

Congreso **"40 años de Hepatología en  
Hepato Argentina, de cara al futuro"**

XX/19

27.28.29 JUN 2019

27. 28. 29 de junio 2019

Centro de Convenciones Buenos Aires  
Av. Figueroa Alcorta 2099, Recoleta – Argentina



**II CURSO DE BIOSEGURIDAD EN  
HEPATITIS B Y C**

**VIERNES 28 DE JUNIO**

**08:30 – 18:00 hs**

*Directores: Dr. Andrés Bruno – Dr. Claudio Estepo*  
*Secretaria: Dra. Andrea Curia*



Organiza

**A.A.E.E.H**

Asociación Argentina para el  
Estudio de las Enfermedades del Hígado  
secretaria@aaeeh.org.ar

# COMITÉ ORGANIZADOR XX CONGRESO ARGENTINO DE HEPATOLOGÍA

---

**Presidente:**

Dra. Alejandra Villamil

**Vicepresidente:**

Dr. Fernando Cairo

**Secretaria:**

Dra. Sara Chao

**Tesorero:**

Dr. Mariano Cartier

**Vocal:**

Dra. Carla Bermúdez

**Comité Científico Clínico:**

Dr. Fernando Bessone

**Comité Científico de Ciencias Básicas:**

Dr. Marcelo Roma

**Comité Científico de Tecnología y Laboratorio:**

Dr. Fabián Fay

## COMISIÓN DIRECTIVA AAEEH 2019

---

**Presidente:**

Dr. Fernando Cairo

**Vicepresidente:**

Dr. Omar Galdame

**Secretaria:**

Dra. Paola Casciato

**Prosecretario:**

Dr. Manuel Mendizábal

**Tesorero:**

Dr. Mariano Cartier

**Protesorera:**

Dra. Margarita Anders

**Vocales Titulares:**

Dra. Paola Coisson

Dra. Marcela Sixto

Dra. Mirta Peralta

**Suplentes:**

Dr. José Allevato

Dra. Carolina Zulatto

Dr. Ezequiel Mauro

**Órgano de Fiscalización:**

**Titular:** Dr. José Allevato

**Suplente:** Dr. Hugo Tanno

## II CURSO DE BIOSEGURIDAD EN HEPATITIS B Y C

---

### **Directores:**

#### **Dr. Andrés Bruno:**

Médico de Planta de Hepatología del Hospital General de Agudos "Dr. Cosme Argerich" (CABA).

Médico Hepatólogo del Instituto Alexander Fleming.

#### **Dr. Claudio Estepo:**

Médico de Planta de Hepatología del Hospital General de Agudos "Dr. Cosme Argerich" (CABA).

### **Secretaria:**

#### **Dra. Andrea Curia:**

Médica de Planta. Hospital de Clínicas "José de San Martín".  
Universidad de Buenos Aires (CABA).

## **CARGOS DISERTANTES – II CURSO DE BIOSEGURIDAD EN HEPATITIS B Y C**

---

### **Dra. Silvia Borzi:**

Hepatóloga HIGA Rossi (La Plata), Sanatorio Privado IPENSA, Centro de Hepatología La Plata.

### **Dr. Marcelo Mesquida:**

Médico a Cargo de Hepatología del Hospital General de Agudos José María Penna (CABA).

### **Dr. Jorge González:**

Jefe del Servicio de Hepatitis y Gastroenteritis  
Laboratorio Nacional de Referencia  
Departamento de Virología  
INEI - ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán" (CABA).

### **Dr. Claudio Gamoneda:**

Responsable de Datos Estadísticos de la Dirección de Sangre y Hemoderivados (MSAL).  
Jefe de Servicio de Hemoterapia del HIGA Gral. San Martín (La Plata).

### **Lic. Grisela Almada:**

Licenciada en Enfermería, Especialista en Control de Infecciones, Integrante del Comité de Control de Infecciones del Hospital Italiano (CABA).

### **Dr. Rubén Schiavelli:**

Jefe División Nefrología y Trasplante Renal. Hospital General de Agudos "Dr. Cosme Argerich" (CABA).

### **Dra. Susana Molgatini:**

Profesora Titular Plenaria (FOUBA), Integrante de la Subcomisión de Bioseguridad y Biocustodia (AAM).

### **Dr. Christian Sánchez:**

Jefe de Endoscopia de GEDyT (CABA).

### **Dr. Daniel Stecher:**

Jefe de la División Infectología. Hospital de Clínicas "José de San Martín". Universidad de Buenos Aires (CABA).  
Integrante del Área de Recomendaciones Científicas de la Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles, Secretaría de Salud, Ministerio de Salud y Desarrollo Social.

**Dra. Cecilia Delfino:**

Investigadora Asistente de CONICET y trabaja en el IMPAM (Instituto de Investigaciones en Microbiología y Parasitología Médica).

**Dra. Virginia Reggiardo:**

Hepatóloga. Docente de la Carrera de Postgrado de Gastroenterología y Hepatología (Universidad Nacional de Rosario).

**Dr. Ezequiel Ridruejo:**

Hepatólogo. Sección Hepatología, Departamento de Medicina. Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas Norberto Quirno "CEMIC". Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Austral.  
Ex Presidente AAEEH.

**Dra. Paola Coisson:**

Hepatóloga del Servicio de Trasplante Hepático del Hospital Británico (CABA) y Hospital El Cruce (Provincia de Buenos Aires).

**Dr. Esteban González Ballerga:**

Jefe de Consultorio Externo de Gastroenterología. Hospital de Clínicas "José de San Martín". Universidad de Buenos Aires (CABA).

**Dr. Ignacio Maglio:**

Jefe del Departamento de Riesgo Médico Legal del Hospital F. J. Muñiz (CABA).  
Coordinador del Comité de Bioética (Sanatorio Finochietto).  
Coordinador del Área de Promoción de Derechos (Fundación Huésped).

**Dr. Manuel Mendizabal:**

Unidad de Hígado y Trasplante Hepático del Hospital Universitario Austral y Médico de Planta del Hospital Central de San Isidro (Provincia de Buenos Aires).

## **PROGRAMA**

---

- **Epidemiología de HBV y HCV (Dra. Silvia Borzi).**
- **Vías de Transmisión (Dr. Marcelo Mesquida).**
- **Bioseguridad en el Laboratorio (Dr. Jorge González).**
- **Bioseguridad en Banco de Sangre (Dr. Claudio Gamoneda).**
- **Rol de la Enfermería (Lic. Griselda Almada).**
- **El Problema en Hemodiálisis (Dr. Rubén Schiavelli).**
- **El Problema en Odontología (Dra. Susana Molgatini).**
- **Visión del Gastroenterólogo (Dr. Christian Sánchez).**
- **Vacunación de Hepatitis B en Personal de Salud (Dr. Daniel Stecher).**
- **Implicancias de las Mutantes de Escape a la Vacunación HBV (Dra. Cecilia Delfino).**
- **Prevención de la Transmisión Vertical del HBV y HCV (Dra. Virginia Reggiardo).**
- **Conducta Frente al Accidente Corto-punzante (Dr. Ezequiel Ridruejo).**
- **Conducta en Personal de Salud con Infección HBV y HCV (Dra. Paola Coisson).**
- **Vacuna HCV en la Era de los Nuevos Tratamientos Antivirales (Dr. Esteban González Ballerga).**
- **Aspectos Bioéticos y Legales (Dr. Ignacio Maglio).**
- **Prevención de las Hepatitis B y C en el Trasplante de Órganos Sólidos (Dr. Manuel Mendizabal).**

# Epidemiología de Hepatitis B y C

Dra. Silvia Borzi

## **Hepatitis Virales en el mundo:**

Las hepatitis virales fueron las responsables de la muerte de 1,34 millones de personas en el mundo en el año 2015, con un total de muertes por cirrosis que asciende a 7.200.000 y por Hepatocarcinoma (HCC) a 470.000. Se estima que la mortalidad asociada a hepatitis virales aumentó un 22% desde el año 2000 (1) .

## **Hepatitis B.**

El virus de Hepatitis B (HBV) es un ADN virus perteneciente a la familia Hepadnavirus, posee una envoltura y requiere de una transcriptasa inversa para replicarse. Puede producir hepatitis aguda, desde cuadros asintomáticos a otros que requieren trasplante hepático. Si bien en la mayoría de los casos se resuelve, puede persistir evolucionando a la cronicidad, a la cirrosis y al HCC. Las vías de transmisión son sexual, parenteral y perinatal (2) .

Epidemiología del HBV en el mundo:

Con la introducción de la vacuna anti HBV, que tuvo su desarrollo entre los años 1980 a 2000, la prevalencia de casos de hepatitis por HBV, tanto nuevos como crónicos cayó en el mundo.

Se estima una caída de casos con enfermedad crónica de 4,7% a 1,3%.

En 2015 se estimó que 257 millones de personas están infectadas por HBV, y que el 3,5% de la población mundial presenta infección/hepatitis crónica por HBV. De éstos, el 68% se encuentran en África y región del Pacífico occidental en Asia. Existen 2,7 millones de coinfectados HBV y HIV.

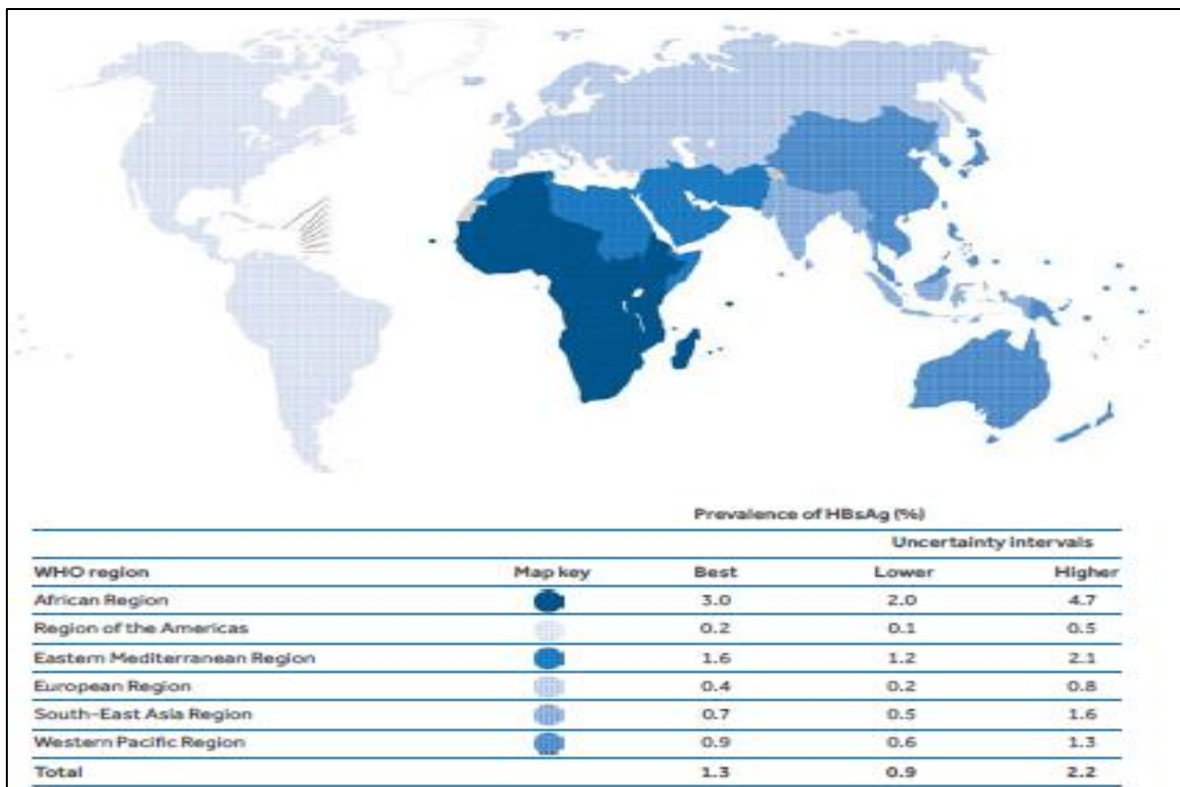
La mayoría de las infecciones en el mundo son adquiridas antes de los 5 años, por lo que esta es la población sobre la que hay que actuar intensivamente en materia de prevención, con diferentes estrategias como vacunación de todos los recién nacidos y vigilancia del HBsAg en las embarazadas.

