

Hepatitis virales crónicas: Marcadores serológicos, protocolo de derivación y manejo de los efectos secundarios



Dr. Luis Cortés García

Unidad de Gastroenterología y Hepatología
Hospital San Jorge Huesca

Objetivos

1. Concienciar de la importancia del diagnóstico y control de las hepatitis crónicas virales para evitar el desarrollo de Cirrosis hepática
2. Ayudar al médico práctico a interpretar las patrones serológicos más habituales de VHB y VHC
3. Informar al médico de familia de los principales efectos secundarios del tratamiento antiviral y su manejo en atención primaria

Esquema de “trabajo”

- **Introducción**
- **Hepatitis crónica VHB**
 1. Epidemiología e Historia natural
 2. Diagnóstico
 3. Tratamiento

- **Hepatitis crónica VHC**
 1. Epidemiología e Historia natural
 2. Diagnóstico
 3. Esquemas terapéuticos habituales
 4. Efectos secundarios del tratamiento

Esquema de “trabajo”

- **Introducción**
- **Hepatitis crónica VHB**
 1. Epidemiología e Historia natural
 2. Diagnóstico
 3. Tratamiento

- **Hepatitis crónica VHC**
 1. Epidemiología e Historia natural
 2. Diagnóstico
 3. Esquemas terapéuticos habituales
 4. Efectos secundarios del tratamiento

Introducción

- Hepatitis Crónica:
 - Lesión inflamatoria del hígado >6 meses
 - Manifestaciones clínicas poco importantes
 - Aumento de ALT permanente u oscilante
 - Fenómenos inflamatorios en la biopsia

Etiología Hepatitis Crónica
Viral (90%): VHC (70%), VHB, VHD
Autoinmune
Medicamentosa
Enfermedad de Wilson
Criptogénica (probablemente virales)

Introducción

- Hepatitis Crónica:
 - Lesión inflamatoria del hígado >6 meses
 - Manifestaciones clínicas poco importantes
 - Aumento de ALT permanente u oscilante
 - Fenómenos inflamatorios en la biopsia

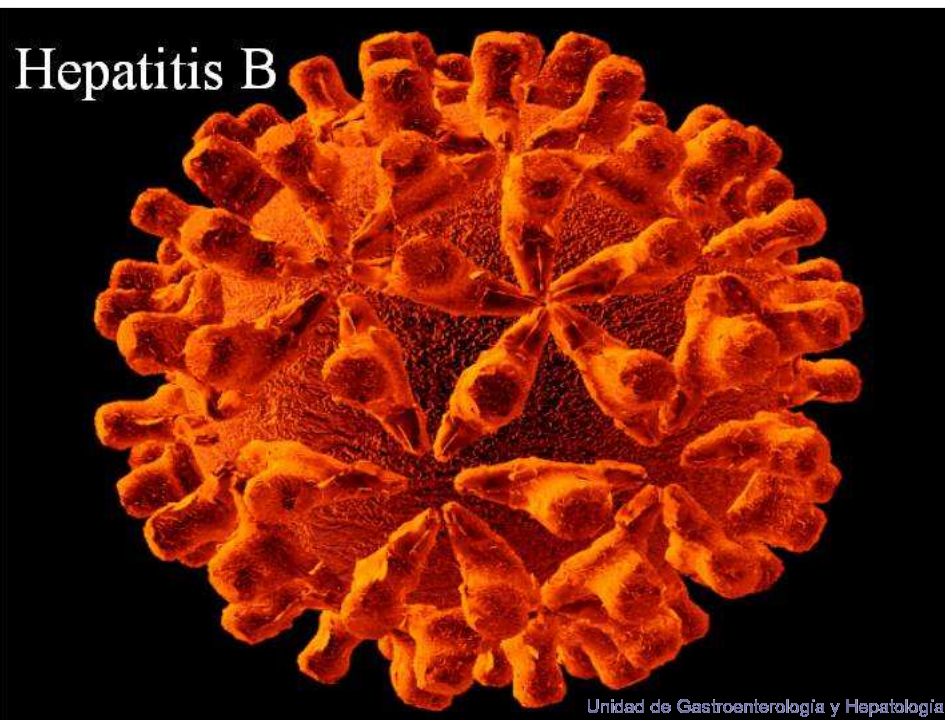
Excluye Hepatitis aguda

Etiología Hepatitis Crónica
Viral (90%): VHC (70%), VHB, VHD
Autoinmune
Medicamentosa
Enfermedad de Wilson
Criptogénica (probablemente virales)

Esquema de “trabajo”

- **Introducción**
- **Hepatitis crónica VHB**
 1. Epidemiología e Historia natural
 2. Diagnóstico
 3. Tratamiento

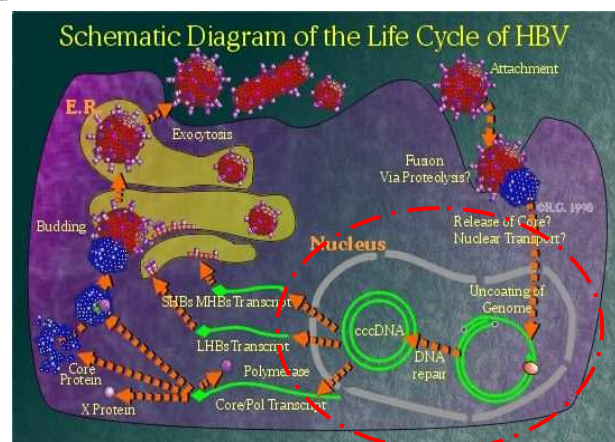
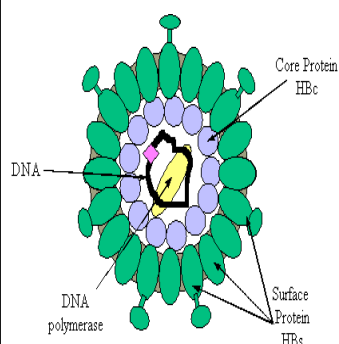
- **Hepatitis crónica VHB**
 1. Epidemiología e Historia natural
 2. Diagnóstico
 3. Esquemas terapéuticos habituales
 4. Efectos secundarios del tratamiento



Infección por VHB

- ✓ Distribución mundial heterogénea.
- ✓ Transmisión vertical, sexual, perinatal
Frecuente co-infección con HIV.
- ✓ Historia natural cambiante, con posibles reactivaciones provocadas o espontáneas.
- ✓ Tratamiento para inhibir replicación (curación “rara”).
Posibilidad de Resistencias.

