

TEMA 22.- Manejo clínico y tratamiento de las infecciones producidas por los Virus de la Hepatitis

Prof. Antonio Rivero

Hospital Universitario Reina Sofía - Córdoba España

Caso 1

- Varon de 25 años. Viaje reciente a zona rural de Marruecos. Presenta un cuadro de fiebre de bajo grado, astenia, anorexia, dolor abdominal difuso. Analítica AST: 1365. ALT: 1564. Bilirrubina 5,4. en flanco derecho.

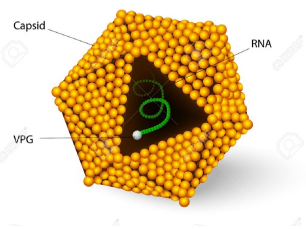
Caso 2

- Mujer de 46 años. No hábitos tóxicos. Asintomática. En el curso de una analítica de rutina presenta los siguientes resultados. AST 65, ALT 86, FA y GGT normales. La paciente refiere que ya le comentaron que tenía elevada las enzimas hepáticas hace 1 año.

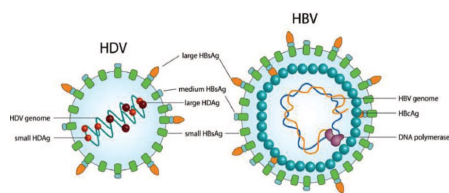
Hepatitis Virales

VIRUS	Tipo	Genero	Forma clínica Hepatitis
Hepatitis A	ARN	Hepatovirus	Aguda
Hepatitis B	ADN	Orthohepadnavirus	Aguda y Crónicas
Hepatitis C	ARN	Hepacivirus	Crónicas y Agudas
Hepatitis D	ARN	Deltavirus	Agudas y Crónicas
Hepatitis E	ARN	Hepevirus	Agudas y crónicas (ID)
Virus emergentes			¿?

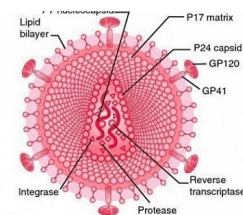
Hepatitis Virus A



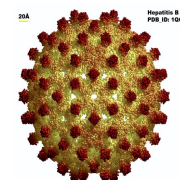
Hepatitis Virus D



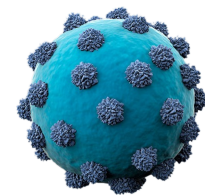
Hepatitis Virus E



Hepatitis Virus B



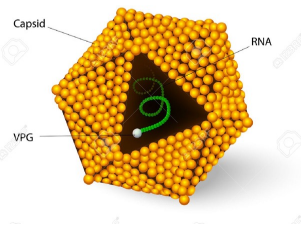
Hepatitis Virus C



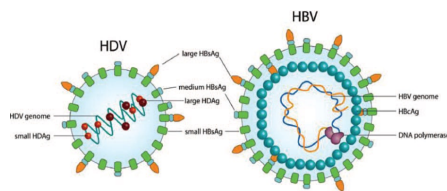
Hepatitis Virales Transmisión

	VHA	VHB	VHC	VHD	VHE
Fecal-Oral	Si	No	No	No	Si
Sexual	Posible	Si	Si (raro)	Si	No
Sangre	Raro	Si	Si	Si	Si
P. Incubación	30 (media)	60-90 (media)	50 (media)	60-90 (media)	30 (media)
Cronicidad	No	Si	Si	Si	Si (Inmunodep.)

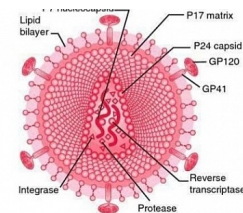
Hepatitis Virus A



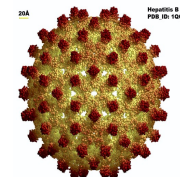
Hepatitis Virus D



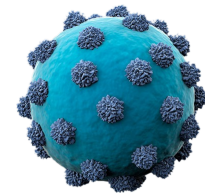
Hepatitis Virus E



Hepatitis Virus B



Hepatitis Virus C

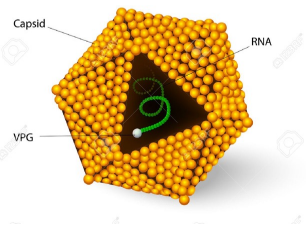


Hepatitis Virales

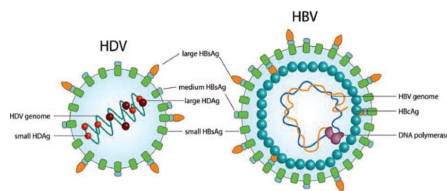
Expresión Clínica

1. Asintomática
2. Hepatitis Aguda
3. Hepatitis Fulminante
4. Hepatitis Crónica

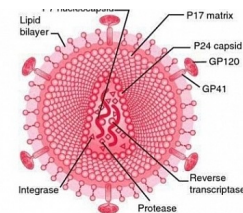
Hepatitis Virus A



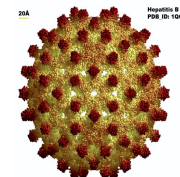
Hepatitis Virus D



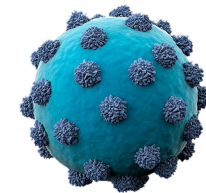
Hepatitis Virus E



Hepatitis Virus B



Hepatitis Virus C



Hepatitis Viral Aguda: Expresión Clínica

- **Inespecífica:** sin características clínicas que distingan de forma inequívoca entre los 5 virus.
- **Asintomáticas:** 10-30 veces más frecuentes que las sintomáticas.
- **Síntomas:**
 - Astenia, anorexia, náuseas, malestar general
 - Ictericia y coluria
 - Dolor en HD a medida que aumenta el tamaño del hígado
 - Hepatomegalia. Esplenomegalia. Linfadenopatía cervical: 10-20%
 - Cuadro pseudogripal (25%)
 - Alteraciones del olfato y el gusto.
 - Febrícula es habitual y es más frecuente en las hepatitis A

Hepatitis viral aguda: Alteraciones de Laboratorio

- Aumento de Transaminasas: AST y ALT
 - Aumentan en los pródromos
 - Niveles máximos (400-4000 UI) coinciden con el desarrollo de la ictericia
 - Magnitud no correlacionada con el grado de lesión hepática ni gravedad.
- Aumento de Bilirrubina
 - Posterior al incremento de las transaminasas. Magnitud: 5-20 mg/dl
 - Incremento por igual de B. Conjugada y B. no conjugada).
- Linfopenia inicial, seguidas de linfocitosis con linfocitos atípicos, neutropenia
- Hipergammaglobulinemia policlonal.
- Monitorizar coagulación. Aumento del tiempo de protrombina puede indicar hepatitis grave (defecto grave de síntesis de factores de coagulación).