La vía de transmisión madre a hijo se produce en 70 a 100% de los casos en Asia y 40% en Africa. Existen 65 millones de mujeres en edad reproductiva en el mundo que pueden transmitir la enfermedad a sus hijos.

Distribución mundial del HBV: en el cuadro 1, se grafica la distribución y prevalencia de la Hepatitis B en el mundo, donde vemos que Africa y Sudeste asiático son las zonas de mayor prevalencia y América del Sur, incluyendo a Argentina, como zona de baja prevalencia (1).

Epidemiología molecular: el HBV, según su variabilidad genética se clasifica en 9, genotipos, denominados con letras de la A a la I. Se estima que el 96% de las infecciones crónicas son ocasionadas por 5 genotipos, siendo el C el más común (26%), seguidos por el D (22%), E (18%), A (17%) y B (14%). Los genotipos B, C e I se han asociado a una mayor transmisión vertical, mientras que los A, D y G se los asocia a la vía de transmisión sexual. Los genotipos A y D, se ven con mayor frecuencia en Europa, el D predomina en Europa oriental, Norte de Africa, y Sur de Asia. El C es más frecuente en Australia y Oceanía. El B en China y Sudeste asiático. El E se ve en África occidental. En Latinoamérica se ven el F y el G, el H se ha hallado en algunas regiones de México, en América del Sur, el A y el D son los más frecuentes, y en Centroamérica el G y el D (3).





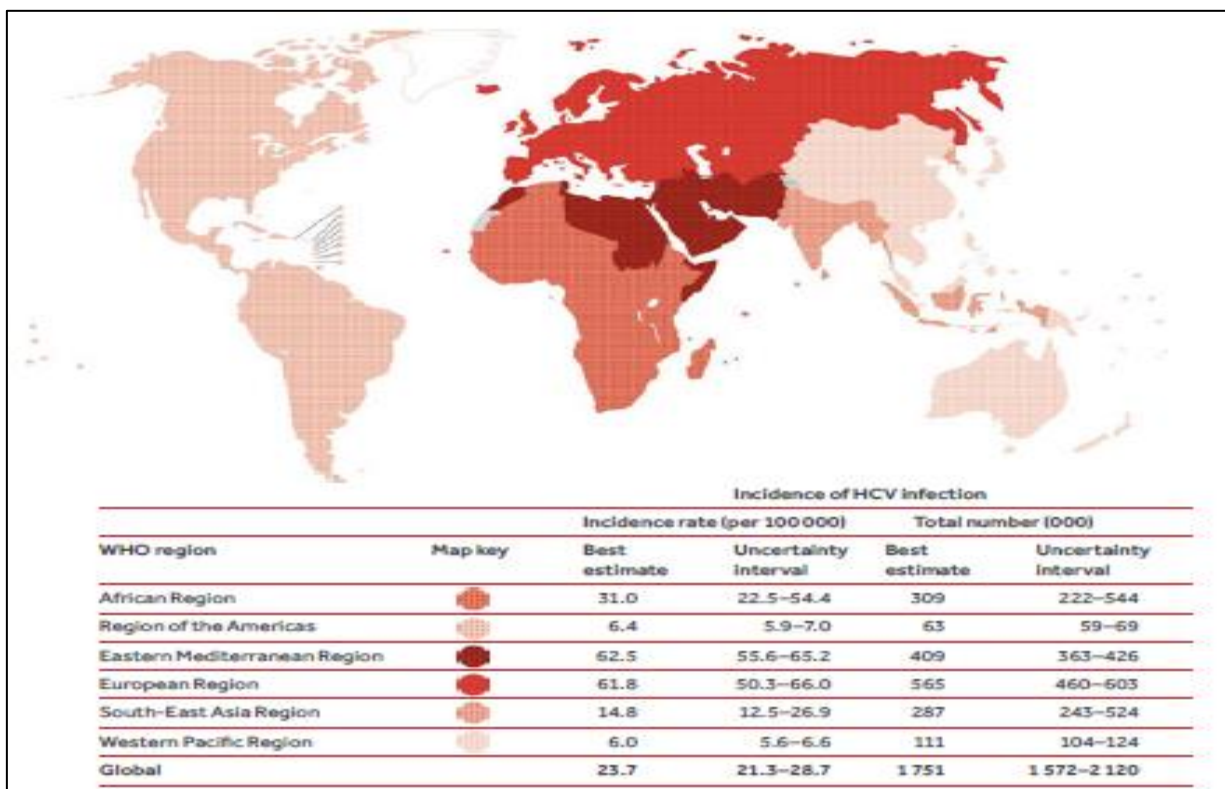
Cuadro 1: Distribución mundial del HBV (WHO Global Hepatitis Report 2017)

### Hepatitis C.

El virus de la Hepatitis C (HCV) es un ARN virus perteneciente a la familia de los Flaviviridae, responsable de Hepatitis crónica en la mayoría de los casos con evolución a la cirrosis y al HCC. La vía de transmisión es parenteral, siendo las poblaciones de riesgo los usuarios de drogas IV (UDIV), los hemotransfundidos y personas sometidas a procedimientos médicos con material inadecuadamente esterilizado o trabajadores de la salud que no cumplen adecuadamente las normas de bioseguridad o presentan accidentes con material cortopunzante infectado con el HCV. La incidencia global estimada es de 1,75 millones de casos nuevos por año, siendo las áreas con mayores tasas de infección, la región Mediterránea oriental con una incidencia de 62,5 x 100.000 principalmente asociado a inyecciones o procedimientos médicos no seguros. En Europa Occidental la incidencia es de 61,8 x 100.000 asociada principalmente a la transmisión entre UDIV. En Estados Unidos la incidencia se duplicó entre 2010 y 2014, siendo la forma de transmisión más frecuente el contagio entre UDIV, con una rápida diseminación entre la población joven. Se han reportado casos de reinfección luego del tratamiento antiviral.

En el año 2015 se estimó un total de 71 millones de personas con HCV en el mundo, con 3.990.000 casos de muerte asociada a esta infección y una estimación de 843.000 personas curadas con el advenimiento de los nuevos tratamientos antivirales. La distribución mundial del HCV es más heterogénea que el HBV

Como se muestra en el cuadro 2 las áreas más afectadas, en el mundo son las regiones del mediterráneo oriental, pacífico occidental y Norte de Africa (1).



Cuadro 2: Distribución mundial del HCV (WHO Global Hepatitis Report 2017)

Epidemiología molecular: por su variabilidad genética se clasifica en 6 genotipos, denominados con números, desde el 1 al 6 y a su vez, estos se subdividen en subtipos denominados con letras, por ejemplo 1a, 1b, etc. El 1 es el más prevalente a nivel mundial (40%), seguido por el 3 (22%), el 2 (22%) y el 4 (13%)(4).

Los genotipos más prevalentes por regiones son: en África el genotipo 4 (28%) seguidos por el 1 y 2, y en el Sur del continente es prevalente el 5. En América el más prevalente es el 1 (74,5%) seguido por el 3 y el 2 y en baja proporción el 4. En Asia el genotipo 1 es también el más frecuente (46,6%), seguido por el 3, el 2 y el 6. En Europa también predomina el genotipo 1 (64,4%) seguido por el 3, 2 y 4 en orden de frecuencia, mostrando algunas variaciones, siendo el 1 mas frecuente en Europa Occidental, el 4 en Europa Oriental y el 2 en el Centro del continente (5).

### **Hepatitis virales en Argentina:**

Resulta bastante difícil conocer la prevalencia y la incidencia de HBV y HCV en nuestro país debido a la falta de registros unificados, baja notificación de casos y falta de amplios trabajos de prevalencia en población general. Por este motivo los datos existentes provienen de los escasos registros, de estudios en poblaciones especiales o bancos de sangre y de algunos trabajos de prevalencia en poblaciones vinculadas a grandes centros de atención o en ciudades o pueblos en particular que no reflejan en forma exacta la situación del país. A partir del año 2018 se estableció un sistema de registro único que incluye la notificación clínica y de laboratorio: SISA, de manera que a futuro se estima que mejorará la obtención de datos y comunicación de los mismos.

## **Hepatitis B.**

La notificación en Argentina presenta tasas que oscilan entre el 1,23 y 2,75 x 100 mil habitantes. El pico más alto se registró en 2005, coincidiendo con el inicio de la notificación de casos a través del sistema nacional de vigilancia epidemiológica.

Cuando se analiza la notificación por regiones, se observa las mayores tasas en la región del NOA, Cuyo y Sur. Siendo el grupo comprendido entre los 28 a 35 años de edad el que presenta entre el 10 al 25 % de las notificaciones, con un pico de 40% en 2005 y en descenso en los últimos años. Un grupo poblacional a tener en cuenta son las embarazadas con HBsAg reactivo, aunque el nivel de notificación en este grupo poblacional es bajo (se estima un 30% de casos notificados); esto debería mejorar con el fin de prevenir la transmisión perinatal y tomar los recaudos necesarios tanto en la madre como en el recién nacido (6). Los grupos que presentan mayor prevalencia son los UDIV (42% en estudios en el área metropolitana de Buenos Aires)(7). El contacto sexual no protegido es una vía de transmisión frecuente y en este grupo el de HSH la prevalencia oscila entre el 20 a 40% (8). En la población infectada con VIH la prevalencia de HBV es de 67,4 % (6). Otro grupo de riesgo es el de los trabajadores sexuales, que en diferentes ciudades de nuestro país (CABA, Córdoba, La Plata, Mendoza, Rosario y Salta) mostró una prevalencia del 14,4 % (9). Un estudio en trabajadores sexuales trans realizado entre 2006 y 2009 arrojó una prevalencia de 40,2%. Se destaca en estos estudios la coinfección con VIH, Treponema Pallidum y VPH (10). Trabajos realizados en personal de salud mostraron una prevalencia de 13% y finalmente datos comunicados por el Programa Nacional de Sangre sobre 500.955 donantes se vió una prevalencia de 37% para Anti Hbc y 0,18 % para HBsAg (6).

Epidemiología molecular: en estudios realizados en nuestro país se observó una mayor prevalencia para el genotipo F (64%), A (17,3 %), D (17,3 %) y C (1,3 %). El F fue prevalente en todo el país, más en la región Metropolitana de Buenos Aires, seguido por el D y A (11-12).

## **Hepatitis C.**

La notificación de casos en nuestro país muestra una tendencia descendente, excepto entre los años 2002 a 2005 en los que la prevalencia llegó a 2,26 y 2,37 x 100 mil habitantes. Siendo la más baja en el 2012 de 0,83 x 100 mil habitantes. Con respecto a la distribución por edad, la mayoría de los casos (48 a 77 %) son mayores de 35 años (6). En el análisis de prevalencia por región, las mayores se vieron en NOA, Centro y Cuyo. En un estudio de prevalencia de Hepatitis C en Latinoamérica se halló una prevalencia en nuestro país de 1,5 % para todas las edades y se estimó que ésta es de 2 a 2,5 % si se considera sólo la población adulta (6).

Cuando se estudian grupos poblacionales de riesgo las tasas son mayores. Entre ellos, estudios en UDIV mostraron tasas que alcanzaron el 54,6 %. En poblaciones de adictos a cocaína intranasal fue de 8%. Otras variables asociadas a la prevalencia del HCV fueron el antecedente de parejas adictas IV y población carcelaria con tatuajes (13).

Prevalencia en trabajadores sexuales: 4,3 % para las mujeres y 4,5 % para las trabajadoras trans (6,9) y en HSH 1,9 a 7,5 % (6,8).