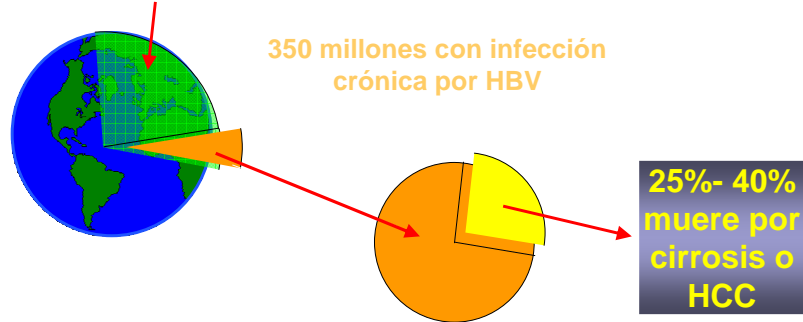
Virus de la hepatitis B



Epidemiología VHB

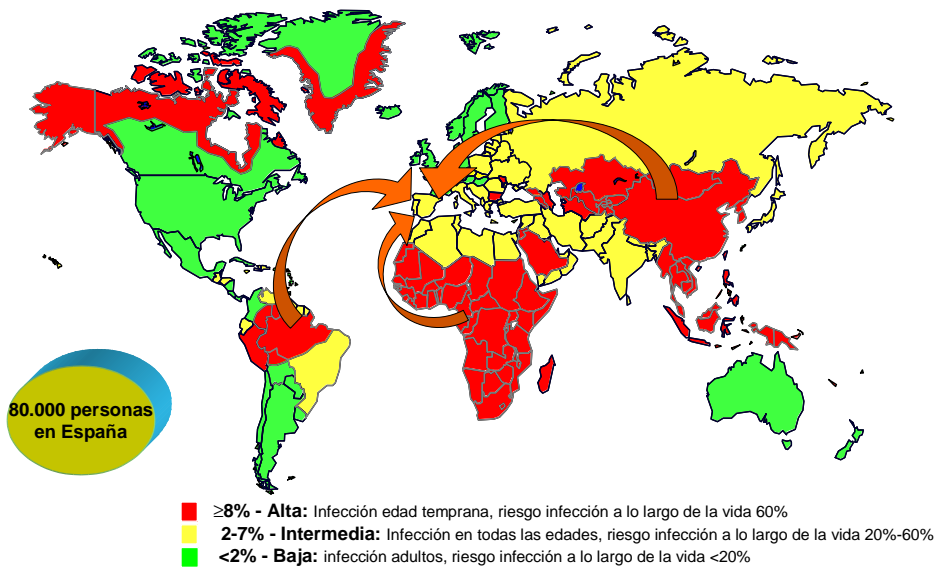
2 **billones** de personas
Serología infección VHB
(30% población mundial)

El VHB es el responsable del 80% de
los HCC. 300,000 casos/año

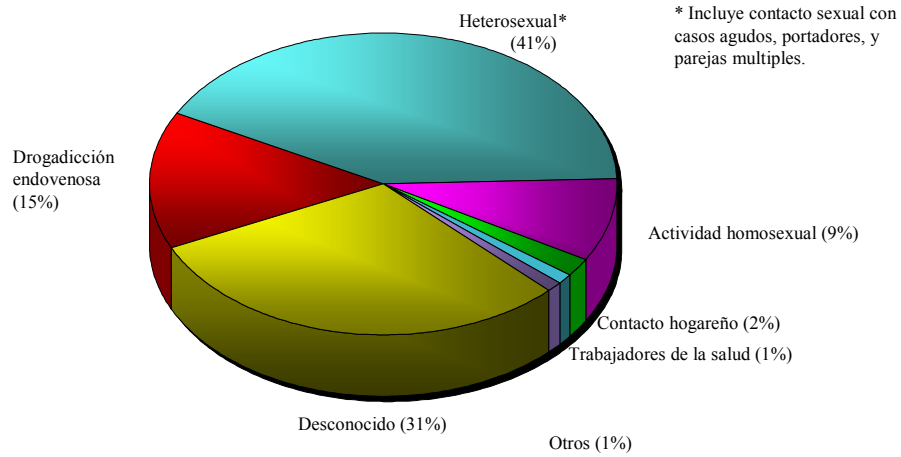


La hepatitis B continúa siendo un problema de salud pública mundial, a pesar de la educación, screening y vacunación

Prevalencia HBsAg



Factores de riesgo de la Hepatitis B



* Incluye contacto sexual con casos agudos, portadores, y parejas múltiples.

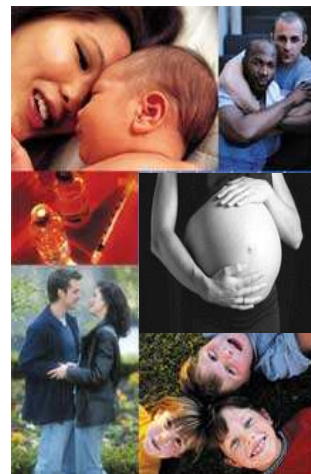
Fuente: CDC Sentinel Countries Study of Viral Hepatitis

SanJORGE

Unidad de Gastroenterología y Hepatología

¿A Quiénes se les debe realizar screening Hepatitis B?

- Personas de áreas endémicas
- Heterosexuales con parejas múltiples
- Hombres homosexuales
- Adictos a drogas vía parenteral
- Pacientes en diálisis
- Pacientes infectados por HIV
- Mujeres embarazadas
- Contacto familiar/hogar
- Pacientes en tto inmunosupresor



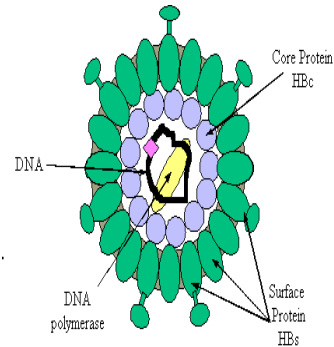
Lok ASF, McMahon BJ. *Hepatology*. 2001;34:1225-41. CDC 2008.

SanJORGE

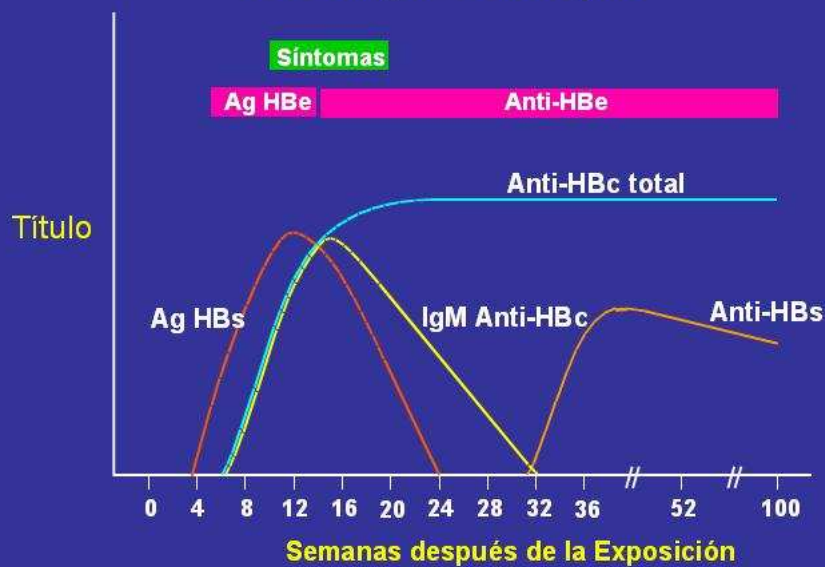
Unidad de Gastroenterología y Hepatología

Diagnóstico Serológico

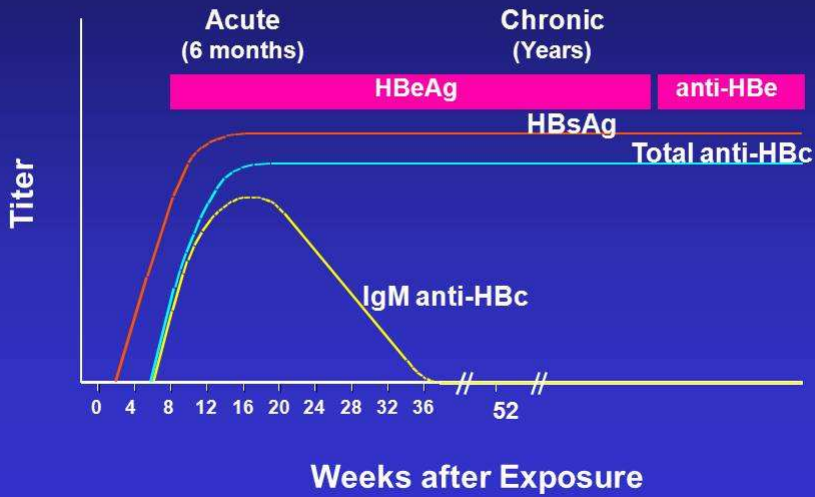
- **HBs Ag** – marcador general de infección.
- **Anti-HBs** – recuperación y/o inmunidad.
- **HBeAg** – marcador de infección aguda.
- **Anti-HBe** – infección pasada o crónica.
- **HBcAg** – presencia del virus
- **Anti-HBc** indica que el virus ya no se replica.
- **Anti-HBc IgM** core del VHB: no tienen la capacidad de replicarse. Los pacientes que padezcan infección aguda por estas cepas mostrarán niveles elevados de HBcAg(+), anti-HBc(±) y Anti-HBc IgM(+).
- **Anti-HBc IgG** indica replicación del virus, de forma que el Ag HBe sobre todo en el caso de infección aguda. Se usa sobre todo para la evaluación del tratamiento.



