



Colegio Médico de Honduras
Centro Nacional de Educación Médica Continua
Sociedad Hondureña de Enfermedades Infecciosas

III CONGRESO CENTROAMERICANO y del CARIBE de INFECTOLOGÍA

Asociación Centroamericana y del Caribe de Infectología - ACENCAI

XII CURSO INTERNACIONAL DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Sociedad Hondureña de Enfermedades Infecciosas - SHEI

Tegucigalpa, Honduras
9 y 10 de Noviembre de 2012

El evento científico más importante y actualizado en Infectología
en el área Centroamericana y del Caribe, con el aval de la
Asociación Panamericana de Infectología - API.

Lanzamiento Manual de Vacunas para el Adulto - API 2013.

Hora: 07:30 a 14:00

Lugar:

Hotel Clarion, Tegucigalpa

Inscripción:

No médicos: \$ 25⁰⁰

Miembros ACENCAI: \$ 50⁰⁰

Médicos No Miembros: \$ 75⁰⁰

Conferencistas Invitados de:

Colombia, Costa Rica, Ecuador,
Estados Unidos, Guatemala,
Honduras, Nicaragua,
República Dominicana y Uruguay.

Temario:

- Inmunizaciones: recordando y actualizando
- Infecciones invasivas por hongos y bacterias.
- Actualización en infecciones virales y tuberculosis.
- Drogas antiretrovirales.
- Multiresistencia en infecciones comunitarias y nosocomiales.
- Coinfección VIH y hepatitis B o C.
- Tuberculosis y VIH.
- Antibióticos: uso racional.
- Ética en investigación.



Tratamiento HBV. Directivas Generales y Situaciones Especiales

Tegucigalpa. Noviembre 2012

Prof. Eduardo Savio .
Asociación Panamericana de Infectología.
juntadirectvaapi@gmail.com

