



UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA, PARASITOLOGÍA E
INMUNOLOGÍA

CÁTEDRA 1

Microbiología II
SEMINARIO 8

**AGENTES CAUSALES DE INFECCIONES
HEPATOBILIARES**

Agosto-2023

HEPATITIS VIRALES

Virus hepatotrópicos primarios

- HAV
- HBV
- HCV
- HDV
- HEV

Virus hepatotrópicos secundarios

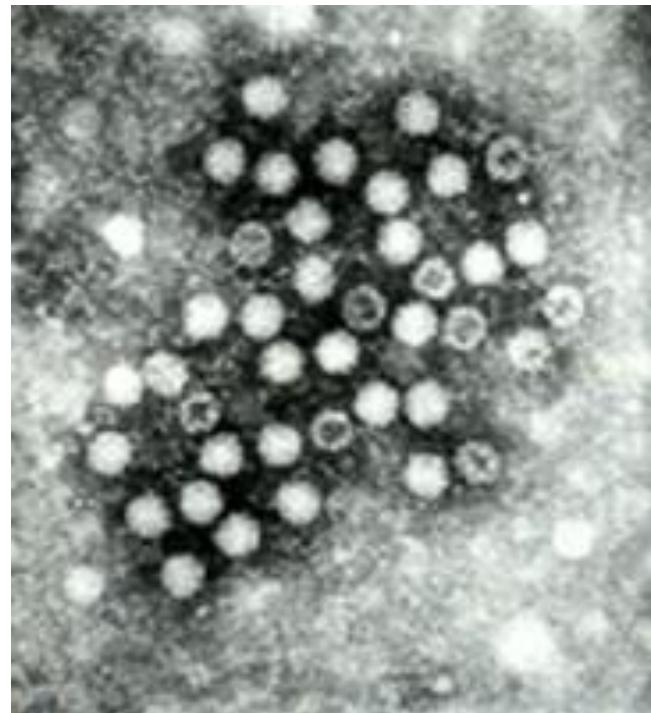
- Virus Epstein-Barr
- Citomegalovirus humano
- Herpes simplex
- Varicela-zóster
- Adenovirus
- HIV
- Rubéola
- Fiebre amarilla
- Dengue
- Polio
- Coxsackie B
- ECHO
- Sarampión
- Parotiditis
- Junín
- Lassa
- Ébola
- Marburg
- Andes
- Influenza aviar
- Coronavirus asociado al-SARS

CLASIFICACIÓN VIRUS HEPATOTRÓPICOS PRIMARIOS

	HAV	HEV	HBV	HCV	HDV
Familia	<i>Piconarviridae</i>	<i>Hepeviridae</i>	<i>Hepadnaviridae</i>	<i>Flaviviridae</i>	<i>No asignada</i>
Transmisión	Fecal-Oral	Fecal-Oral Zoonótica	Parenteral Sexual Vertical	Parenteral (Sexual) (Vertical)	Parenteral Sexual
Curso fulminante	Raro	Embarazadas	Raro	Raro	Frecuente
Curso crónico	Nunca	Inmuno-suprimidos	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Oncogenicidad	No	No	Sí	Sí	Sí
Diagnóstico					
Antígeno	No	No	Sí	Sí #	Sí
Ácido nucleico	No	Sí	Sí	Sí	Sí
Anticuerpo	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Terapéutica	No	No	Sí	Sí	Indirecta
Vacuna	Si Virus inactivado	Si Proteína de cápside recombinante.	Si HBsAg y pre-S recombinante	No	Indirecta

no se utilizan habitualmente en el diagnóstico virológico.

HEPATITIS A



HEPATITIS A

- Distribución universal
- 1 Serotipo,
- 6 Genotipos: 3 humanos (I, II, III) y 3 simianos (IV, V, VI)
En Argentina circula el subgenotipo IA.

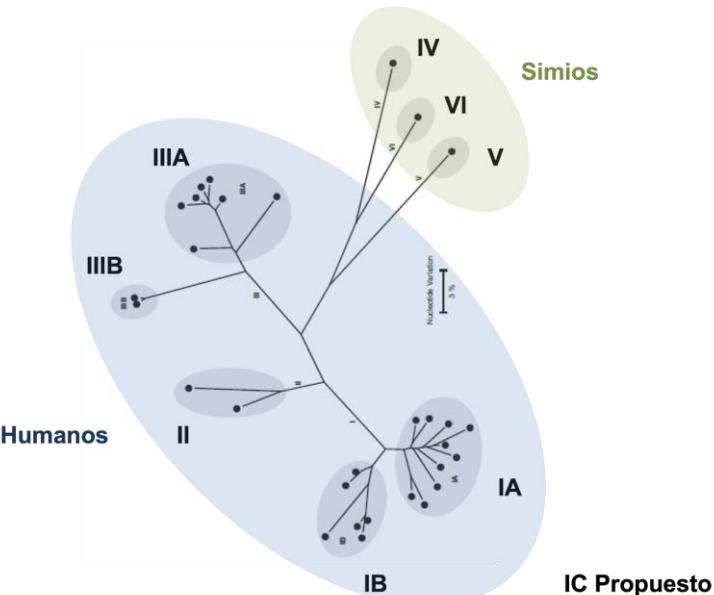
- **TRANSMISIÓN**

Vía Fecal-Oral:

- Por consumo de agua y alimentos contaminados
(mayor prevalencia en zonas con sistemas higiénico-sanitarios deficientes)
- Contacto sexual anal-oral (contacto boca-ano)
- Contacto cercano con una persona infectada (familiares, convivientes, grupos cerrados)

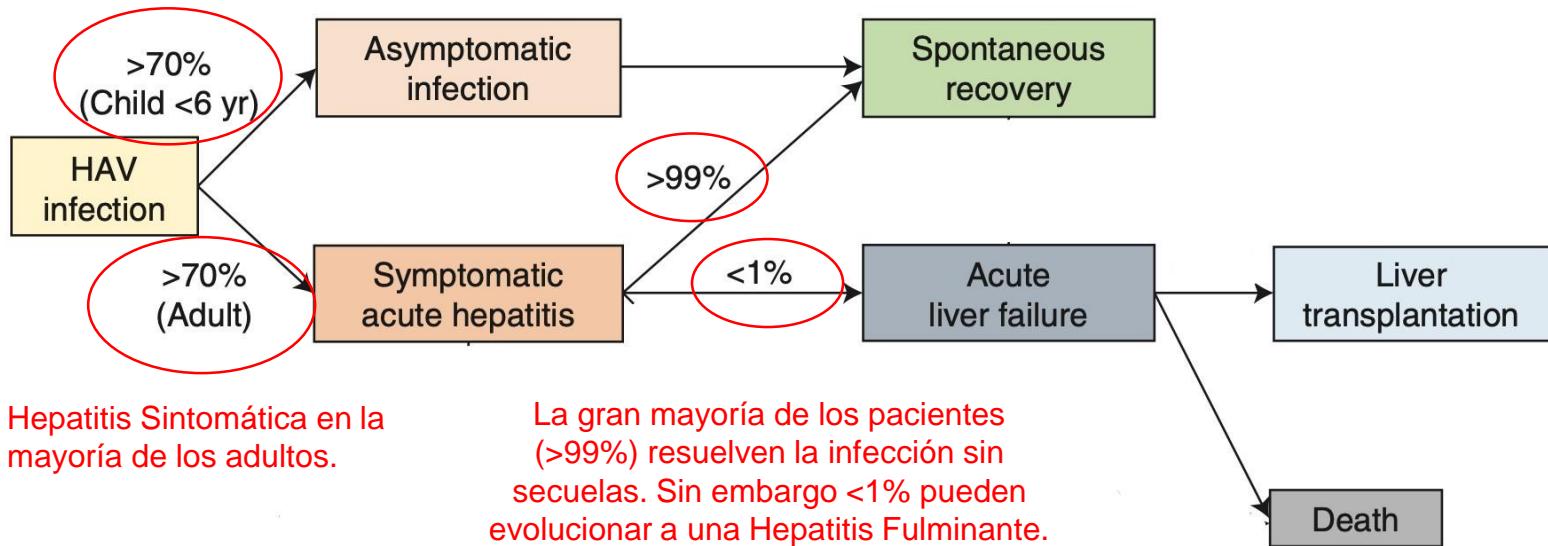
Alta diseminación:

- Alta virucopria.
- El HAV es altamente estable en el medio ambiente. Resiste pH ácido, detergentes, desecación.