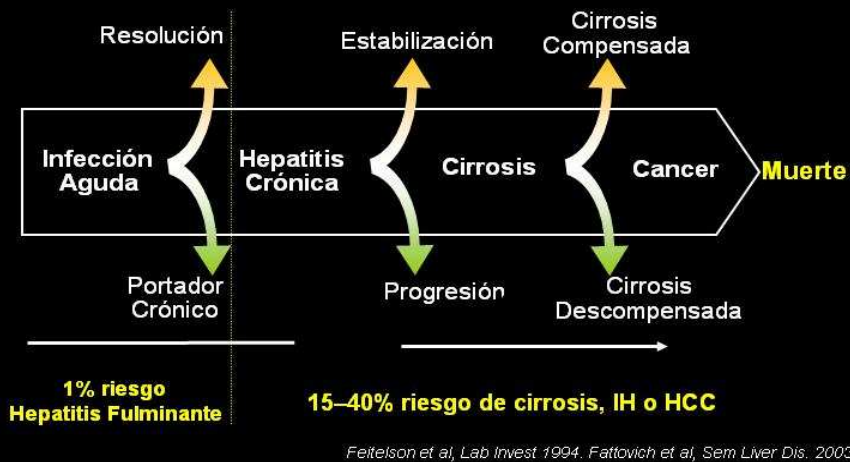
Hepatitis B Aguda con Recuperación Curso Típico Serológico