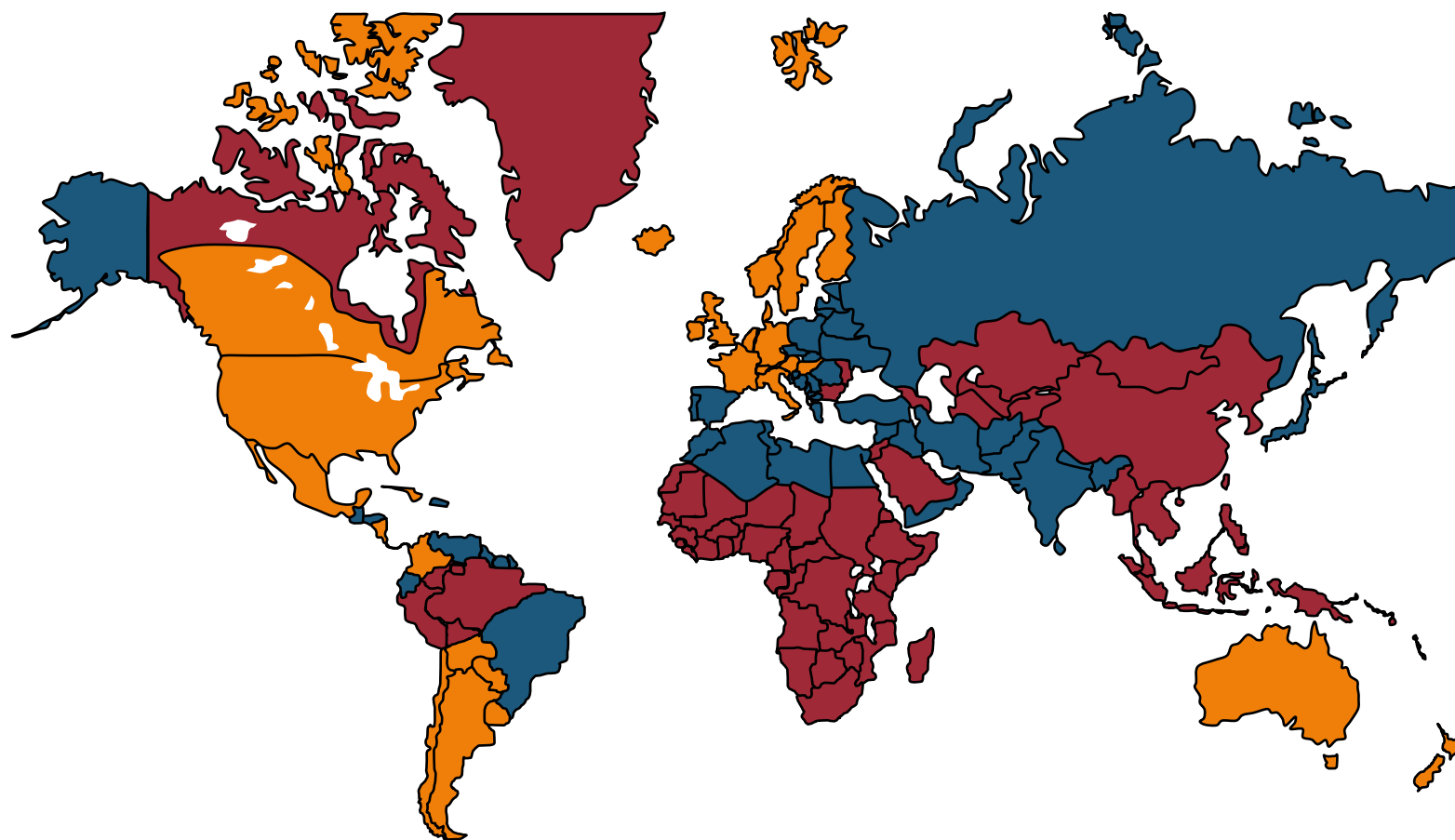


Qué vamos a analizar ?

- Carga de infección
- Etiologías de HCC y rol de VHB
- Directivas globales de tratamiento : INF – Análogos N.
- Predictores de respuesta a PEG INF
- Resistencia VHB
- Situaciones especiales
- Prevención por vacunas

- 400 millones de personas viven internacionalmente con infección crónica VHB ⁽¹⁾
- 1.5 millones de portadores VHB (U.S) → 14 – 40 % desarrollaran secuelas ⁽²⁾
- 2% de la población latinoamericana infectada
- Genotipos prevalentes en L.A : A, D, F. G (en áreas de baja endemicidad) ⁽³⁾

Carga de infección crónica por VHB



Prevalence of HBsAg

■ High $\geq 8\%$

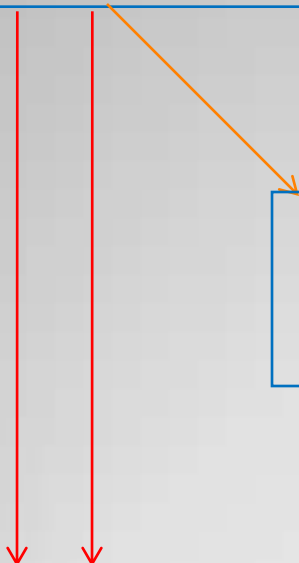
■ Intermediate 2% to 7%

■ Low $< 2\%$

Global Distribution of HBV

Genotipos , evolución y respuesta al tratamiento

Genotipos : A , B, C, D, E, F, G, H, I ,J

- 
- seroconversión HbeAg.
 - Menos necroinflamación activa hepatocítica.
 - Menor tasa de progresión a cirrosis. *

asociado con mayor tasa de seroconversión HBeAg(vs. C and D) * *

- 1) Se requieren mas datos sobre respuesta al tratamiento en relación a genotipo de VHB .
- 2) La identificación del genotipo en la práctica clínica no es aún recomendada.

* Chan,HL. Gut 2004;53(10):1494-1498. Yu,MW. J Natl Cancer Inst 2005;97(4):265-272. * *: Janssen,HL.Lancet 2005;365(9454):123-129. Kao,JW. J.Hepatol 2000;33(6):998-1002

Qué objetivos tiene el tratamiento de Hep.Crónica B ?

1. Suprimir o disminuir significativamente la replicación viral.
2. Mejorar la lesión hepatocítica.
3. Prevenir la evolución a formas más severas de enfermedad

Etiologia de enfermedad hepatica crónica en 240 HCC pacientes (14 países latinamericanos)

Etiologia	N	%
HCV	74	30.8
Alcohol	49	20.4
Criptogenetica	35	14.6
HBV	26	10.8
HCV+alcohol	14	5.8
Otras	14	5.8
NASH	11	4.6
HBV+alcohol	4	1.7
Autoinmunidad	4	1.7
Hemocromatosis	4	1.7
CBP	2	0.8

Qué elementos se consideran a favor del uso de interferon pegilado ?