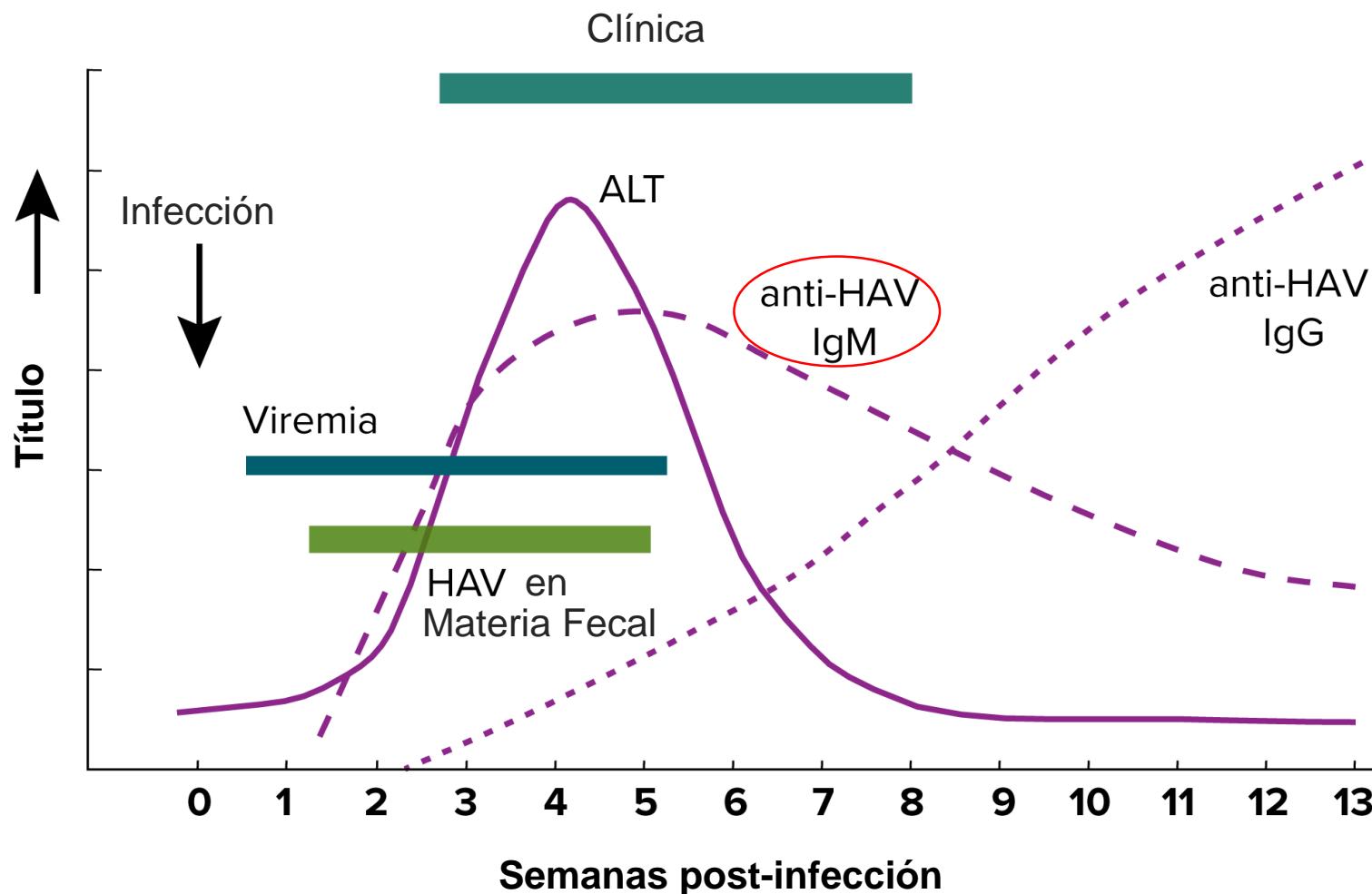


HEPATITIS A: Curso natural de la infección

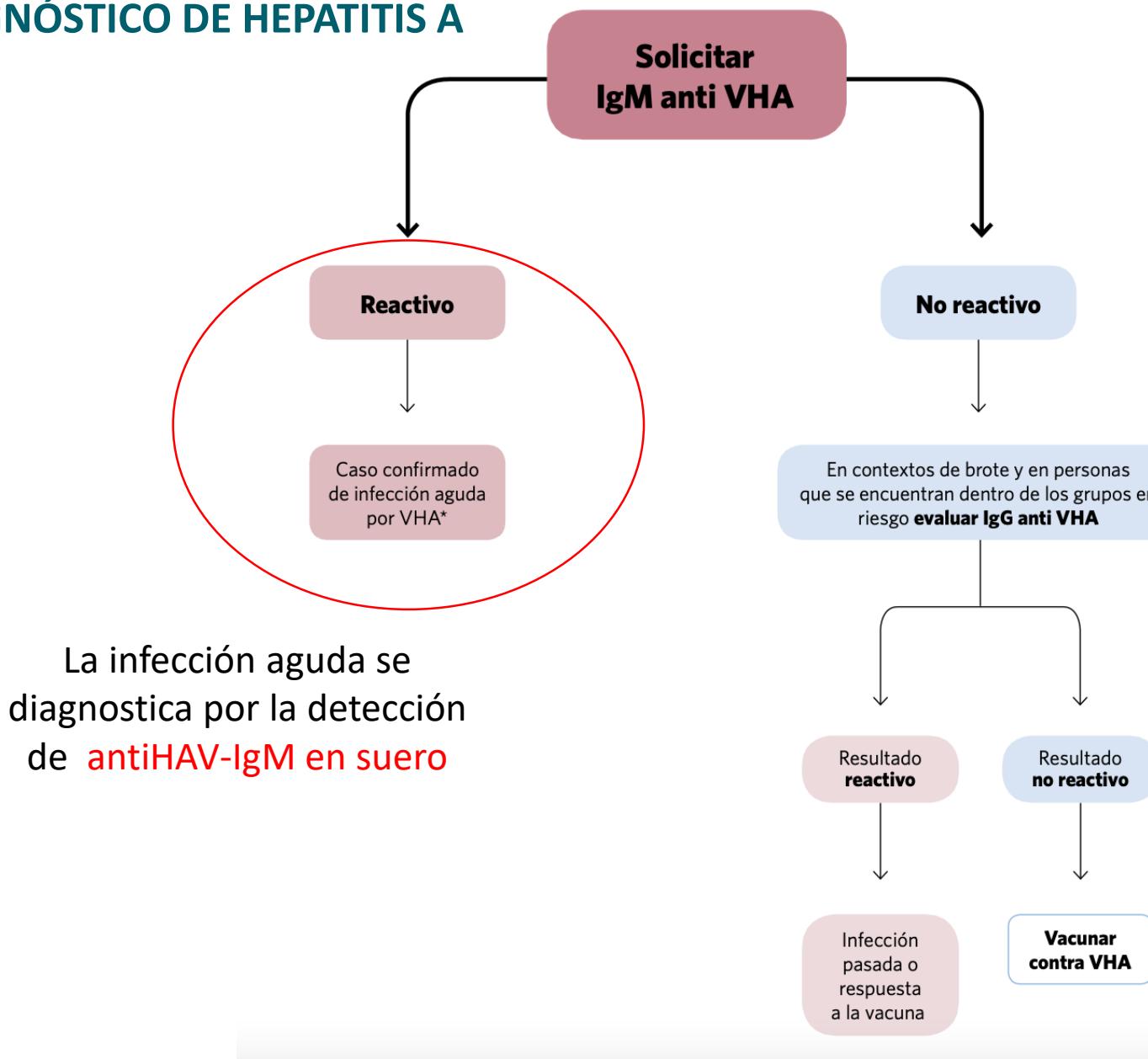
Hepatitis Asintomática en la mayoría de los niños menores de 6 años.



CURSO SEROLÓGICO TÍPICO DE LA INFECCIÓN POR VIRUS DE HEPATITIS A



DIAGNÓSTICO DE HEPATITIS A



Profilaxis para HAV

Activa:

En Argentina

2do. país del mundo en incorporar la vacunación anti-HAV al calendario oficial de vacunación (*año 2005*)

1 dosis a los 12 meses de edad

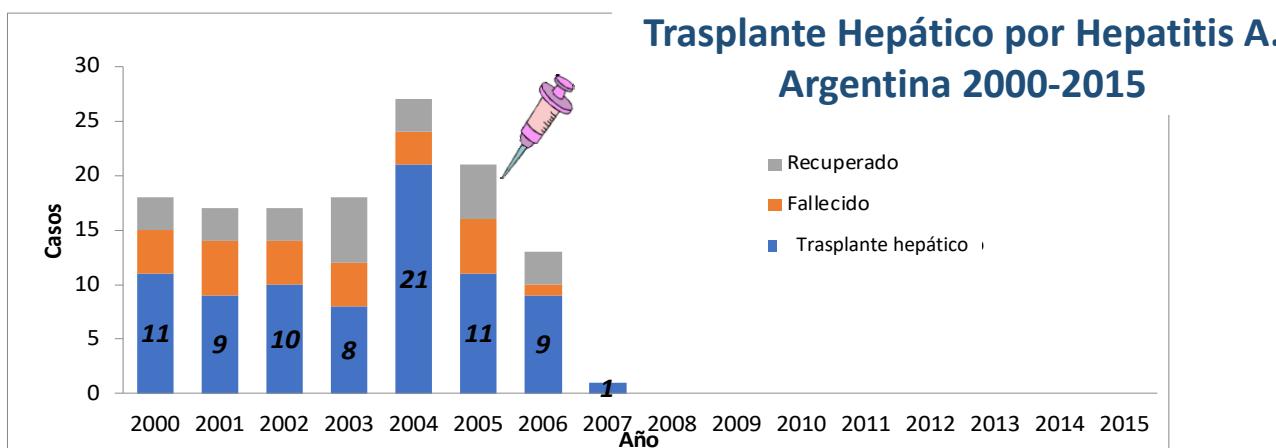
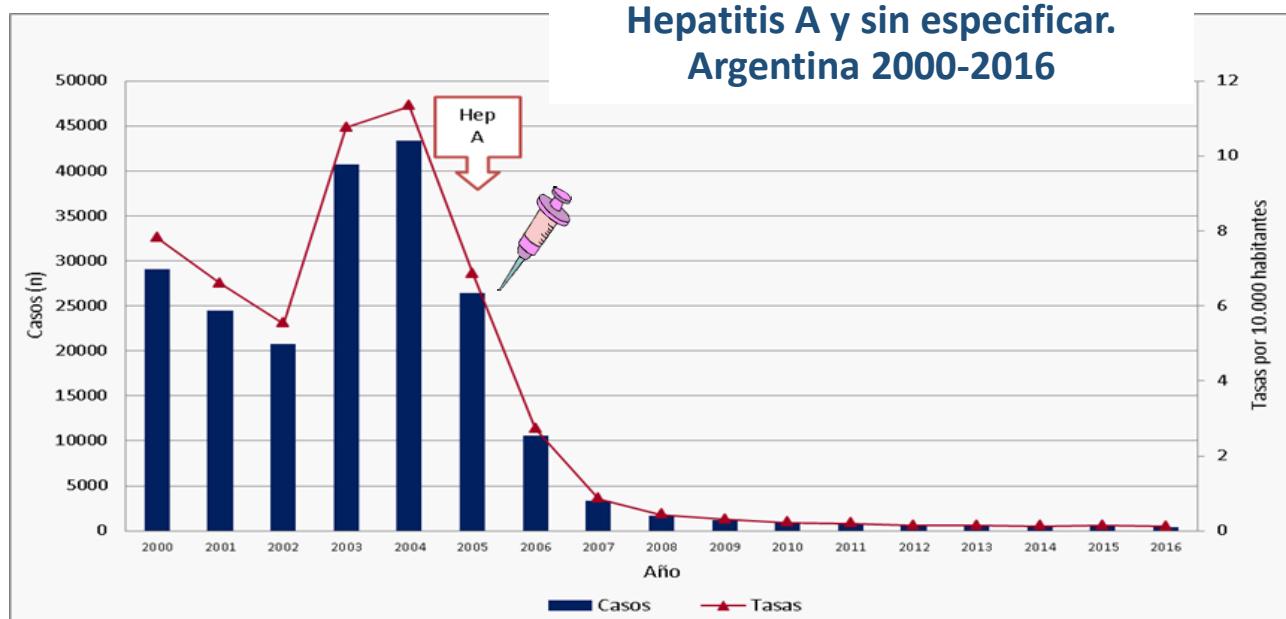
Vacuna inactivada

Pasiva:

Gammaglobulina estándar



IMPACTO DE LA VACUNACIÓN CONTRA HAV EN ARGENTINA



HEPATITIS B



Hepatitis B



- **TRANSMISIÓN**

Vía Parenteral:

- A través de la sangre y hemoderivados.
- Riesgo de transmisión:
 - compartir agujas para drogas endovenosas o elementos cortopunzantes
 - acupuntura, tatuajes, piercings sin medidas de bioseguridad
 - accidentes laborales cortopunzantes en profesionales de la salud
 - procedimientos invasivos de diagnóstico o terapéuticos sin la correcta esterilización
 - hemodiálisis, transfusiones de sangre y hemoderivados sin testear

Vía Sexual:

- Relaciones sexuales sin protección por contacto directo con secreciones vaginales, semen o sangre.

Vía Vertical:

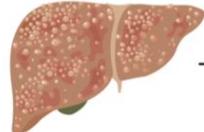
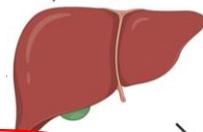
- Durante el embarazo (congénita) o **perinatal**. La transmisión en los recién nacidos dependerá de la cantidad de virus en sangre de la madre (viremia).