Progression to Chronic Hepatitis B Virus Infection Typical Serologic Course

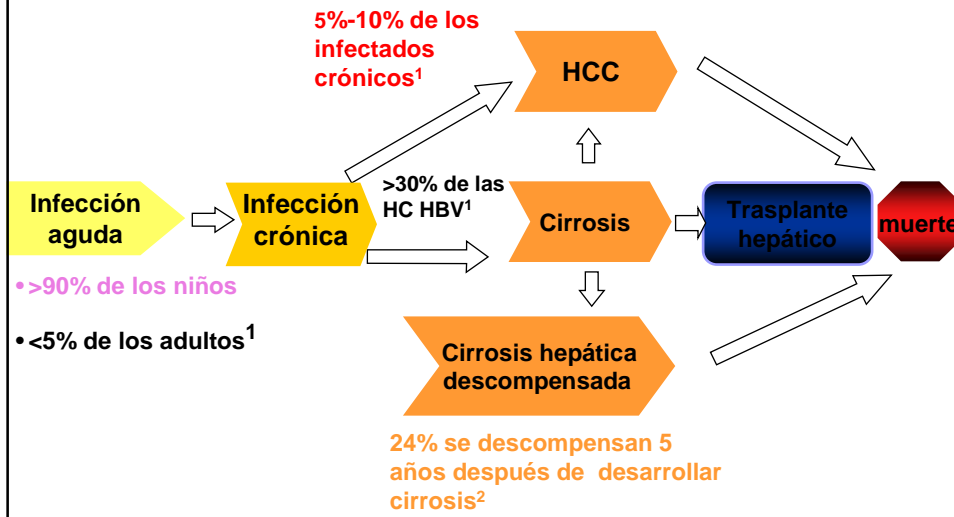


Hepatitis B: Historia Natural Enfermedad de Curso Clínico Variable

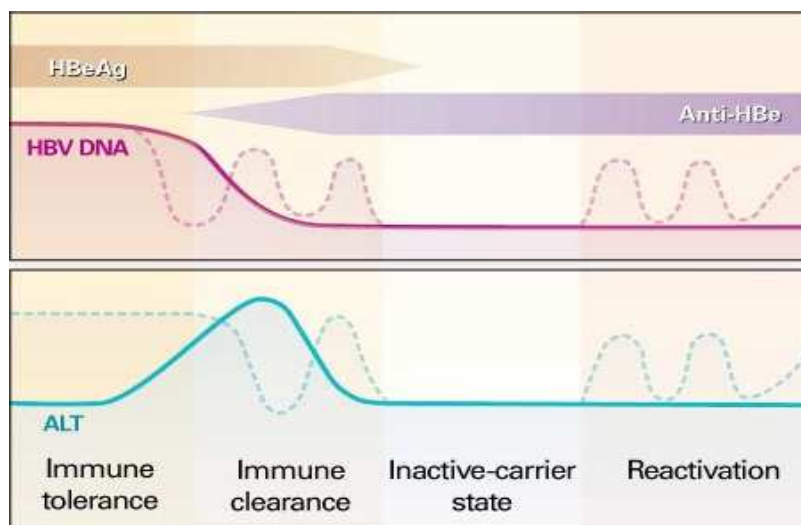


Feltson et al, Lab Invest 1994. Fattovich et al, Sem Liver Dis. 2003

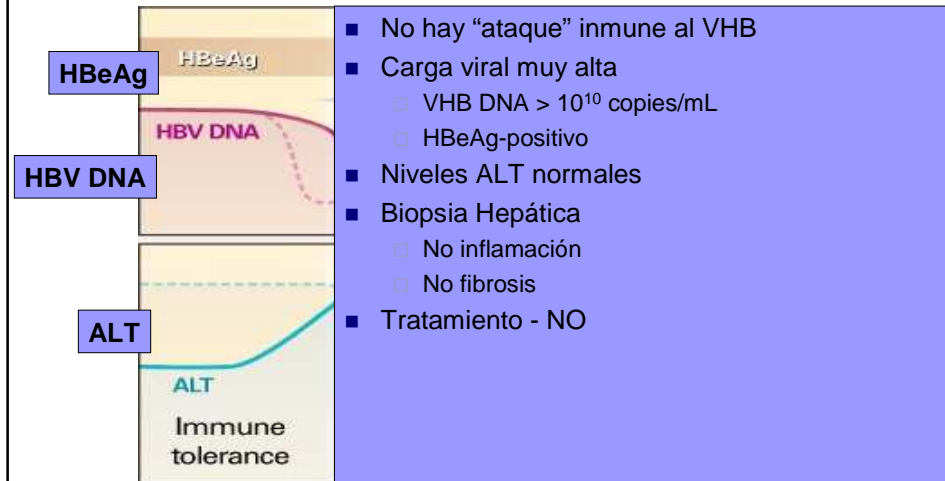
Progresión de la enfermedad por HBV



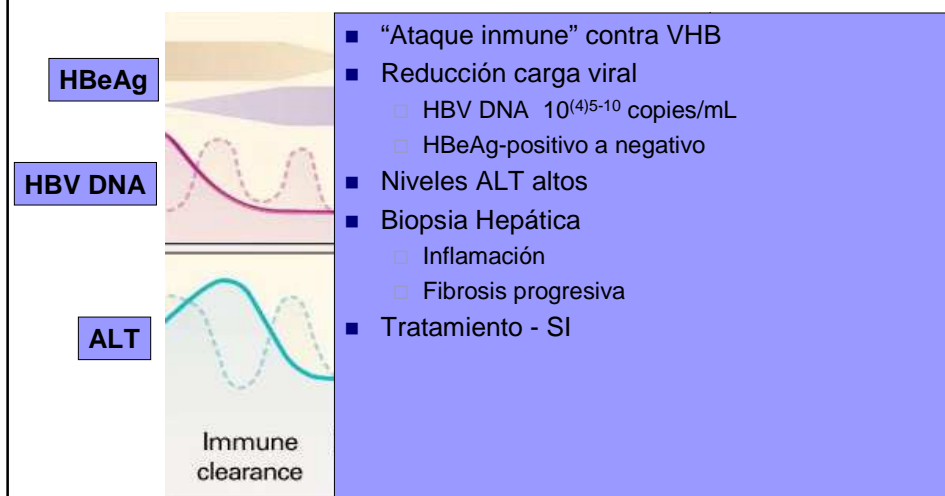
Historia natural Hepatitis Crónica VHB



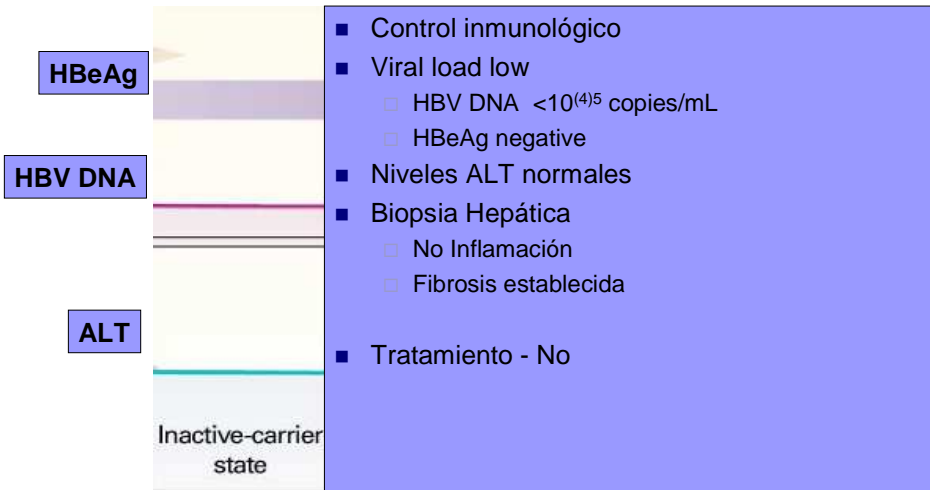
Fase de Inmunotolerancia



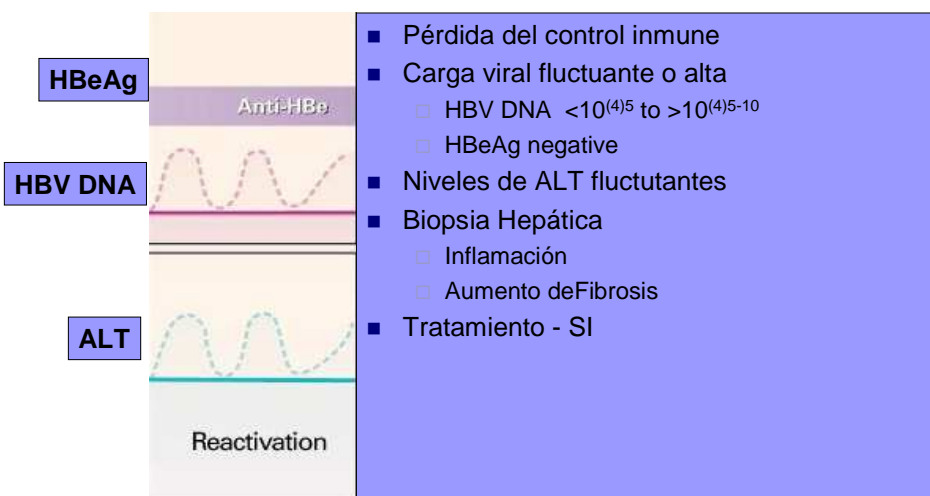
Immunoaclaramiento (o Immunoeliminación)



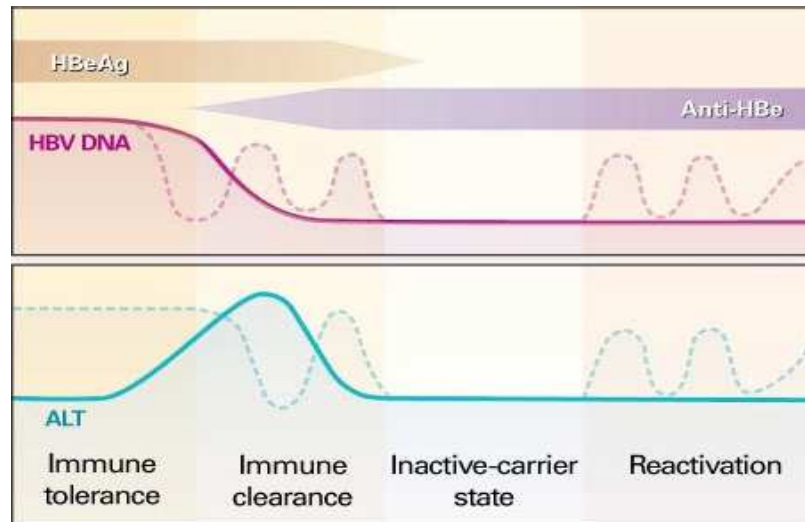
Portador inactivo



Reactivación



Historia natural Hepatitis Crónica VHB



Hepatitis B “oculta” o fase de HBsAg negativo

- Suele darse en portadores inactivos de muchos años de evolución cuyo sistema inmune elimina HBsAg
- Persiste DNA circulante a niveles escasos o detectable sólo en tejido hepático (DNAccc)
- No suelen tener lesión histológica significativa
- Perfil serológico:
 - HBsAg negativo +/- anti-HBs
 - Ac antiHBc positivo
 - DNA + ó - (DNAccc)

Evaluación inicial del paciente HBsAg+

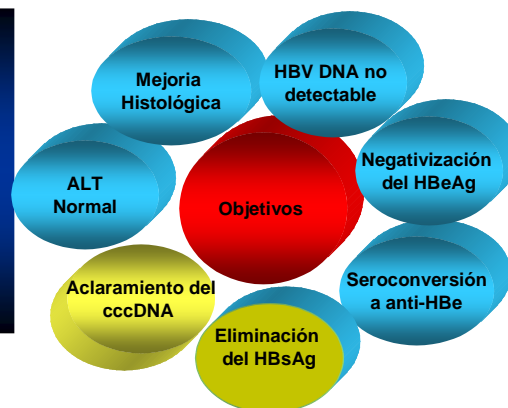
- Historia y Exploración Física
 - Evaluar factores de riesgo (coinfección)
 - Uso de Alcohol
 - Historia familiar de HBV y HCC
 - Signos de cirrosis
- Investigar**
- | **Actividad de la enfermedad hepática**
 - | **Marcadores serológicos y virológicos**
 - | **Screening de HCC (AFP y ultrasonido)**

Lok AS, et al. Hepatology 2001;34:1225-1241.
Tsai NC. Sem Liver Dis. 2004;24(suppl 1):71-76.