Se han realizado estudios de prevalencia en algunas ciudades de nuestro país y se han hallado valores mucho más altos, por ejemplo, en varias

ciudades de Córdoba entre 2004 y 2005, y la prevalencia fue de 6,4 y 5,6 % (14-15). Otro estudio realizado en la localidad de Rufino, provincia de Santa Fe, arrojó una prevalencia de 2,2% (14).

El estudio realizado en la localidad de O'Brien, provincia de Buenos Aires en el que se analizó el 71 % de la población mostró una prevalencia de 5,7%, con un pico más alto en el grupo de edad comprendido entre 61 y 70 años con el antecedente de haber recibido inyectables con material no descartable (16). Por último, en otro estudio realizado en la localidad de Weelwright, provincia de Santa Fe, arrojó una prevalencia de 4,9 %, y también predominantemente en el grupo de mas de 60 años de edad (6). Con respecto a datos de banco de sangre, se obtuvo una prevalencia de 0,36% de Anti HCV reactivo (6).

Epidemiología molecular: se han realizado estudios en diferentes regiones de nuestro país. En general la mayor prevalencia la mostró el genotipo 1 (72 %), seguido por el 3 (17 %), el 2 (6 %) y el 4 (4%)(17-18). Un estudio realizado en Córdoba mostró mayor prevalencia para el genotipo 2 (58,1 %) seguido por el 1 (37,1 %), el 3 (38%) y el 4 (1%)(19).

En el registro de Unidades Centinelas de Argentina entre 2007 y 2010 se ve también una mayor prevalencia del genotipo 1 (63,5 %), seguido por el 2 (24,7%), el 3 (10,6 %) y el 4 (1,3 %). Aquí también se vio que el genotipo 2 es más prevalente en la provincia de Córdoba (6).

## **Bibliografía.**

- 1- Viral Hepatitis is a major Public Health problem in need of an urgent response. Global Hepatitis Report 2017 World Health Organization. Disponible on line.
- 2- EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;67:370-398.
- 3- Velkov S, Ott JJ, Protzer U, et al. The Global Hepatitis B Virus Genotype Distribution Approximated from Available Genotyping Data. *Genes* 2018;9(10):1-14.
- 4- Gower E, Ester C, Rhazavi Shearer K, et al. Global Epidemiology and Genotype distribution of Hepatitis C Virus Infection. *J Hepatol.* 2014;61:545-567.
- 5- Petruzzello A, Marigliano S, Loquercio G, et al. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J Gastroenterol.* 2016;22(34):7824-40.
- 6- Angeleri P, Pando M, Solari J y col. 2014. Las Hepatitis Virales en Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Disponible on line.
- 7- Weissembacher M, Rossi D, Radulich G, et al. High Seroprevalence of bloodborne viruses among street-recruited injection drugs users from Buenos Aires, Argentina. *Clin Infect Dis.* 2003;15:348-352.
- 8- Pando MA, Bautista CT, Maulen S, et al. Epidemiology of human immunodeficiency virus, viral hepatitis (B and C), treponema pallidum, and human T-cell lymphotropic I/II virus among men who have sex with men in Buenos Aires, Argentina. *Sex Transm Dis.* 2006;33(5):307-13.
- 9- Pando MA, Berini C, Bibini M, et al. Prevalence of HIV and other sexually transmitted infections among female commercial sex workers in Argentina. *Am J Trop Med Hyg.* 2006;74(2):233-8.
- 10- Dos Ramos Farías MS, Garcia MN, Reynaga E, et al. First report on sexually transmitted infections among trans (male to female transvestites, transsexuals, or transgender) and male sex workers in Argentina: high HIV, HPV, HBV, and syphilis prevalence. *Int J Infect Dis.* 2011;15(9):635-40.
- 11- França PH, González JE, Munné MS, et al. Strong association between genotype F and hepatitis B virus (HBV) e antigen-negative variants among HBV-infected argentinean blood donors. *J Clin Microbiol.* 2004 Nov;42(11):5015-21.
- 12- Barbini L, Tadey L, Fernandez S, et al. Molecular characterization of hepatitis B virus X gene in chronic hepatitis B patients. *Virology.* 2012;9:131.
- 13- Rossi D, Radulich G, Muzzio E, et al. Multiple Infections among non-injecting cocaine users in Argentina. *Cad Saude Publica.* 2008;24(5):965-74.
- 14- Fay F, Bennetti S, Campodónico M y col. Prevalencia de la infección por HCV en pacientes infectados con HIV en una provincia Argentina, distribución de genotipos del HCV en pacientes coinfectados de distintas poblaciones de riesgo. Congreso Argentino de Hepatología 2005. Buenos Aires, Argentina.
- 15- Mengarelli S, Hohn J, Coorea G y col. Circulación del Virus C en la provincia de Córdoba. Congreso Argentino de Hepatología 2006. Buenos Aires, Argentina.
- 16- Picchio GR, Baré PC, Descalzi VI, et al. High seroprevalence of infection with a single Hepatitis C virus genotype in a small rural community of Argentina. *Liver Int.* 2006;26(6):660-5.
- 17- Saes G, Matilli S, Schuman A y col. Distribución de genotipos del virus de la Hepatitis C en la región Metropolitana de Buenos Aires en el período 1996-2006. Congreso Argentino de Gastroenterología 2006. Buenos Aires, Argentina.
- 18- Arzeno M, Bellusci N, Blanco M y col. Características clínico-epidemiológicas de pacientes con Hepatitis C. Congreso Argentino de Gastroenterología 2009. Buenos Aires, Argentina.
- 19- Ré V, Culasso S, Mengarelli S y col. Phylodynamics og Hepatitis C virus subtype 2c in the Province of Córdoba, Argentina. *PLoS One* 2011;6(5):19471.

# Vías de Transmisión

Dr. Marcelo Mesquida

## **Virus de la Hepatitis B (VHB).**

El virus de la hepatitis B (VHB) es transmitido por exposición percutánea o de mucosas a sangre u otros fluidos corporales desde una persona infectada a un receptor susceptible [1].

Los modos de transmisión de la Hepatitis B son: 1) transmisión perinatal, 2) sexual y 3) transmisión horizontal por inyectables y otros materiales contaminados, por transfusión de sangre u otros derivados del plasma y la que ocurre de forma inaparente en los contactos familiares, institucionales, entre niños o en deportistas [2]. La prevalencia de cada una de estas formas está directamente relacionada a la epidemiología de la región, siendo la transmisión vertical y horizontal entre niños las más frecuentes en áreas de mayor prevalencia; y la parenteral y sexual en los jóvenes en las áreas de menor prevalencia. De todos modos siempre hay una importante superposición entre las diferentes formas de transmisión particularmente en las regiones de mayor prevalencia y relacionada a los hábitos de las personas.

En nuestro medio, el reporte de las Unidades Centinelas para el periodo 2007-2018, ha registrado en hepatitis agudas por VHB un 36% de FR (factores de riesgo) desconocidos, 49% sexual y 6 % una cirugía previa, siendo muy baja la DEV (drogadicción endovenosa) como FR. Para el reporte de hepatitis B crónicas son: FR desconocido 40%, sexual 31% y cirugía 13% [4]. El factor contaminante crítico es la sangre, especialmente de pacientes con infecciones crónicas con alto nivel replicativo y hepatitis agudas, pero el VHB ha sido hallado en prácticamente todos los fluidos corporales incluyendo saliva, moco nasal, sudor y lágrimas [5].

Particularmente importante es el caso de la saliva donde se ha demostrado que la cantidad de partículas virales refleja la viremia del paciente y tendría especial relevancia en el caso de algunas transmisiones horizontales. El sudor ha sido recientemente relacionado al contagio entre practicantes de deportes de contacto [6] y el hallazgo de viriones en materia fecal puede ser un factor de relevancia en el contexto de las relaciones sexuales anales. La situación clínica del portador (caso índice) de hepatitis B determina en gran parte la infectividad del contagio ya que las fases de alta replicación y carga viral son aquellas donde la transmisibilidad es más alta: hepatitis B aguda, infección crónica en fase de inmunotolerancia y hepatitis crónica HBeAg (+) con alta viremia. Estudios experimentales han demostrado que en estas situaciones 10 partículas virales alcanzan para generar una infección por vía EV [3]. Teniendo en cuenta que 1 ml de suero puede contener tanto como  $10^9$  partículas virales/ml queda expuesto que un

inóculo muy pequeño es potencialmente infectante. A esto se suma la estabilidad del VHB en el ambiente ya que puede mantenerse infectante por al menos 7 días en superficies y objetos contaminados [12]. Por el contrario, las situaciones clínicas donde el portador presenta baja viremia, particularmente los pacientes HBeAg (+) con  $<10^4$  UI/ml, se asocian a menor infectividad de la muestra siendo las partículas virales menos infectantes. Sin embargo en huésped inmunocomprometidos, esta infección puede desarrollar una enfermedad clínicamente severa. Un párrafo particular merece la situación de infección oculta [HBsAg (-) y DNA HVB (+)], donde la transmisión a través de sangre o trasplante de órganos puede generar infección desde individuos aparentemente no infectados y muchas veces a un huésped inmunocomprometido [8].

La situación clínica mencionada es particularmente relevante en la transmisión vertical donde las madres con VHB HBeAg (+) y alta carga viral son aquellas con mayor potencial de transmisión perinatal particularmente en el momento del parto, aunque existe la posibilidad de transmisión intrauterina, y es donde se realizan los esfuerzos de detección, tratamiento y profilaxis del RN (recién nacido)[13]. La vía sexual es altamente eficaz en la transmisión del VHB. En 1986 Miriam Alter publicó un trabajo en el que se demuestra que la prevalencia de marcadores de hepatitis B está directamente relacionada a la cantidad de parejas sexuales y al tiempo de vida sexualmente activa de una persona, siendo esta prevalencia muy superior en la población de HSH (hombres que tienen sexo con hombres)[11, 17]. Se tiende a considerar que la transmisibilidad es mayor de hombre a mujer ya que el VHB se encuentra con más frecuencia y en mayor concentración en semen que en el moco cervical/vaginal. Sin embargo, en las relaciones sexuales sin protección pueden ocurrir pequeñas lesiones de las mucosas que generen un contacto con sangre o si la mujer está menstruando el inóculo será muy alto de mujer a hombre. En la población de HSH, las relaciones sexuales anales implican un mayor riesgo de contagio debido a la mayor abrasividad de la mucosa rectal y esto es más importante cuando además el receptor presenta patologías como linfogranuloma venéreo o gonorrea, que implican una mayor disrupción de la mucosa. Se ha encontrado HBsAg (+) en lesiones rectales asintomáticas y estas lesiones a su vez pueden ser puerta de entrada en individuos HBsAg (-). En la población VIH (+), la prevalencia de coinfección con HVB es del 5 al 15% [7]. En esta población ocurre una mayor tasa de cronicidad luego de la infección, mayores niveles de replicación y de fibrosis-cirrosis hepática. La transmisión horizontal comprende: La transmisión por contactos cercanos y prolongados con portadores de VHB en el medio hogareño o institucional. En los países de alta endemia es frecuente el contagio infantil a través de sangre o fluidos contaminados desde padres, hermanos u otros niños compañeros de juegos [20]. En esta forma de transmisión toma relevancia el hallazgo repetidamente documentado de partículas infectantes en saliva, lágrimas y sudor y la potencial exposición de piel o

mucosas no intactas a material contaminado con sangre.

También está comprendida la transmisión percutánea a través de tatuajes, acupuntura, piercing y la transmisión en el área de la salud [18, 19]. Esta última puede ser de tres tipos: De agente de salud a paciente, de paciente a agente de salud y de paciente a paciente. Esta última implica los procedimientos médicos como fuente de transmisión a través de transfusiones de sangre o derivados, inyecciones, medicación o equipamiento contaminado y los procedimientos odontológicos. Los centros de hemodiálisis han sido un punto particularmente importante en este tipo de transmisión, pero muy diversos factores desde culturales hasta económicos hacen que en varias regiones del mundo la contaminación o la reutilización de material médico siga siendo un problema.