HEPATITIS B: Curso natural de la infección

Asintomática o
sintomática con
ictericia

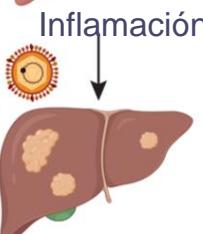
Adultos: 90-99%
Recién Nacidos: 2%

RESOLUCIÓN



INFECCIÓN
CRÓNICA

Adultos: 1-10%
Recién Nacidos: 98%



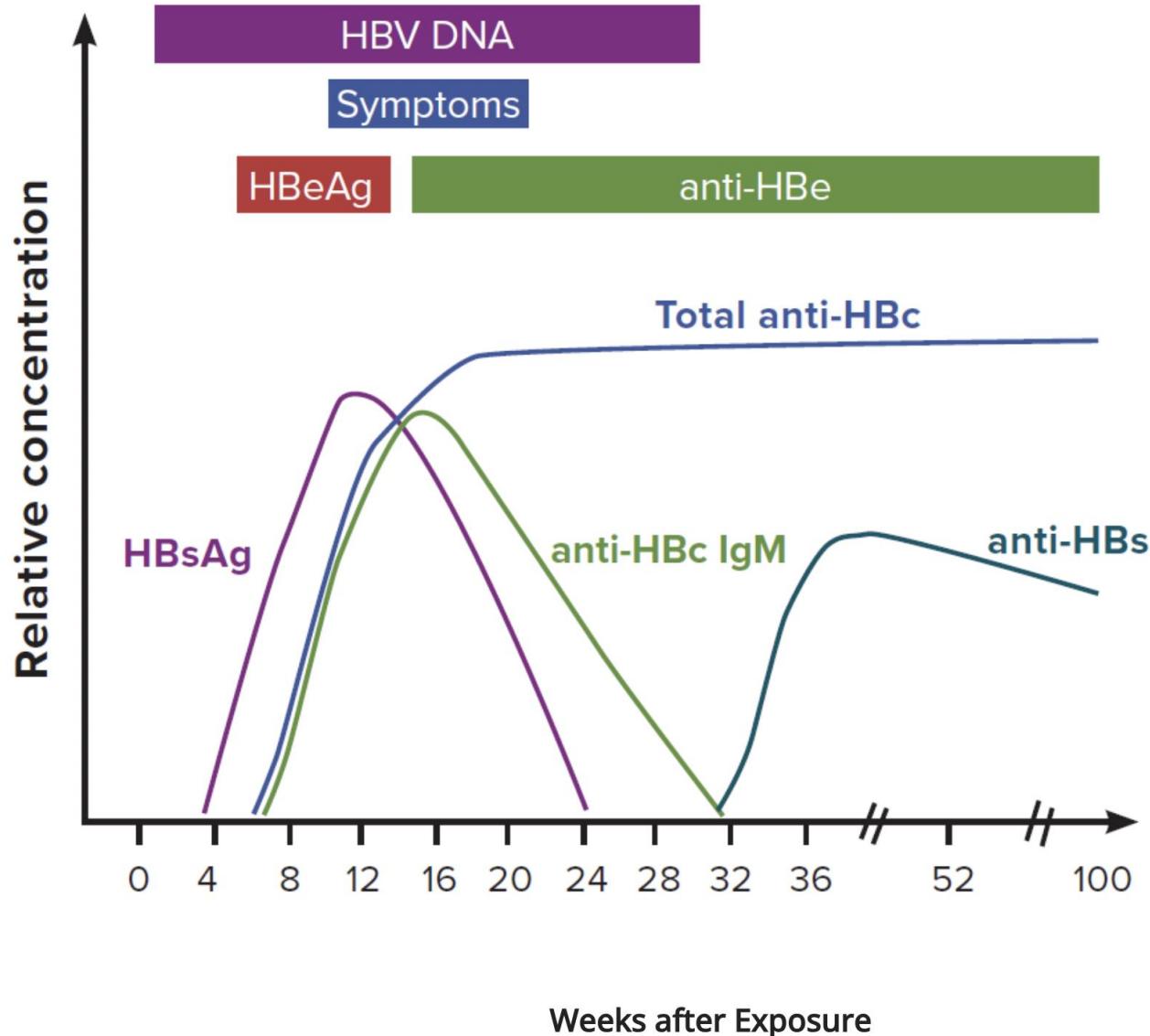
Cáncer Hepatocelular

Inflamación

Progresión 10 - 40 años

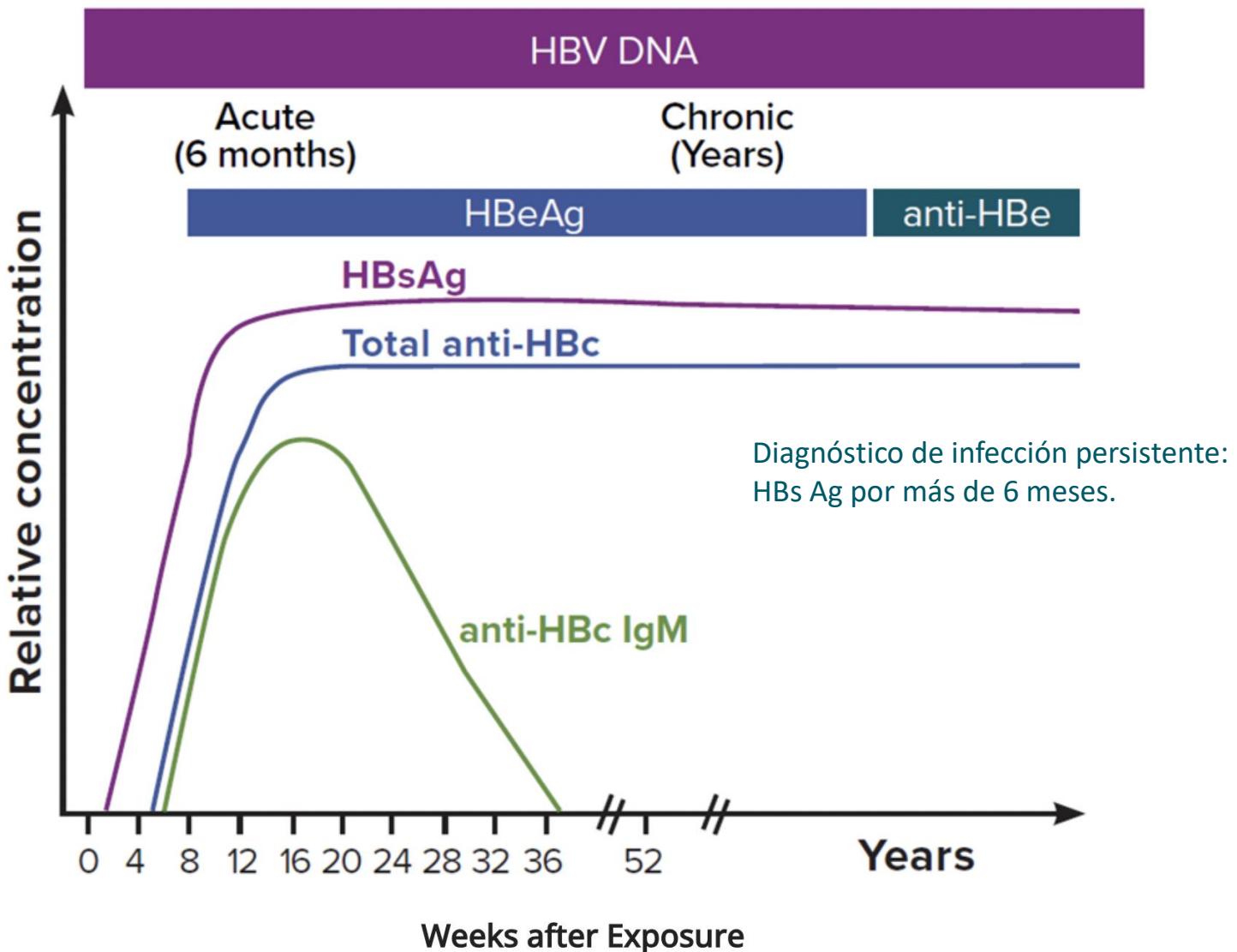
HEPATITIS B AGUDA CON RECUPERACIÓN

Curso serológico típico



HEPATITIS B QUE EVOLUCIONA A LA CRONICIDAD

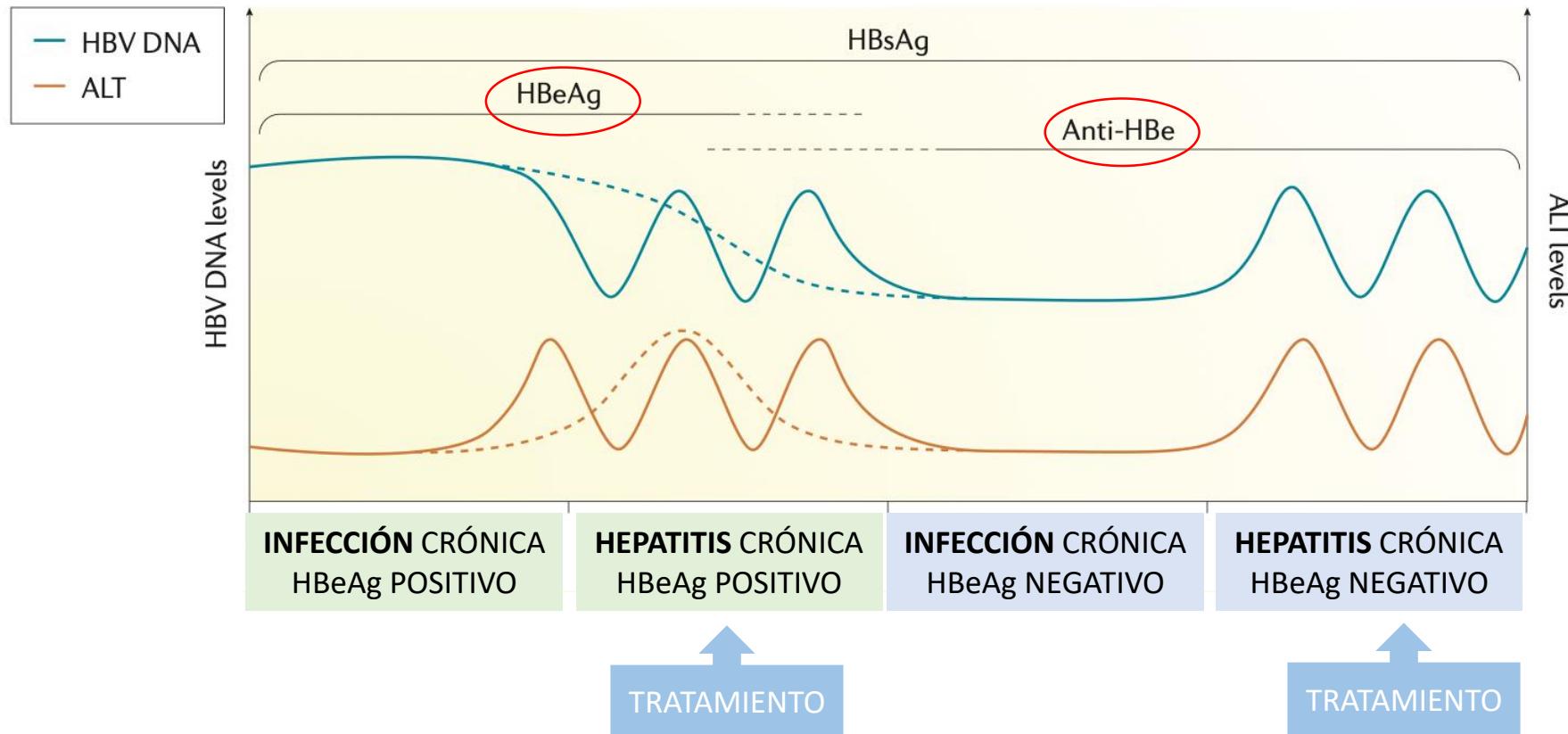
Curso serológico habitual



HEPATITIS B: Curso natural de la infección crónica

La **infección crónica es dinámica:**

- Los niveles de carga viral y de transaminasas son variables
- La expresión del HBeAg y la seroconversión a anti-HBe marcan dos etapas distinguibles del curso crónico



Inflamación hepática:	Ausente	Alta	Ausente/moderada	Moderada/alta
Fibrosis:	Mínima	Grado variable	Grado variable	Moderada a severa

Estado del paciente	HBs Ag	Anti-HBs	HBe Ag	Anti-HBe	Anti-HBc	DNA de HBV
Infección aguda						
-Temprana	+	-	+	-	IgM	+
-Período ventana	-	-	-	+/-	IgM	+/-
-Recuperación	-	+	-	+	IgG	+/-
Inf. persistente						
-Estado activo	+	-	+	-	IgG, IgM ¹	>10 ⁵ cop./ml
-Estado inactivo	+	-	-	+	IgG	<10 ⁵ cop./ml
-Reactivación	+	-	+/-	-	IgG, IgM	>10 ⁵ cop./ml
-Con variante HBe Ag-minus (variantes de <i>pre-core/core</i>)	+	-	-	+	IgG	>10 ⁵ cop./ml
-Oculta	-	+/-	-	+/-	+/-	+
Vacunado	-	+	-	-	-	-
Infección pasada	-	+	-	-	IgG	-

cccDNA: Biomarker of cure

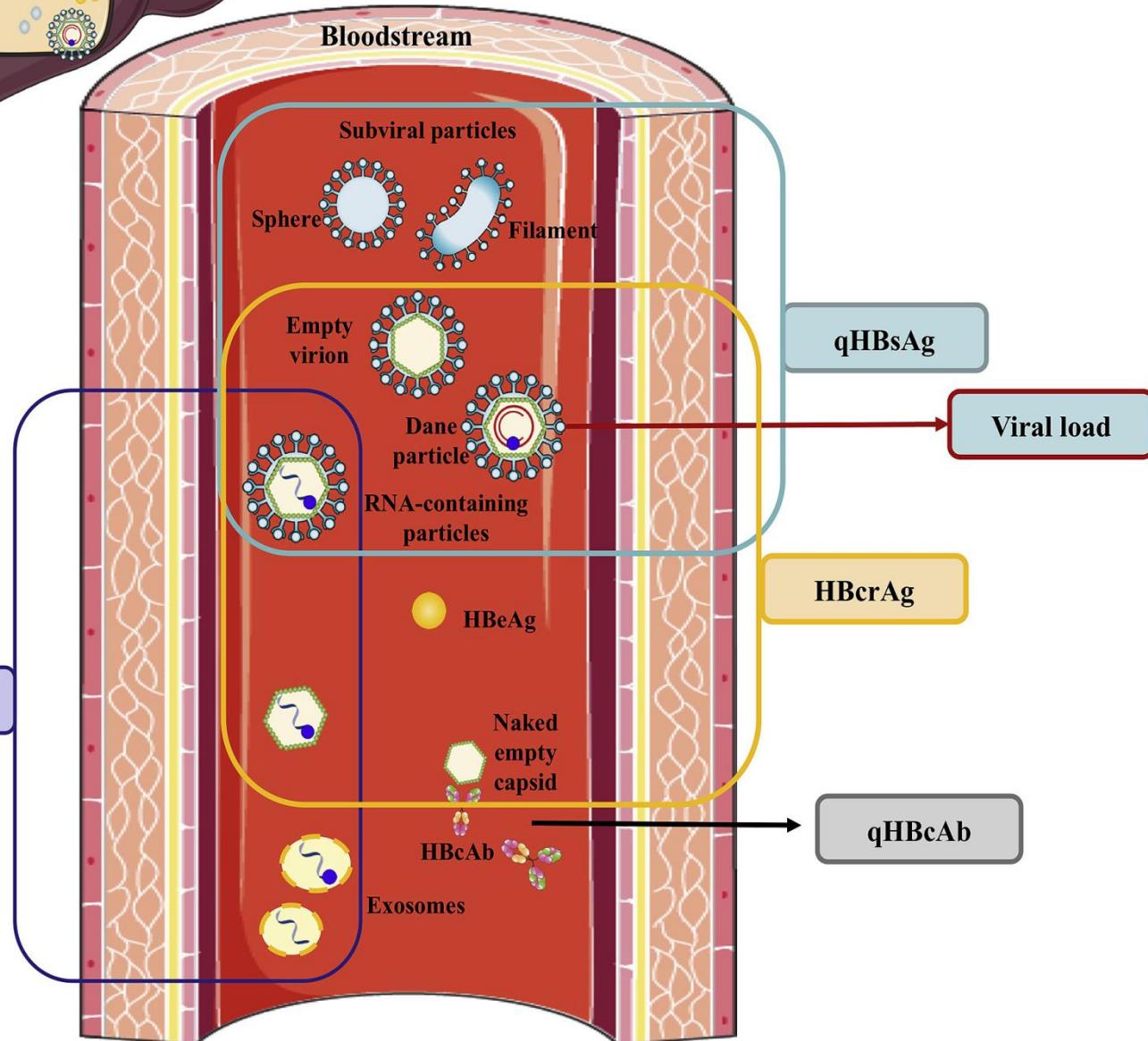


**Integrated HBV DNA:
Biomarker of HCC risk**



cirRNAs

Nuevos biomarcadores de actividad intrahepática del HBV



¿Qué nuevos marcadores están bajo análisis?

