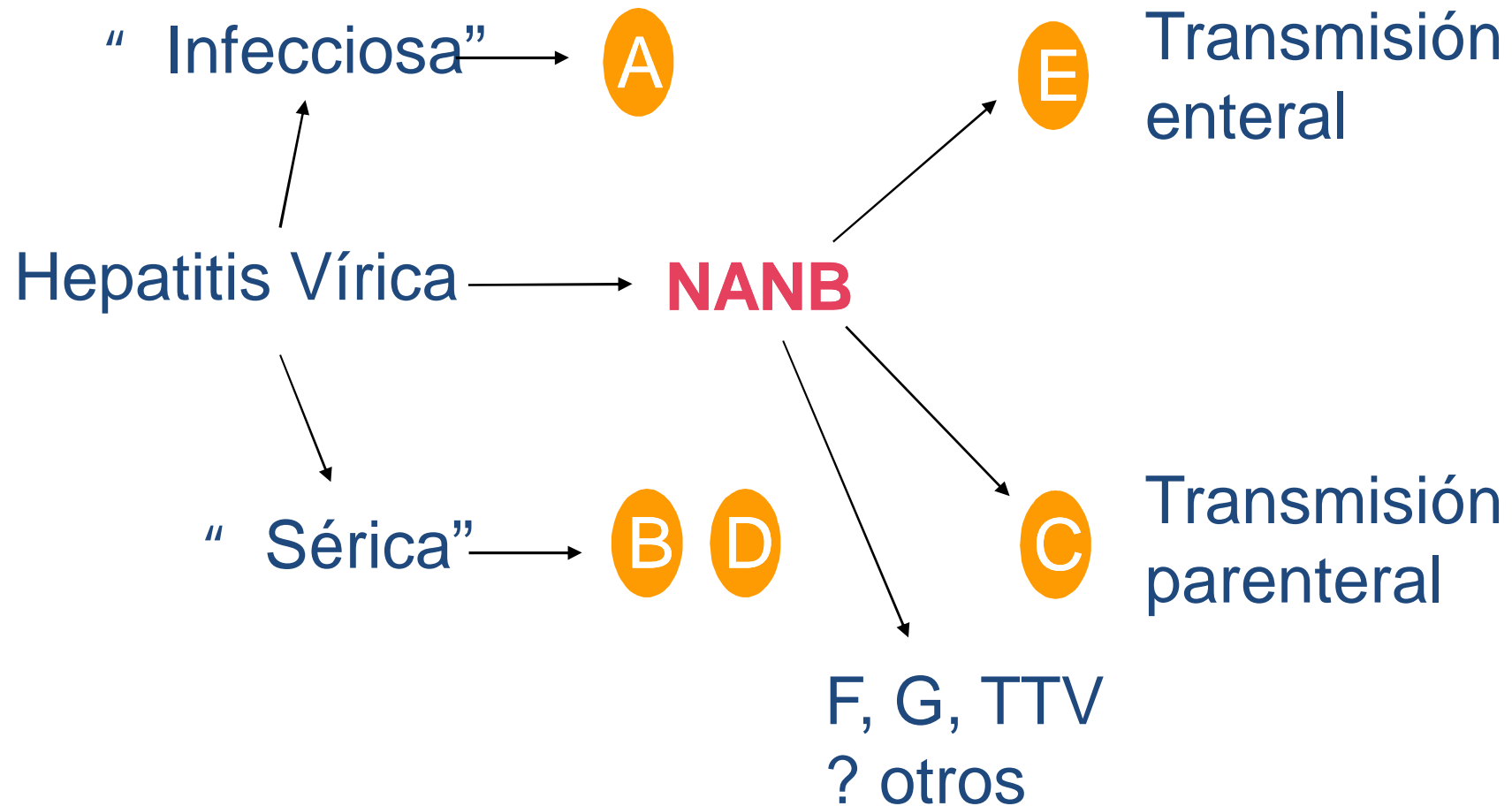


# **Jornadas de Sensibilización y Formación en VIH.CONVIHVE 2010.**

**Valencia 25 de Noviembre 2010**

Enrique Ortega González  
Unidad de Enfermedades Infecciosas  
Hospital General Universitario  
Valencia

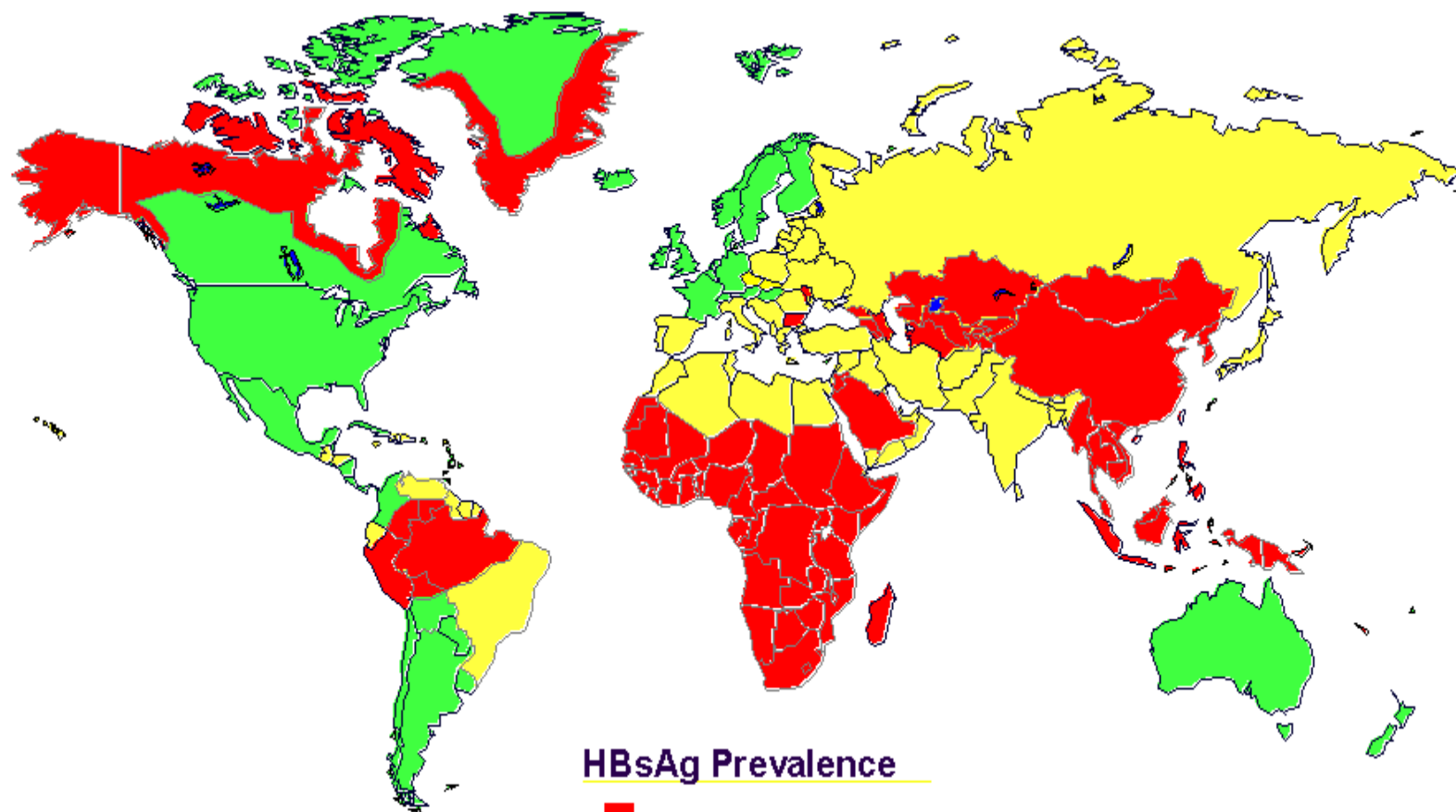
# Hepatitis Víricas – Perspectiva Histórica



# Tipo de Hepatitis

	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D</b>	<b>E</b>
Fuente del virus	heces	sangre/deriv fluidos corporales	sangre/deriv fluidos corporales	sangre/deri fluidos corporales	heces
Vía de transmisión	fecal-oral	percutánea permucosa	percutánea permucosa	percutánea permucosa	fecal-oral
Infección crónica	no	si	si	si	no
Prevención	pre/post- exposición inmunización	pre/post- exposición inmunización	screening donantes; modificación conducta de riesgo	pre/post- exposición inmunización; modificación conducta de riesgo	asegurar agua potable