Hepatitis viral Aguda Fulminante

Definición

- Insuficiencia hepática grave que se desarrolla en un plazo de 8 semanas tras el inicio de los síntomas de una hepatitis aguda.
- Es la complicación más temida de la hepatitis aguda.
- Las hepatitis virales suponen el 12% de los casos de Hepatitis fúlminantes en el mundo:
 - VHB 7% de los casos
 - VHA: 4% de los casos
 - VHE (G1 y 2): muy frecuente causa de HF en países en desarrollo (embarazadas)
- La causa principal de insuficiencia hepática aguda en el mundo occidental es la toxicidad inducida por fármacos (paracetamol)

Hepatitis Aguda Fulminante Clínica

- Cuadro inicial de hepatitis aguda
- **Alargamiento del TP** y aumento de BT, aunque las cifras de AST/ALT disminuyan.
- Hígado disminuye de tamaño. **Ascitis y edemas**
- **Encefalopatía hepática**, que puede evolucionar a un **coma profundo**.
- Edema cerebral es frecuente: compresión del tronco del encéfalo.
- **Complicaciones:** hemorragia digestiva, sepsis e insuficiencia respiratoria.
- **Eventos terminales:** Shock e insuficiencia renal son eventos terminales.
- **Alta mortalidad** (>80% en pacientes con coma), pero quienes sobreviven tienen una recuperación clínica y de laboratorio completa.
- **Tratamiento específico y Trasplante hepático**

Evolución de Hepatitis aguda

- La hepatitis aguda puede resolverse o evolucionar a la cronicidad.
- Resolución (clínicas y laboratorio)
 - VHA y VHE: 1-2 meses
 - VHB y VHC: 3-4 meses
- Cronicidad
 - VHA: No
 - VHB: 1%.
 - VHC: 85-90%
 - VHD: Si en pacientes con infección por VHB
 - VHE: Solo en Inmunodeprimidos

Hepatitis viral crónica (HVC)

- **Definición:** Necrosis e inflamación hepatocelular prolongada, c/s fibrosis, de más de 6 meses causada por VHB, VHC, VHD (asociado a VHB), o VHE.
- La HVC afecta a más de 500 millones de personas en todo el mundo.
- **Causas:**
 - El VHB, VHC y VHD son las causas más frecuentes de hepatitis crónica.
 - El VHE provoca una hepatitis crónica sólo en inmunodeprimidos..
- **Curso clínico:** hepatitis silente que persiste más de 6 meses silente. Progresión a Cirrosis Hepática (CH). Complicaciones de la CH.
- **Diagnostico:** Incremento persistente (mantenido o intermitente) de transaminasas más de 6 meses

Evolución de fibrosis hepática en el curso de Hepatitis viral crónica

- F0: Ausencia de fibrosis
- F1: Fibrosis Portal mínima
- F2: Puentes (escasos)
- F3: Puentes (muchos)
- F4: Cirrosis

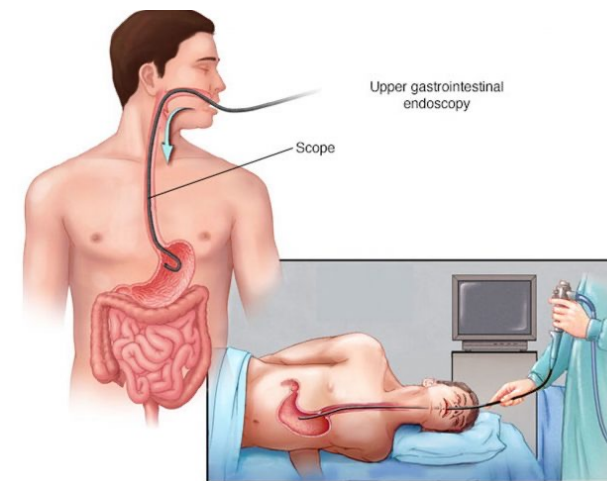


Complicaciones de la cirrosis Hepática (CH)

Ecografía hepática/ 6 meses
en todo paciente con CH:
cribado de Hepatocarcinoma



Endoscopia Digestiva alta en
todo paciente con CH:
cribado de varices esofágica
con riesgo de sangrado



Otras complicaciones: Insuficiencia hepática, Encefalopatía hepática, Ins. Renal, hipertensión portal (Ascitis)

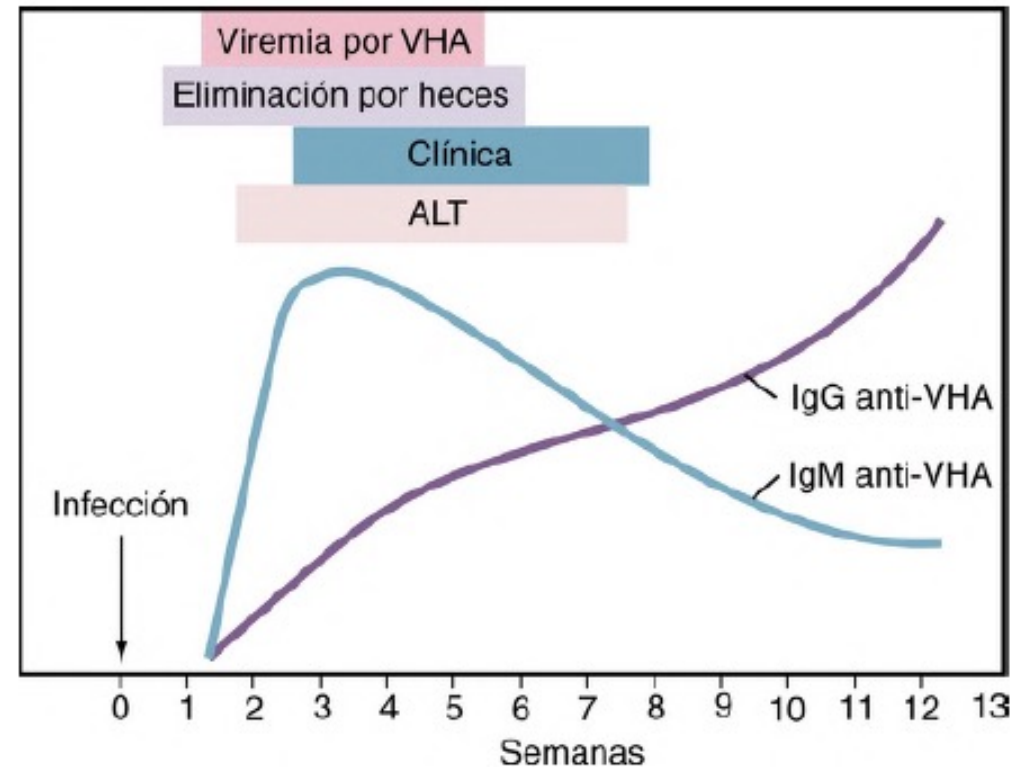
1.- Hepatitis Virales: VHA

- Transmisión: fecal-oral.
- Hepatitis Aguda autolimitada
- No cronicidad
- Hepatitis Fulminante: 0,7%.
- Descompensación de Hepatitis crónica
- Brotes en HSH

Diagnóstico serológico:

IgM anti-VHA + : Infección activ

IgG anti-VHA + : Infección pasada / Inmunidad



Cotter SM et al. JID 2003.