1. HBV-RNApg (ARN pre-genómico viral)

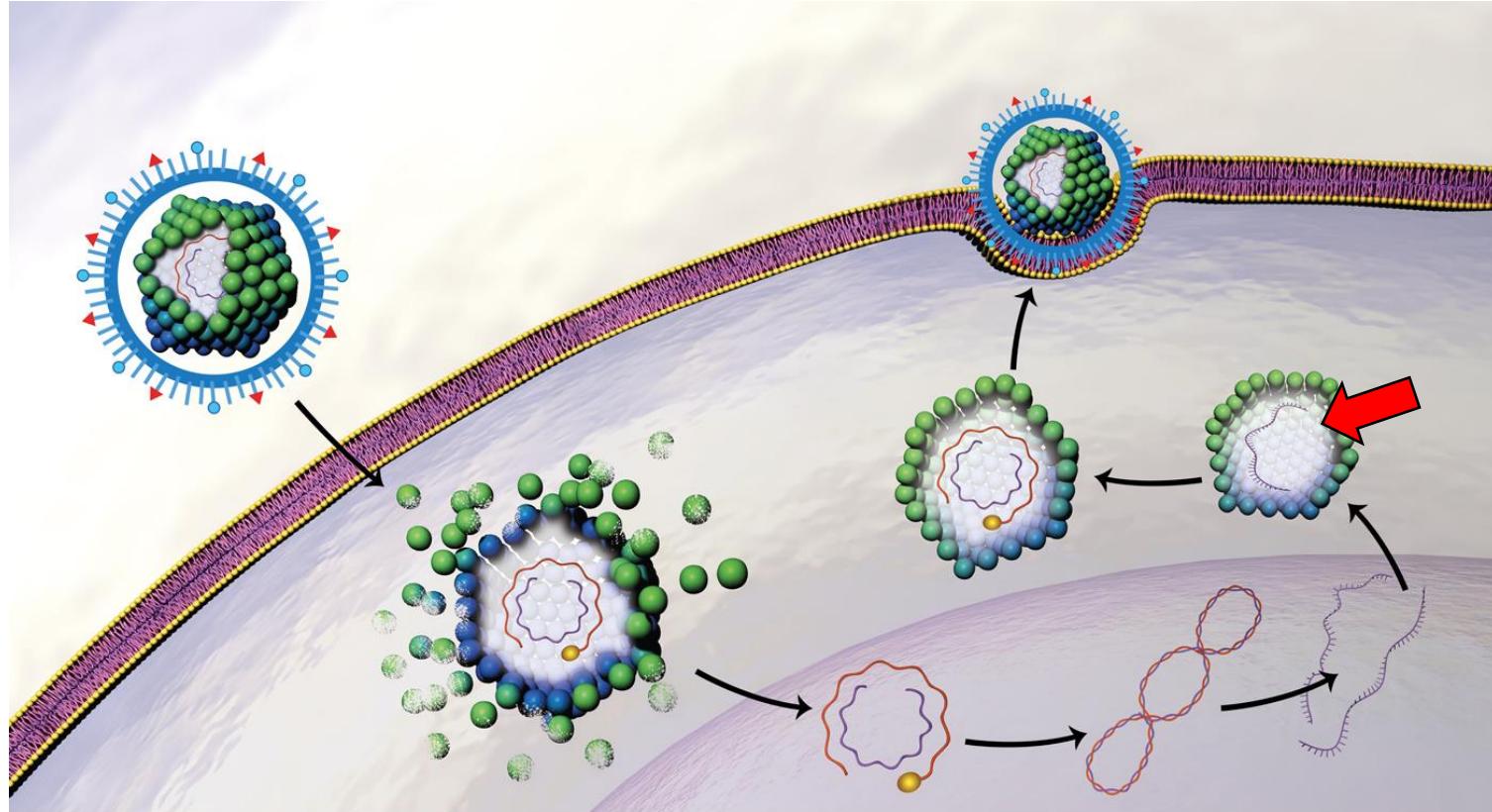
- Derivado directa de la actividad de transcripción intrahepática a partir del CCC-DNA y los minicromosomas de HBV

2. Hepatitis B Core-related antigen (HBcrAg)

- Presente en partículas defectivas que contienen HBcAg, HBeAg y p22cr.

Son consecuencia de la presencia residual del DNAcc en el hepatocito y de la actividad transcripcional

¿Qué es el HBV-RNApg (pre-genómico)?



- Intermediario de la replicación viral.
- Se sintetiza a partir del DNAcc del HBV y es el molde para la transcripción inversa (RNA→DNA) que conduce a generar nuevos genomas virales, y algunas proteínas (pol, core)
- Sostiene el *pool* de DNAcc en los hepatocitos.
- Puede liberarse al plasma dentro de partículas virales

Hepatitis B Core-Related Antigen (HBcrAg)

El ensayo de HBcrAg o antígeno relacionado con el core del HBV es un ensayo con capacidad de detectar 3 proteínas virales que comparten una secuencia de 149 aminoácidos:

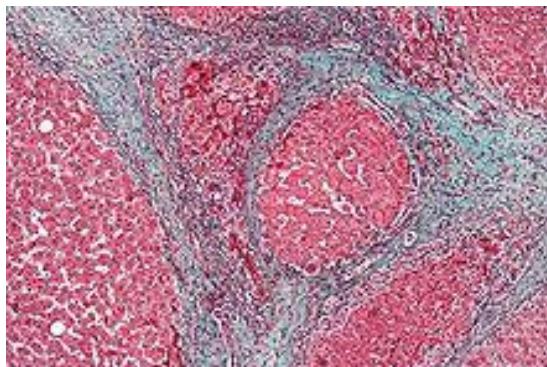
- HBcAg (proteína estructural de la nucleocápside, difícil de medir)
- HBeAg
- una pequeña proteína p22cr llamada *small-core-related protein* (HBcrAg) presente en partículas virales libres de HBV-DNA (vacías).

HBcrAg es un marcador potencial de actividad replicativa intrahepática, particularmente en pacientes bajo terapia con antivirales de acción directa que suprimen la replicación viral, y pacientes con pérdida del HBeAg. No obstante, esta determinación es menos robusta para identificar actividad transcripcional del HBV-ccc-DNA

Histología hepática de las FORMAS CRÓNICAS

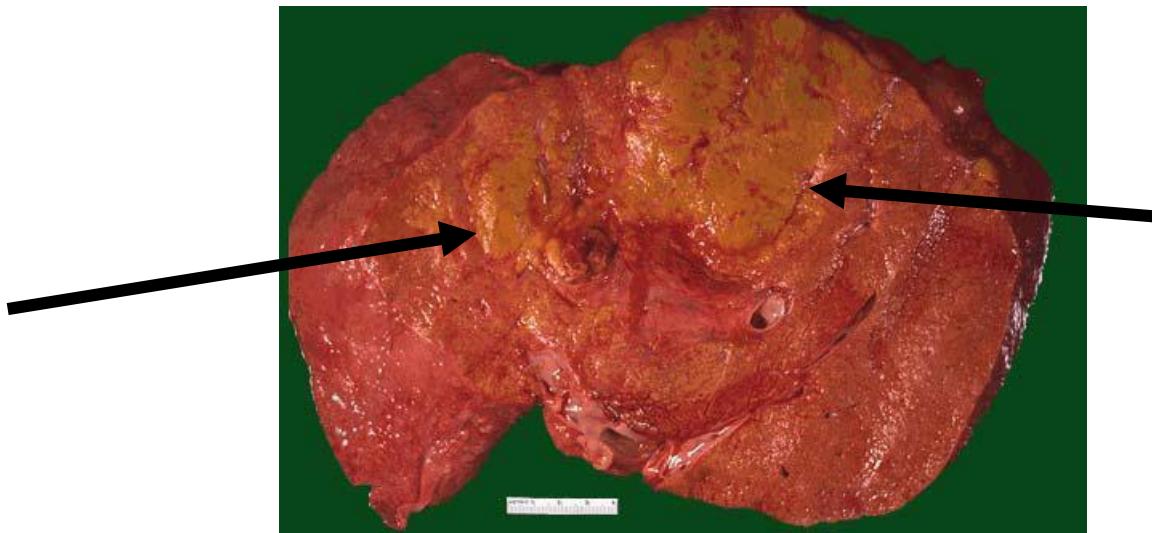


Persistente: El infiltrado inflamatorio mononuclear se limita a los espacios porta. Puede evolucionar a una forma agresiva, con infiltrado inflamatorio intraparenquimatoso y luego a una cirrosis post-necrótica

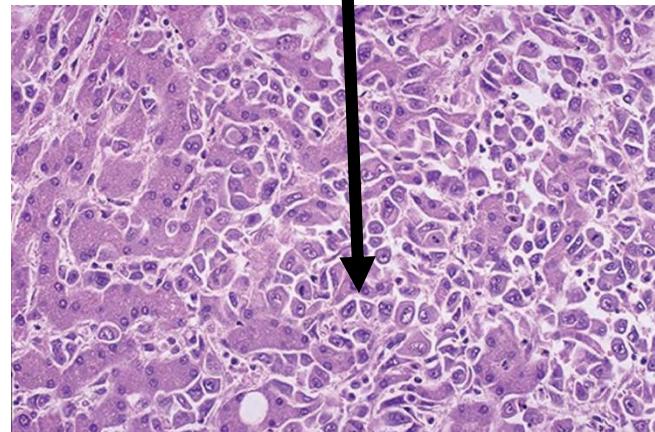


Cirrosis post-necrótica. Coloración tricrómica de Masson. Las bandas de tejido conectivo se ven en celeste.

HEPATOCARCINOMA



OBSÉRVENSE VARIOS NÓDULOS AMARILLENtos.
MICROSCÓPICAMENTE SE VEN HEPATOCITOS ATÍPICOS
QUE CRECEN SIN FORMAR LOS CORDONES HEPÁTICOS NORMALES



Terapia antiviral para Hepatitis B Crónica

Chronic Hepatitis B

Approved drugs

Interferons



- Conventional IFN- α
- Peg-IFN α -2a (*Pegasys*)

Combined antiviral and
immunomodulatory effect

Nucleoside/nucleotide analogues

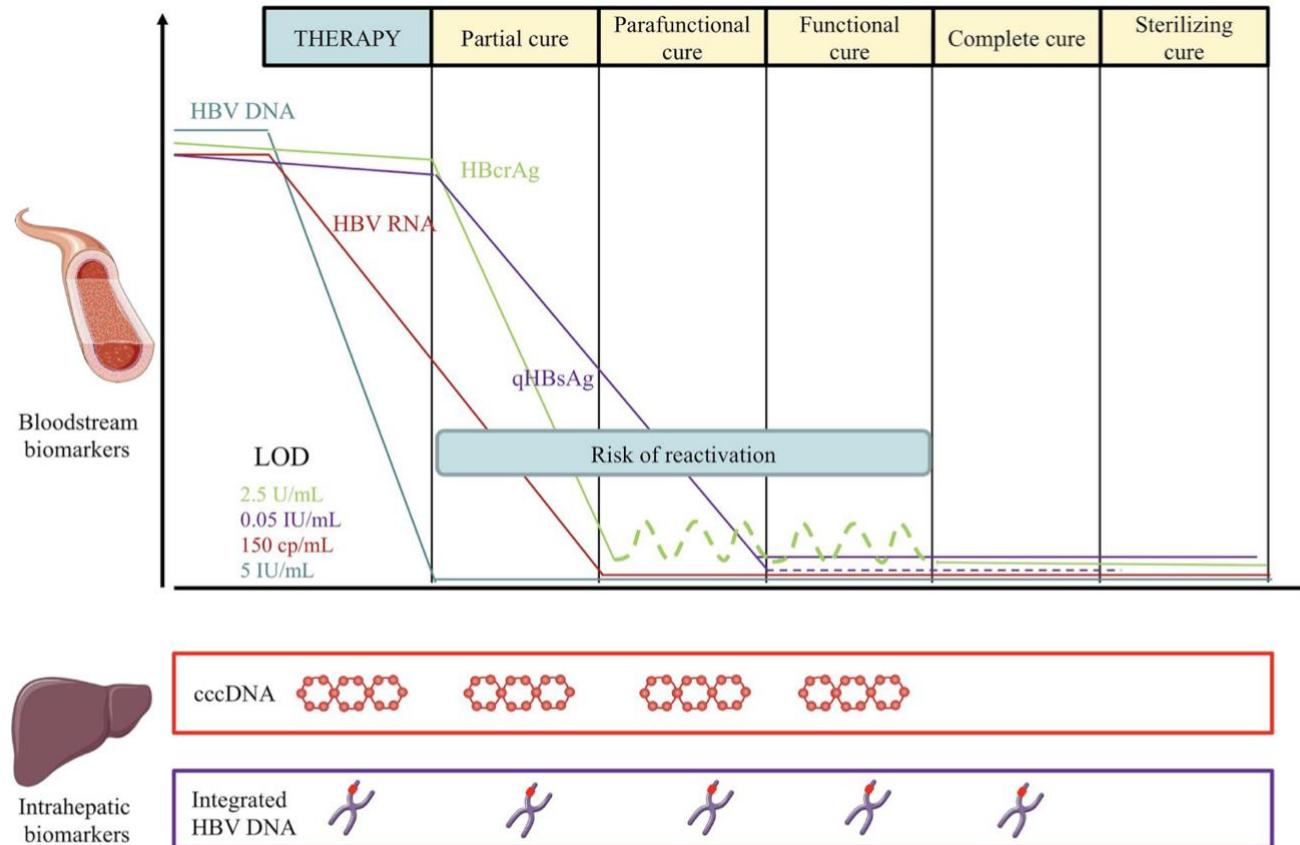


- Lamivudine (*Zeffix*)
- Adefovir (*Hepsera*)
- Entecavir (*Baraclude*)
- Telbivudine (*Sebivo*)
- Tenofovir (*Viread*)