En pacientes HbeAg (+) :

- a. Paciente joven
- b. Ausencia de comorbilidades
- c. Posibilidad de identificar de antemano factores predictivos de buen pronóstico



Altos niveles de ALT
Baja carga viral VHB
Genotipo A

Guía Latinoamericana de Tratamiento de la Hepatitis Crónica B

Jorge Daruich, Adrián Gadano, Hugo Fainboim, Mario Pessoa, Hugo Cheinquer

Acta Gastroenterol Latinoam 2007;37:168-177

HB e Ag (+)
Tratamiento de 1ª
línea

A) Joven

Sin comorbilidades

Predictores de buena respuesta: ALT alta+ bajo HBV DNA + Genotipo A



PEG INF alfa 2ª
entecavir
telvibudina
adefovir

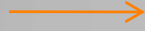
B) Baja ALT < 2 ULN
Alto HBV DNA



Adefovir
entecavir
telvibudine

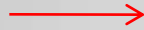
Desde 2008: tenofovir es
también disponible como
tratamiento de 1ª línea

HBe (+) Ag



- Nivel alto de ALT pretratamiento
- Baja carga viral (HBV DNA)
- Alto índice histológico de actividad
- genotipos A y B

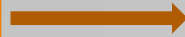
Hbe (-) Ag



No predictores consistentes

**Predictores de respuesta a PEG
INF alfa**

- HBV DNA cualquier nivel
- ALT : normal



- No tratar
- HBV DNA + ALT cada 6-12 m.

- HBV DNA > 20.000 IU/ml
- ALT > 2 ULN



- 6 meses de observación
- Tratar si no hay seroconversion a HBeAg

- ✓ PEG INF alfa
- ✓ tenofovir
- ✓ entecavir

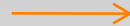
Algoritmo de tratamiento no-cirroticos con Hep. B e(+)

- HVB DNA < 2.000 IU/ml
- ALT < 2 ULN



No tratar
HBV DNA +ALT cada 6-12meses

- HBV DNA > 2.000 IU/ml
- ALT > 2 ULN



Tratamiento a largo plazo :
PEG INF alfa
Tenofovir
Entecavir

**Algoritmo de tratamientop no-
cirrótico con Hep B cronica e (-) .**

Actualización 2011 Guías latinoamericanas

Criterios de selección de candidatos al tratamiento

- 1) ALT (aumentada)
- 2) **HBV DNA >2.000 UI/ml o 10.000 cop/ml**
- 3) Histología:
 - Inflamación de Grado moderado a severo (A2 o >)
 - y/o fibrosis significativa : F2 o> por score METAVIR

Gadano,A et. Al. Guia Latinoamericana de Manejo de Hepatitis Crónica B. ActaGastroenterológica Latinoamericana; diciembre 2011. 41(4): 1-324

ETV-048 trial

- ETV vs ADF
- Naive o experimentado (INF,LAM)
- HBeAg (+) 54% , HbeAg(-) 46%
- Semana 48:
 - 57 % CV no detectable (< 300 cop/ml)
 - 63% ALT normal
 - 61 % Mejoria o no avance en daño histológico (score Child-T-Plug)
 - 05% seroconversión a Hbe AC

**FDA aprobó entecavir en
enfermedad hepática
descompensada .Octubre 2010**

Tendencias actuales en la elección del tratamiento

- Peg IFN : Tratamiento finito por 48 semanas
 - Joven.
 - No cirróticos
 - Altos valores de ALT
 - Baja carga viral VHB
- Análogos de Nucleós(t)is(d)os
 - entecavir o tenofovir son de preferencia
 - Hep Crónica B HBeAg (+) : tratar hasta seroconversión a HBeAg(+). Detener luego de un período de consolidación.
 - Hep. Crónica B HBeAg (-) : tratamiento por tiempo indefinido

Además de PEG INF de inicio,
hay opciones para su uso en el rescate?

- Nonrandomized, open-label study
- Patients (N = 138) stratified to 2 groups
 - YMDD mutations: previous or current LAM treatment and genotypic evidence of YMDD mutation (n = 56)
 - Treatment naive: no anti-HBV therapy 6 mos prior to enrollment (n = 82)
- Treatment regimen
 - PegIFN alfa-2a 180 µg/wk for 48 wks
 - Patients with YMDD mutations continued LAM 100 mg/day for first 12 wks of PegIFN alfa-2a therapy

PegIFN for Treatment of Patients With LAM Resistance

Suh DJ, et al. AASLD 2008. Abstract 981.