# Geographic Distribution of Chronic HBV Infection







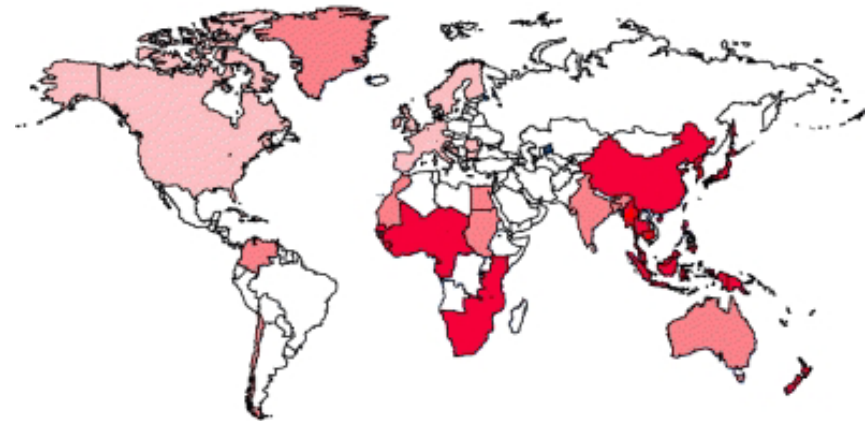
# Prevalencia VHB vs Hepatocarcinoma



**World prevalence of hepatitis  
B carriers**





HBs Ag carriers prevalence

-  <2%
-  <2-7%
-  >8%
-  Poorly documented

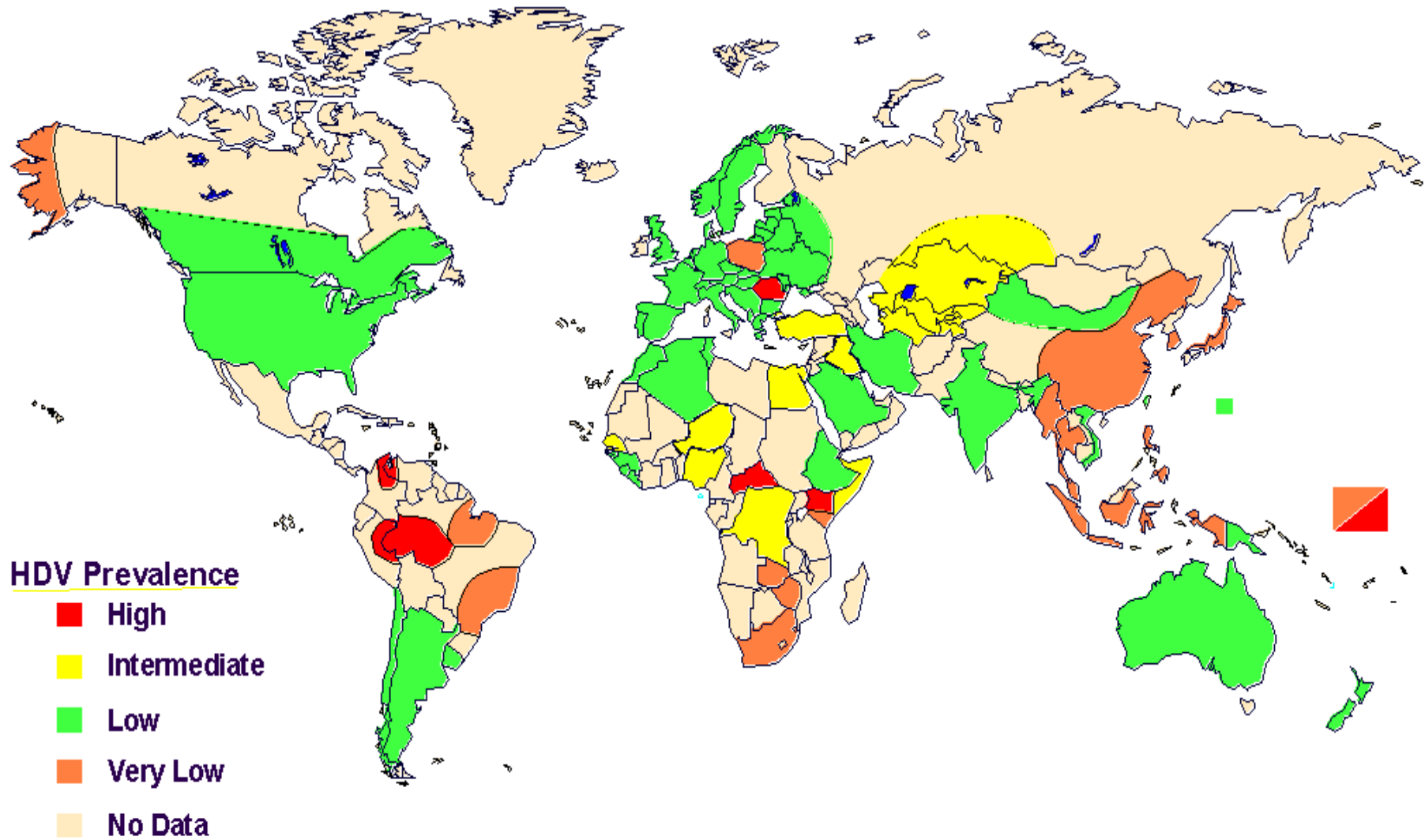


**Annual incidence of primary  
hepatocellular carcinoma (HCC)**

Cases/100 000 population

-  1-3
-  3-10
-  10-150
-  Poorly documented

# Geographic Distribution of HDV Infection



# Hepatitis por Virus B

## – Vías de transmisión

Exposición a sangre o fluidos contaminados

- Transmisión vertical: madre-recién nacido
- Transmisión horizontal: exposición percutánea o de las membranas mucosas al material infectado

# Concentracion del Virus de la Hepatitis B en diversos fluidos corporales

<b>Alto</b>	<b>Moderado</b>	<b>Bajo/No Detectable</b>
sangre	semen	orina
suero	secreciones	heces
exudados de heridas	vaginales	sudor
	saliva	lágrimas
		leche humana



# Hepatitis B: Vías de Transmisión

- **Sexual** - Promiscuidad., prostitucion HSH
- **Parenteral** - ADVP, Trabajadores Sanitarios. Transmisión horizontal en convivientes
- **Perinatal** – Madres que son AgHBe positivo transmiten la infección con mucha mayor frecuencia. **La transmisión perinatal es la principal forma de transmisión en poblaciones con alta prevalencia del Virus B.**

# Hepatitis B – Datos Clínicos

- Periodo de Incubación: Media 60-90 días  
Rango 45-180 días
- Clínica (ictericia): <5 a, <10%  
>5 a, 30%-50%
- Hepatitis fulminante: 0.5%-1%
- Infección crónica: <5 a, 30%-90%  
>5 a, 2%-10%
- Mortalidad por enfermedad crónica: 15%-25%

# Diagnostico Serologico

HBsAg	+	+	+	+	-	-	-
HBeAg	-	+	-	-	-	-	-
Anti HBs	-	-	-	-	+	+	+
Anti HBe	-	-	+	+	+	-	+
Anti HBc	+	+	+	+	+	+	+

# Genotipos del VHB

Nunca  
Ausencia HBeAg  
Resistencia a AV



Mutación  
ausencia  
HBeAg



<b>A</b> adw2, ayw1	Noroeste de Europa, Norteamérica y África Central
<b>B</b> adw2, ayw1	Sudeste de Asia, China y Japón
<b>C</b> ayr, adr <sup>q+</sup> , adr <sup>q-</sup> -adw2	Sudeste de Asia, China y Japón
<b>D</b> ayw2, ayw3	Sur Europa, Oriente Medio e India
<b>E</b> ayw4	África
<b>F</b> adw4q-	Nativos americanos, Polinesia, América Central y Sur
<b>G</b> adw2	Francia y Estados Unidos

# Impacto del Genotipo del VHB en la progresión de enfermedad

- Genotipo C
  - Mas frecuentemente asociado con enfermedad hepática severa y HCC que el genotipo B
- Genotipo B
  - Asociado con seroconversión de HBeAg a Anti-HBe en edad más joven que genotipo C
- Genotipos A and B
  - Más altas tasas de respuesta antiviral y pérdida HBeAg después de pegl FN alfa que genotipos D y C, respectivamente

## HBV Genotyping Line Probe Assay

Marker line	
Conj. control	1
Amp. control	2
<hr/>	
Genotype A	3
	4
Genotype B	5
	6
Genotype C	7
	8
Genotype D	9
	10
Genotype E	11
	12
Genotype F	13
	14
Genotype G	15
	16



# Variantes del VHB

- Cepa Salvaje .Usualmente HBeAg + .Hepatitis Crónica
- Mutación precore (27% pacientes en USA) Abolición de la producción HBeAg
- Mutación en el core ( 44 % de pacientes USA) .Baja regulación de la producción HBeAg.
- Mutaciones producidas por el Tratamiento
  - YMDD : Inducida por lamivudina( 20 % al año)
  - N236T: Inducida por el Adefovir (1,7 a los dos años)

Chu C : Gastroenterology 2003

Lai Clin Infec.Dis. 2003

Xiang S : J.Hepatol 2003

# ¿Qué ocurre en la Coinfección?

## Influencia del VIH sobre el VHB

### Profilaxis

Menor respuesta a la vacuna

### En la infección aguda :

– Reduce la incidencia de la ictericia y aumenta la tendencia a la cronicidad (25% vs 5%) (1,2.)

- En la infección crónica

- Menor nivel de transaminasas (5)

- Superiores niveles de DNA-VHB en suero (3,4)

- Perdida aumentada de AntiHBs. Posibilidad de reactivación de infección.

1.Horvath J .Clin.Infect Dis 1994. 2.Gatanaga H : Eur.J.Clin.Microbiol. Dis 2000. 3 Weller IV.J.Hepatol 1986.

4.Perrillo RP: Ann.Intern.Med 1986 .5. Krogsgaard K.Hepatology.1987.

# Influencia del VIH sobre el VHB

## Profilaxis

Menor respuesta a la vacuna

En la infección aguda :

– Reduce la incidencia de la ictericia y aumenta la tendencia a la cronicidad (25% vs 5%) (1,2.)

• En la infección crónica

– Menor nivel de transaminasas (5)

– Superiores niveles de DNA-VHB en suero (3,4)

– Perdida aumentada de AntiHBs. Posibilidad de reactivación de infección.