Objetivos de la Terapia Antiviral

Mejorar la calidad de vida

- Prevenir progresión a CH
- Prevenir descompensación de Cirrosis establecida
- Prevenir Hepatocarcinoma



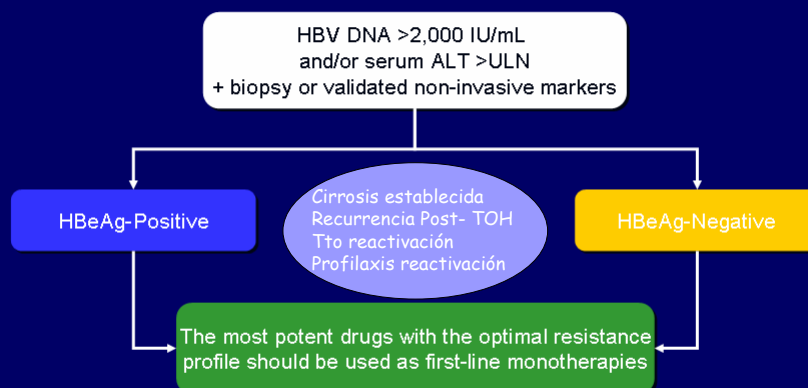
Tratamientos disponibles VHB

	PEG-Interferón	Nucleos(t)idos
Ventajas	Duración limitada (48 semanas) No resistencias > Tasa de seroconversión y pérdida de HBsAg	Acción antiviral potente Buena tolerancia Administración oral
Inconvenientes	Efecto antiviral moderado Peor tolerancia Inyección sbc	Duración indefinida Riesgo de resistencias < Tasa de seroconversión y pérdida de HBsAg



- ✓ Valorar si
 - ✓ factores predictores de respuesta: DNA bajo, ALT alto, Genotipo A,B
 - ✓ Pcte joven con hepatopatía no avanzada

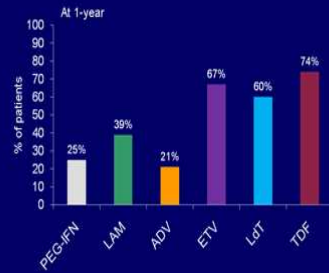
Indications for therapy within the guidelines: EASL guidelines 1st line treatment algorithm



- Indications for treatment must also take into account age, health status, and availability of antiviral agents in individual countries

Efectividad tratamiento con Nucleos(t)idos

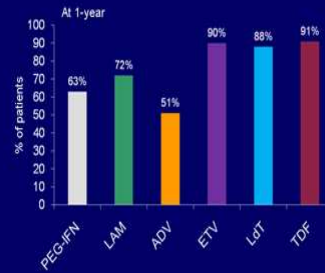
Current treatment results: one year Undetectable HBV DNA in HBeAg positive patients



These trials used different HBV DNA assays and they were not head-to-head comparisons for all the drugs, thus, these numbers are only indicative and should be considered with caution

EASL Clinical Practice Guidelines. J Hepatol 2009; 50:227-242

Current treatment results: one year Undetectable HBV DNA in HBeAg negative patients



These trials used different HBV DNA assays and they were not head-to-head comparisons for all the drugs, thus, these numbers are only indicative and should be considered with caution

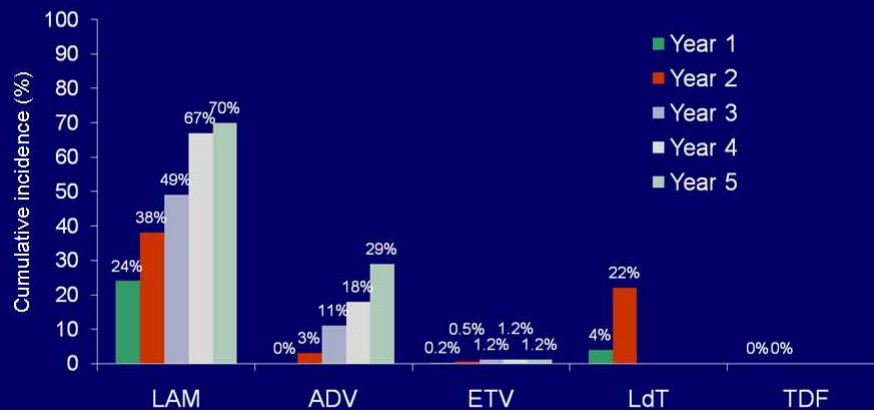
EASL Clinical Practice Guidelines. J Hepatol 2009; 50:227-242

- ✓ Curación VHB = pérdida HBsAg.
 - ✓ En HBeAg+ : 2-3% en 1er año
 - ✓ En HBeAg- : 0% en 1er año

SanJORGE

Unidad de Gastroenterología y Hepatología

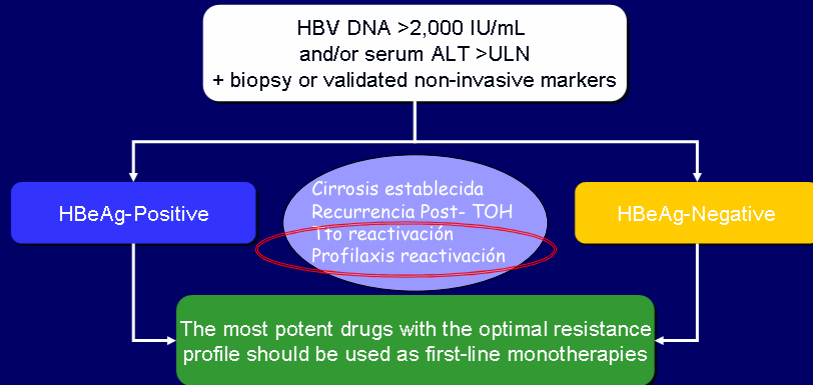
Cumulative incidence of HBV resistance in treatment-naive patients



These trials included different populations, different exclusion criteria and different follow-up endpoints

EASL Clinical Practice Guidelines. J Hepatol 2009; 50:227-242.

Indications for therapy within the guidelines: EASL guidelines 1st line treatment algorithm



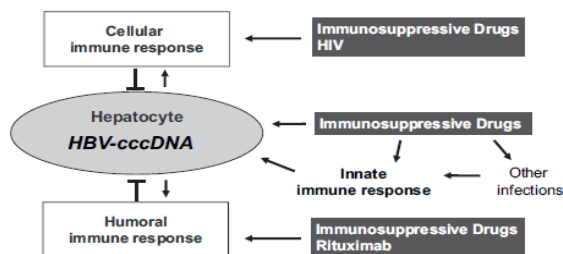
- Indications for treatment must also take into account age, health status, and availability of antiviral agents in individual countries

EASL Clinical Practice Guidelines. *J Hepatol* 2009; 50:227-242.

focuss

Escenarios de riesgo de reactivación:

- Estado de portador inactivo
- VHB oculto
- Hepatitis B "pasada" (Anti Hbc + , HBsAg -, Ac HBs +)