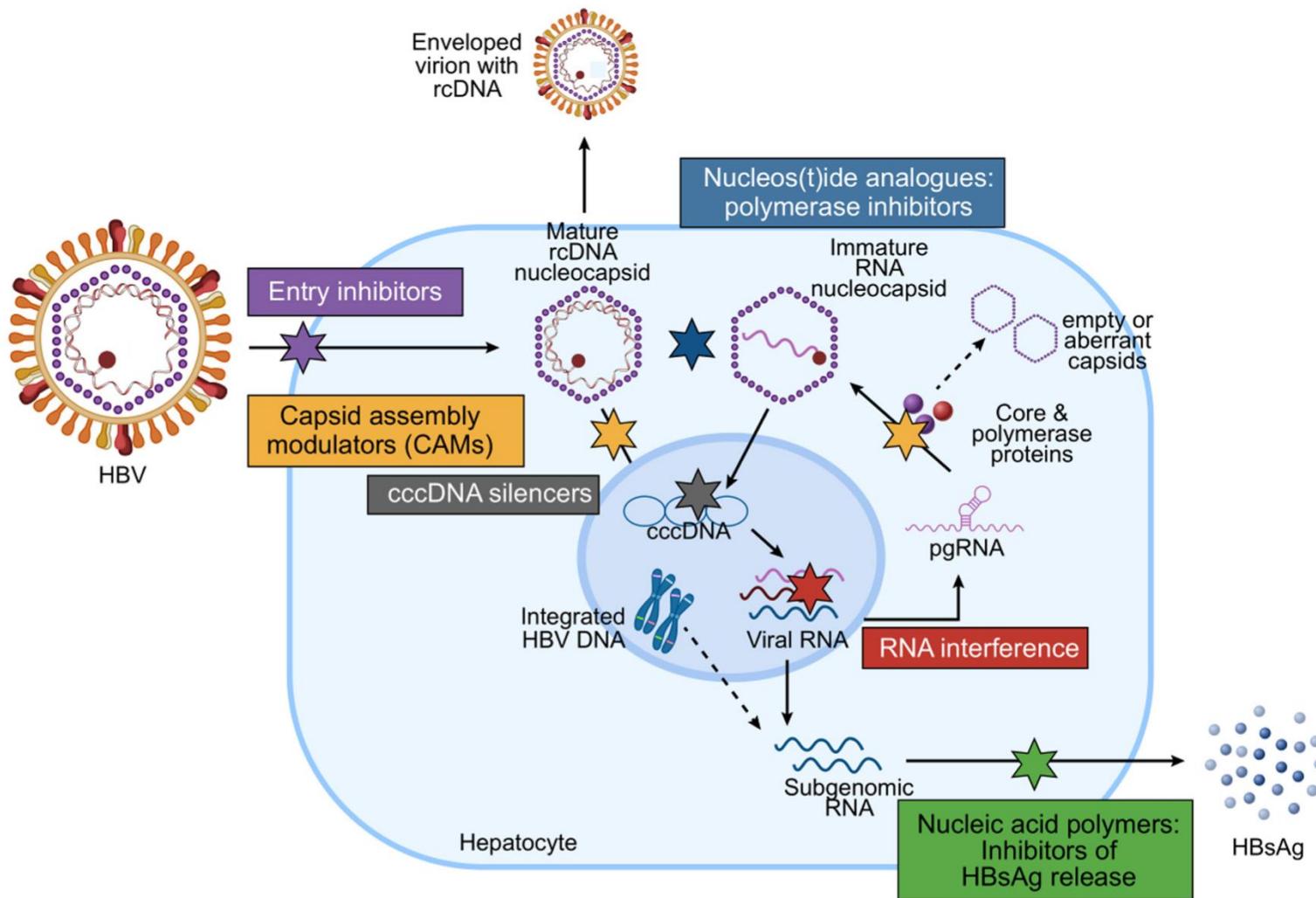
Direct antiviral effect

¿Es posible la cura (con eliminación viral) con la terapia actual?

Nuevos marcadores para el monitoreo de la terapia en la hepatitis B crónica



Nuevos targets virales de terapias futuras



Profilaxis para HBV

Activa:

- Vacuna de 1ra. generación (HBs Ag)
- Vacuna de 2da. Generación (HBs Ag)
- Vacuna de 3ra. Generación
(HBs Ag + PreS 2 Ag)

Pasiva:

Gammaglobulina hiperinmune

Vacuna recombinante



2000: Incorporada al calendario nacional en el recién nacido
2012: Vacunación Universal contra la hepatitis B

Esquema pediátrico	Esquema adultos (indicar o completar)
Dosis neonatal	1er. dosis
2 meses quíntuple 1er. dosis	2da. dosis (1 mes luego de la 1ra.)
4 meses quíntuple 2da. dosis	3er. dosis (6 mes luego de la 1ra.)
6 meses quíntuple 3er. dosis	

Título de anticuerpos anti-HBs protectores > 10 mUI/ml

Profilaxis post-exposición

Persona expuesta	Fuente HBsAg positiva	Fuente HBsAg negativa	Fuente desconocida o no estudiada
No vacunada	HBIGx1* e iniciar vacuna contra VHB	Iniciar vacuna contra VHB	Iniciar vacuna contra VHB (preferiblemente dentro de las 24 hs)
Previamente vacunada que ha respondido	Ningún tratamiento	Ningún tratamiento	Ningún tratamiento
No respondedora no revacunada	HBIG x1 e iniciar la revacunación	Ningún tratamiento (considerar la revacunación para futuras protecciones)	Si se sospecha una fuente de alto riesgo, tratar como si la fuente fuera HBsAg+
Persona no respondedora revacunada	HBIG x2. Segunda dosis un mes después de la primera	Ningún tratamiento	Si se sospecha una fuente de alto riesgo, tratar como si la fuente fuera HBsAg+
Respuesta desconocida	Estudiar en el individuo expuesto anticuerpos antiHBs: Con títulos <10 mUI/ml: HBIG* x1 y aplicar vacuna para HB. Con títulos protectores, ningún tratamiento.	Ningún tratamiento	Estudiar en el individuo expuesto anticuerpos antiHBs: Con títulos < 10 mUI/ml: revacunar Con títulos protectores: ningún tratamiento

HEPATITIS C



HEPATITIS C



Causes of Hepatitis C



• TRANSMISIÓN

Vía Parenteral:

- A través de la sangre y hemoderivados.
- Riesgo de transmisión:
 - compartir agujas para drogas endovenosas o elementos cortopunzantes
 - acupuntura, tatuajes, piercings sin medidas de bioseguridad
 - accidentes laborales cortopunzantes en profesionales de la salud
 - procedimientos invasivos de diagnóstico o terapéuticos sin la correcta esterilización
 - hemodiálisis, transfusiones de sangre y hemoderivados sin testear (antes de 1994)

Vía Sexual:

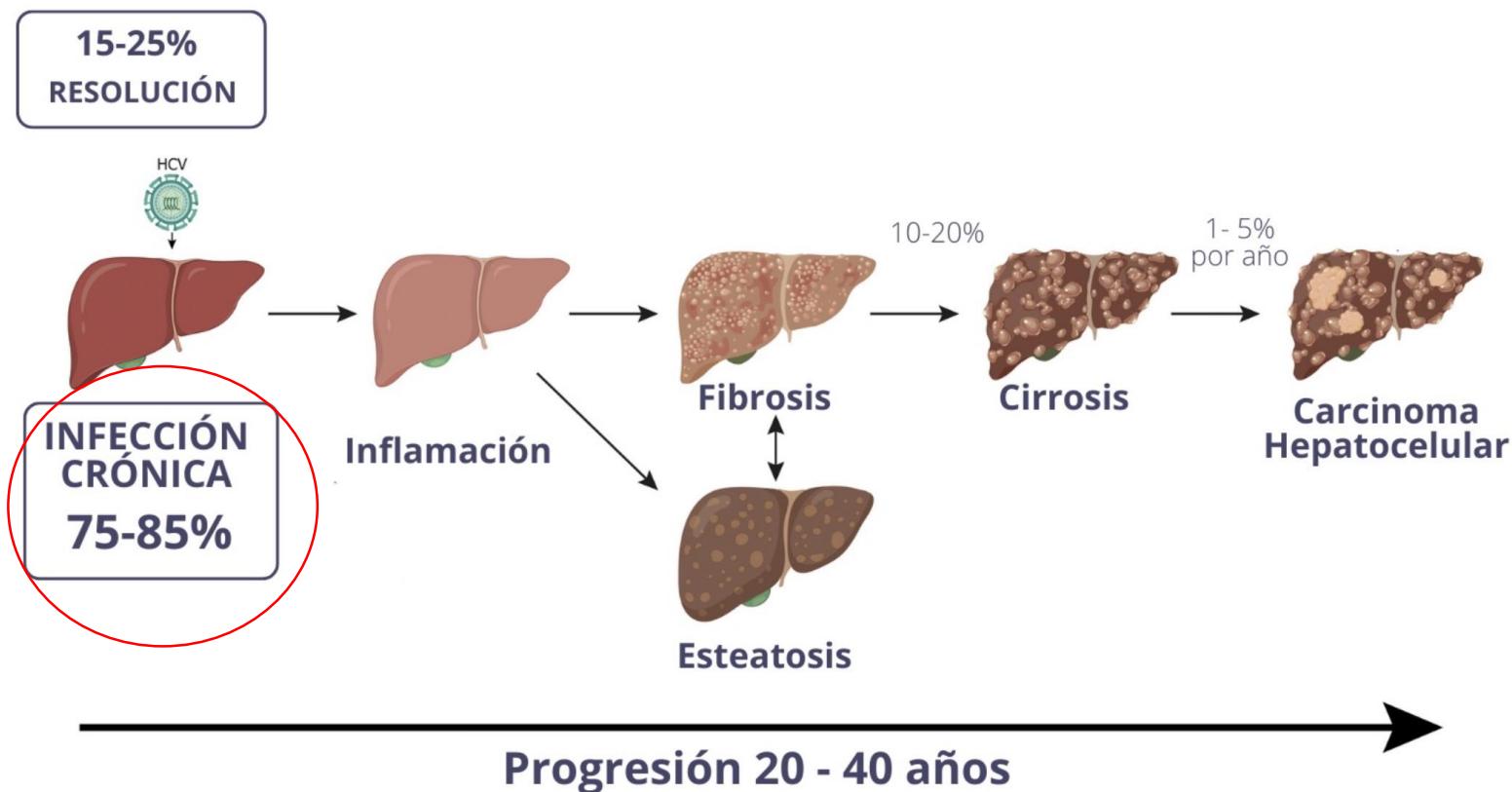
- Relaciones sexuales sin protección. El riesgo de transmisión muy bajo (<1%). El riesgo es mayor en pacientes coinfecados con HIV.

Vía Vertical:

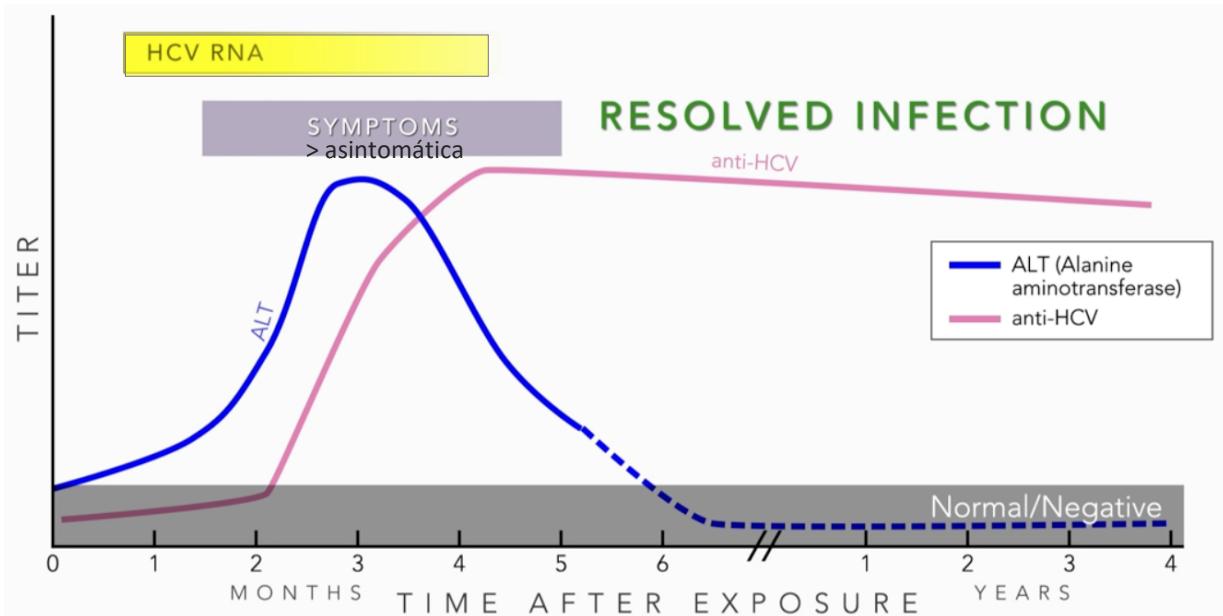
- Riesgo de transmisión bajo (4-7%), condicionada por la carga viral materna. El riesgo aumenta hasta cinco veces en los casos de coinfección con HIV (15-20%).