1.Horvath J .Clin.Infect Dis 1994. 2.Gatanaga H : Eur.J.Clin.Microbiol. Dis 2000. 3 Weller IV.J.Hepatol 1986.

4.Perrillo RP: Ann.Intern.Med 1986 .5. Krogsgaard K.Hepatology.1987.



# **El impacto de VIH en la progresión VHB**

- **La historia natural del VHB se modifica con la coinfección VIH**
- **La mortalidad atribuida a causa hepática aumento en los coinfectados ( 14,2/1000 personas año frente a 0,8 en VIH negativos (1).Con mayor riesgo en los que tenían menos CD4**
- **La seroconversión de HBeAg es menor en los coinfectados que en los mono infectados ( 12% frente a 49% en 5 años) (2)**
- **Se ha descrito en los pacientes VIH un cuadro llamado hepatitis colostasica fibrosante similar al que ocurre tras el trasplante hepático y parece ser debido a un efecto citopatico directo del virus (3)**

1.-Thio CL. Lancet.2002

2.- Gilson RJC, . AIDS 1997 )

3,. Fang JW. Lancet 1993)

# Infección oculta por el VHB

- Se define por la presencia de ADN-VHB (generalmente a títulos bajos), con HBsAg negativo y generalmente con anti-HBc
- Se ha observado en el 10% de los pacientes infectados por el VIH con AgHBs negativo y anti-HBc positivo de una cohorte de 699 pacientes. En el 41% de los casos los Ac anti-HBs eran positivos<sup>1</sup>
- Se ha sugerido la presencia de mutaciones en la región S del genoma del VHB infectante, que impiden la producción del HBsAg<sup>2</sup>
- También puede relacionarse con situaciones más avanzadas de la infección por VIH (mayor CV o recuentos más bajos de CD4+)

1. Lo Re V, Frank I, Gross R et al. Prevalence, risks factors, and outcomes for occult hepatitis B virus infection among HIV-infected patients. J Acquir Immune Defic Syndr 2007; 44: 315-20; 2. Brechot C, Thiers V, Kremsdorf D et al. Persistent hepatitis B virus infection in subjects without hepatitis B surface antigen: clinically significant or purely occult? Hepatology 2001; 34: 194.203.

# Infección oculta por el VHB

- Es menos frecuente si existe coinfección por VHC o si se administra TAR que incluya fármacos activos frente al VHB.
- La presencia de anti-HBs no descarta la posible existencia de infección oculta por el VHB.
- Existe una pequeña fracción de pacientes coinfectados por VIH/VHB en la que todos los marcadores serológicos (HBsAg, anti-HBs y anti-HBc) son negativos y la infección sólo puede demostrarse por la presencia de ADN-VHB<sup>3</sup>.

3. Xiang J. HBV viremia in HIV-positive individuals. 10th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease. Atlanta, 2000.

\* Recomendaciones de GESIDA / PNS / AEEH sobre tratamiento y manejo del paciente adulto coinfectado por VIH y Virus de las Hepatitis A, B y C. Septiembre de 2009; [www.gesida.seimc.org](http://www.gesida.seimc.org).

# Infección oculta por el VHB

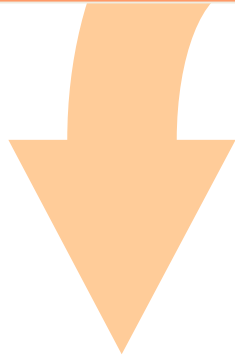
- Es menos frecuente si existe coinfección por VHC o si se administra TAR que incluya fármacos activos frente al VHB.
- La presencia de anti-HBs no descarta la posible existencia de infección oculta por el VHB.
- Existe una pequeña fracción de pacientes coinfectados por VIH/VHB en la que todos los marcadores serológicos (HBsAg, anti-HBs y anti-HBc) son negativos y la infección sólo puede demostrarse por la presencia de ADN-VHB<sup>3</sup>.

3. Xiang J. HBV viremia in HIV-positive individuals. 10th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease. Atlanta, 2000.

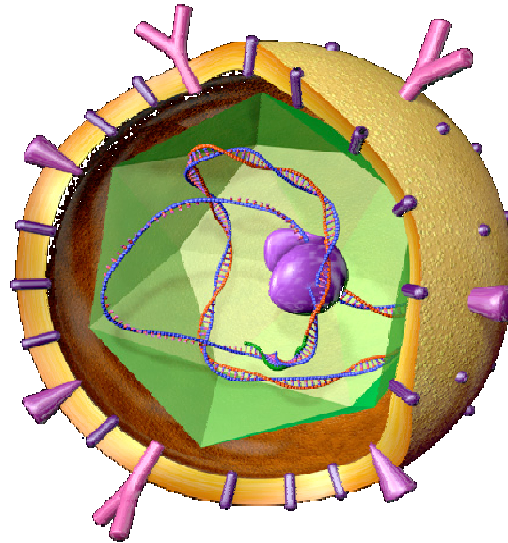
\* Recomendaciones de GESIDA / PNS / AEEH sobre tratamiento y manejo del paciente adulto coinfectado por VIH y Virus de las Hepatitis A, B y C. Septiembre de 2009; [www.gesida.seimc.org](http://www.gesida.seimc.org).

# Cambio en el Paradigma de la Hepatitis B

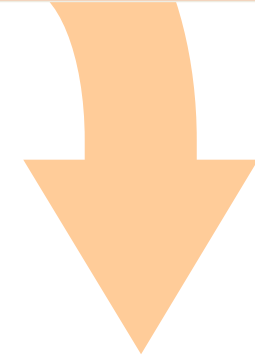
Pasado



- Correlación entre carga viral y daño:  
**NO**



Presente

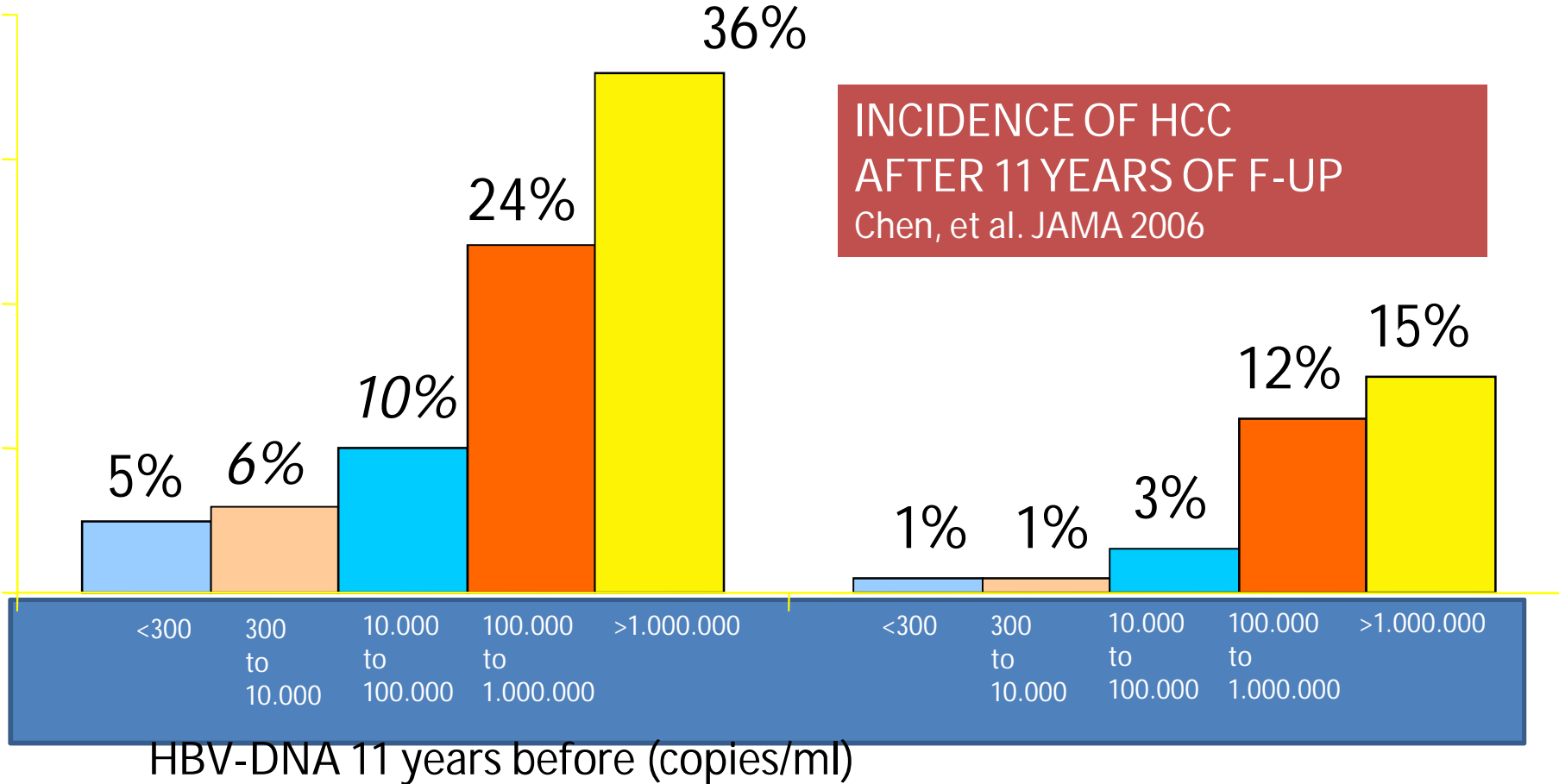


- Correlación entre carga viral y daño:  
**SI**

# Cirrosis y HCC: Relación con carga viral basal

INCIDENCE OF CIRRHOSIS  
AFTER 11 YEARS OF F-UP  
Iloeje, et al. Gastroenterology 2006

INCIDENCE OF HCC  
AFTER 11 YEARS OF F-UP  
Chen, et al. JAMA 2006



# Alta carga viral predictor de peor pronóstico

- Grandes estudios de cohorte , prospectivos a largo plazo, han relacionado la carga viral alta con resultados mal pronóstico .