Wursthorn K et al. *Gut*. 2010 ;59(10):1430-45

SanJORGE

Unidad de Gastroenterología y Hepatología

Reactivación VHB en pacientes en tto. QMT

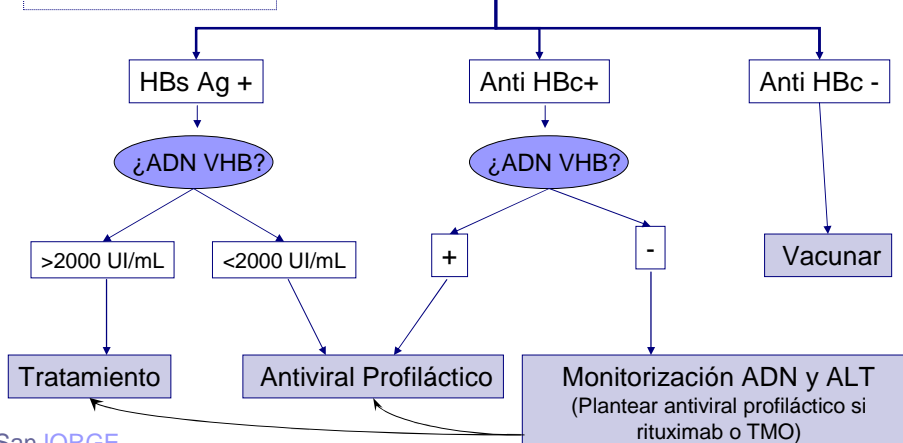
- Epidemiología: 50% en portadores inactivos. 6 % Anti- HBc+
- Relevancia:
 - Retraso de tto con QMT: aumento morbi/mortalidad por tumor
 - Hepatitis asintomática → Fallo hepático agudo (hasta 1 año después de suspender tratamiento quimioterápico) (entre 4-60 %)
- Tratamiento reactivación VHB:
 - A) ¿Suspender QMT?
 - B) Tratamiento antiviral:
 - Los fármacos y objetivos de tto. deben ser los mismos empleados para el tratamiento de la hepatitis crónica VHB: **Tenofovir** y **Entecavir**

EASL Clinical practice guideline: management of chronic hepatitis B. J Hepatol 2009
Lock A, McMahon B. Chronic hepatitis B:update 2009. AASLD PG. Hepatology 2009

Profilaxis reactivación VHB

Ttos inmunosupresores
Ttos QMT
Rituximab y anti CD 52
Anti TNF α

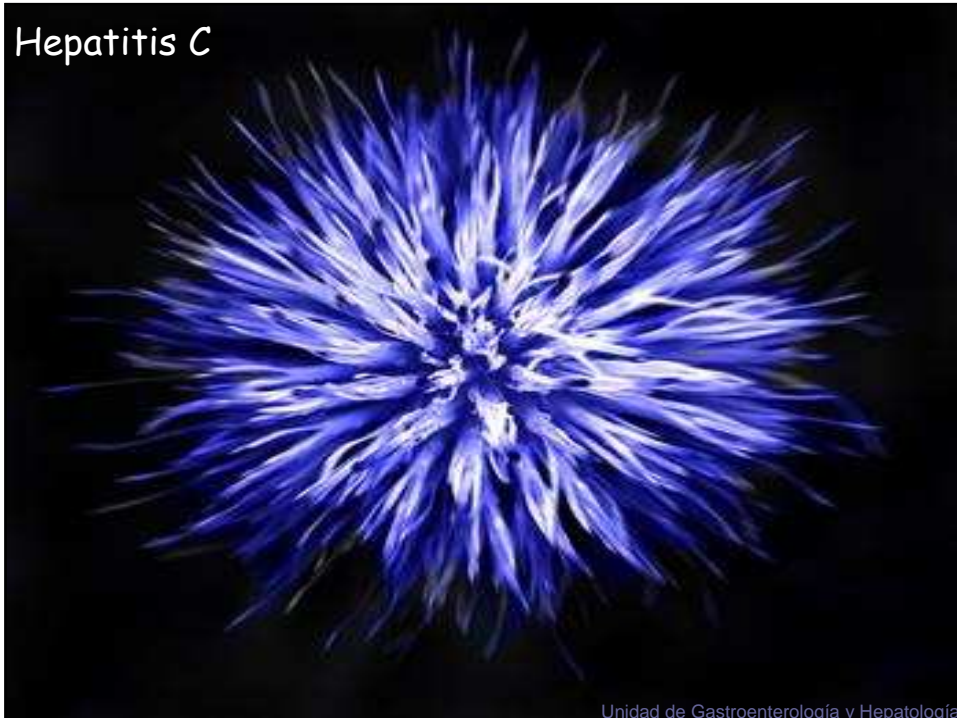
Serología VHB



Esquema de “trabajo”

- Introducción
- Hepatitis crónica VHB
 1. Epidemiología e Historia natural
 2. Diagnóstico
 3. Tratamiento
- Hepatitis crónica VHC
 1. Epidemiología e Historia natural
 2. Diagnóstico
 3. Esquemas terapéuticos habituales
 4. Efectos secundarios del tratamiento

Hepatitis C

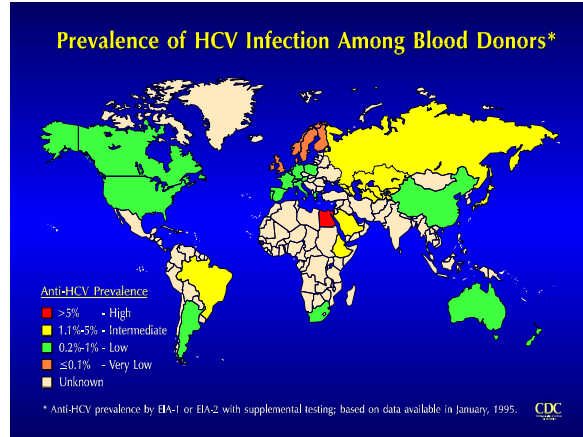


Infección por VHC

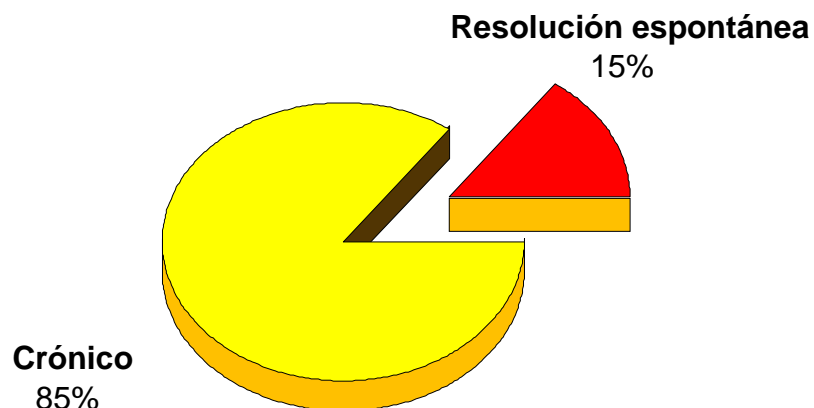
- ✓ **Amplia distribución mundial**
 - ✓ Prevalencia: 170- 210 millones personas infectados (3% población mundial)
 - ✓ Incidencia: 3-4 millones personas/año
 - ✓ Mortalidad: 350.000 personas año

- ✓ **En España**
 - ✓ Prevalencia: 2-3%
 - ✓ Incidencia 2,3 cada 100.000 hbtes /año
 - ✓ 1 millón infectados

- **Causa principal de:**
 - § Enfermedad hepática crónica
 - § Cirrosis
 - § Cáncer de hígado
 - § Transplante hepático



Evolución de la infección aguda



Alter MJ, et al. N Eng J Med. 1999;341:556-562.