HEPATITIS C: Curso natural de la infección

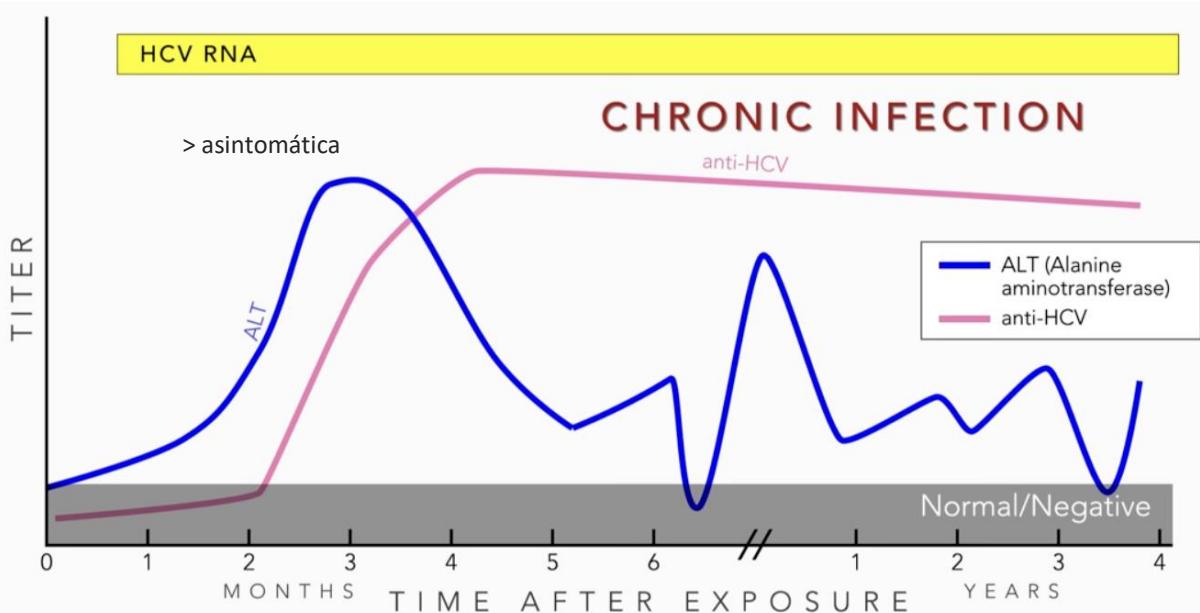
Se presenta
generalmente en
forma asintomática



CURSO SEROLÓGICO DE LA INFECCIÓN POR VIRUS DE HEPATITIS C

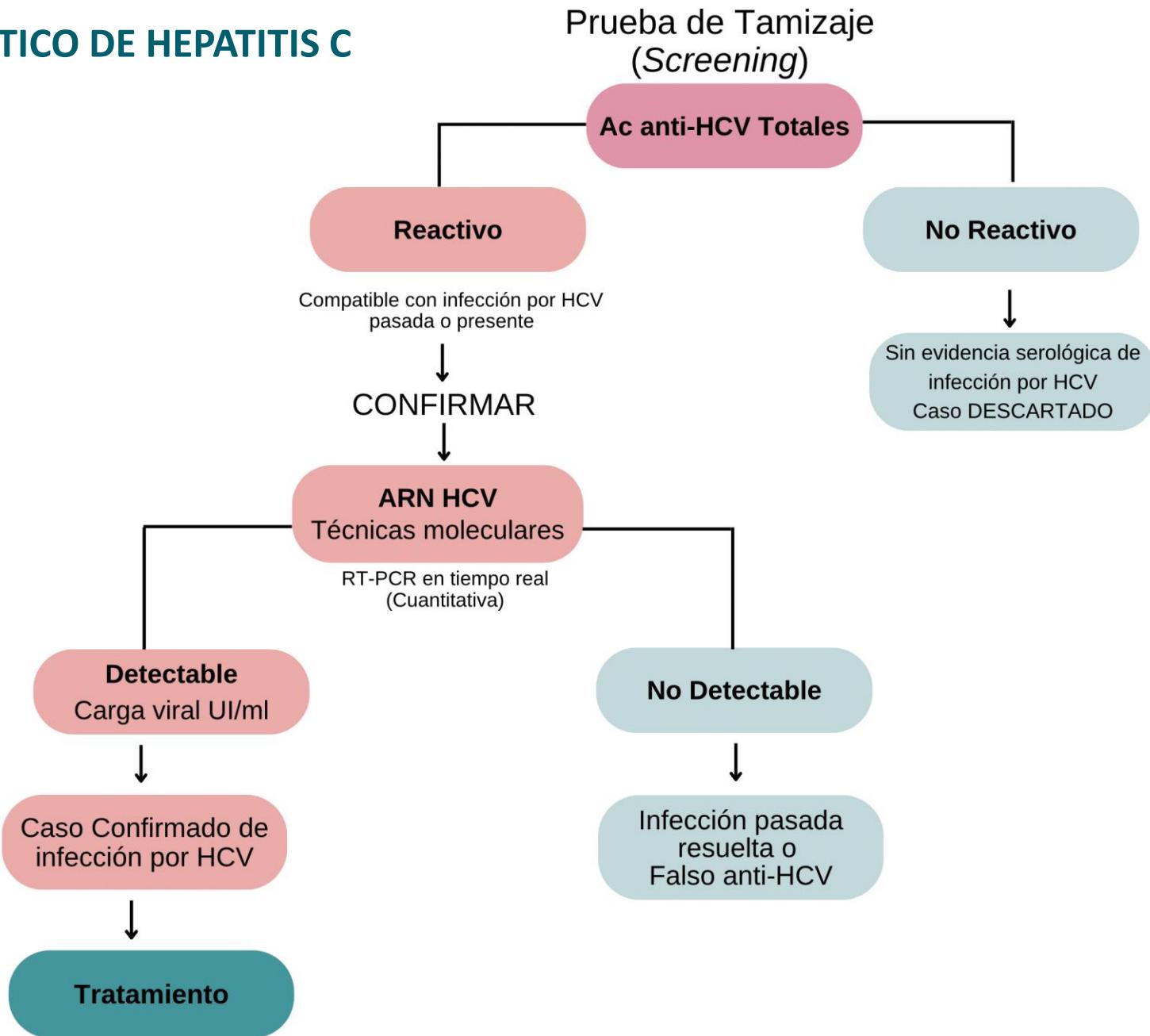


HCV AGUDA CON RESOLUCIÓN



HCV CRÓNICA

DIAGNÓSTICO DE HEPATITIS C



Diagnóstico del HCV: *Screening* o Pruebas de tamizaje

Es la primera prueba de laboratorio que se debe solicitar ante la sospecha de una infección por HCV.

Evidencian infección pasada o presente

Sensibles, Específicos

Enzimoinmunoensayos (EIE)



Tests de diagnóstico rápidos (TDR)



4ta generación

- Detección de Ac anti-HCV
- o Ac anti-HCV / HCV core Antigen
(Acortamiento del período ventana serológico)

Ventajas: facilitar el acceso al diagnóstico y tratamiento

EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO CONTRA HEPATITIS C

HEPATITIS C TREATMENT

1980s
INTERFERON
MONOTHERAPY

2001
PEGYLATED
INTERFERON

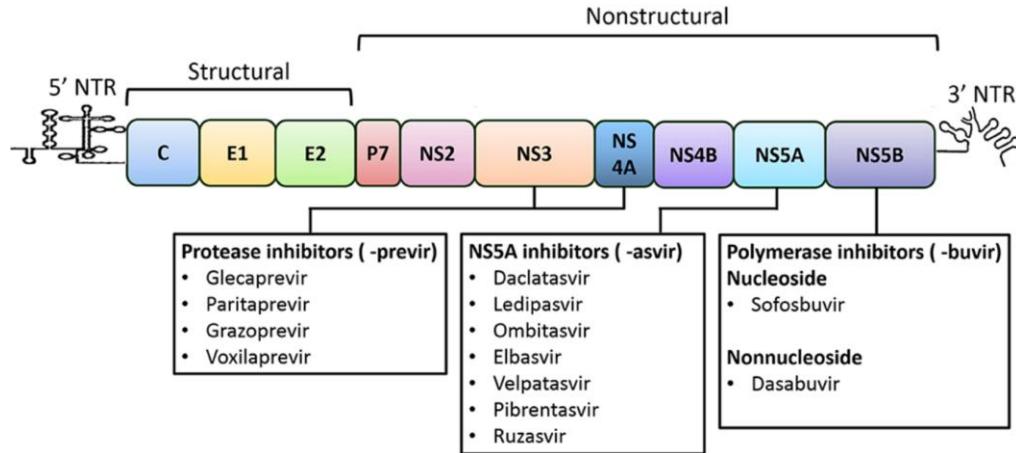
40-80% cure rate
 $\frac{1}{2}$ -1 year treatment duration
Injections
Difficult side effects

2011
DIRECT-ACTING
ANTIVIRALS

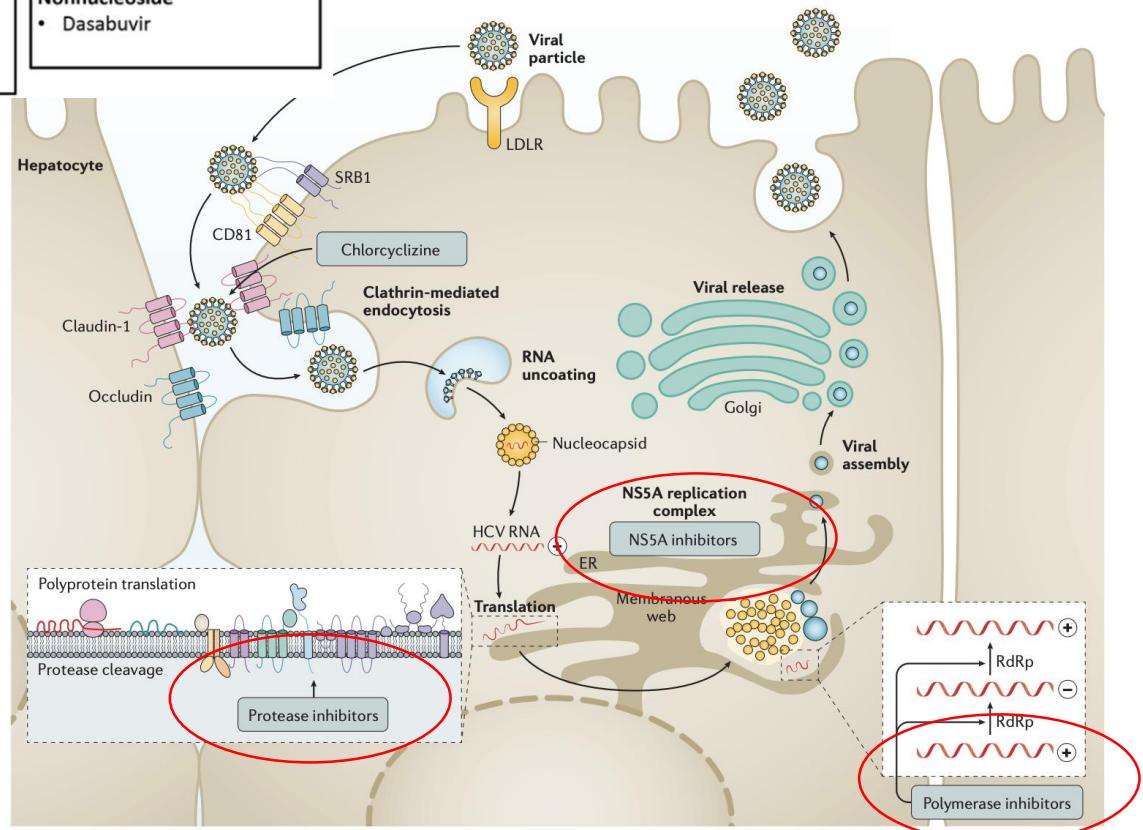
95% cure rates
12-week treatment duration
Tablets
Fewer side effects

TRATAMIENTO DE HEPATITIS C

ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA (AAD)



- Vía oral
- Sin efectos adversos
- Pangénotípicos
- Tratamientos de 8, 12 o 24 semanas
- Alta tasa de curación: mayor al 90%



MONITOREO DEL TRATAMIENTO DE HEPATITIS C

- ✓ Determinar los valores de carga viral antes del inicio del tratamiento, durante el mismo y al finalizarlo.

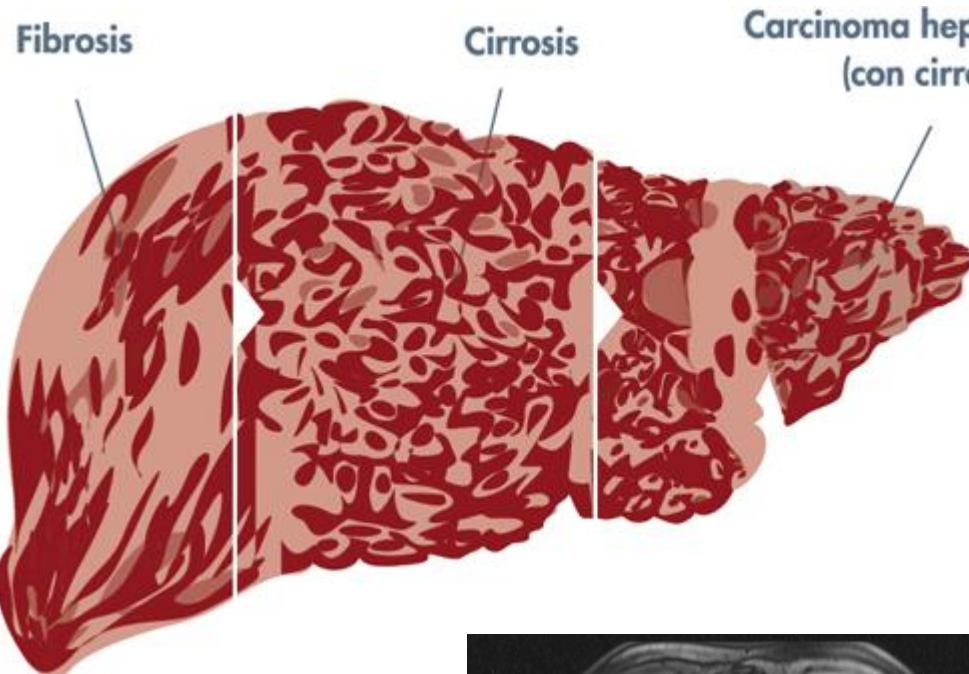
Objetivo principal de la terapia con AAD:

Lograr una respuesta virológica sostenida (RVS) → HCV RNA no detectable en suero o plasma a las 12 o 24 semanas posteriores al fin del tratamiento antiviral

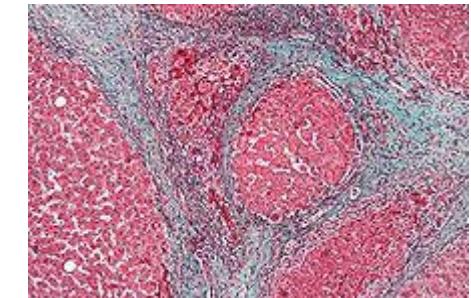
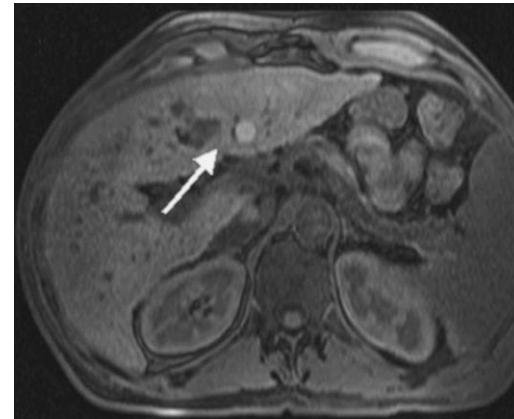
Alta tasa de CURACIÓN >90%