1. Haimen City Cohort

Chen G, et al. Am J Gastroenterol. 2006;101:1797-1803.

2. Fox Chase Cancer Center Cohort Study

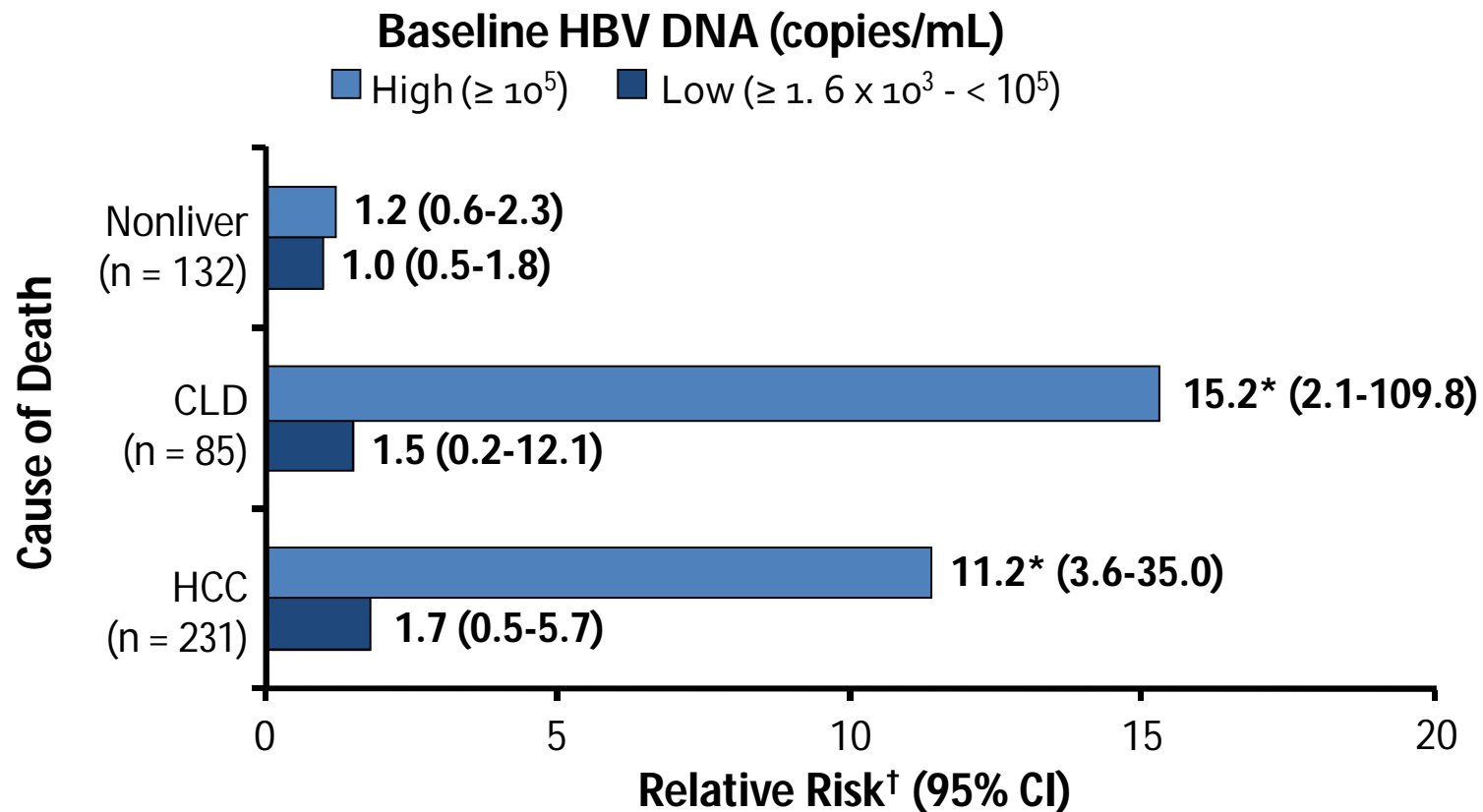
Evans AA, et al. AASLD 2004. Abstract 144.

3. R.E.V.E.A.L Study Group

Chen CJ, et al. JAMA. 2006;295:65-73.

Iloeje UH, et al. Gastroenterology. 2006;130:678-686.

# Haimen City: Incremento del RR de mortalidad por HCC y de HC con carga Viral alta



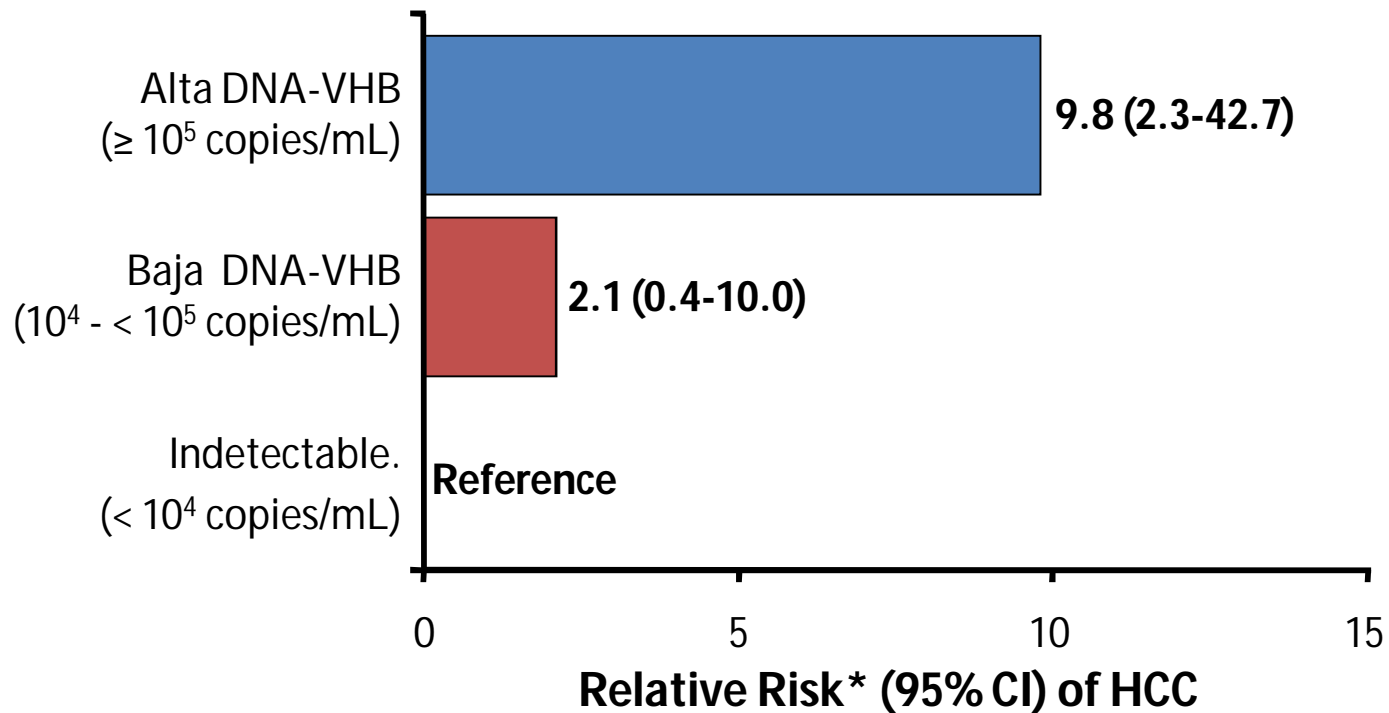
\* $P$  trend  $< .001$

<sup>†</sup>Reference HBV DNA:  $< 1.6 \times 10^3$  copies/mL, adjusted for age and sex