Vías transmisión VHC

Exposición a sangre o fluidos contaminados

- Transmisión vertical: madre-recién nacido
 - Depende de la carga viral ($> 2 \times 10^6$ copias/ml) y estado de inmunosupresión materna (VIH): Muy poco frecuente
 - No relacionado con: tipo parto o Lactancia materna



Vertical
2-5%

- Transmisión horizontal: exposición percutánea o de las membranas mucosas al material infectado



Percutánea
90-50%

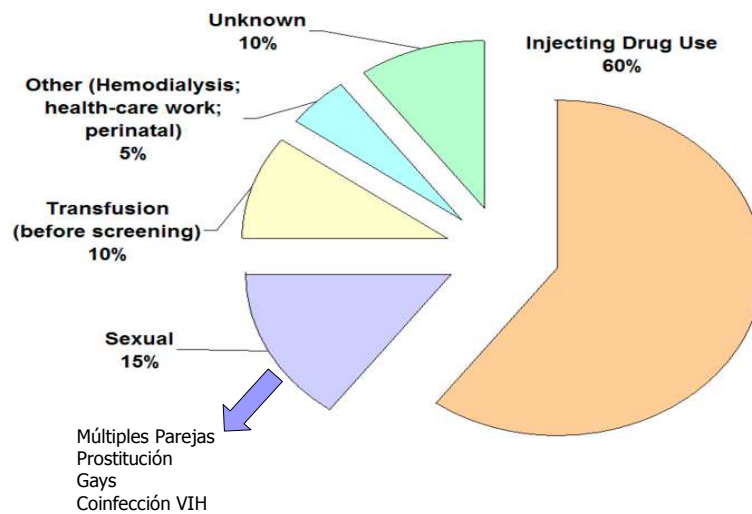


Intrafamiliar
0-2%



Desconocido 10%

Sources of Infection for Persons with Hepatitis C



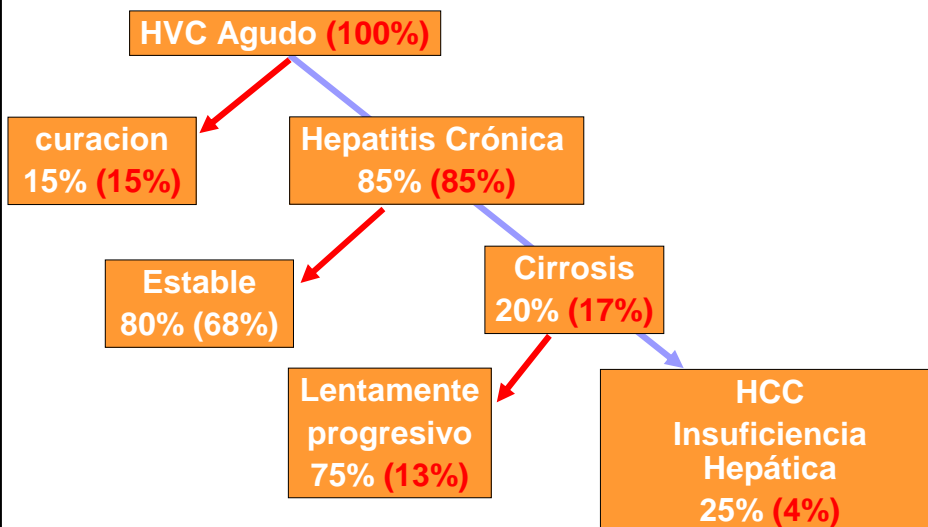
¿A Quiénes se les debe realizar screening Hepatitis C?

- Transfusión Hemoderivados antes de 1992
- Adictos a drogas vía parenteral
- Piercing y tatuajes (potencialmente)
- Exposición parenteral frecuente (Hemodiálisis, QMT prolongadas)
- Pacientes con Hipertransaminasemia
- Inmigrantes países con alta prevalencia
- Exposición ocupacional
- Hijos de madres VHC
- Múltiples parejas sexuales
- Contacto familiar/hogar pcte con VHC+

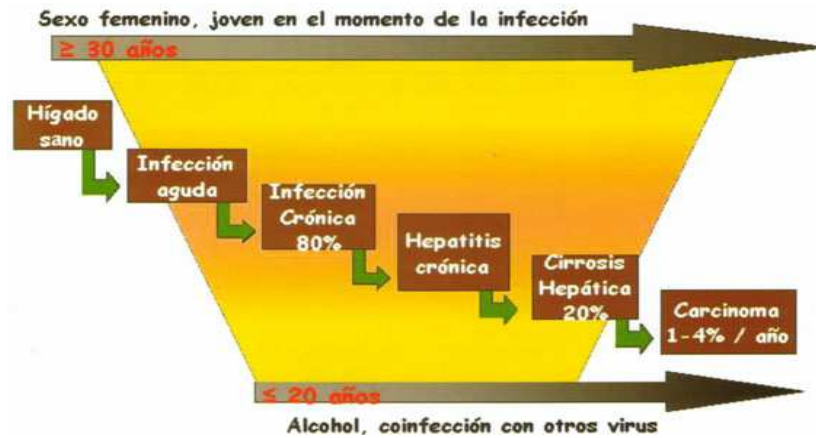


AGA technical review management HCV 2006

Historia Natural VHC



Historia Natural VHC



Diagnóstico de Laboratorio

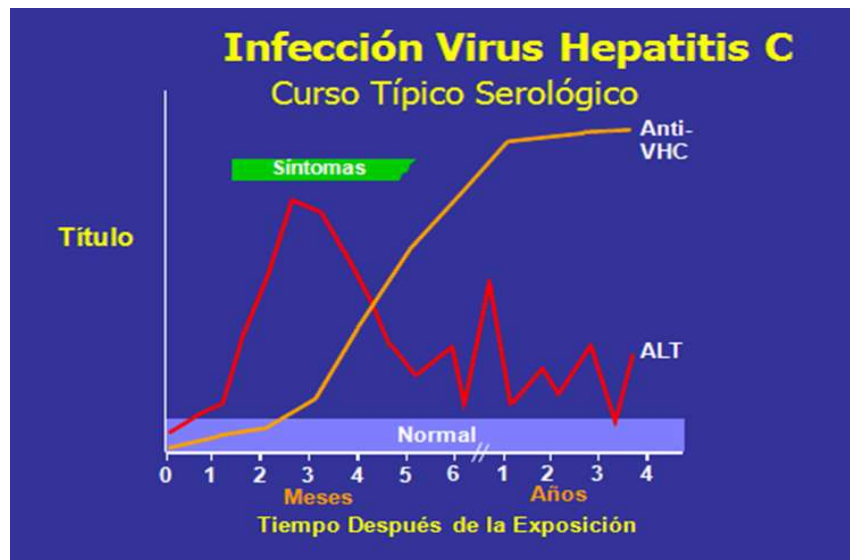
- **Anticuerpo Anti-VHC**
 - Indica exposición VHC pero no diferencia entre infección aguda, crónica o resuelta
 - Utilidad para screening
 - Falsos negativos: Inmunodeprimidos, hemodiálisis, receptores trasplantes, periodo ventana infección aguda (4 semanas)
- **Cuantificación RNA-VHC**
 - Confirmación infección
 - Monitorización tratamiento
- **Genotipos**
 - Predicción respuesta tratamiento (G2>G3>>>G1)

Test Diagnósticos VHC

	Tipo	
	Serológico	Viológico
Modo de detección	Anticuerpos	Virus
Sensibilidad	> 95%	> 98%
Especificidad	Variable	> 98%
Detección postexposición	2-6 meses	2-6 semanas
Uso	Screening	Confirmación

Infección Virus Hepatitis C

Curso Típico Serológico



Indicaciones de Tratamiento

- ✓ Pacientes con hepatopatía crónica VHC no descompensados «naïve» para el tratamiento, independientemente de ALT
 - ✓ Especialmente si Fibrosis significativa F>2 (papel de biopsia y/o marcadores de fibrosis no invasivos)
- ✓ Considerar efectos 2os, coste-beneficio...

