4A (post telaprevir/boceprevir)	Simeprevir Paritaprevir/r Asunaprevir; Vaniprevir Vedoprevir; Sovaprevir Grasoprevir; ACH 2684
	Inhibidor N de polimerasa	Sofosbuvir MK 3682 ACH 3422; AL 335
	Inhibidor NN polimerasa	Dasabuvir Beclabuvir GS-9669
	Inhibidor complejo NS5A	Ledipasvir Daclatasvir Ombitasvir Elbasvir GS-5816 ACH-33102

New Fixed Dose Combination: GZR/EBR

- HCV NS3/4A inhibitor
- 100 mg once daily, oral



Grazoprevir
(MK-5172)

- HCV NS5A inhibitor
- 50 mg once daily, oral



Elbasvir
(MK-8742)

- Broad *in vitro* activity against most HCV genotypes¹⁻³
- Retains *in vitro* activity against many clinically relevant RAVs¹⁻³

1. Summa V, et al. *Antimicrobial Agent Chemother* 2012;56:4161-67
2. Coburn CA, et al. *ChemMedChem* 2013; 8: 1930–40
3. Harper S, et al. *ACS Med Chem Lett.* 2012 Mar 2;3(4):332-6.



VHC

Tratamiento /Sólo en las formas crónicas

- ◆ Se basa en la combinación del estado general del paciente + 3 criterios: Transaminasas, Carga Viral e Histología.
- ◆ Las drogas actualmente recomendadas son: Entecavir (ETV), Tenofovir (TDF), PEG INF alfa2a.
- ◆ Son las candidatas al tratamiento: Personas infectadas con HBV, con niveles de ALT que superen el limite superior normal, con CV +2000 UI/ml (+10mil copias) e inflamación con lesión histológica moderada a severa y/o fibrosis significativa.

VHC

Conclusiones

- ◆ Representa un problema sanitario global de importancia creciente.
- ◆ En el 85 % de los pacientes establece una infección persistente.
- ◆ La inexistencia de vacunas resalta la importancia de políticas de prevención primaria.
- ◆ Es importante aumentar la detección de casos a través del testeo según factores de riesgo

Hepatitis virales / Conclusiones

Paciente sintomático (o no sin ictericia) con transaminasas elevadas evaluar etiología infecciosa Vs No infecciosa

Ante Serología + de HBV o HCV: Serología + de HBV: HBsAg, HBeAg, Anti-HBc (IgG)
Ante Serología + de HBV o HCV: Serología + de HCV: Anti-HCV (IgG) (HCV aguda: PCR)

Screening positivo para HBV: Estadificar estadio

Screening positivo para HCV: Carga viral y determinar de requerimiento de tratamiento.

Ante Serología + de HBV o HCV

Muchas Gracias