# Fox Chase: Alta carga viral se asocia con incremento del riesgo de HCC

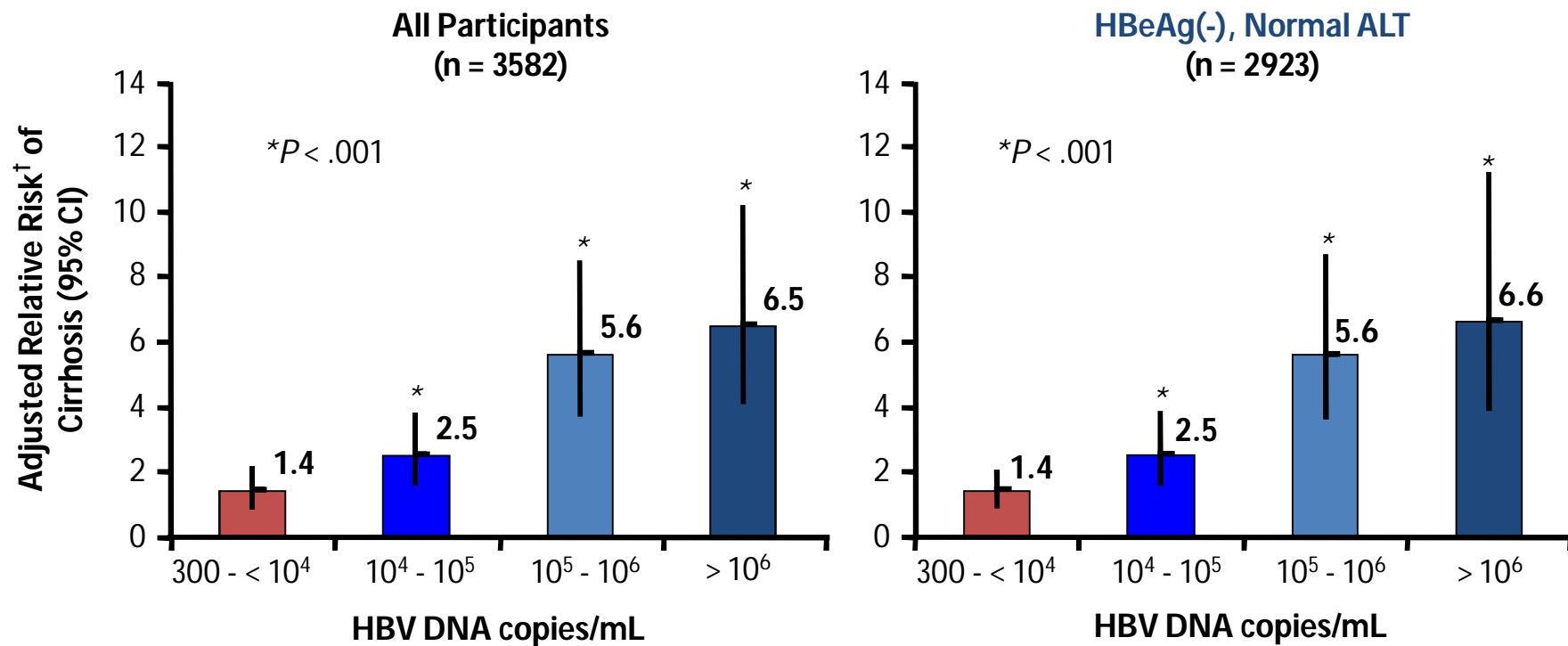
**Riesgo relativo de hepatocarcinoma en relación a carga viral basal**  
(n = 51 controls; n = 27 cases)



\*Conditional on the matching variables

Evans AA, et al. AASLD 2004. Abstract 144.

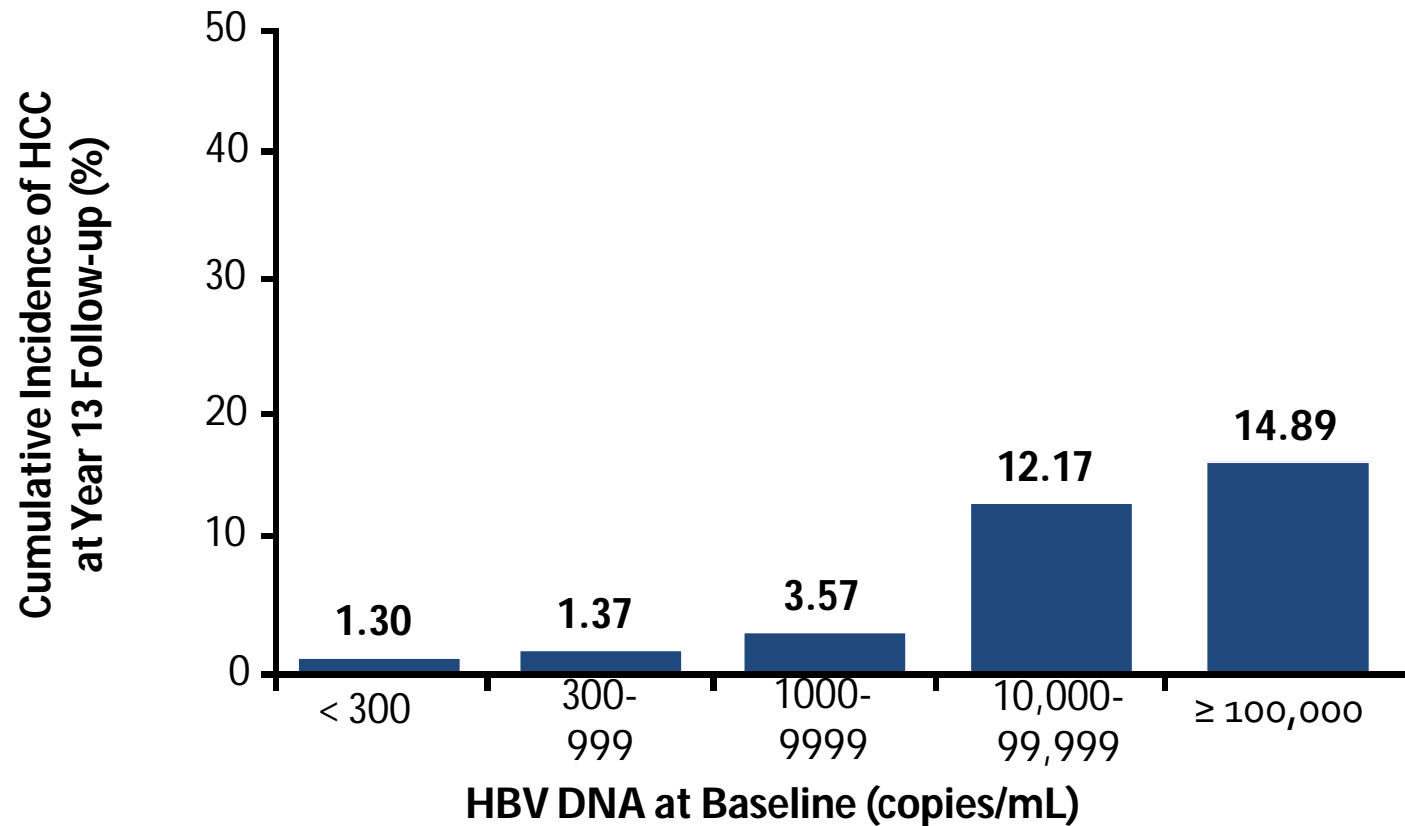
# REVEAL: La carga viral /( DNA-VHB ) es un factor independiente de riesgo de cirrosis



†Cox proportional hazards regression analysis. Relative to HBV DNA < 300 copies/mL. Relative risk adjusted for age, sex, cigarette smoking, and alcohol consumption.

# REVEAL: Alta carga viral DNA-VHB se asocia con un incremento de la incidencia de HCC

(N = 3653)



# Diagnostico de la Fibrosis hepática

# Métodos no invasivos para determinar la fibrosis hepática

**MARCADORES BIOQUÍMICOS SIMPLES (APRI; FORNS, FIB-4, Shasta... ) \* (Apri >1,5; Forns > 6,5 )**

**MARCADORES BIOQUÍMICOS COMPLEJOS ( FIBROTEST, Proteínas de la matriz ±)**

## FIBROSCAN

---

\* **APRI:**  $\frac{AST(U/L)}{ULN} \times 100$  ; **FORNS:**  $7.811 - 3.131 \cdot \ln(\text{plaquetas} + 0.78 \cdot \ln(GGT)) + 3.467 \cdot \ln(\text{edad}) - 0.0014(\text{colesterol})$   
plaquetas( $10^9$ )

**FIB-4:**  $\text{edad (a)} \times \frac{AST(U/L)}{\text{plaquetas ( } 10^9/L)} \times \frac{ALT (U/L)^{1/2}}{\text{Shasta:}}$

± **METALPROTEINASAS I Y II (MMP); INHIBIDOR TISULAR ESPECÍFICO DE METALPROTEINASAS (TIMP-1); ÁCIDO HIALURÓNICO (HA)**

---

# VENTAJAS DEL FIBROSCAN SOBRE OTRAS TÉCNICAS O MARCADORES

## PREDICCIÓN DE FIBROSIS HEPÁTICA $\geq$ F2

	Sen.	Esp.	VPP	VPN
<b>ELASTOGRAFÍA*±</b>				
>7.2 kPa	88%	66%	88%	75%
<b>MARCADORES**</b>				
APRI (>1.5)	51%	91%	87%	57%
FORNS (>6.9)	43%	96%	94%	55%