La población de DEV presenta un grupo de alto riesgo. A nivel global se han hecho estimaciones donde la prevalencia de HBsAg en esta población era del 8.4% en 2010 pero con rangos muy amplios entre países y en un mismo país. Las cifras de prevalencia van en paralelo con las de prevalencia de VHB en la población general. La cifra en nuestro medio era del 8,6% en el año 2000 [9]. Se ha visto que el patrón de DEV ha cambiado en los últimos años por lo que en nuestro medio la prevalencia estimada actual sería menor.

### **Virus de Hepatitis C (VHC).**

Posteriormente al descubrimiento del VHB se evidenció que había otro agente no conocido responsable de las hepatitis transmitidas por vía parenteral, conocida como hepatitis no A-no B [14]. Con el descubrimiento del VHC en 1989 [16], se inicia la posibilidad de detección, por lo que sabemos hoy que las prácticas médicas y odontológicas invasivas han sido fuente de transmisión del VHC; así como el uso de drogas tanto EV como inhaladas. Las formas de transmisión del VHC han sido y son básicamente las que implican la vía parenteral, siendo el contagio sexual y la transmisión vertical mucho menos frecuentes que en la hepatitis B. Tomando en cuenta nuevamente el reporte de la Unidades Centinelas durante el período 2007-2018 para los factores de riesgo en hepatitis C crónica, observamos que un 28% de los pacientes refieren antecedentes de cirugía previa, 26% FR desconocido, 23% transfusiones, 14% DEV, 12% drogas x inhalación y 8% contacto sexual [4].

Existen reportes en nuestro país y en el mundo demostrando áreas geográficas de alta prevalencia de HCV, donde los procedimientos parenterales han sido responsables de la diseminación del virus. En Egipto, la campaña de tratamiento de la esquistosomiasis ha generado la mayor transmisión iatrogénica a nivel global, con una prevalencia a nivel nacional del 15-20%. Las transfusiones de sangre o derivados del plasma han sido un problema epidemiológico importante [21]. La transmisión del VHC a través de las prácticas médicas no son sólo parte de la historia retrospectiva sino que en la actualidad continúa siendo un tema a resolver. Un trabajo español reporta entre 1998 y 2005, 109 casos de hepatitis aguda por VHC, 73 de los cuales tienen como único FR la internación hospitalaria con prácticas quirúrgicas o invasivas diagnósticas o terapéuticas [22].



Existen aún hoy casos nuevos de HCV donde el FR más aparente está relacionado a prácticas médicas u odontológicas.

Con respecto a las causas con FR desconocido se realizaron estudios que demuestran que la mayoría de las infecciones reconocen 15 factores de riesgo independientes, la mayoría de los cuales implican prácticas médicas o estéticas ambulatorias y en otros casos se trataban de usuarios de drogas por vía inhalatoria [23].

La población de usuarios de drogas por vía endovenosa, ha sido particularmente expuesta a través de la práctica de compartir jeringas y elementos complementarios [15]. La prevalencia global de VHC (+) en DEV hacia el 2010 sobre reportes de 77 países fue del 67 %, pero 12 países tienen prevalencias mayores al 80%. La referencia de Argentina fue del 54.6% [9]. Esta prevalencia demuestra que el VHC es más eficientemente transmitido por esta vía que el VHB y el VIH. Si bien en muchas regiones del mundo el uso de drogas inyectables había disminuido, se ha observado en los últimos años un nuevo aumento a través de nuevas prácticas. Una de ellas es el incremento del consumo de esteroides anabólicos inyectables en los gimnasios, que en la última década ha generado preocupación al notarse un nuevo aumento en la transmisión por esta vía de VIH y VHC, siendo nuevamente el grupo de HSH y bisexuales la población con mayor riesgo. En USA se está observando un incremento de los casos de hepatitis aguda por VHC de la mano de la llamada crisis de los opioides, particularmente en la población de jóvenes blancos de áreas no urbanas. La mayoría de ellos han abusado de opioides de prescripción como paso previo a la heroína. La transmisibilidad por vía sexual del VHC se ha considerado tradicionalmente baja. Se realizaron varios estudios en parejas heterosexuales monogámicas donde uno de los integrantes era HCV (+). En uno de ellos, se encontró una incidencia de transmisión del 0,07 %/año, por lo que en este contexto no se recomienda cambios en la conducta (uso de preservativo) y no se ha considerado la hepatitis C como una enfermedad de transmisión sexual [24]. Esto se explica porque en general se ha encontrado una baja positividad y niveles de VHC en semen y en moco cervical/vaginal. Sin embargo, en la población de HSH la prevalencia de HCV es mayor (18%) y en coinfección con VIH llega al 37,8% según algunos estudios. En los últimos años también se ha observado un aumento notorio de incidencia de hepatitis aguda HCV y de prevalencia de VHC (+) en HSH (VIH+) multiplicándose por 10 en Amsterdam y por 18 en Suiza. Esto obedece a un cambio en el patrón de comportamiento de esta población en el que coexisten diversos factores. Entre ellos, el uso de estimulantes sexuales sintéticos muy potentes que pueden inyectarse (chemsex) con mayor desinhibición y euforia, las prácticas sexuales anales grupales con mayor lesión de la mucosa rectal y exposición a enfermedades de transmisión sexual, la pérdida del temor al VIH a partir de la extensión de la terapia antirretroviral y la profilaxis pre-exposición a la transmisión del VIH. Se ha demostrado que en un medio favorable el VHC es un virus de transmisión sexual [25, 26].

Por último se han descrito casos de transmisión del VHC en el contexto de la donación de órganos de donante inadvertidamente HCV (+) y fue considerada una causa de rechazo del órgano. Sin embargo desde la aparición de las terapias orales altamente eficaces y la escasez de órganos se propugna la aceptación de órganos de donantes HCV (+)[27].

## **Bibliografía.**

- 1) World Health Organization. Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons With Chronic Hepatitis B Infection. March 2015. Accesible en: <https://www.who.int/home>
- 2) Accesible en: <https://www.cdc.gov/hepatitis/>
- 3) Tabuchi A, Tanaka J, Katayama K et al. Titration of hepatitis B virus infectivity in the sera of pre-acute and late acute phases of HBV infection: transmission experiments to chimeric mice with human repopulated hepatocytes. *J Med Virol.* 2008;80(12):2064-2068.
- 4) Vigilancia de hepatitis virales en Argentina: Análisis de información obtenida por las Unidades Centinela 2007-2010. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2013;43(1):22-30.
- 5) Komatsu H, Inui A, Fujisawa T. The role of body fluids in the horizontal transmission of hepatitis B virus via household/close contact. *EJM.* 2016;1[1]:68-75.
- 6) Bereket-Yücel S. Risk of hepatitis B infections in Olympic wrestling. *Br J Sports Med.* 2007;41(5):306-310.
- 7) Inoue T, Tanaka Y. Hepatitis B virus and its sexually transmitted infection – an update. *MicrobCell.* 2016;3:420-437.
- 8) Allain JP. Occult hepatitis B infection: implications in transfusion. *Vox Sang.* 2004;86(2):83-91.
- 9) Degenhardt L, Charlson F, Stanaway J, et al. Estimating the burden of disease attributable to injecting drug use as a risk factor for HIV, hepatitis C, and hepatitis B: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(12):1385-1398.
- 10) Yang S, Wang D, Zhang Y, et al. Transmission of Hepatitis B and C Virus Infection Through Body Piercing: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(47):e1893.
- 11) Alter MJ, Ahtone J, Weisfuse I, et al. Hepatitis B virus transmission between heterosexuals. *JAMA.* 1986;256(10):1307-1310.
- 12) Shepard CW, Simard EP, Finelli L, et al. Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination. *Epidemiol Rev.* 2006;28:112-25.
- 13) Beasley RP, Trepo C, Stevens CE, et al. The e antigen and vertical transmission of hepatitis B surface antigen. *Am J Epidemiol.* 1977;105(2):94-8.
- 14) Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH, et al. Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. *N Engl J Med.* 1975;292(15):767-770.

- 15) Pouget ER, Hagan H, Des Jarlais DC. Meta-Analysis of hepatitis C seroconversion in relation to shared syringes and drug preparation equipment. *Addiction*. 2012;107(6):1057-1065.
- 16) Choo QL, Kuo G, Weiner AJ et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989; 244(4902):359-362.
- 17) Las Hepatitis Virales en la Argentina. Accesible en: <http://www.msal.gob.ar/>
- 18) Yang S, Wang D, Zhang Y, et al. Transmission of Hepatitis B and C Virus Infection Through Body Piercing. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(47):e1893.
- 19) CDC Guidance for Evaluating Health-Care Personnel for Hepatitis B Virus Protection and for Administering Postexposure Management.2013. Accesible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/cme/conted.html>.
- 20) Hsu SC, Chang MH, Ni YH, et al. Horizontal transmission of hepatitis B virus in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1993;16(1):66-69.
- 21) Lehman EM, Wilson ML. Epidemic hepatitis C virus infection in Egypt: estimates of past incidence and future morbidity and mortality. *J Viral Hepat*. 2009;16(9):650-658.
- 22) Pérez-Álvarez R, García-Samaniego J, Solá R. Acute hepatitis C in Spain: a retrospective study of 131 cases. *Rev Esp Enferm Dig*. 2012;104(1):21-8.
- 23) Karmochkine M, Carrat F, Dos Santos O, et al. A case-control study of risk factors for hepatitis C infection in patients with unexplained routes of infection. *J Viral Hepat*. 2006;13(11):775-82.
- 24) Terrault NA, Dodge JL, Murphy EL, et al. Sexual transmission of hepatitis C virus among monogamous heterosexual couples: the HCV partners study. *Hepatology*. 2013;57(3):881-9.
- 25) Chan DP, Sun HY, Wong HT, et al. Sexually acquired hepatitis C infection: a review. *Int J Infect Dis*. 2016;49:47-58.
- 26) Page EE, Nelson M. Hepatitis C and sex. *Clin Med (Lond)*. 2016;16(2):189-192.
- 27) Nangia G, Borges K, Reddy KR. Use of HCV-infected organs in solid organ transplantation: An ethical challenge but plausible option. *J Viral Hepat*. 2019 May 20. doi: 10.1111/jvh.13130. [Epub ahead of print]

# Bioseguridad en el Laboratorio

Dr. Jorge Enrique González

El personal de Salud constituye uno de los grupos más expuestos a las infecciones por lo que se los considera como un grupo muy vulnerable. Por nombrar algunos ejemplos de una lista (seguramente incompleta de actividades de alto riesgo para la infección por virus de Hepatitis), serían los bioquímicos, técnicos de laboratorio, enfermeras, personal de hemodiálisis, médicos, cirujanos, dentistas y patólogos; actividades desarrolladas en Servicios de hemodiálisis y oncología, laboratorios hospitalarios, bancos de sangre y Servicios de asistencia quirúrgica intensiva. Particularmente el personal de Laboratorio es uno de los subgrupos con mayor riesgo.

No obstante existen las denominadas Normas de Bioseguridad que tienen como objetivo impedir la contaminación de todo el personal que al respetarlas estará a salvo de los riesgos que implican el cumplimiento de su trabajo.

Cabe destacar que con el avance de los programas de "Gestión de calidad" la Bioseguridad y temas relacionados están normados y muy estandarizados. Dado el ámbito y el tiempo disponible, no será (este tema específico) abordado en su totalidad. Normas ISO N°15189; N° 17025, Criterios del OAA. Solo se mencionará sucintamente el Método EMD evaluación, mitigación y desempeño. Dos conceptos importantes a tener en cuenta: el riesgo biológico comprende la Bioseguridad que es prevenir la exposición accidental a patógenos y toxinas o su liberación involuntaria; y la Bioprotección que es prevenir la pérdida, el robo, el uso incorrecto, el desvío o la liberación intencional de patógenos y toxinas. Discutiremos el cambio de paradigma a partir de la "Gestión de Riesgo" propuesta por OMS para la 4ª edición de su Manual de Bioseguridad y Biocustodia.