NYS. Clinical Guidelines Program, 2018

Caso 3

- Mujer de 23 años con cuadro de astenia e ictericia con AST 540 y ALT 654.
- Anticuerpos anti-VHA (IgM): Positivo
- **Evolución:**
 - Asintomática.
 - Normalización de AST/ALT
 - Negativización de Anti-VHA (IgM)
 - Seroconversión de Anti-VHA (IgG)

VHA

Tratamiento y prevención

- **Tratamiento**

- No tratamiento específico
- Medidas de Soporte

- **Prevención**

- Medidas higiénicas
- **Vacunas muy eficaces**
- La inmunización pasiva con inmunoglobulina (IM) en profilaxis postexposición.

VHA: Vacuna eficaz

- **Indicación:** serología negativa a VHA

- Infección VIH con serología negativa a VHA
- Enfermedad hepática crónica
- HSH y PWID

- **Dosis**

- Dosis inicial y segunda dosis a los 6-12 meses
- Control de anti-VHA post-vacunación

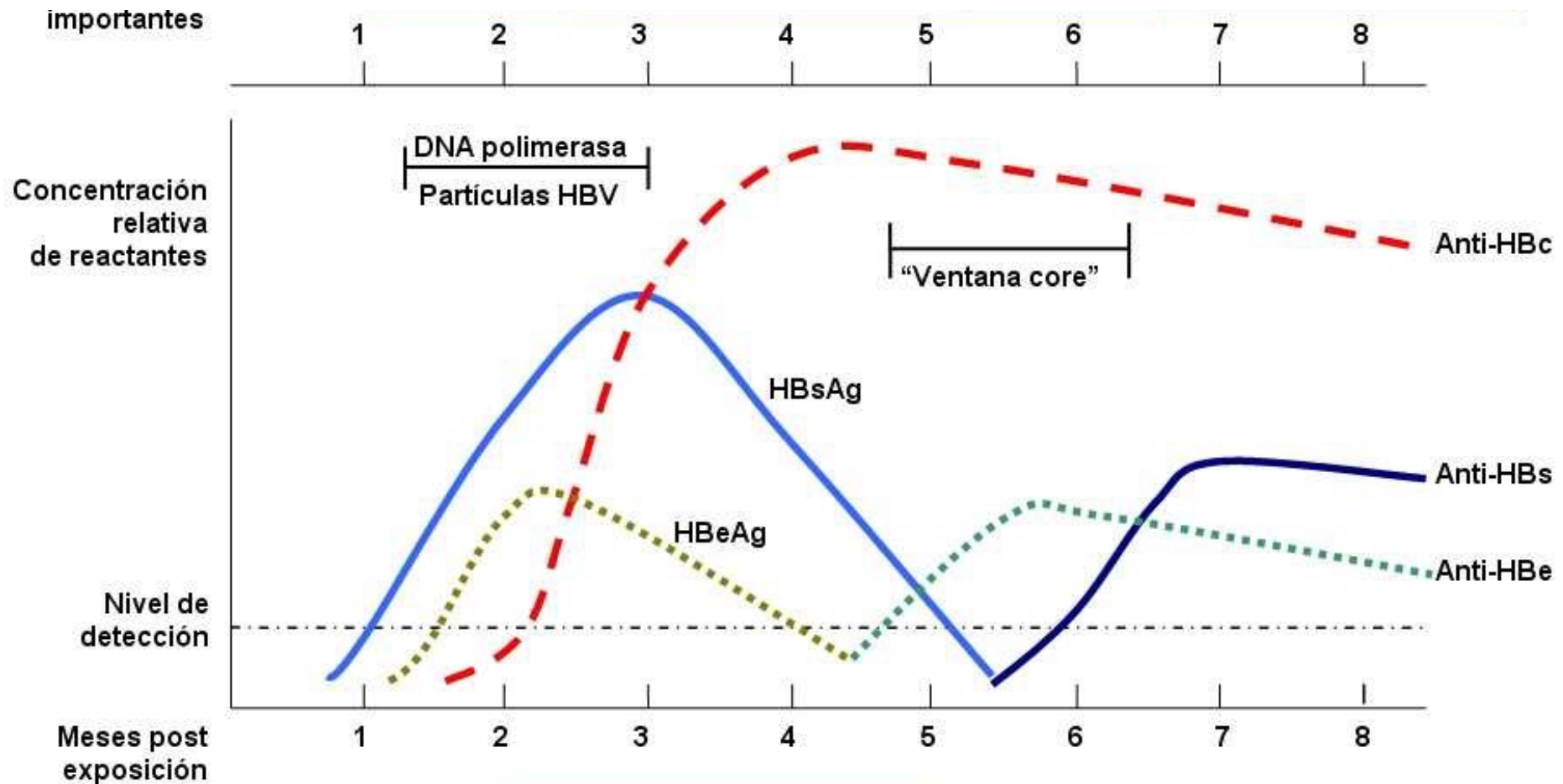
- **Profilaxis Post-Exposición**

Dosis única de IG (0.1 mL/kg IM)