- Rates of HBV DNA suppression and HBeAg loss similar for those with YMDD mutations

Wk 72 Outcome, %	YMDD Mutations (n = 43*)	Treatment Naive (n = 61*)
HBV DNA < 20,000 IU/mL	26	26
HBeAg loss	30	26
HBsAg loss	0	2
Combined response	19	12
Undetectable HBV DNA	2	2
ALT normalization	33	44

PegIFN for Treatment of Patients With LAM Resistance (cont'd)

*Number of patients who had completed treatment at time of current analysis.

Suh DJ, et al. AASLD 2008. Abstract 981.

Análogos de nucleosidos/tidos

La otra amplia opción

Ventajas

varias

- 1) Administración por vía oral.
- 2) Menor cantidad de efectos adversos
- 3) Mejor tolerancia
- 4) Útiles antes comorbilidades significativas o en fase de cirrosis

Barrera genética y Resistencia

fármaco	nivel
Tenofovir	alto
Entecavir	alto
Lamivudina	bajo
Adefovir,telvibudina	bajo

Supresión viral con entecavir

- Evaluar eficacia y seguridad de ENT en pacientes naïve
- 418 pacientes en 21 centros de tratamiento en Italia
- inclusión de cirróticos y no cirróticos

Año	% DNA indetectable
1º	85
2º	95
3º	96
4º	99

Resistencia : < 1%

HBsAg como predictor de RVS en HCrB e (+)

- . Evaluación de pérdida de HbeAg o seroconversión intratratamiento
- . Pacientes recibiendo LAM, ENT o ADF
- . Medición de HBsAg a inicio y meses 3,6,9,12 y al finalizar tratamiento.

RVS = HBV DNA < 10.000 cop/ml hasta 6 meses luego de finalizado tratamiento y sin reaparición de HBeAg .

- Factores predictivos de RVS :

Univariado:

Descenso HBsAg > 0.5 log₁₀ UI/ml meses 6 y 12

Multivariado

Igual descenso al mes 6 (OR, 16.67; 95%IC, 1.86-142.86)

VPP: 88.9% , VPN : 66.7%

Desventajas

Emergencia progresiva de resistencia.