Sin embargo puedenemerger variantes virales con sustituciones aminoacídicas asociadas a la resistencia (RAS)

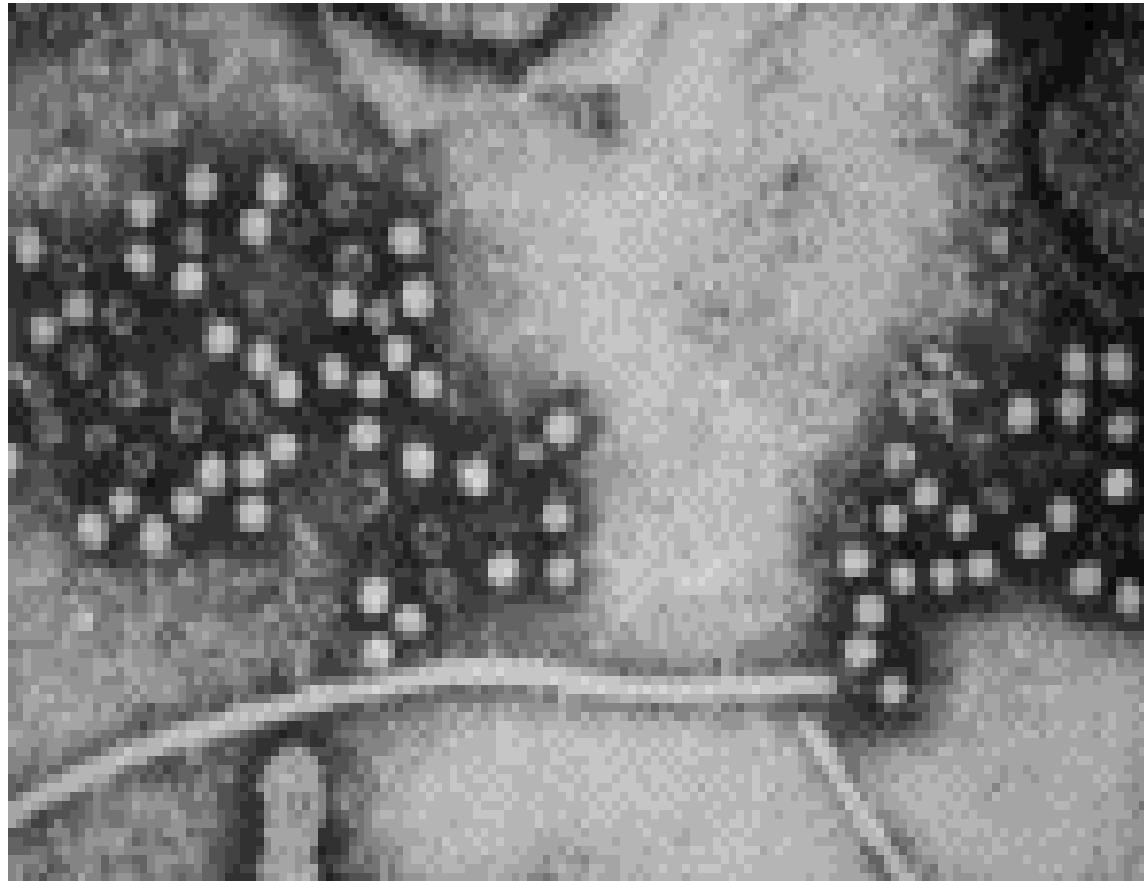
Evaluación de la enfermedad hepática



LABORATORIO

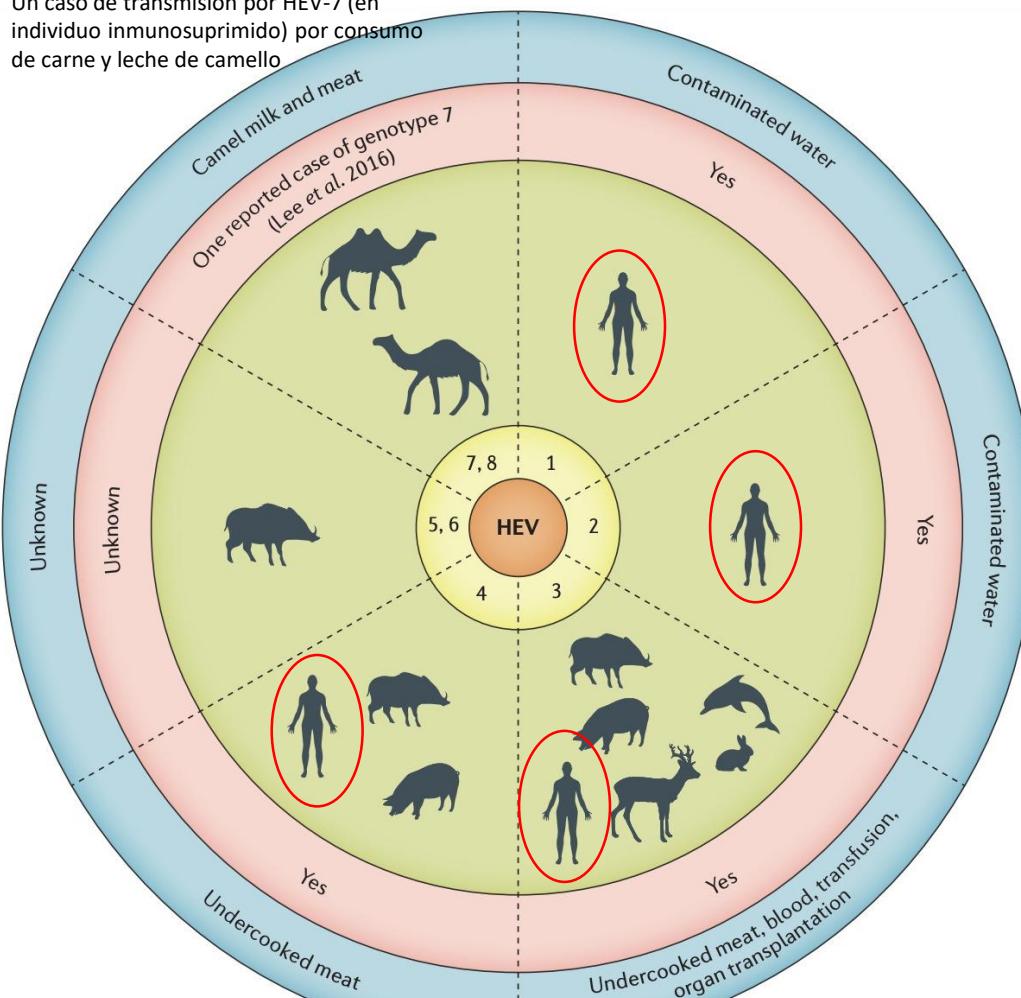


HEPATITIS E



HEPATITIS E: Dos Escenarios Epidemiológicos

Un caso de transmisión por HEV-7 (en individuo inmunosuprimido) por consumo de carne y leche de camello



Países en desarrollo Genotipos 1 y 2

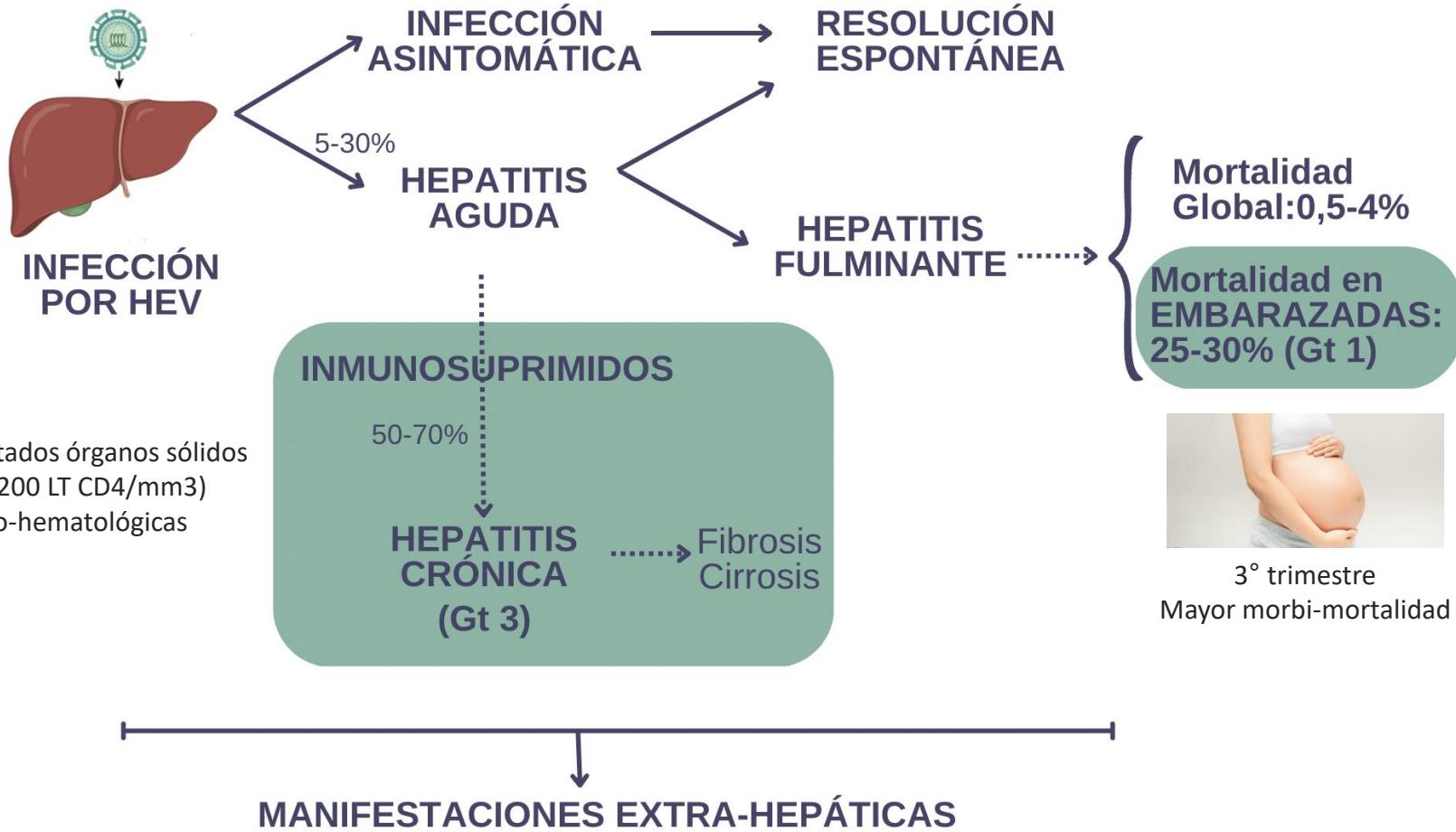
- Reservorio: Humano
- Transmisión: Fecal-oral por agua contaminada
- Grandes brotes
- Estacionalidad: Monzón/ inundaciones
- > Mortalidad en embarazadas (Gt1)

ARGENTINA

Países desarrollados Genotipos 3 y 4

- Reservorio: Humano y animales; principalmente cerdo
- Transmisión: **Zoonótica** por consumo de carne de animales infectados mal cocida, contacto directo
- Casos esporádicos
- Hepatitis Crónica en inmunosuprimidos (Gt3)