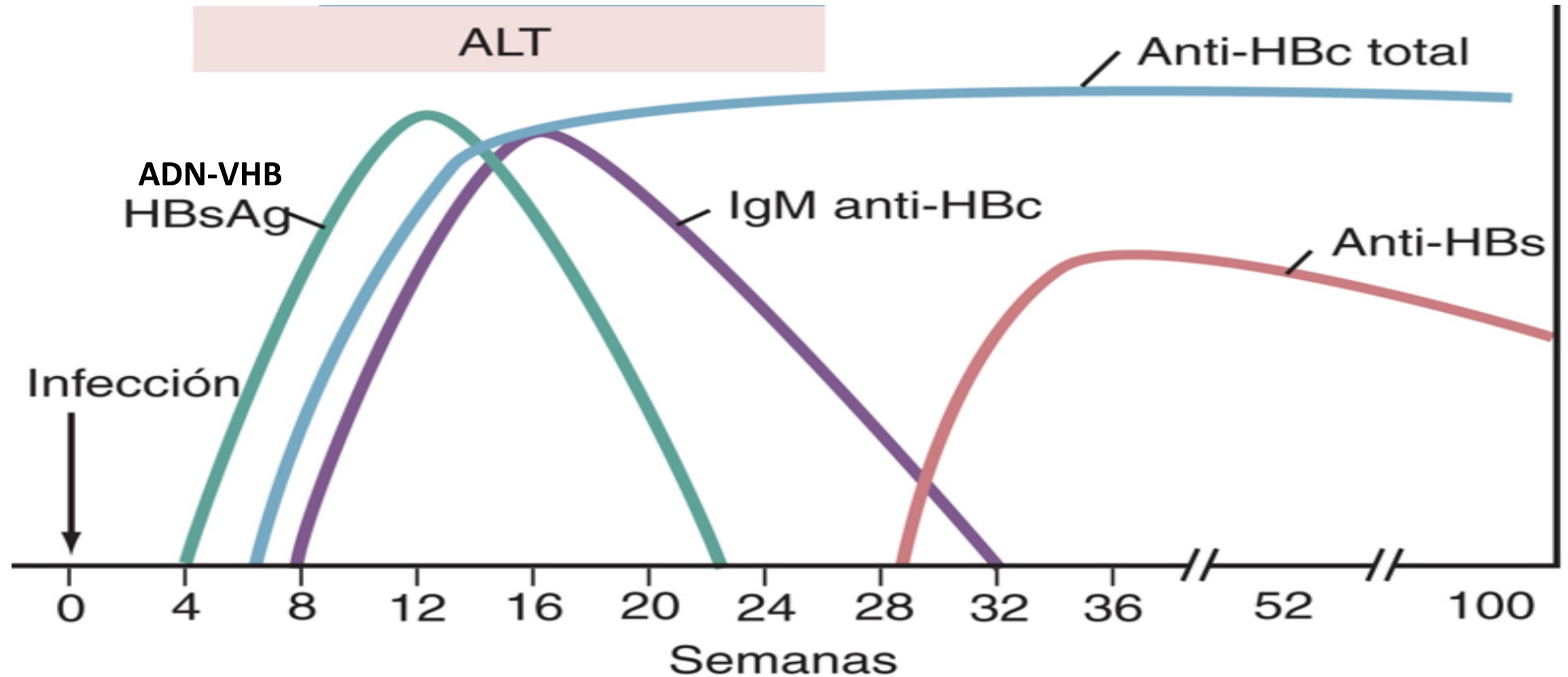
2.- Hepatitis Virales: VHB

- El VHB es un virus ADN bicatenario
- La hepatitis aguda por VHB
 - Se resuelve > 95%
 - Puede evolucionar a la cronicidad: 5%
 - 350 M de casos de H crónica por VHB en el mundo.
 - La prevalencia en Asia: >10% especialmente por contagio perinatal (90% de posibilidades de cronificación)
- Fallecidos por complicaciones VHB crónica: 1 millón personas/año.
 - Cirrosis y Carcinoma hepatocelular
- En adultos: contagio sobre todo por conductas de alto riesgo
 - Consumo de drogas inyectadas
 - Relaciones sexuales
 - Exposición ocupacional

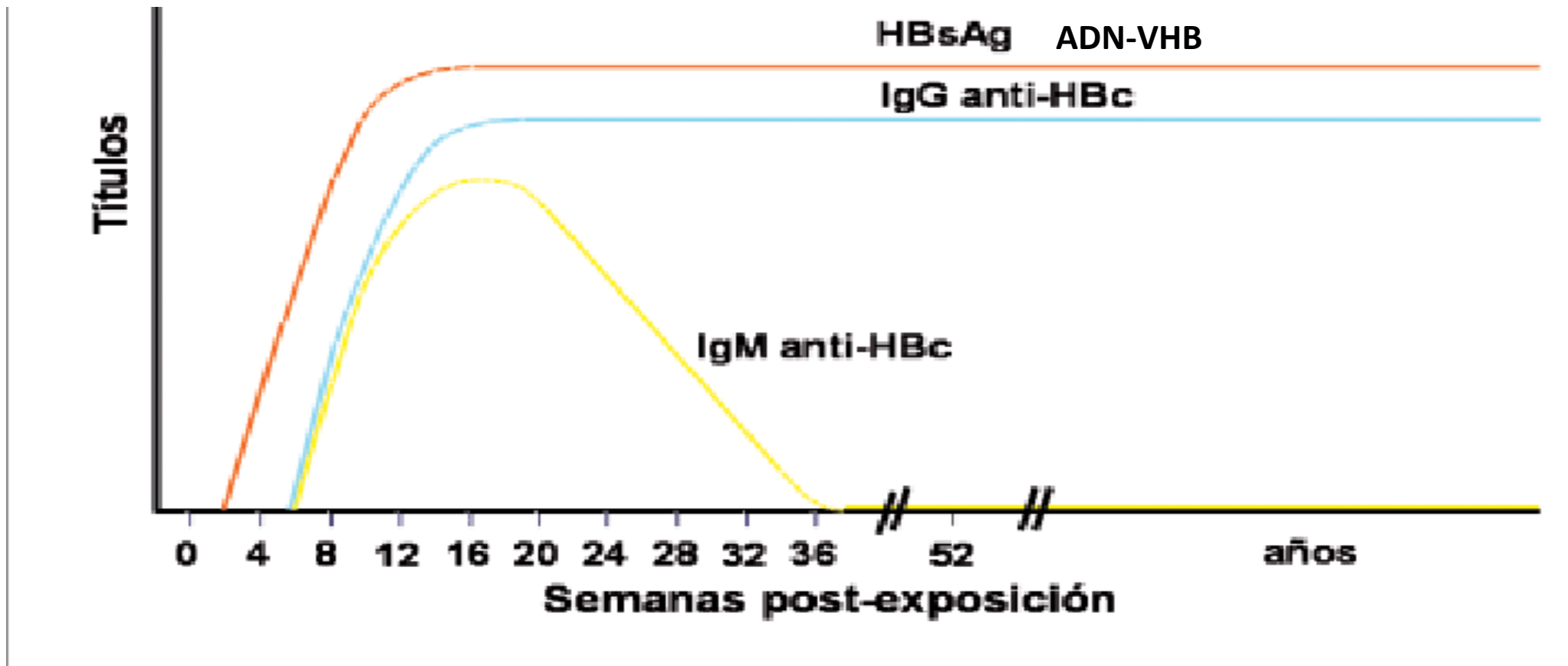
Hepatitis Aguda por VHB



Hepatitis Aguda por VHB resuelta



VHB: Diagnóstico Hepatitis Crónica



Hepatitis Aguda por VHB resuelta

	HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc IgM	Anti-HBc IgG	HBeAg	ALT	ADN-VHB
Hepatitis Aguda	+	-	+	-	+	Elevada	+
Hepatitis Curada	-	+	-	+	-	Normal	-
Hepatitis Crónica	+	-	-	+	+ ó -	Elevada	+
Vacunado	-	+	-	-	-	Normal	-