RESISTENCIA

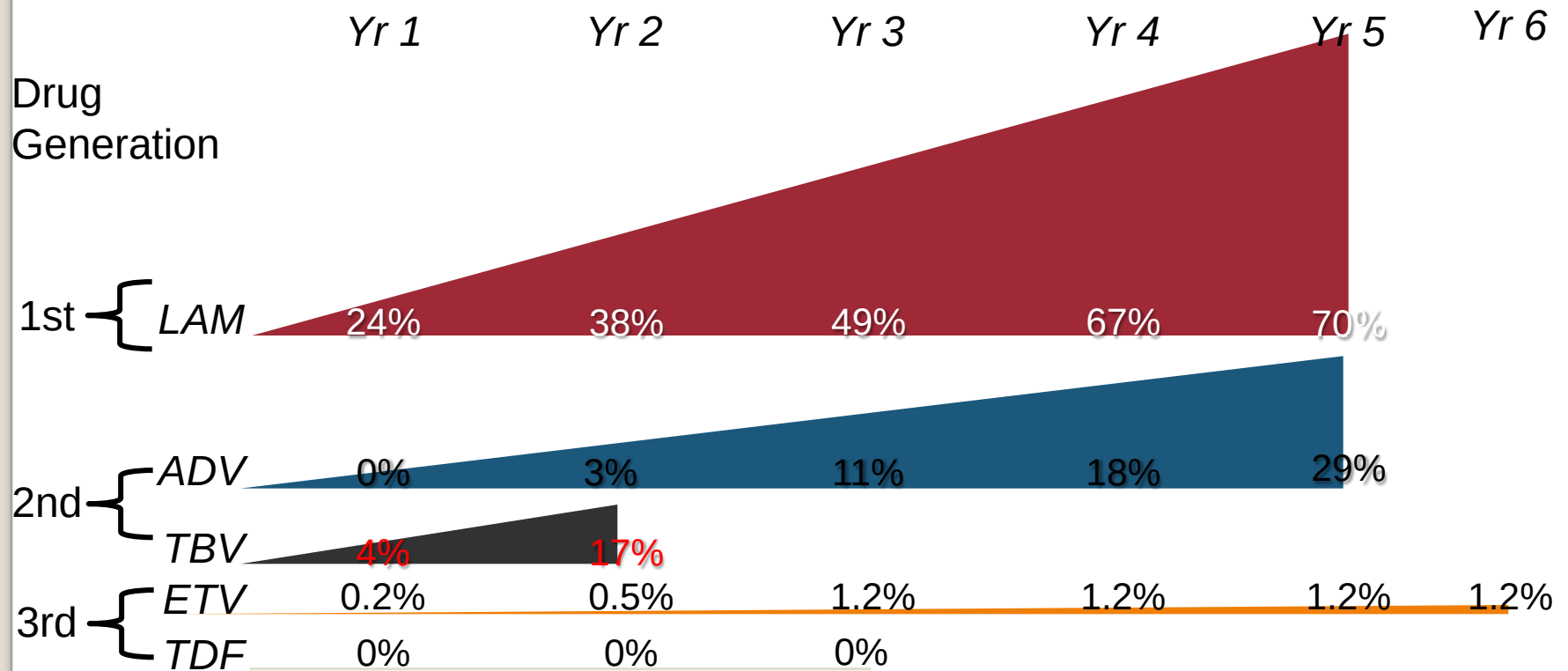
Criterios

- 1) Identificación de HBV DNA luego de haber estado intetectable.
- 2) Aumento > 1 log. Durante el tratamiento luego de haber alcanzado RV

Shaw et. Al. HBV drug resistance mechanisms, detection and interpretation.
J.Hepatol 2006; 44: 593-606

Cumulative Rates of Resistance With Oral Agents in Nucleos(t)ide-Naive Patients

Not head-to-head trials; different patient populations and trial designs



EASL HBV Guidelines. J Hepatol. 2009;50:227-242. Tenny DJ, et al. EASL 2009. Abstract 20. Marcellin P, et al. AASLD 2009. Abstract 481. Heathcote E, et al. Abstract 483.

Resistencia en VHB. El mayor obstáculo en el tratamiento a largo plazo de VHB

- La prevalencia de VHB mutantes en pacientes naive a los análogos de N es baja
- Iniciado esquemas terapéuticos con A.N aparecerán diversidad de cepas resistentes



- . Cepas mutantes “wild type”
- . Cepas VHB MDR



Uso secuencial de cada AN individualmente considerado

Monitorizar respuesta a A.N. (HBV DNA cada 3 meses)

Respuesta	Características
No respuesta 1ª.	No descenso 1.0 log10 UI/ml en CV luego de 12 semanas de trat.
Parcial	CV detectable por RT-PCR durante trat.
“virologic breakthrough”	Aumento de 1.0 log10 UI/ml comparado con valor nadir

Evaluación preliminar a 12 meses

Hay lugar para terapia combinada?

- LAM+ADF por 2 o mas años.
- PCR (+) 6 meses postratamiento (HBV DNA> 6 log10UI/ml)
- ETV 0.5 mg + TDF 300 mg /dia por 96 semanas
- endpoints: a) Obtener supresión VHB a 24 semanas
b) Obtener supresión a largo plazo
c) Evaluar perfil de seguridad a nivel renal.

Mes	CV indetectable (%)
3	50
6	60
12	75

Gill,M. et al. Outcomes of entecavir (ETV) and tenofovir (TDF) combination therapy in chronic Hep-B patients with Previous treatment failure. **Journal of Hepatology** 2012 vol 56, S71-S224

Qué hacer si resistencia a lamivudina?

- 1) Monoterapia con ETV (riesgo de R) ¹
- 2) Terapia combinada:
 - a) LAM + ADF ²
 - b) LAM + TDF
 - c) Suspender LAM y rotar a ETV + TDF

1) Tenney,DJ. Clinical emergence of entecavir-resistant hepatitis B virus requires additional substitution in virus already resistant to lamivudine. *Antimicrobial Agents Chemother* **2004**;48: 3498-3507. 2) Lampertico,P. Adefovir and lamivudine combination is superior to adefovir monotherapy for lamivudine resistant patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* **2006**;44(suppl):693A

No siempre se accede a metodología diagnóstica ni a fármacos

- No todas las drogas están disponibles en todos los países de la región
- La disponibilidad de técnicas de diagnóstico y monitoreo terapéutico es también muy variable
- Muchos Sistemas de Salud en el nivel Público o Privado, no proveen sin costo a los pacientes de los fármacos que requieren..