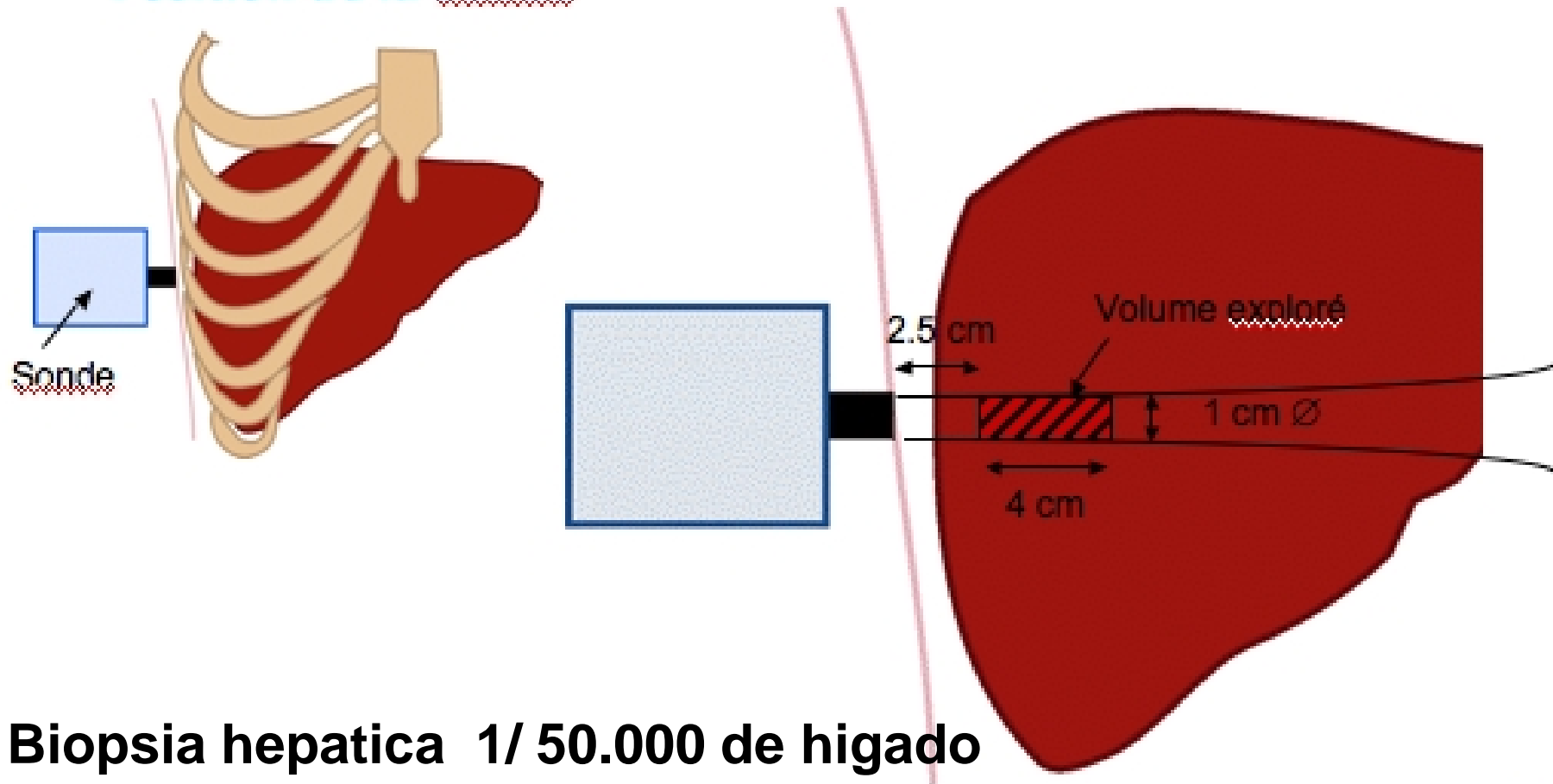
± >14.6 Kpa: sens=91%; esp=88%; VPP=83%; VPN=94%

\*Vergara et al. CID 2007

\*\* Mácías et al GUT 2006

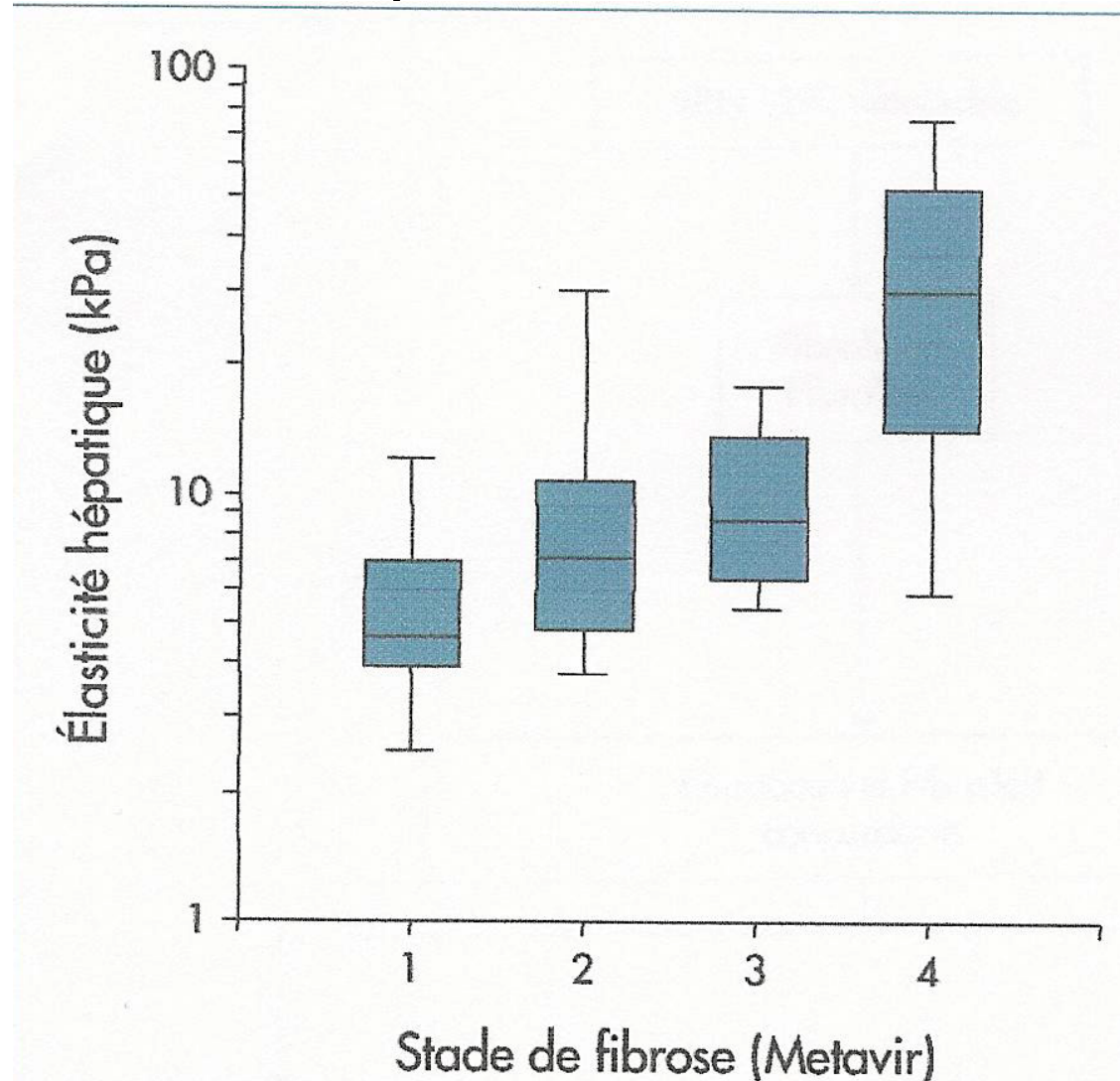
# El FibroScan

## Position de la sonde



**Biopsia hepática 1/ 50.000 de hígado**  
**FibroScan 1/ 500 de hígado**

# Valores de elasticidad para cada uno de los grados de Fibrosis





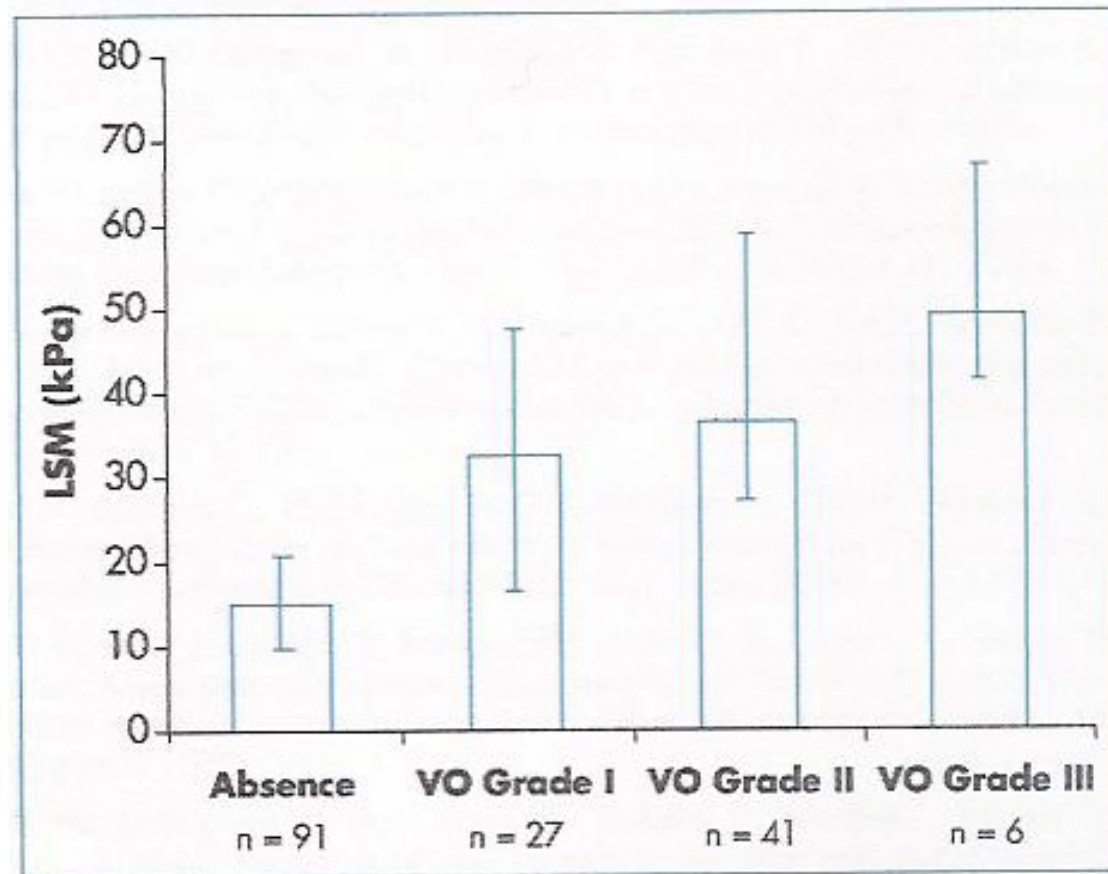
# Aproximación

- FibroScan:  
Probablemente:

- < 7 Kpa F0-F1
- >10 Kpa Fibrosis Severa (F3-F4)
- >14 Kpa Cirrosis



# FibroScan y varices esofagicas



Kazemi F, Kettaneh A, N'Kontchou G, Pinto E, Ganne-Carrie N, Trinchet JC, *et al.* Liver stiffness measurement selects patients with cirrhosis at risk of bearing large oesophageal varices. *J Hepatol* 2006 ; 45(2) :230-5.