Tratamiento eficaz pero no erradicador

- Antivirales muy eficaces para suprimir la replicación del VHB:
 - **Tenofovir (TDF ó TAF)**
 - Entecavir.
 - Lamivudina
 - Telbivudina
 - Adefovir
- TDF/TAF suprimen la replicación del VHB de forma duradera
- Cuando está indicado: Tratamiento de por vida*

*Salvo Seroreversión HBsAg y HBsAg (infrecuente)

VHB: Vacuna

- Indicación: Ausencia de inmunidad al VHB
- Dosis: Vacuna VHB (única ó combinada con VHA): 0, 1, y 6 meses **(AII)**
- Respondedores (Anti-HBs >10 IU/mL a 1-2 meses)
- No respondedores (Anti-HBs <10 IU/mL a 1-2 meses)
 - Considerar revacunar con 2ª serie de vacuna **(BIII)**.
 - Alternativa: Doble dosis de vacuna (serie de 4 dosis a los 0, 1, 2, y 6 meses **(BI)**).

Casos Clínicos 4

- Varón 19 años. Astenia, anorexia. Ictericia
- AST/ALT: 321/453. Bilirrubina total: 3,2
- **HBsAg positivo, AntiHBc (IgM) positivo, AntiHBc (IgG) negativo, AntiHBs negativo**
- **ADN-VHB: positivo**

Casos Clínicos 4

- Varón 19 años. Astenia, anorexia. Ictericia
- AST/ALT: 321/453. Bilirrubina total: 3,2
- **HBsAg positivo, AntiHBc (IgM) positivo, AntiHBc (IgG) negativo, AntiHBs negativo**
- **ADN-VHB: positivo**

	HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc IgM	Anti-HBc IgG	HBeAg	ALT	ADN-VHB
Hepatitis Aguda	+	-	+	-	+	Elevada	+
Hepatitis Curada	-	+	-	+	-	Normal	-
Hepatitis Crónica	+	-	-	+	+ ó -	Elevada	+
Vacunado	-	+	-	-	-	Normal	-

Casos Clínicos 5

- Mujer 43 años. Asintomática. Estudio analítico de rutina
- AST/ALT: Normales, Bilirrubina total: 3,2
- HBsAg negativo, **AntiHBs positivo**, AntiHBc (IgM) negativo, **AntiHBc (IgG) positivo**.
- ADN-VHB: negativo

Casos Clínicos 5

- Mujer 43 años. Asintomática. Estudio analítico de rutina
- AST/ALT: Normales, Bilirrubina total: 3,2
- HBsAg negativo, **AntiHBs positivo**, AntiHBc (IgM) negativo, **AntiHBc (IgG) positivo**.
- ADN-VHB: negativo

	HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc IgM	Anti-HBc IgG	HBeAg	ALT	ADN-VHB
Hepatitis Aguda	+	-	+	-	+	Elevada	+
Hepatitis Curada	-	+	-	+	-	Normal	-
Hepatitis Crónica	+	-	-	+	+ ó -	Elevada	+
Vacunado	-	+	-	-	-	Normal	-

Casos Clínico 6

- Mujer 48 años. Asintomática. AST/ALT: 65/72, Bilirrubina total: normal
- **HBsAg positivo**, AntiHBs negativo, AntiHBc (IgM) negativo, **AntiHBc (IgG) positivo**.
- **ADN-VHB: positivo**

Casos Clínico 6

- Mujer 48 años. Asintomática. AST/ALT: 65/72, Bilirrubina total: normal
- **HBsAg positivo**, AntiHBs negativo, AntiHBc (IgM) negativo, **AntiHBc (IgG) positivo**.
- **ADN-VHB: positivo**

	HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc IgM	Anti-HBc IgG	HBeAg	ALT	ADN-VHB
Hepatitis Aguda	+	-	+	-	+	Elevada	+
Hepatitis Curada	-	+	-	+	-	Normal	-
Hepatitis Crónica	+	-	-	+	+ ó -	Elevada	+
Vacunado	-	+	-	-	-	Normal	-

Casos Clínico 7

- Varón 36 años. Asintomático. Estudio analítico de rutina
- AST/ALT: Normales, Bilirrubina total: Normal
- HBsAg negativo, **AntiHBs positivo**, AntiHBc (IgM) negativo, AntiHBc (IgG) negativo.
- ADN-VHB: negativo