Objetivos del tratamiento

- ✓ Erradicar el virus VHC para prevenir complicaciones evolutivas de hepatopatía (necroinflamación, cirrosis, HCC y muerte)
- ✓ La obtención Respuesta Viroológica sostenida (RNA negativo 6 meses post-tto) elimina el virus en el 99% ocasiones

EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. 2011

La Respuesta Terapéutica Está Condicionada

Factores virales

Genotipo VHC
Carga viral
Mutaciones VHC

Factores del huésped

edad, género, raza
Estadío de fibrosis
Resistencia Insulina, IMC
Consumo alcohol
Niveles ALT
Polimorfismo ILB28 (CC>CT>TT)

Cinética viral temprana

Probabilidad de respuesta individual

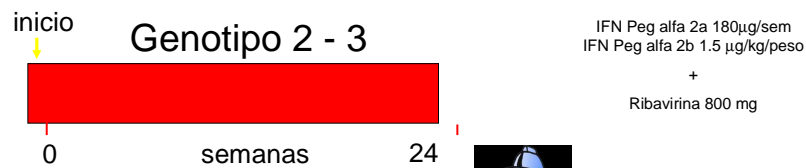
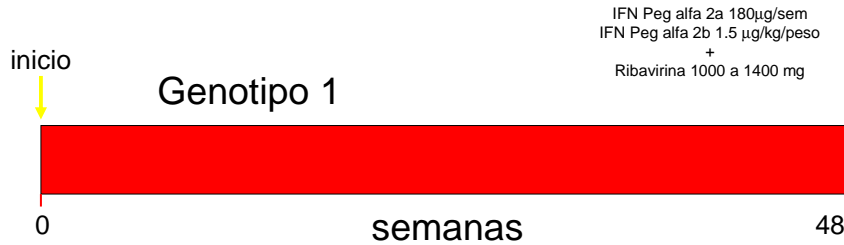
Contraindicaciones al tratamiento combinado

- Mujeres embarazadas o sus parejas sino utilizan método anticonceptivo barrera
- Cirrosis Hepática descompensada
- Sdm. Depresivo, psicosis o epilepsia "activa o no controlada"
- Enfermedad autoinmune activa
- Enfermedad médica grave o no controlada (IC, HTA, DM...)
- Relativas:
 - Anemia
 - PMN < 1500 cel/mm³
 - Plaquetas < 90000 cel/mm³
 - Creatinina > 1,5 mgr/dL
 - Cardiopatía isquémica
 - Patología tiroidea no tratada

"Barreras" al tratamiento

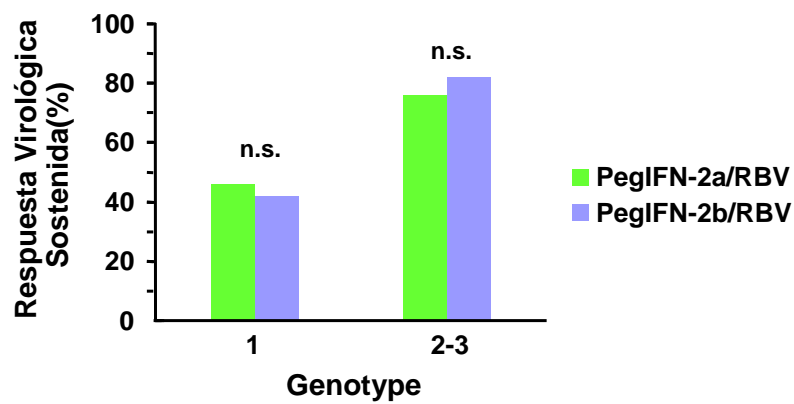
- Enfermedad neuropsiquiátrica: Uso ISRS "preventivos"
- Resistencia Insulina: Uso metformina
- Alcoholismo activo
- Drogodependencia
- Coste económico (15000 euros/paciente G1)
- Pobre adherencia al tratamiento
- Efectos adversos

Tratamiento Actual de Hepatitis Crónica C



- ✓ Efectos adversos graves
- ✓ Decisión paciente
- ✓ RNA + semana 24

Eficacia global en el tratamiento de la hepatitis Crónica VHC



Fried MW, et al. N Eng J Med. 2002;347:975-982. Manns MP, et al. Lancet 2001;358:958-965.

Efectos adversos del tratamiento combinado VHC

	PEG-Interferón	Ribavirina
GRAVES	Depresión Hipotiroidismo Intento suicidio	Anemia Acción teratogena
COMUNES	Síndrome gripal Alopecia Mialgias/artralgias Cefaleas Irritabilidad/ansiedad	Anemia Insomnio Disnea/tos Prurito/rash Naúseas/anorexia
RAROS	Patología Autoinmune Infecciones bacterianas graves Neutropenia, trombopenia Retinopatía Pérdida de capacidad auditiva Convulsiones	

En: Principios básicos de gastroenterología para médicos de familia. Montoro M. 2ª edición.

Manejo Efectos adversos del tratamiento VHC

■ Síntomas Constitucionales

- Ingesta de líquidos previa a admon de PEG-INF
- Toma Paracetamol iniciándola antes de PEG-INF
- Cefalea/migraña: Opiáceos menores/antimigrañosos
- Diarrea: uso loperamida

■ Toxicidad hematológica

- G-CSF, EPO
- En último caso ajuste de dosis INF o RBV (la dosis acumulada de tto debe ser >80%)

■ Toxicidad Neuropsiquiátrica

- Control por PSQ/neurología
- Uso de ISRS profiláctico

Andrade RJ. Manejo efectos adversos del tratamiento. Consenso para el tratamiento de las hepatitis B y C.

Disponible en <http://www.aeeh.org/doc/ConsensoVHB-VHC.pdf>

Manejo Efectos adversos del tratamiento VHC

- **Trastornos tiroideos:**
 - Screening patología tiroidea previa a tto (TSH y T3/T4)
 - Si desarrollo de hipotiroidismo: tto sustitutivo
 - Si desarrollo de hipertiroidismo: Difícil de manejar, frecuentemente suspensión de tto antiviral


- **Trastornos dermatológicos:**
 - Hidratación de piel
 - Cambio zona de punción
 - Evitar exposición sol + bloqueantes solares
 - Si prurito o exantema pruriginoso:
 - Tratamiento tópico
 - Antihistamínicos orales

Andrade RJ, Manejo efectos adversos del tratamiento. Consenso para el tratamiento de las hepatitis B y C .
 Disponible en <http://www.aeeh.org/doc/ConsensoVHB-VHC.pdf>

Estrategias para optimizar rendimiento tratamiento VHC

- ✓ Manejo efectos adversos tratamiento
 - ✓ Uso EPO, G-CSF, ISRS, metformina, ¿Vitamina D?
- ✓ Intentar mejorar condiciones del paciente previas al tratamiento
 - ✓ Uso metformina si resistencia insulina, ISRS, ¿Vitamina D?
- ✓ Tratamiento «a la carta» (cinética viral)
 - ✓ Acortar periodo de tratamiento a 24 semanas si Respuesta viral rápida (RNA negativo a las 4semanas)
 - ✓ Alargar periodo de tratamiento
- ✓ Nuevos antivirales (¿a partir 2012?): telaprevir y boceprevir
 - ✓ Menor duración de tratamiento
 - ✓ Mayor tasa de respuesta (>80%)
 - ✓ Mayor número de efectos 2os
 - ✓ Inconvenientes: >>> coste tratamiento. Solo útil en G1

“Take Home messages”

- Las hepatitis virales crónicas constituyen la causa más frecuente de cirrosis hepática, hepatocarcinoma y Trasplante hepático en nuestro medio
 - Importancia del cribado de las hepatitis crónicas en pacientes de riesgo así como la interpretación correcta de los marcadores serológicos
 - Reactivación VHB: Papel del médico de familia
 - El tratamiento de las hepatitis virales crónicas puede:
 - «Frenar» la historia natural del VHB
 - Curar la hepatitis C
 - La optimización del manejo de los efectos secundarios del tratamiento Hepatitis C favorece:
 - Adherencia al tratamiento
 - Cumplimiento esquemas terapéuticos
 - Mejorar calidad de vida
-  > % de RVS