Disponibilidad a 2012

	ARG	BOL	BRA	CHI	Cuba	Rep. Dom	PAR	PER	URU
PEG	+		+	+	+	+	+	+	+
LAM	+	+	+	+	+	+	+	+	+
ADF	+	+	+	+	+	+			
TELV	+								+
ENTE	+		+	+					
TDF	++		+	+	+	+		+	++

+ = registrado en el país

++ = solo permitido en casos de coinfección VHB-VIH



Situaciones especiales

Coinfección VHB-VIH

Hemodializados

- Riesgo aumentado de evolución a infección crónica por VHB
- Hepatitis crónica histologicamente más agresiva
- Daño hepático sin correlación con niveles de ALT



Biopsiar si VHB DNA detectable



Indicación de tratamiento por histología: tratar antes de trasnp.renal

Coinfección VHB-VIH. Qué indicar? INF vs nucleósidos/nucleótidos

INF

- No es de primera línea en coinfección VHB-VIH
- Más apropiado en coinfección VHB-VHC

Análogos de Nucl.

- Coinfección VIH
- Ausencia de coinfección VHC
- Edad (mayores)
- Preferencia del paciente
- Factores predictivos de respuesta: Alta ALT, bajos niveles HBV DNA

TARV. ESQUEMAS DE INICIO CON INNTR.

Infección por VIH. Guías Para Diagnóstico, Monitorización y Tratamiento antiretroviral. MSP. Octubre 2011

Fármacos	Observaciones
AZT + 3TC + EFV (AI)	. Siempre de inicio, excepto otras indicaciones específicas
TDF + 3TC + EFV (AI)	. Coinfección VHB . Alternativa en TB-VIH
ABC + 3TC + EFV (BI)	. HB < 8 gr/lit.
AZT + 3TC + NVP (BI)	. Mujeres en edad fértil . Contraindicación a EFV . Riesgo CV alta



BICENTENARIO
URUGUAY
1985-2015



MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA

TARV en la coinfección VHB-VIH

- PCR-DNA/VHB : viremia pretratamiento y respuesta luego de iniciado el mismo (cada 6 meses) (AII)
- Enzimas hepáticas pretratamiento y monitoreo cada 6 meses. (AII)
- Iniciar TARV, **independientemente del nivel de CD4**, con un régimen que **incluya TDF/3TC (o FTC)**, dado que ambos tienen actividad antiviral sobre el VIH y el VHB. (AII), cuando el tratamiento de VHB está indicado.
- Evitar el uso de un único fármaco con actividad sobre el VHB, especialmente 3TC, **dado que el desarrollo de resistencia del VHB es prácticamente del 100% antes de los 5 años.** (AI)
- En caso de contraindicación para el uso de TDF, considerar el uso de otro fármaco con acción sobre el VHB asociado a un TARV que incluya 3TC. (BII)

ESQUEMA DE VACUNACIÓN DE ADULTOS

MANUAL DE VACUNACIÓN DEL ADULTO API

Vacunas	11-26 años	26-49 años	≥ 50 años
Influenza (1)	1 dosis anual	1 dosis anual	1 dosis anual
Td/Tdap (2)	Sustituya 1 dosis Td por Tdap		
Varicela	1 dosis para <13	2 dosis	2 dosis
Zoster			Considere 1 dosis
HPV Mujeres	3 dosis fuertemente recomendado	Considere 3 dosis	
HPV Hombres (3)	Considere 3 dosis		
SRP (4)	1-2 dosis	1-2 dosis	
Antineumocócica (5)	1-2 dosis	1-2 dosis	1 dosis
Antimeningocócica (6)	2 dosis ≤ 21	1-2 dosis	1-2 dosis
Hepatitis A (7)	2 dosis		
Hepatitis B	3 dosis	3 dosis si susceptible	
	Sólo susceptible		
	Recomendada si hay factores de riesgo (vea la descripción de cada vacuna)		
	Universal		

Conclusiones I

- 2% de la población latinoamericana tiene infección HBV. Predominan genotipos : A, D, F, G .
- El perfil del paciente , y algunos marcadores paraclínicos son quienes orientan a optar por PEG-INF o por AN .
- Tratar según: ALT, HBV DNA e histología (inflamación A2 o>,y/o F2 o>)
- PEG INF: jóvenes,no cirróticos, alta ALT, baja carga viral VHB.
- A.N : preferentemente entecavir o tenofovir. Uso por tiempo no predeterminable.
El desarrollo de resistencia puede ser una limitante a mediano o largo plazo.

Conclusiones II

- Se conocen bien en la región las modalidades terapéuticas, siendo heterogenea la disponibilidad de fármacos en la misma., así como la posibilidad de acceso al tratamiento tanto en el Sector Público como en el Privado
- Priorizar prevención y promover vacunación anti-hepatitis B