Casos Clínico 7

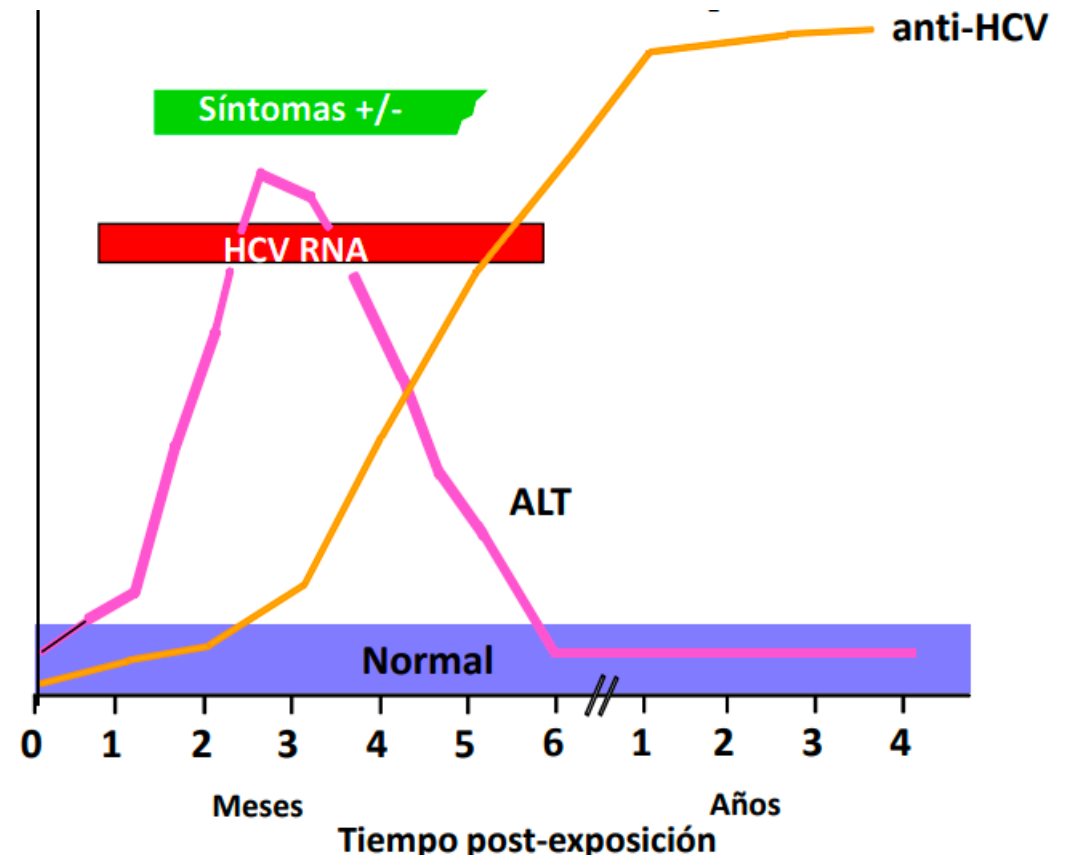
- Varón 36 años. Asintomático. Estudio analítico de rutina
- AST/ALT: Normales, Bilirrubina total: Normal
- HBsAg negativo, **AntiHBs positivo**, AntiHBc (IgM) negativo, AntiHBc (IgG) negativo.
- ADN-VHB: negativo

	HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc IgM	Anti-HBc IgG	HBeAg	ALT	ADN-VHB
Hepatitis Aguda	+	-	+	-	+	Elevada	+
Hepatitis Curada	-	+	-	+	-	Normal	-
Hepatitis Crónica	+	-	-	+	+ ó -	Elevada	+
Vacunado	-	+	-	-	-	Normal	-

3.- Hepatitis Virales: VHC

Hª Natural del VHC

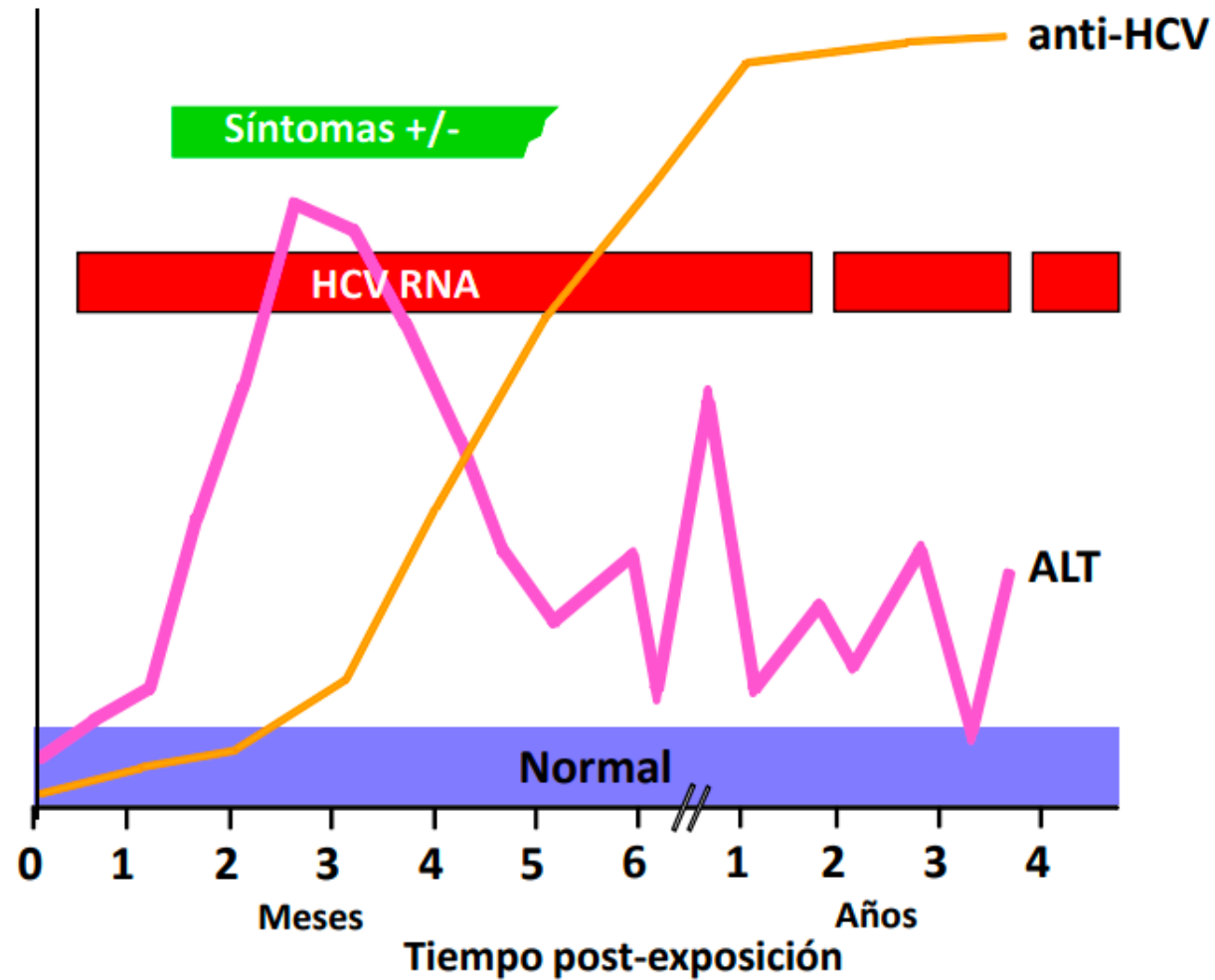
- Infección Aguda
- Aclaramiento espontáneo
- Evolución a cronicidad
- Progresión de la fibrosis
- Progresión a cirrosis y CHC
- Muerte



Puoti M et al. J Hepatol 2006

Benhamou Y et al., Hepatology 1999

Hepatitis Crónica por VHC

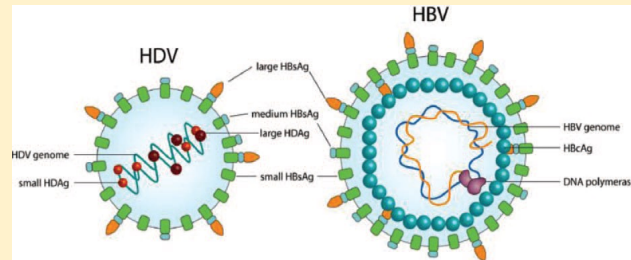


MANEJO de personas con VHC

1. Tratamiento en todo paciente con infección crónica por VHC.
 - Glecaprevir/Pibrentasvir
 - Sofosbuvir/Velpatasvir
 - Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir
2. Evaluar el grado de fibrosis (No invasivo: EHT)
3. Manejo Cirrosis hepática

4.- Hepatitis Virales: Hepatitis Delta

- **Virus defectivo** que requiere del VHB (o de hepadnavirus de otras especies) para replicarse y por tanto depende absolutamente de la persistencia del VHB para infectar.