Entonces la Información y la Capacitación, son los dos pilares fundamentales en la preservación de la salud de todos los trabajadores. Mucho se ha escrito sobre Normas de Bioseguridad e independientemente del riesgo declarado al que el personal de laboratorio se expone hay algunos Principios que son "comunes" o generales, desde la Información, Capacitación, la inmunización (cuando está disponible), la universalidad de aplicación, la diferenciación de sectores con distintos riesgos (uso de señalética), barreras protectoras primarias y secundarias, descontaminación, esterilización, supervisión, actualización, registro de accidentes, por nombrar algunas, todas fuertemente dependientes de la correcta organización del laboratorio, del personal y de las tareas.

Discutiremos particularmente la aplicación de éstas y otras medidas de Bioseguridad de acuerdo a las posibilidades en relación directa con el funcionamiento del Laboratorio.

Consideraremos los virus de hepatitis y su relación con la Bioseguridad en particular.

## **Bibliografía.**

\*Manual de Laboratorio. V 2 ([www.hepatitisvirales.com.ar/lnr](http://www.hepatitisvirales.com.ar/lnr)) Jorge E Gonzalez y col. HEPATITIS VIRALES. MANUAL DE LABORATORIO. Servicio Hepatitis y Gastroenteritis. Departamento Virología. Laboratorio Nacional de Referencia Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas. A.N.L.I.S. "Dr. Carlos G. Malbrán".

\*World Health Organization. Laboratory biosafety manual. – 3rd ed.  
1. Containment of biohazards - methods 2. Laboratories - standards  
3. Laboratory infection - prevention and control 4. Manuals I.Title.  
ISBN 92 4 154650 6 (LC/NLM classification: QY 25) WHO/CDS/CSR/LYO/2004.11  
[https://www.who.int/csr/resources/publications/biosafety/WHO\\_CDS\\_CSR\\_LYO\\_2004\\_11/en/](https://www.who.int/csr/resources/publications/biosafety/WHO_CDS_CSR_LYO_2004_11/en/)

\*<http://www.eagleson.org/content/conferences/CDC/2016/Presentations/0202%201015%20KAZ.pdf>

\* Kimman TG, Smit E, and Klein MR. Evidence-Based Biosafety: a Review of the Principles and Effectiveness of Microbiological Containment Measures. Clin Microbiol Rev. 2008;21(3):403–425.

# **Bioseguridad en Banco de Sangre**

Dr. Claudio Gamoneda

## **Seroprevalencias de marcadores serológicos de hepatitis virales en bancos de sangre del sector público, 14 años de experiencia (2004-2017)**

### **Dirección de Sangre y Hemoderivados (DSH)**

El Registro estadístico de marcadores serológicos de Hepatitis en Bancos de Sangre viene recopilándose desde el año 2002 a lo largo de 18 años (2002-2019) y hasta la actualidad con diferentes metodologías y grados de cumplimiento. La entidad rectora DSH, desde su inicio realizó esfuerzos para identificar factores que afectarían a estos marcadores con el objetivo de incrementar la seguridad biológica de la sangre, sus hemocomponentes y hemoderivados.

Si bien las prevalencias en Bancos eran muy cercanas a las de la población general, con similitudes también en áreas con prevalencias que excedían la media de la región, hoy en día y desde hace unos pocos años, vemos una brecha en crecimiento en estos dos grupos de prevalencias.

Las Seroprevalencias (2004-2017) disminuyeron conforme se pudieron implementar políticas nacionales dirigidas hacia el tratamiento de algunos factores que se sabía podían impactar en última instancia sobre los marcadores de las hepatitis virales.

Una de las medidas fue la de un cambio de modelo de donación, desde los inicios un fuerte modelo de donante de reposición estaba arraigado en la comunidad de la medicina transfusional, obligándose a familiares y pacientes a conseguir donantes.

Había que eliminar la obligatoriedad, y las directivas nacionales fueron en ese sentido y las respuestas en los distritos fueron variadas con diferentes grados de adhesión.

Pero este modelo de donante voluntario al que se está virando, no es el único factor que puede impactar en las prevalencias.

La descentralización de donación y producción, fue otra línea de trabajo de la DSH desde sus inicios.

La inmunización tiene un papel fundamental y esperamos verlo más claramente en años próximos con una gran proporción de donantes vacunados al nacer.

Técnicas serológicas y calidad de los datos también tienen un rol importante en las prevalencias.

Claramente algunos CRH (Centro Regional de Hemoterapia) provinciales en concordancia con la política de la DSH, muestran descensos en un período tomado en 14 años de más del 50% en sus prevalencias de marcadores de hepatitis.

Tal la experiencia de Jujuy, Misiones y CRH Garrahan con descensos entre 40 y 80 % en sus marcadores virales de hepatitis en el período 2004-2017.

Curvas de marcadores con tendencias variables sin un claro descenso son observadas en regiones donde las acciones no son claras y sostenidas. Si bien una meseta se viene observando, la tendencia es descendente y algunos distritos han tenido prevalencias cercanas al 0 %.

El compromiso de la DSH es seguir trabajando en esta línea en la medida de sus posibilidades, contribuyendo a mejorar la seguridad biológica de la sangre y sus productos, aumentando la costo efectividad en la producción y posibilitando equidad biológica y terapéutica para los pacientes.

### **Bibliografía.**

- **Programas Provinciales de Hemoterapia**
- **Centro Regional de Hemoterapia del H. Garrahan**
- **DSH MSAL NACION [claudio.gamoneda@gmail.com](mailto:claudio.gamoneda@gmail.com)**

## **Rol de la Enfermería**

Lic. Griselda Almada

La Hepatitis B como la Hepatitis C, constituyen un importante problema a nivel mundial por la morbimortalidad asociada a ellas. Ambos tipos de hepatitis se transmiten a través de sangre y fluidos corporales. Si bien, actualmente se cuenta con vacunas para la prevención de la Hepatitis B, se mantiene el riesgo de transmisión de la Hepatitis C. Esto genera la necesidad de implementar medidas orientadas a evitar esa transmisión, en particular en las instituciones de salud donde se realizan procedimientos que podrían facilitarla.

A principios de la década de los años 60, en el siglo XX, a raíz de brotes por *Staphylococcus aureus*, surgió la figura del Enfermero en Control de Infecciones que fue incorporado por la Joint Commission International como un requisito para la acreditación de hospitales y se encuentra vigente. En Argentina, esta figura se incorporó a principios de la década de los '80, cuyo rol fue reglamentado en 1998 por la Asociación Argentina de Enfermeros en Control de Infecciones.

Cada día hay más instituciones dedicadas al cuidado de la salud, e interesadas en la seguridad del paciente, que incorporan a su equipo Enfermeros especialistas en Control de Infecciones; quienes deben contar con un amplio conocimiento tanto de epidemiología como de las distintas prácticas que se realizan para poder identificar factores de riesgo de infección. Así también, una vez identificados dichos factores, poder establecer recomendaciones para prevenirlos.

En el caso de las Hepatitis B y C, el trabajo se extiende a toda la institución de forma tal que, además de proteger a los pacientes, se proteja al equipo de salud. Es decir, se establecen cuidados universales. Este trabajo está dentro de un Programa de Control de Infecciones institucional, el que debe ser aprobado y avalado por la Dirección Médica. La labor siempre va a estar dentro de una red que seguramente incluye a Medicina Laboral desde donde se realiza un seguimiento de los miembros del equipo de salud y de su inmunidad, sobre todo respecto a Hepatitis B. También con ellos se trabaja el mecanismo de denuncias de accidentes laborales que impliquen exposición a sangre y fluidos corporales tratando de establecer las causas de dicho accidente a fin de implementar medidas para prevenir nuevos eventos.

El análisis de insumos relacionados a la prevención y control de las infecciones es otra de las tareas que se llevan a cabo. A través de esto se intenta brindar la seguridad necesaria a los miembros del equipo de salud que tienen exposición directa a sangre y fluidos corporales. Por ejemplo, que los guantes sean resistentes y del largo suficiente, que cuenten con



gafas protectoras; que los camisolines (o batas) realmente cumplan con las condiciones bioseguras.

Otra tarea, y no menos importante, es la recomendación de los productos para la limpieza y desinfección tanto del medio ambiente como de algunos equipos médicos utilizados en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes. El objetivo, en este caso, además de proteger a quienes operan dichos equipos y al paciente, también es cuidar de la integridad de los aparatos. En este aspecto entran a jugar características que son propias de los microorganismos como por ejemplo la resistencia y su persistencia en el medio ambiente.

El Enfermero en Control de Infecciones también tiene una actividad docente ya que implementa y desarrolla estrategias para la educación de los miembros del equipo de salud involucrados en los distintos procedimientos y de los pacientes y sus familiares, buscando una participación activa en su cuidado y recuperación, en lo que respecta a la prevención y el control de las infecciones.

Suele suceder que, aún cuando se trataron de implementar todas las medidas, la transmisión ocurra igual. En este caso, mediante otra de las tareas desarrolladas que es la vigilancia epidemiológica, se intenta esclarecer los mecanismos de esa transmisión. La construcción de indicadores y la obtención de tasas de infecciones es una herramienta muy útil para poder establecer y acompañar los niveles de seguridad tanto de los pacientes como de los miembros del equipo de salud.

El Enfermero en Control de Infecciones es un integrante que desarrolla un trabajo transdisciplinario atravesando toda la institución de salud. Por este motivo, necesita tener una expertis muy particular que incluye conocimientos sobre las distintas disciplinas y tareas que se desarrollan, ya que de esta forma podrá identificar los riesgos de infección y proponer actividades para evitarlos o limitarlos. El conocimiento de herramientas estadísticas-epidemiológicas, por su parte, permiten evaluar la evolución de las medidas de prevención implementadas, las que se basan en recomendaciones basadas en la evidencia.

## **Bibliografía.**

1. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
2. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
3. [https://www.cdc.gov/hepatitis/HCV/PDFs/HepCGeneralFactSheet\\_sp.pdf](https://www.cdc.gov/hepatitis/HCV/PDFs/HepCGeneralFactSheet_sp.pdf)
4. [http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000780cnt-2016-09\\_hepatitis-virales-equipos-de-salud.pdf](http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000780cnt-2016-09_hepatitis-virales-equipos-de-salud.pdf)
5. <http://enfermedadesemergentes.com/articulos/a413/s-7-2-002.pdf>
6. <https://www.cdc.gov/niosh/docket/archive/pdfs/NIOSH-219/0219-010107-siegel.pdf>
7. <https://www.infectioncontroltoday.com/infection-preventionists/infection-control-nurse-approaching-end-era>
8. <https://www.infectioncontroltoday.com/infection-preventionists/infection-control-nurse-approaching-end-era>
9. <https://www.cdc.gov/hai/prevent/infection-control-assessment-tools.html>

# El Problema en Hemodiálisis

Dr. Rubén Schiavelli

La diálisis es una de las terapias de reemplazo de la función renal que permite la sobrevivencia de pacientes con enfermedad renal crónica terminal. La hemodiálisis es la práctica más común en nuestro país alcanzando el 94% de los 30000 pacientes bajo tratamiento sustitutivo de diálisis.

Los datos mundiales muestran un aumento sostenido de pacientes en las últimas décadas, en 2012 la población en diálisis se estimaba 2.1 millones de pacientes y este número se incrementa alrededor del 7% por año.

Debido a las características del tratamiento, que expone la sangre del paciente al dializador en cada sesión, estos pacientes se encuentran en riesgo de contagio de enfermedades transmitidas por sangre, tales como la hepatitis C y B.