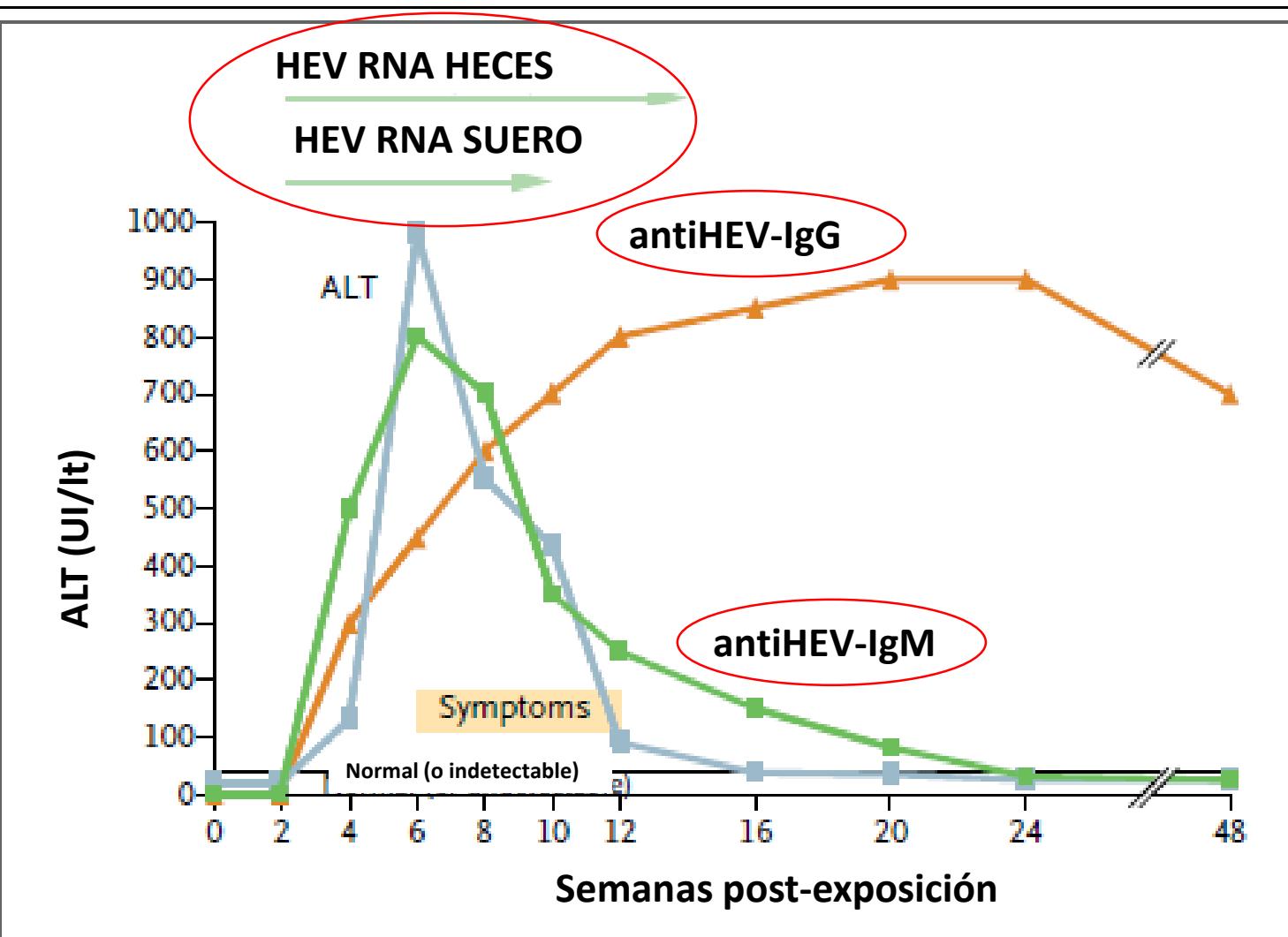
HEPATITIS E: Curso natural de la infección



3º trimestre
Mayor morbi-mortalidad

- Síndromes Neurológicos
- Manifestaciones Renales
- Manifestaciones Hematológicas
- Otros...

CURSO SEROLÓGICO TÍPICO DE LA INFECCIÓN POR VIRUS DE HEPATITIS E



DIAGNÓSTICO DE HEPATITIS E

Técnicas moleculares: Detección del genoma viral en suero y/o materia fecal por RT-PCR convencional o en tiempo real.

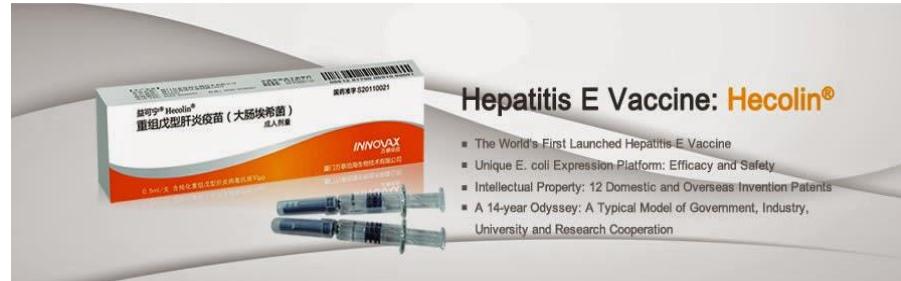


Profilaxis para HEV

Activa:

Vacuna: proteína de la cápside recombinante (ORF2)

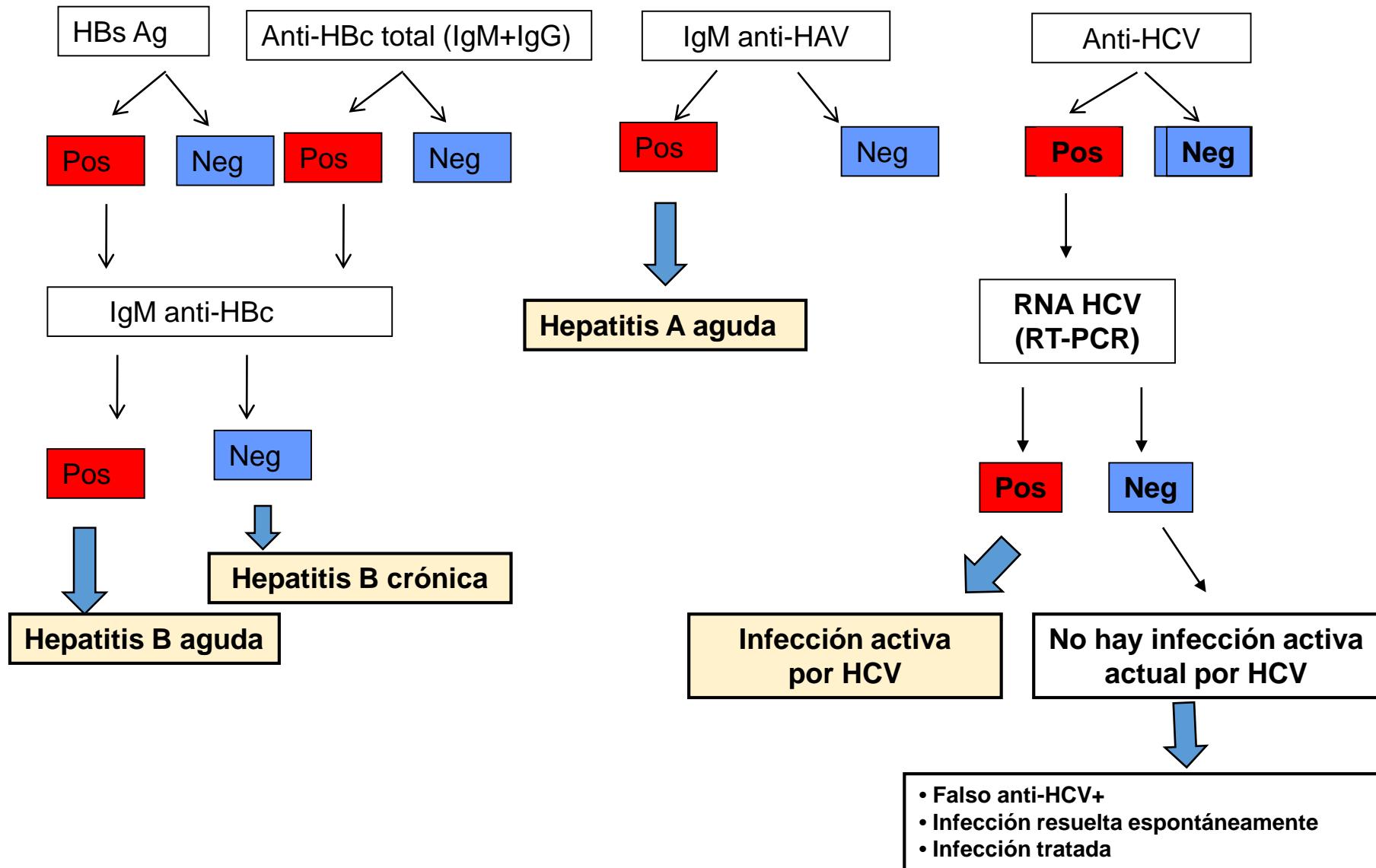
Expresada en E. coli.



Solo aprobada en China (2012)

Tamizaje serológico para las hepatitis virales

ALT elevadas o normales



CALENDARIO NACIONAL DE VACUNACIÓN

El Estado Nacional garantiza **VACUNAS GRATUITAS**
en centros de salud y hospitales públicos de todo el país

Vacunas Edad	BCG (1)	Hepatitis B	Neumococo Conjugado 13 valente (2)	Quíntuple o Pentavalente (3)	IPV (4)	Rotavirus	Meningococo ACYW	Antigripal	Hepatitis A	Triple Viral (5)	Varicela	Triple Bacteriana Celular (6)	Triple Bacteriana Acelular (7)	Virus Papiloma Humano	Doble Bacteriana (8)	Fiebre Amarilla (*)	Fiebre Hemorrágica Argentina
	EXCLUSIVO ZONAS DE RIESGO																
Recién nacido	única dosis (A)	dosis neonatal (B)															
2 meses			1º dosis	1º dosis	1º dosis	1º dosis (D)											
3 meses							1º dosis										
4 meses			2º dosis	2º dosis	2º dosis	2º dosis (E)											
5 meses							2º dosis										
6 meses				3º dosis	3º dosis												
12 meses			refuerzo														
15 meses							refuerzo										
15-18 meses				1º refuerzo													
18 meses																1º dosis (N)	
24 meses																	
5 años (ingreso escolar)					1º refuerzo												
11 años							única dosis										
A partir de los 15 años																	
Adultos																	
Embarazadas																	
Puerperio																	
Personal de salud																	

iniciar o
completar
esquema (C)

dosis
anual
(F)

dosis
anual
(G)

una
dosis (H)

una
dosis (I)

dosis
anual

2º dosis
iniciar o
completar
esquema (J)

2º dosis
refuerzo

2º refuerzo
refuerzo

2 dosis (M)

refuerzo (O)

refuerzo
cada 10 años

refuerzo
cada 10 años

una dosis (K)

una dosis (L)

única
dosis (P)

MASAS OCUPANTES DE ESPACIO HEPÁTICAS

Lesión sólida o quística focal que puede ser diferenciada del parénquima lindante mediante **análisis de imágenes**

Lesiones quísticas:

- Quistes simples
- Quiste hidatídico
- Absceso hepático
 - piógeno
 - amebiano

Lesiones sólidas:

- Hemangiomas
- Hiperplasia nodular focal
- Adenoma
- Carcinoma
- Metástasis

ABSCESOS PIÓGENOS HEPÁTICOS

- 11 CASOS POR MILLÓN DE PERSONAS AL AÑO.
- PERSONAS DE MEDIANA EDAD.
- ENFERMEDAD BILIAR ES LA CAUSA PRINCIPAL.



Hemocultivos positivos 50%



CULTIVOS POSITIVOS 80-90% DE LOS CASOS

- ANAEROBIOS 45%
- POLIMICROBIANOS 20-50
- PIÓGENOS > POLIMICROBIANO
- CRIPTOGÉNICOS >
- MONOMICROBIANOS

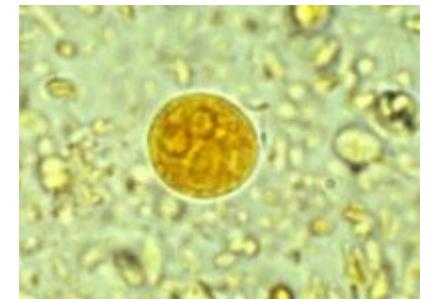
ETIOLOGÍA

TIPO DE MICROORGANISMO	FRECUENTE (>10%)	INFRECUENTE (1-10%)
GRAMNEGATIVOS	<i>E.Coli</i> <i>Klebsiella spp.</i>	<i>Pseudomonas</i> <i>Proteus</i> <i>Enterobacter</i> <i>Citrobacter</i> <i>Serratia</i>
GRAMPOSITIVOS	<i>Streptococcus</i> (grupo anginoso) <i>Enterococcus spp.</i> Otros estreptococos	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Estreptococos B-hemolíticos</i>
ANAEROBIOS	<i>Bacteroides spp.</i>	<i>Fusobacterium</i> <i>Estreptococos anaerobios</i> <i>Clostridium spp.</i> <i>Lactobacilos</i>

ABSCESOS HEPATICOS AMEBIANOS

- VARONES ADULTOS- USO DE CORTICOIDES

- ✓ Ingestión de quistes de *E. histolytica* en los alimentos o agua contaminada con heces.
- ✓ Mayoría infección asintomática.
- ✓ 10% colitis sintomática
- ✓ Induce apoptosis de hepatocitos y neutrófilos.
- ✓ Abscesos grandes, no purulentos.

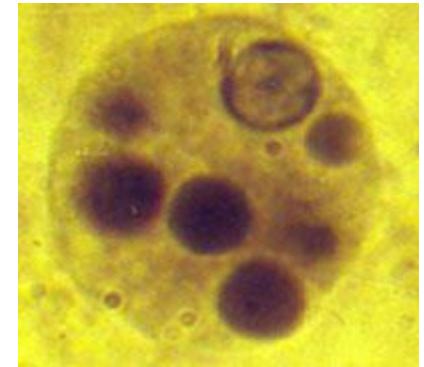


Diagnóstico

EPIDEMIOLOGÍA
+
serología positiva
+
lesión expansiva en hígado

Serología: Sensibilidad 95% (Ac anti amebas).

- ✓ Sólo confirma infección reciente o anterior.
- ✓ No diferencia colitis de enfermedad extra-intestinal.
- ✓ Material aspirado del Absceso: trofozoitos 11-25%(no se recomienda).
- ✓ 1-5% sobreinfección bacteriana, complicación de los procedimientos de drenaje.



Hidatidosis (ver Seminario Zoonosis)



- Zoonosis producida por larvas de cestodes de *Equinococcus*



Esquistosomiosis

- Enfermedad causada por un trematode del género *Schistosoma*
- Transmisión por contacto de la piel con agua contaminada.
- *Schistosoma mansoni*: Venezuela, Antillas, Surinam y Brasil.
- Hepatoesplenomegalia por granulomas del *Schistosoma*, que pueden llevar a fibrosis hepática.
- Diagnóstico: huevos del parásito en muestras de heces



Fasciolosis (o Distomatosis)

Enfermedad antropozoonótica

Causada por el trematode *Fasciola hepatica*.

Presencia de la forma adulta de *Fasciola* en las vías biliares.