- **Escenarios**

- Infección aguda simultánea por VHB y VHD: la duración de la infección está determinada por la evolución del VHB (VHD no aumenta evolución a cronicación).
- Infección aguda por VHD en paciente con HC por VHB (sobreinfección): evolución invariable hepatitis crónica B/D. Forma mas grave de Hepatitis crónica viral y una de las mayores amenazas para desarrollar Cirrosis y Hepatocarcinoma

4.- Hepatitis por VHD

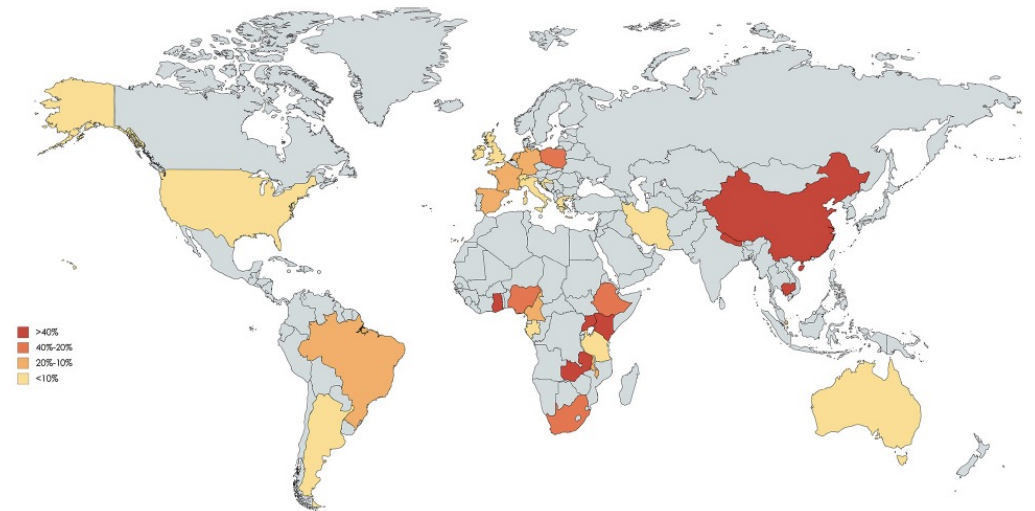
Tratamiento

- Tratar simultáneamente el VHB
 - **Bulevirtida (Hepcludex)**
-
- Vacuna del VHB previene la infección por VHD
 - No existe vacuna específica para VHD (para infectados por VHB).
 - Prevención sexual: vacuna de VHB a parejas no inmunizadas
 - Protección sexual en contactos no inmunizados

5.- Hepatitis por VHE

Causa mas frecuente de Hepatitis viral aguda en el mundo

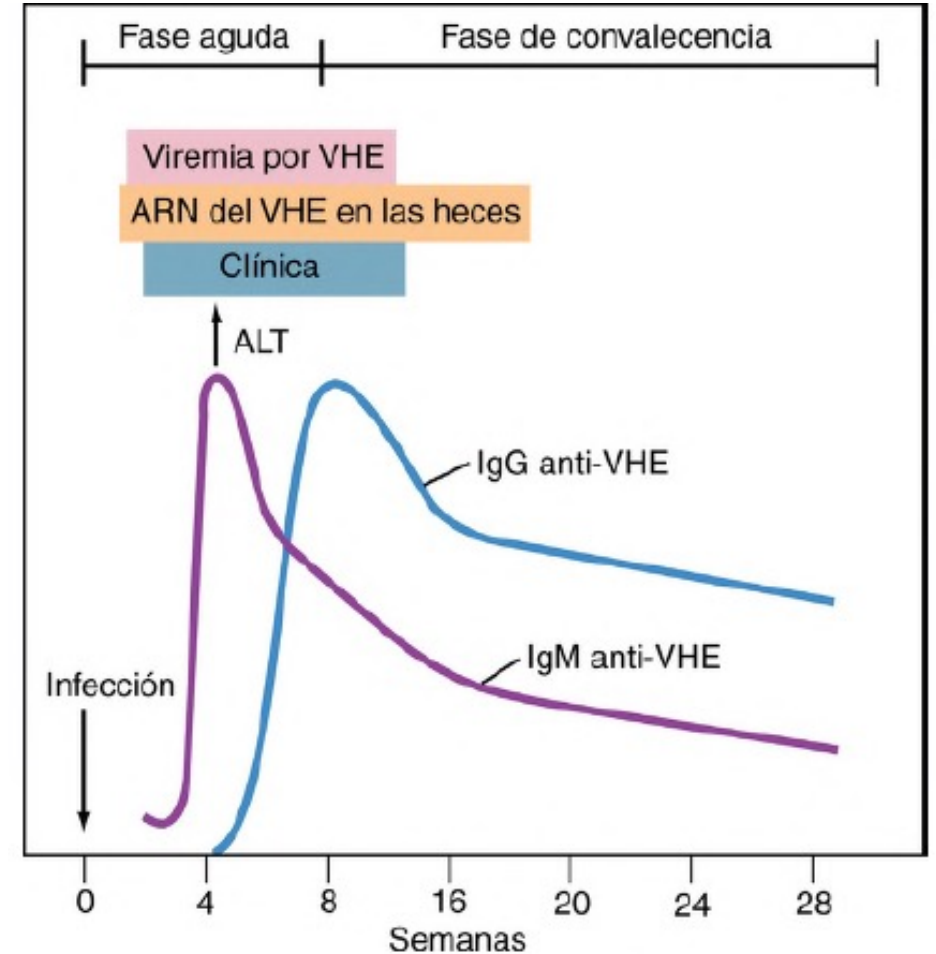
- **Casos/año:** 20 millones
- **Sintomáticos:** 3 Millones
- **Muertes/año:** 44.000
- **Países en desarrollo (Genotipo 1):** Brotes por Consumo de agua contaminado
- **Países desarrollados (Genotipo 3):** Consumo alimentos de origen animal (Cerdo)



5.- VHE.