Tanto la hepatitis C como la B, son transmitidas en forma parenteral y estos virus son una causa histórica de comorbilidad entre los pacientes en hemodiálisis. En general estos pacientes están expuestos a varios modos de contagio que incluyen, las transfusiones sanguíneas, los procedimientos médicos invasivos y el hecho de compartir el ambiente de su tratamiento con pacientes infectados.

La prevalencia de estas infecciones en pacientes en diálisis tiene grandes diferencias según las regiones del mundo, así mientras que en el Reino Unido alcanza el 1 %, esta cifra asciende a casi el 90% en países del este de Europa. En China se observa una prevalencia para Hepatitis C entre 16.3% y 41.10%.

Con respecto a la hepatitis B se observa una disminución progresiva desde la recomendación de la OMS de vacunación desde 1992.

En nuestro país las cifras de registro de diálisis muestran que el 0.3% de los pacientes incidentes presentan virus B de la Hepatitis (HBsAg) positivo y el 1.2% Anti-HCV positivo. En 2017 sólo el 39% de los pacientes nuevos recibieron vacunación anti Hepatitis B pre-diálisis, cifra que muestra una disminución significativa a través de los años.

La prevalencia del HBsAg alcanzó el 1.02% en 2017, con una disminución significativa desde 2011 hasta 2014 y presentó una elevación ulterior, también significativa, hasta 2017.

La prevalencia del virus de la Hepatitis C se encontraba en el 2.40% en 2017, con una disminución muy significativa a partir del 2011, cuando su valor alcanzó el 4.64%.

Con respecto a la evolución de la hepatitis C en hemodiálisis, un estudio de Abdulkarim y col. la muestra como la mayor causa de enfermedad hepática entre estos pacientes, presentando una mortalidad mayor en pacientes infectados cuando se la compara con pacientes sin infección. La causa de esta mortalidad estaría relacionada a la enfermedad hepática y cardiovascular; por otro lado, se observa una peor calidad de vida en estos pacientes.

La historia natural de la hepatitis B en la población en diálisis es pobremente conocida debido a su lenta progresión. La evolución de la hepatitis B crónica es más agresiva en los pacientes trasplantados renales que en los de diálisis, debido a la inmunosupresión y la baja actividad de los linfocitos T citotóxicos, que aumentan la replicación viral. Los pacientes en

diálisis no suelen desarrollar síntomas de hepatitis B aguda y habitualmente tienen niveles de transaminasas normales o levemente elevados.

Teniendo en cuenta que los pacientes que están en tratamiento de diálisis y/o aún no lo han iniciado, están en riesgo de infección, por lo que deben realizar las determinaciones de marcadores de Hepatitis C y B.

Con respecto al virus de la hepatitis C, se justifica testear su estado serológico para la detección temprana y la posibilidad de tratamiento; además en el diagnóstico y evaluación de la causa de la enfermedad renal crónica y en la toma de decisiones con respecto al trasplante.

Todos los pacientes deben ser testeados para VHC en la evaluación inicial, al ingreso por primera vez al centro de diálisis, cada 6 meses durante su tratamiento dialítico, en la evaluación para el trasplante renal y en cada derivación a otro centro. La metodología de testeo debe ser a través de la utilización de inmunoensayo seguido por NAT (test de ácido nucleico) si el inmunoensayo es positivo.

Los pacientes que inician diálisis peritoneal o diálisis domiciliaria deben ser testeados de la misma manera.

Con respecto a la hepatitis B el testeo serológico se debe realizar a todos los pacientes antes del ingreso o cuando son transferidos de otra Unidad, este testeo consiste en la determinación de HBsAg, Anti HBc y Anti HBs. En el caso que las tres determinaciones sean negativas, se recomienda la vacunación universal. La pauta más recomendada es la dosis doble (40 mcg) de la vacuna convencional (Engerix®, HBVaxpro®) a los 0, 1, 2 y 6 meses. El control de la vacunación se realiza con la determinación de los títulos de Anti HBs después de uno o dos meses de finalizada la vacunación. Se entienden títulos protectores aquellos superiores a 10 UI/L. Si la pauta es de 4 dosis, se evaluará la respuesta al mes de administrada la tercera dosis.

En los pacientes que no hayan obtenido respuesta a la vacunación (títulos de Anti HBs menores a 10 UI/L) se aconseja una segunda pauta. Si tras ello, no responden, se considerarán no respondedores. No hay evidencia de que los no respondedores con las dos pautas tengan una mayor tasa de respuesta posterior.

En el seguimiento se recomienda el control semestral de los anticuerpos en los pacientes Anti HBs (+), a los fines de evaluar el mantenimiento de los títulos protectores. En el caso de los no respondedores se debe controlar el HBsAg. El control debe ser mensual, aunque en unidades de bajo riesgo su determinación trimestral puede ser suficiente. Las Guías Europeas indican repetir el chequeo cada 3 o 6 meses, según la prevalencia del VHB en la Unidad.

Si el paciente es: Anti HBc (-), HBsAg (-) y Anti HBs (+)(con títulos mayores a 10 UI/L), se considera vacunado.

Si el paciente es: Anti HBc (-), HBsAg (-) y Anti HBs negativo o positivo (con títulos menores a 10 UI/L), pero tiene historia de Anti HBs con títulos protectores, se debe aplicar una dosis de refuerzo de la vacuna (esta dosis debe ser aplicada con la mayor anticipación posible).

Si el paciente es: HBsAg (-), Anti HBc y Anti HBs positivos, se considera que el paciente padeció de una infección B y en la actualidad no se considera infeccioso (HBV resuelta).

Si el paciente es Anti HBc (+) aislado (con HBsAg y Anti HBs negativos), se debe realizar el Anti HBc IgM. En el caso de que este sea positivo, el paciente se encuentra en período de ventana e implica infección.

En caso de que el paciente sea solamente Anti HBc (+), existen 3 posibilidades:

- Infección crónica VHB con niveles indetectables de HBsAg, por lo que se debe determinar el DNA HBV, en caso de ser positivo implica infección (HBV oculta).
- Infección pasada y curada (resuelta) con niveles de Anti HBs indetectables, en este caso el DNA HBV será negativo y no es infeccioso.
- Anti HBc falso positivo.

Por otro lado, también se deben determinar el HBeAg y Anti HBe. En ambos casos se debe complementar el estudio con el DNA HBV para determinar si el paciente se encuentra en estado de replicación. En el caso de ser positivo, el paciente debe considerarse infeccioso.

Un caso particular se presenta en los pacientes que se encuentran en plan de vacunación. Si el HBsAg se efectúa entre la fecha de vacunación y hasta transcurridos 1 a 2 meses puede resultar positivo por la vacuna administrada y se considera HBsAg falso positivo.

Resumiendo, se considera infeccioso a todo paciente con HBsAg (+) en suero, independientemente de la presencia de HBeAg o Anti HBe.

Todo paciente con DNA HBV en suero, independientemente del resto de los marcadores virales, es considerado infeccioso.

Se considera no infeccioso a todo paciente con HBsAg negativo con:

- Anti HBs positivo aislado
- Anti HBs y Anti HBc positivos
- Anti HBs, Anti HBc y Anti HBe positivos
- Anti HBc positivo aislado con DNA HBV negativo

Se considera potencialmente infeccioso a todo paciente con HBsAg negativo con: Anti HBc positivo aislado o Anti HBc y Anti HBe positivos. En ambos casos es recomendable realizar el DNA HBV para clarificarlo.

Se definen Unidades de alto riesgo para Hepatitis B las que tienen presencia de pacientes HBsAg (+), no implementan medidas de aislamiento (sala, máquinas y personal) para pacientes HBsAg (+) y tienen baja prevalencia de pacientes vacunados (<50%).

El riesgo de transmisión de los virus de hepatitis B y C en pacientes con enfermedad renal crónica terminal está facilitado debido el compromiso inmunológico que presentan, esto se evidencia en el recuento de linfocitos más bajos que la población general y en una menor proliferación debido al medio urémico.

En un estudio llevado a cabo por Moloughney, se concluye que un accidente cortopunzante con un elemento infectado conlleva un riesgo de seroconversión de hasta el 30% para la hepatitis B y de 1.8% para hepatitis C. La seroconversión en pacientes en hemodiálisis es particularmente más alta que la de los pacientes bajo tratamiento con diálisis peritoneal.

Teniendo en cuenta este riesgo de transmisión y con el objetivo de evitar la propagación de infecciones en la unidad de diálisis es mandatorio llevar a cabo medidas de bioseguridad que deben ser observadas en forma permanente por todo el personal y en todos los pacientes. Todas las normas de bioseguridad establecidas deben estar escritas y ser debidamente explicadas, aceptadas y firmadas por el personal.

Con respecto al espacio físico, las paredes y pisos deben ser de superficies fácilmente lavables, no deben tener plantas naturales o artificiales dentro de la sala de diálisis o de reprocesamiento y no se deben utilizar cortinas de tela. Se deben establecer áreas para guardar el material de limpieza

correspondiente a cada sector según serología y disponer un área de almacenamiento de residuos patogénicos lavable.

Se debe establecer claramente la división de baños del personal, de los pacientes en general, de los pacientes HBV positivos dentro del área de aislamiento para Hepatitis B y del público en general.

Las condiciones físicas deben ser adecuadas para el tratamiento de agua en relación a la temperatura, para permitir el funcionamiento de la osmosis evitando la luz directa sobre filtros y microfiltros. Los pisos de las salas de diálisis deben limpiarse entre turnos con solución de hipoclorito al 1 %, con la utilización de elementos distintos para el sector C positivo, B positivo y negativo. Las áreas de circulación de personal deben ser restringidas, estableciéndose claramente la circulación de pacientes y del personal; se debe evitar el traslado de material procedente del tratamiento de pacientes con serología positiva para hepatitis por la sala general o por el área de tránsito del público.

Para cumplir con las medidas de bioseguridad en el caso de hepatitis C se recomienda el aislamiento funcional para pacientes VHC positivos, esto quiere decir que dializarán en sala general, pero en un sector especial. Esto permite que el personal se circunscriba a determinados pacientes, evitando la transmisión horizontal.

Los insumos utilizados para su atención deben ser exclusivos y no deben ser trasladados al sector de pacientes negativos.

Con respecto a los equipos de diálisis después de la utilización en un paciente VHC positivo pueden ser utilizadas en pacientes negativos siempre que se cumpla con el proceso de desinfección habitual y fundamentalmente con una cuidadosa desinfección de la superficie externa del mismo. El personal de enfermería será exclusivo para la atención de esos pacientes durante el turno. Todos los elementos necesarios para el tratamiento, así como los elementos de limpieza deben estar claramente identificados y ser de uso exclusivo. El reprocesamiento de los filtros se debe efectuar en un sector separado del de reprocesamiento de los dializadores de pacientes negativos.

Con respecto a la bioseguridad y la hepatitis B, se debe realzar el aislamiento físico para pacientes con serología positiva en una sala exclusiva que debe contar con baño y lava manos propios dentro del área de aislamiento. El material como tensiómetro, estetoscopio, balanza, termómetro, sillón u otros debe ser exclusivo, así como el material de limpieza. Se recomienda no reprocesar el dializador de estos pacientes, en caso de ser necesario se los debe reprocesar dentro del sector de aislamiento.

Las tasas de inmunización a la vacunación VHB en hemodiálisis es del 40-70% en comparación con el 97% de la población general, con una pérdida posterior progresiva de la inmunización a medida que pasa el tiempo. Se debe administrar una dosis de refuerzo cuando los niveles de Anti-HBs disminuyan a  $<10$  mUI/ml. Las hepatitis virales continúan siendo un tópico relevante en diálisis, si bien el número de pacientes infectados disminuyó en todos los países, aún existen diferencias adjudicadas al desarrollo sanitario de los mismos. La vacunación obligatoria en hemodiálisis ha disminuido la incidencia de la hepatitis B. Los casos de seroconversión se producen por no adherencia a las normas para prevenir las infecciones por lo que se deben aplicar políticas agresivas de educación en lo referente al cumplimiento de normas de bioseguridad.