# Inconvenientes

- **Reproductibilidad de la medida :**
  - Variabilidad inter e intraobservador alred.3%  
*Sandrin et al.Ultrasound Med Biol 2003 ; 29 : 1705-13).*

## **Paciente sin patologia hepatica :**

- 5,3+- 1,5 Kpa  
*(Roulot Hepatology 2006 ; 44 (Suppl.1) : 490A.)*

## **Mujeres vs hombres**

- 4,5 +- 1 vs 5,2 +- 0,7 Kpa  
*Corpechot C Hepatology 2006 ; 44 : 513-4.*

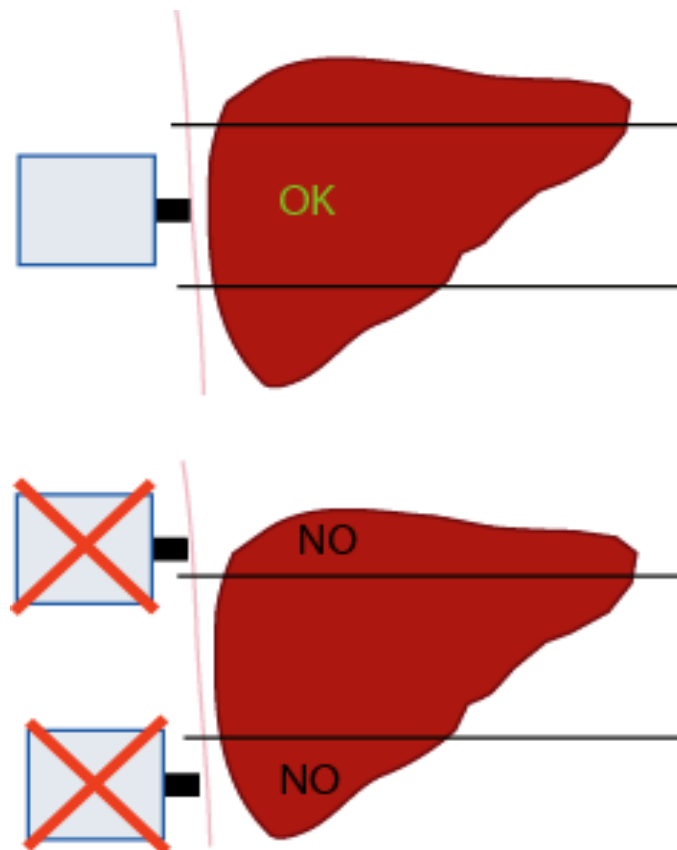
# Limitaciones subsanables

## Posición de la sonda (1)

Coloque la sonda **entre las costillas** frente al lóbulo derecho en el centro del parénquima hepático lejos de los bordes del hígado. Si está demasiado alejado de los bordes, la dureza hepática puede sobreestimarse.

*El punto habitualmente elegido para las biopsias transparietales es el más adecuado.*

- *Sonido apagado al percutir*
- *Xifoide y línea axilar media*



# Limitaciones subsanables

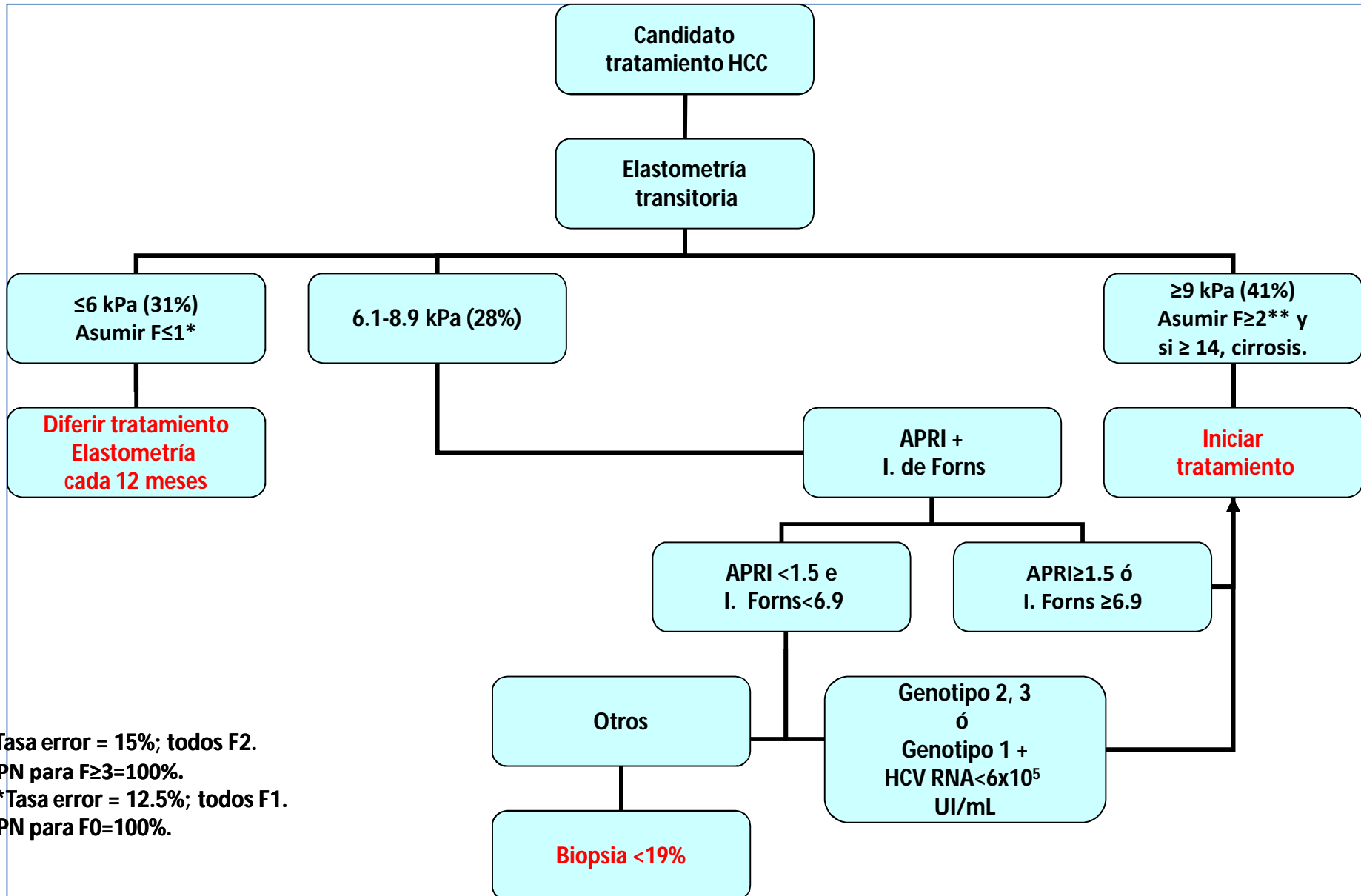
## Causas de sobreestimación de la dureza

- ✓ La zona de medición está demasiado cerca de los bordes del hígado (interferencias y cápsula)
- ✓ El hígado está localizado demasiado profundamente debajo de la piel (pacientes obesos)
- ✓ El transductor está en contacto con una costilla (espacio intercostal estrecho o transductor contra una costilla)
- ✓ La sonda no está perpendicular a la superficie de la piel (sólo puede ser verificada por el operador)

## **Limitaciones Absolutas del FibroScan**

- Aproximadamente en el 5% de los casos
  - Obesidad (  $IMC > 28$  )
  - Espacios intercostales estrechos
  - Ascitis

# Algoritmo de tratamiento de la hepatitis crónica C en pacientes coinfectados por VIH, en base a la fibrosis hepática. Grupo de Hepatitis de la SAEI.



\*Tasa error = 15%; todos F2.  
VPN para F≥3=100%.  
\*\*Tasa error = 12.5%; todos F1.  
VPN para F0=100%.