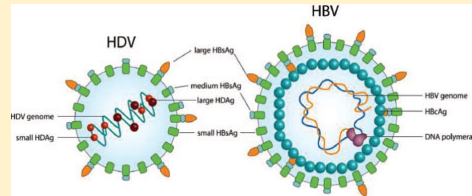
Clínica y tratamiento

- **Asintomático**
- **Hepatitis Aguda autolimitada**
- **Hepatitis Crónica en caso de genotipo 3 y pacientes inmunodeprimidos (0-5%)**
- **Manifestaciones extra hepáticas (neurológicas)**
- **Diagnostico:**
- **Tratamiento: Ribavirina**
 - **Hepatitis aguda graves**
 - **Hepatitis en Inmunodeprimidos**
 - **Hepatitis crónica**



4.- Hepatitis Virales: Hepatitis Delta

- **Virus defectivo** que requiere del VHB (o de hepadnavirus de otras especies) para replicarse y por tanto depende absolutamente de la persistencia del VHB para infectar.



- **Escenarios**
 - Infección aguda simultánea por VHB y VHD: la duración de la infección está determinada por la evolución del VHB (VHD no aumenta evolución a cronicación).
 - Infección aguda por VHD en paciente con HC por VHB (sobreinfección): evolución invariable hepatitis crónica B/D. Forma mas grave de Hepatitis crónica viral y una de las mayores amenazas para desarrollar Cirrosis y

4.- Hepatitis por VHD

Tratamiento

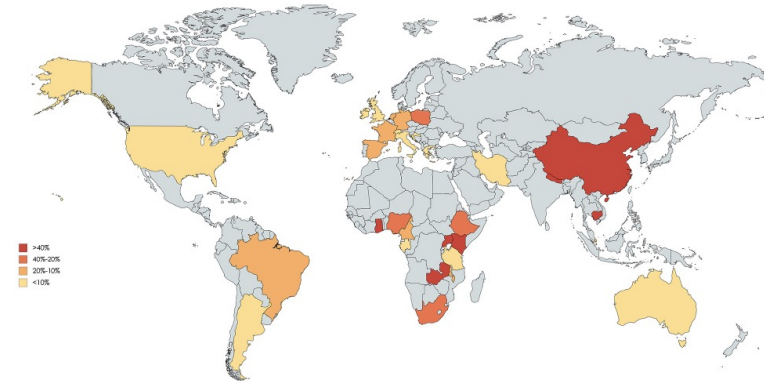
- Tratar simultáneamente el VHB
- **Bulevirtida (Hepcludex)**

- Vacuna del VHB previene la infección por VHD
- No existe vacuna específica para VHD (para infectados por VHB).
- Prevención sexual: vacuna de VHB a parejas no inmunizadas
- Protección sexual en contactos no inmunizados

5.- Hepatitis por VHE

Causa mas frecuente de Hepatitis viral aguda en el mundo

- **Casos/año:** 20 millones
- **Sintomáticos:** 3 Millones
- **Muertes/año:** 44.000
- **Países en desarrollo (Genotipo 1):** Brotes por Consumo de agua contaminado
- **Países desarrollados (Genotipo 3):** Consumo alimentos de origen animal (Cerdo)

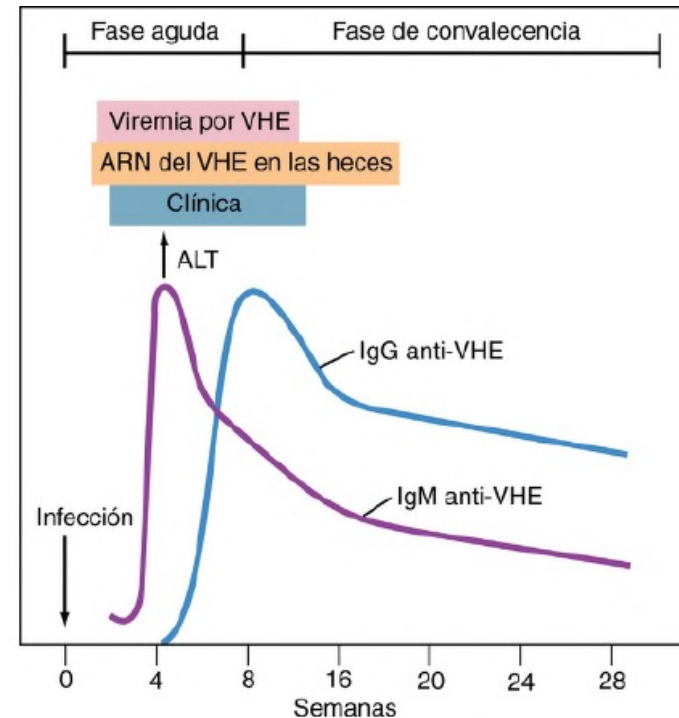


Rivero-Juarez et al Front Microb 2019
World Health Organization, 2017

5.- VHE.

Clínica y tratamiento

- **Asintomático**
- **Hepatitis Aguda autolimitada**
- **Hepatitis Crónica en caso de genotipo 3 y pacientes inmunodeprimidos (0-5%)**
- **Manifestaciones extra hepáticas (neurológicas)**
- **Diagnostico:**
- **Tratamiento: Ribavirina**
 - **Hepatitis aguda graves**
 - **Hepatitis en Inmunodeprimidos**
 - **Hepatitis crónica**



Caso Clínico 8

- Varón de 25 años. Viaje reciente a zona rural de Marruecos. Presenta un cuadro de fiebre de bajo grado, astenia, anorexia, dolor abdominal difuso. Analítica AST: 1365. ALT: 1564. Bilirrubina 5,4. en flanco derecho.
- Anti-VHA (IgM) negativo. HBsAg (-) y Anti-HBs (+), Serología VHC y ARN-VHC negativo. Delta: no aplicable. Anti-VHE IgM y ARN-VHE (-)

Hepatitis aguda de origen no determinado

- **Rocahepevirus ratti (VHE de la rata)**
 - **Reservorio: ratas**
 - **Afecta a Inmunocompetentes e inmunodeprimidos**
 - **Asintomáticas hasta fulminantes.**
 - **En ID: evolución hasta hepatitis crónica y cirrosis**
 - **Manifestaciones extrahepáticas**
 - **Mortalidad en torno al 10%**
 - **Diagnóstico: Presencia de ARN-RVHE . ARN-VHE es negativo**
- **Circohepevirus**
-