## Bibliografía.

1. Marinovich S, y col. Registro Argentino de Diálisis Crónica SAN-INCUCAI 2017. Sociedad Argentina de Nefrología e INCUCAI. 2018
2. Fresenius Medical Care. ESRD Patients in 2012: A Global Perspective; Fresenius Medical Care AG & Co. KGaA, Hof a.d. Saale: Bad Homburg, Germany, 2012.
3. Santos MG, Danguilan RA, Que ET, et al. Prevalence of hepatitis B and hepatitis C in hemodialysis patients. *Nephrology*. 1998;4:101–104.
4. Zahedi MJ, Moghaddam SD, Alavian SM, et al. Seroprevalence of Hepatitis Viruses B, C, D and HIV Infection Among Hemodialysis Patients in Kerman Province, South-East Iran. *Hepat Mon*. 2012;12(5):339-43.
5. Al-Jamal M, Al-Qudah A, Al-Shishi KF, et al. Hepatitis C virus (HCV) infection in hemodialysis patients in the south of Jordan. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl*. 2009;20(3):488-92.
6. Fabrizi F, Dixit V, Messa P, et al. Transmission of hepatitis B virus in dialysis units: a systematic review of reports on outbreaks. *Int J Artif Organs*. 2015; 38(1):1-7.
7. Fabrizi F, Messa P. Transmission of hepatitis C virus in dialysis units: a systematic review of reports on outbreaks. *Int J Artif Organs*. 2015;38(9):471-80.
8. Hinrichsen H, Leimenstoll G, Stegen G, et al. Prevalence and risk factors of hepatitis C virus infection in haemodialysis patients: A multicentre study in 2796 patients. *Gut*. 2002;51(3):429-33.
9. Zhuang, H. Current situation and objective of hepatitis b prevention and treatment in China. *Chin. J. Pract. Med*. 2008;47:793–795.
10. Sun J, Yu R, Zhu B, et al. Hepatitis C infection and related factors in hemodialysis patients in China: Systematic review and meta-analysis. *Ren Fail*. 2009;31(7):610-20.
11. World Health Organization. Expanded Programme on Immunization. Global Advisory Group. Meeting (14th: 1991: Antalya, Turkey) & WHO Expanded Programme on Immunization. (1992). Expanded Programme on Immunization : report of the 14th Global Advisory Group, 14-18 October 1991, Antalya, Turkey. World Health Organization. Accesible en: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/61561>
12. Zanetti AR, Mariano A, Romanò L, at al. Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination and policy for booster: an Italian multicentre study. *Lancet*. 2005;366:1379-84.
13. Liang X, Bi S, Yang W, et al. Epidemiological serosurvey of hepatitis B in China declining HBV prevalence due to hepatitis B vaccination. *Vaccine*. 2009;27(47):6550-7.
14. Liang X, Bi S, Yang W, et al. Evaluation of the impact of hepatitis B vaccination among children born during 1992–2005 in China. *J Infect Dis*. 2009;200(1):39-47.
15. Abdulkarim AS, Zein NN, Germer JJ, et al. Hepatitis C virus genotypes and hepatitis G virus in hemodialysis patients from Syria: Identification of two novel hepatitis C virus subtypes. *Am J Trop Med Hyg*. 1998;59(4):571-6.
16. Tanaka J, Katayama K, Matsuo J, at al. The Association of Hepatitis C Virus Infection with the Prognosis of Chronic Hemodialysis Patients: A Retrospective Study of 3064 Patients Between 1999 and 2010. *J. Med. Virol*. 2015;87:1558–1564.

17. Fabrizi F, Dixit V, Messa P. Hepatitis C virus and mortality among patients on dialysis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2019;S2210-7401(18)30225-0.
18. Alter MJ, Favero MS, Maynard JE. Impact of infection control strategies on the incidence of dialysis-associated hepatitis in the United States. *J Infect Dis*. 1986;153(6):1149-51.
19. Maissonneuve P, Agodoa L, Gellert R, et al. Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: An international and collaborative study. *Lancet*. 1999;354:93-9.
20. Yasuda K, Okuda K, Endo N, et al. Hypoaminotransferasemia in patients undergoing long-term hemodialysis: Clinical and biochemical appraisal. *Gastroenterology*. 1995;109:1295-300.
21. Guh JY, Lai YH, Yang CY, et al. Impact of decreased serum transaminase levels on the evaluation of viral hepatitis in hemodialysis patients. *Nephron*. 1995;69(4):459-65.
22. Masoodi I, Singh C, Wani IA, et al. Sero Conversion of Viral Hepatitis among End Stage Renal Disease Patients on Hemodialysis in Kashmir: Results of a Prospective Study. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7(4):587-593.
23. Moloughney BW. Transmission and postexposure management of bloodborne virus infections in the health care setting: where are we now? *CMAJ*. 2001;165(4):445-51.
24. Akpolat T, Dilek M, Yavuz M, et al. Turkish Multicenter PD Study Group. Low seroconversion rates in CAPD patients compared to hemodialysis patients: potential advantages for transplant candidates. *Perit Dial Int*. 2002;22(4):520-3.
25. Barril G, González Parra E, Alcázar R, y col. Guía sobre Enfermedades Víricas en Hemodiálisis. *Nefrología*. 2004;24:0-66.
26. Girndt M, Köhler H. Hepatitis B virus infection in hemodialysis patients. *Semin Nephrol*. 2002;22(4):340-50.
27. Julia Bakir. XIIº Curso Latinoamericano: "Actualización en Inmunizaciones a distancia 2018". Accesible en: <https://www.vacunashnrg.com.ar/pluginfile.php/66764/course/summary/ProgramaInmunizaciones2018.pdf>



# El Problema en Odontología

Dra. Susana Molgatini

La cavidad bucal, donde se desarrolla la práctica odontológica es una zona pequeña bañada de saliva, sangre y secreciones respiratorias en las que se trabaja con instrumental punzocortante, agujas, instrumentos rotatorios a alta velocidad que generan bioaerosoles.

El equipo profesional (odontólogo y asistente dental) en su actividad, se encuentran expuestos a un elevado número de agentes infecciosos, contenidos en los fluidos biológicos de los pacientes, y que resultan potencialmente transmisibles.

Resultaría extenso referir a la totalidad de los patógenos pasibles de ser transmitidos, sólo a modo de ejemplo por su mayor importancia, su frecuencia intrínseca o la severidad de la infección ocupacional mencionaremos: Virus Hepatitis B (VHB), Virus Hepatitis C (VHC), Virus de Inmunodeficiencia humana (VIH), Virus Herpes Simplex (VHS), *Treponema pallidum*, *Mycobacterium tuberculosis*, Virus de la Influenza, Adenovirus, etc.

Me referiré puntualmente al tema de interés de esta presentación: Exposición a los virus de hepatitis B y C en la práctica odontológica.

El virus de la hepatitis B (VHB) pertenece a la familia *Hepadnaviridae*. Es un virus ADN. Cada partícula tiene unos 42 nm de diámetro y consta de un centro interno o nucleocápside icosaédrico rodeado de una cubierta lipoproteica externa. En la nucleocápside o core se encuentra el antígeno central o del Core (HBcAg) y el antígeno proteico E (HBeAg), mientras que en la envoltura se encuentra el antígeno de Superficie (HBsAg). El VHB consta de ocho genotipos del A al H, con distintas características virológicas y distribución geográfica.

La hepatitis B es una infección hepática potencialmente mortal causada por el virus de la hepatitis B (VHB). Constituye un importante problema de salud a nivel mundial. Puede causar hepatopatía crónica que conducir a la muerte por cirrosis y cáncer hepático.

El virus de la hepatitis C (VHC) pertenece a la familia *Flaviviridae*. Se trata de un virus ARN con envoltura y un diámetro de aproximadamente 40-70 nm. Este virus consta de, al menos, 6 genotipos (del 1 al 6) y más de 100 subtipos, existiendo una variabilidad mutacional en el tiempo y entre personas. Estos virus junto al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) constituyen los principales patógenos de transmisión sanguínea.

Durante la práctica odontológica los mecanismos de propagación y transmisión tienen lugar fundamentalmente a través de cortes y pinchazos accidentales con elementos corto-punzantes contaminados con sangre u otros fluidos corporales procedentes de pacientes infectados y en menor medida a la reutilización de instrumentos y/o anestésicos contaminados.

No todas las especialidades en odontología tienen el mismo riesgo de exposición, las prácticas que más exponen a los odontólogos son la Cirugía y la Periodoncia. Las asistentes dentales como auxiliares se encuentran expuestas principalmente en los procesos de recuperación del equipo dental, manipulación del instrumental y eliminación de los residuos

patogénicos.

Existen varias controversias en la bibliografía acerca de la supervivencia de estos virus en fómites y/o superficies del equipo dental post-atención.

Un reporte de la OMS (2018) se informó que el virus de la hepatitis B puede sobrevivir fuera del organismo por lo menos siete días, conservando capacidad infectiva si penetra en el organismo de una persona susceptible no protegida por la vacuna.

Paintsil E y colaboradores en 2014 analizaron la persistencia del VHC en volúmenes de sangre de 29 mcL secas a diferentes temperaturas y observaron que los 4° y 22° C, el virus se mantenía viable hasta seis semanas incluso en las muestras con menor volumen de sangre. A 37° C, hallaron que VHC se mantenía infectivo solo hasta los siete días.

Otro debate en el marco de la odontología, se suscita en torno al papel de la saliva como potencial vehículo de contagio. La probabilidad de infectarse por contacto con saliva, aunque está descrita es baja.

El virus de la hepatitis C ha sido identificado en saliva y sangre de pacientes con hepatitis aguda y crónica. La transmisión cruzada de este virus de pacientes a profesionales y viceversa está documentada; sin embargo, el riesgo de infección es bastante menor que en el caso de la hepatitis B.

Aunque el ARN del VHC es detectable en la saliva en más del 50% de los pacientes con hepatitis C crónica, aún no se ha determinado la infectividad de las partículas del virus detectadas en este fluido (Castro Ferreira, M. 2004)

Majilis y colaboradores (1993) estudiaron la presencia de sangre inaparente en la saliva de individuos con salud periodontal e individuos con enfermedad gingivoperiodontal incipiente. Hallaron que la totalidad de los pacientes enfermos presentaban sangre en la saliva, mientras que en los individuos sanos el resultado fue positivo solo en el 20%.

¿Cuáles serían las acciones más efectivas para la minimizar la exposición a los virus de hepatitis B y C en la práctica odontológica?

Estas estrategias incluyen:

- Controlar de vacunación contra la hepatitis B, que es segura y con una eficacia del 95%, para prevenir la infección y la aparición de una enfermedad crónica y cáncer de hígado.
- Adopción de medidas de seguridad e higiene personal adecuadas.
- Uso correcto y constante de los Elementos de Protección Personal (EPP).
- Sistemática desinfección y cobertura de las superficies de contacto y aerolización.
- Aplicación de los procedimientos de esterilización para todo el instrumental.
- Manipulación prudente del instrumental punzo-cortantes.
- Uso sistemático de aspiradores de fluidos biológicos, para minimizar la formación de bioaerosoles.
- Segregación y eliminación correcta de los instrumentos punzo-cortantes desechables.
- Vigilancia epidemiológica permanente y monitoreo estandarizado de eventual accidentes profesionales.

La transmisión del VHC en el consultorio odontológico puede considerarse una eventualidad muy poco frecuente cuando se cumplen las normas de control de la infección cruzada.