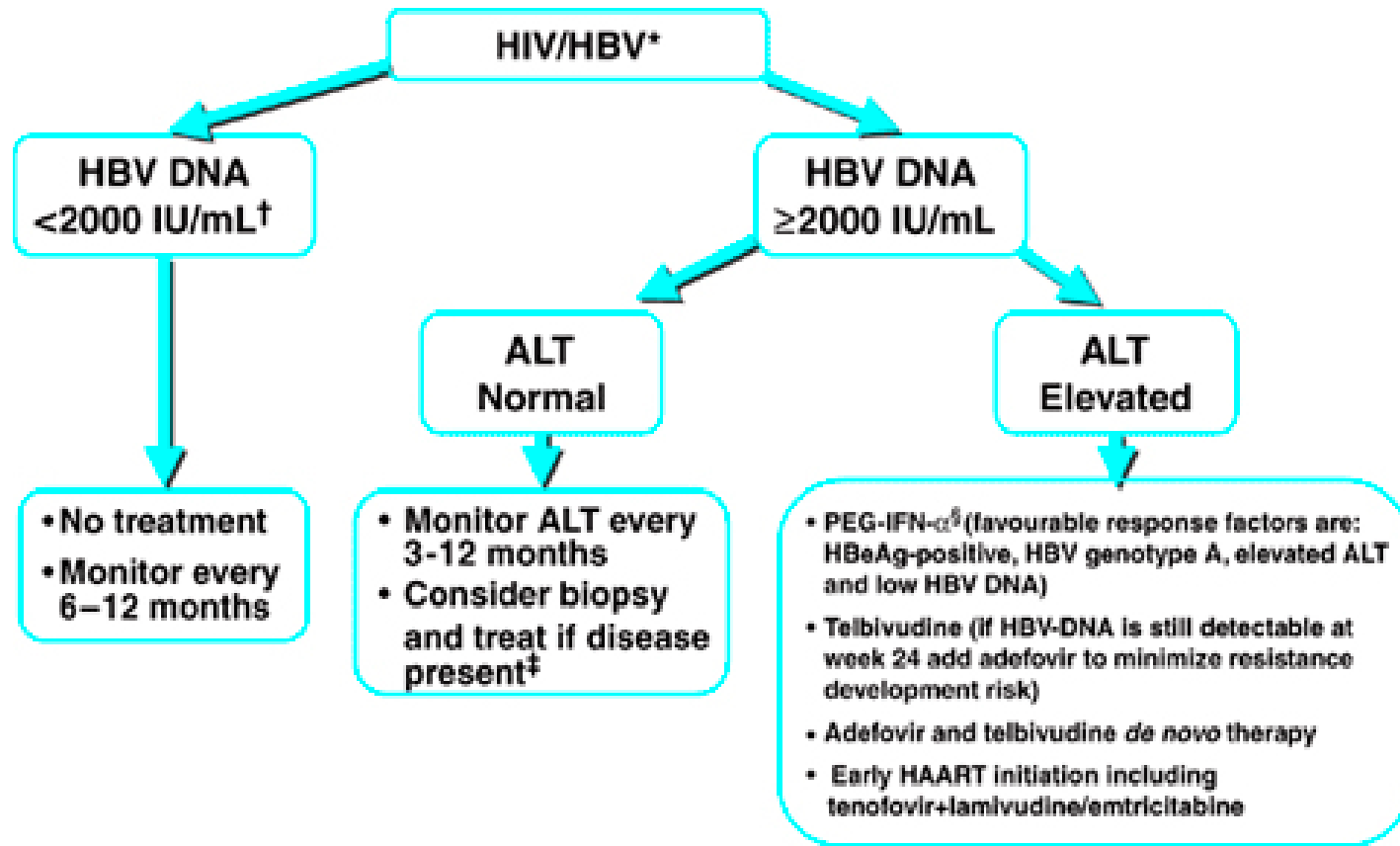
# Hepatitis B Tratamiento



# Algoritmo terapéutico de VHB en caso de no necesitar tratamiento para el VIH

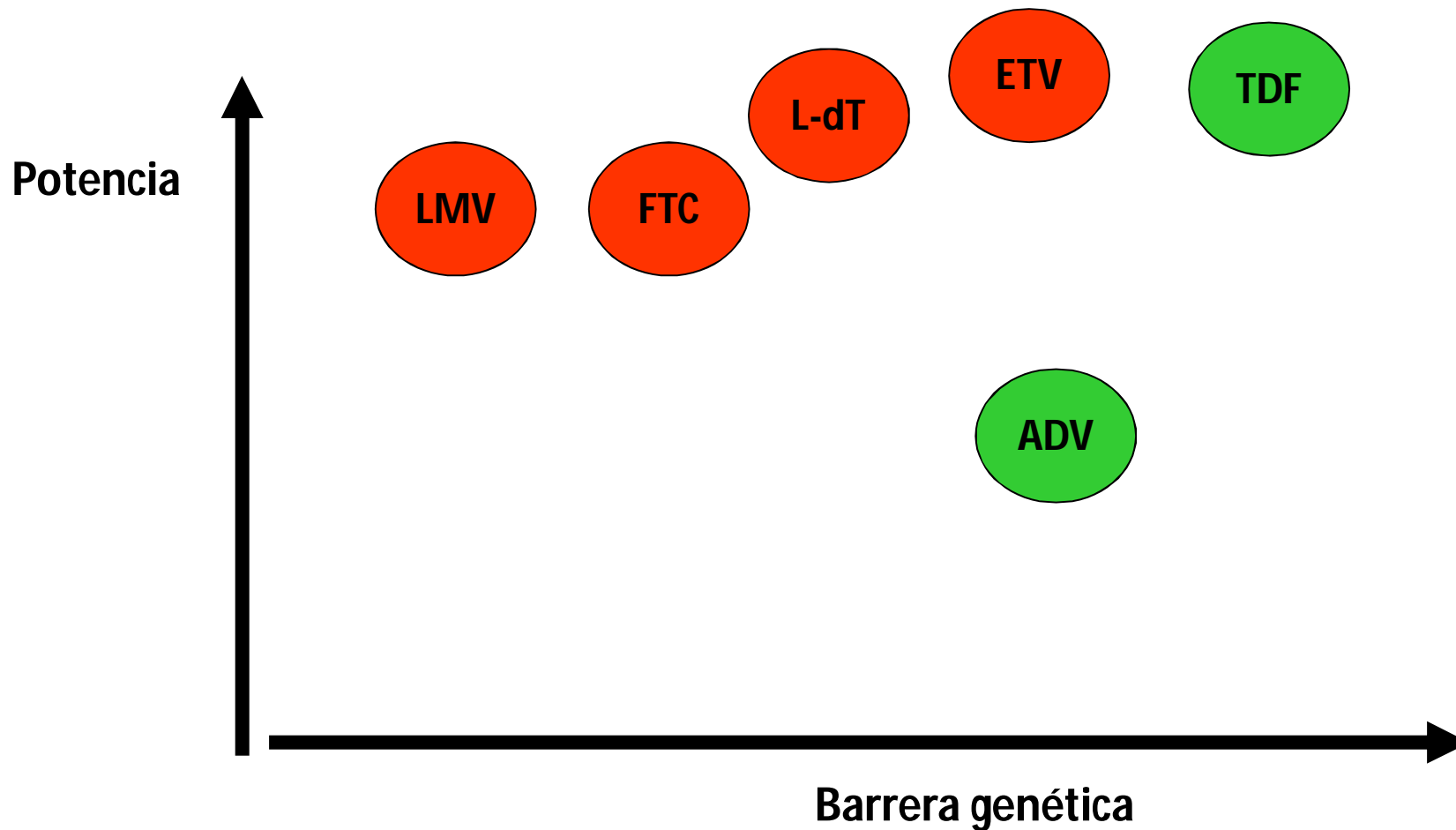
Medscape®

www.medscape.com



Source: HIV Med © 2008 Blackwell Publishing

# Tratamiento del VHB: Potencia y Barrera genética de los Anti -VHB



# Resistencias de los análogos en la terapia frente al VHB

	LMV/FTC	LtD	ETV	ADV	TDF
80	Baja	Baja		Baja	
180	Baja		Intermedia		
181	Baja			Alta	
184	Intermedia		Alta		
194					Alta
202			Alta		
204	Alta	Alta	Intermedia		
214/215	Baja			Alta	Alta
236				Alta	
250			Alta		



Baja



Intermedia



Alta

# Analisis "In vitro" de las resistencias cruzadas

	VHB salvaje	LMV(Res) L180M+M204V	ADV(res) (N236T)	ADV(res) (A181V)
<b>LMV/FTC</b>	<b>+</b>	<b>-</b>	<b>+</b>	<b>+/-</b>
<b>ETV</b>	<b>+</b>	<b>+/-</b>	<b>+</b>	<b>+/-</b>
<b>LTD</b>	<b>+</b>	<b>-</b>	<b>?</b>	<b>?</b>
<b>ADV</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>TDF</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>+/-</b>	<b>+/v</b>
<b>INF</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>+</b>

Zoulim F. Antivir Chem Chemasther 2004;15:299-305

Locarnini S . Antivir.Ther.2004;9:679-93.

# Correlates of Severe Liver Disease Outcomes in HBV Patients

- Retrospective, longitudinal cohort study of the Kaiser Permanente Medical Care Program of Northern California Viral Hepatitis Registry

Parameter	Adjusted Risk Ratios for Chronic HBV Outcomes	
	HCC	Decompensated Cirrhosis
Younger than 50 yrs of age	0.16	0.25
Male	3.87	3.42
Non-Asian race	0.65*	1.47*
Diagnosed alcohol abuse	2.84	3.96
Diabetes	1.09*	2.67

\*Nonsignificant correlations.