## **Bibliografía.**

- Castro Ferreiro M, Hermida Prieto M, Diz Dios P. Transmisión de la hepatitis C esporádica en el ámbito odontológico. *Med Clin (Barc)*. 2004;123(7):271-5.
- Ciesek S, Friesland M, Steinmann J, et al. How Stable Is the Hepatitis C Virus (HCV)? Environmental Stability of HCV and Its Susceptibility to Chemical Biocides. *J Infect Dis*. 2010;201(12):1859-66.
- Cruz HM, Marques VA, Villela-Nogueira CA, et al. An evaluation of different saliva collection methods for detection of antibodies against hepatitis C virus (anti-HCV). *J Oral Pathol Med*. 2012;41(10):793-800.
- Leao JC, Teo CG, Porter SR. HCV infection: aspects of epidemiology and transmission relevant to oral health care workers. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2006;35(4):295-300.
- Lock G, Dirscherl M, Obermeier F, et al. Hepatitis C – contamination of toothbrushes: myth or reality? *J Viral Hepat*. 2006;13(9):571-3.
- Majlis G, Verdugo H, Carvajal E, y col. Detección de sangre oculta en saliva de personas sanas y con enfermedad periodontal. *Rev. dent. Chile*. 1993;84(3):147-9.
- Manfredi, R. Occupational Exposure and Prevention Guidelines in Dental and Stomatological Settings - A Literature Review. *Infectio*. 2010;14(1):68-83.
- Molinari JA and Nelson P. Environmental Surface Cleaning and Disinfection: Effects of Alcohol Concentration. *The Dental Advisor: Translating the Science*. 2016;27:1-4.
- Paintsil E, Binka M, Patel A, et al. Hepatitis C virus maintains infectivity for weeks after drying on inanimate surfaces at room temperature: implications for risks of transmission. *J Infect Dis*. 2014;209(8):1205-11.
- Pareja-Pané G. Riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas en la clínica dental. *RCOE* 2004;9(3):313-321.
- Setia S, Gambhir RS, Kapoor V. Hepatitis B and C infection: Clinical implications in dental practice. *European Journal of General Dentistry*. 2013;2(1):13-9.
- Summary of Infection Prevention Practices in Dental Settings: Basic Expectations for Safe Care. Accesible en: <https://www.cdc.gov/oralhealth/infectioncontrol/safe-care-modules.htm>
- Suzuki T, Omata K, Satoh T, et al. Quantitative detection of hepatitis C virus (HCV) RNA in saliva and gingival crevicular fluid of HCV-infected patients. *J Clin Microbiol*. 2005;43(9):4413-7.
- Virus de la Hepatitis B. Fichas de agentes biológicos. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el trabajo. DB-V-H.B-12 Pág 1-4. Actualizado a 23 de enero de 2013.
- Virus de la Hepatitis C. Fichas de agentes biológicos. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el trabajo. DB-V-H.C-14. Pág 1-4. Actualizado 3 de septiembre de 2014.

# **Visión del Gastroenterólogo**

Dr. Christian Sánchez

## **Epidemiología.**

La infección asociada a endoscopia está pobremente publicada en la literatura médica. En los reportes más importantes se mencionan 281 casos de infecciones desde 1966 a 1992. En 1988 se publica la primera guía sobre desinfección de endoscopios y accesorios. En 2018, 30 años después, se publicaron las últimas guías, tanto americana como europea, de actualización en reprocesamiento. Desde fines de la década de los 80, bajó sensiblemente las infecciones asociadas a endoscopias digestivas. De hecho desde 1988 a 1992 solo se publican 28 casos en la literatura mundial. Sin embargo debemos considerar que varios factores pueden influir en estos registros, a saber: sub-registro de infecciones, tiempo prolongado de incubación, infecciones asintomáticas, etc. A pesar de ello se calcula la incidencia de infecciones en +/- 1 infección cada 1.8 millón de exámenes endoscópicos. En relación a los gérmenes reportados, las bacterias son las más frecuentes (Salmonella, Klebsiella, etc.). Hay reportes de infección por HCV y más raramente por HBV.

## **Reprocesamiento de endoscopios.**

**Definición:** Protocolo sistemático para la limpieza de los endoscopios y accesorios, que garantizan una endoscopia sin riesgos de infecciones. Los pasos del reprocesamiento son: 1-limpieza mecánica; 2-desinfección química; 3-enjuague; 4-secado y guardado. Los endoscopios requieren desinfección de alto nivel, mientras que los accesorios que penetran la mucosa como el papilótomo, requieren esterilización. Existen múltiples guías de reprocesamiento de las diferentes sociedades médicas, y la adherencia a las mismas ha demostrado bajar el riesgo de infección a prácticamente cero. Sin embargo la adherencia a los protocolos no es lo suficiente, con publicaciones que demuestran hasta 28% de falta de cumplimiento.

## **Infección en la sala de endoscopia.**

Las vías de infección en la sala de endoscopias pueden ser paciente-paciente; paciente-personal de salud o personal de salud-paciente. Los factores más frecuentes que llevan a una infección son:

- 1- Inadecuada limpieza de endoscopios
- 2- Agua o soluciones contaminadas
- 3- Uso inapropiado de las máquinas automáticas
- 4- Uso inadecuado de desinfectantes
- 5- Secado insuficiente y almacenamiento inadecuado

Hay reportes de infección por hepatitis C, debiéndose en su totalidad a defectos en las medidas de bioseguridad. Por ejemplo, se describen casos de uso de mismas jeringas y tubuladoras para administrar las drogas anestésicas. El virus de la hepatitis B es más sensible a la limpieza y aun cuando hay fallas en el reprocesamiento es raro la infección por HBV. Esto puede explicar la muy baja publicación de casos de hepatitis B asociado a endoscopia.

### **Desafíos y realidad en Argentina.**

A pesar de las múltiples guías sobre reprocesamiento, surgen nuevos desafíos en los procesos de reprocesamiento. En los últimos años se ha publicado varios casos de infecciones por enterobacterias resistentes a carbapenem y se postula a los duodenoscopios como agentes vectores. Esto se explica por la dificultad de limpiar en forma efectiva una zona particular del duodenoscopio.

Otra publicación de mayo 2015 en GIE (Gastrointestinal Endoscopy) se estudia el tiempo que puede almacenarse los endoscopios sin riesgo de colonizarse.

En Argentina la situación es crítica. La adherencia a las guías de reprocesamiento sería muy baja, a pesar que no existen datos oficiales. Los diferentes centros públicos y privados no suelen tener la infraestructura necesaria para cumplir con las pautas de limpieza. En 2006 se publicó la guía nacional sobre desinfección de endoscopios en el marco del Congreso Argentino de Gastroenterología. La Sociedad de Endoscopistas de Bs. As. (ENDIBA) junto a la sociedad Argentina de infectología publicó una completa guía de reprocesamiento en 2014. Desde entonces, nada nuevo se ha publicado.

Por último los desafíos que se presentan son varios: Registro de infecciones asociadas a endoscopia, generar guías multisocietarias sobre reprocesamiento, mayor disponibilidad de material descartable, control de las sociedades endoscópicas de las diferentes centros de endoscopia, etc.

### **Conclusiones:**

- La incidencia de infección asociada a endoscopia parece ser muy baja.
- Hay reportes de infección por HCV, y en menor medida por HBV. En todos los casos se hallaron fallas en reprocesamiento.
- La adherencia a las guías de reprocesamiento es la estrategia más adecuada para prevenir las infecciones.



## Para llevar a casa..

- *La incidencia de infección asociada a endoscopía parece ser muy baja.*
- *Hay reportes de infección por HCV, y en menor medida por HBV. En todos los casos se hallaron fallas en reprocesamiento.*
- *La adherencia a las guías de reprocesamiento es la estrategia mas adecuada para prevenir las infecciones.*



## Desafíos en reprocesamiento y realidad en Argentina

### Situación en Argentina:

- ✓ establecer control de infecciones en conjunto con Sociedades de Infectología
- ✓ Control de los procesos de reprocesamiento de endoscopios en entidades públicas y privadas
- ✓ Reportes de infecciones en revistas científicas

## **Bibliografía.**

1. Wainstock D. Guía Nacional de Limpieza y Desinfección de Endoscopios y Material Accesorio. Congreso Argentino de Gastroenterología. 2006.
2. ASGE Quality Assurance in Endoscopy Committee, Petersen BT, Chennat J, Cohen J, et al. Multisociety guideline on reprocessing flexible gastrointestinal endoscopes. *Gastrointest Endosc.* 2011;73:1075-84.
3. ASGE Quality Assurance in Endoscopy Committee. Guidelines for safety in the gastrointestinal endoscopy unit. *Gastrointest Endosc.* 2014;79:363-372.
4. ASGE STANDARDS OF PRACTICE COMMITTEE, Banerjee S, Shen B, Nelson DB, et al. Infection control during GI endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2008;67(6):781-790.
5. Smith ZL, Oh YS, Saeian K, et al. Transmission of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae during ERCP: time to revisit the current reprocessing guidelines. *Gastrointest Endosc.* 2015;81(4):1041-1045.
6. Bronowicki JP, Venard V, Botte C, et al. Patient-to-patient transmission of hepatitis C virus during colonoscopy. *N Engl J Med.* 1997;337:237-40.
7. Ciancio A, Manzini P, Castagno F, et al. Digestive endoscopy is not a major risk factor for transmitting hepatitis C virus. *Ann Intern Med.* 2005;142:903-9.
8. McClelland DB, Burrell CJ, Tonkin RW, et al. Hepatitis B: absence of transmission by gastrointestinal endoscopy. *Br Med J.* 1978;1:23-4.
9. Villa E, Pasquinelli C, Rigo G, et al. Gastrointestinal endoscopy and HBV infection: no evidence for a causal relationship. A prospective controlled study. *Gastrointest Endosc.* 1984;30:15-7.
10. Mikhail NN, Lewis DL, Omar N, et al. Prospective study of crossinfection from upper-GI endoscopy in a hepatitis C-prevalent population. *Gastrointest Endosc.* 2007;65:584-8.
11. ASGE Quality Assurance in Endoscopy Committee, Calderwood AH, Day LW, Muthusamy VR, et al. ASGE guideline for infection control during GI endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2018 May;87(5):1167-1179.
12. Beilenhoff U et al. Reprocessing of flexible endoscopies. ESGE and ESGENA position. *Endoscopy.* 2018;50:1204-30.
13. Petersen B et al. Multisociety guideline on reprocessing flexible GI endoscopes: 2016 update. *Gastrointest Endosc.* 2017;85:282-94.
14. Guía de reprocesamiento de endoscopios y material accesorio. Endiba website 2014.

# **Vacunación de Hepatitis B en Personal de Salud**

Dr. Daniel Stecher

La infección por hepatitis B es un evento de importancia para el personal de la salud dado su mecanismo de transmisión parenteral y el riesgo en las tareas habituales de la injuria percutánea y la exposición en mucosas.

La infección por hepatitis B puede tener como consecuencia en un 10% de los casos la progresión a formas crónicas incluyendo la hepatitis crónica, cirrosis y el hepatocarcinoma.

La prevención de la hepatitis B en el personal de la salud se basa en dos ejes: el uso de las precauciones estándar y la vacunación.

Las precauciones estándar consisten el correcto lavado de manos antes y después de realizar maniobras, el uso de camisolín, de barbijo y de antiparras ante el riesgo de salpicaduras con material biológico y el correcto descarte del material punzocortante.

La inmunización contra hepatitis B se realiza con una vacuna recombinante que se administra con un esquema de tres dosis (0, 1 y 6 meses). La respuesta inmune alcanza el 95%. La evaluación de la respuesta se realiza obteniendo un dosaje de Anti HBSAg mayor a 10  $\mu\text{I/ml}$  entre 1 y 2 meses de completado el esquema. Los no respondedores deberán recibir un nuevo esquema de tres dosis. La vacuna tiene un buen perfil de seguridad con escasos eventos adversos.

La vacuna contra hepatitis B está incluida en el esquema de vacunación del personal de la salud y es obligatoria en Argentina a partir del año 1992 (ley 24151).

Ante una situación de exposición a sustancias biológicas con riesgo de infección por hepatitis B debe realizarse una evaluación de la fuente y el expuesto, siendo necesario en caso de fuentes positivas con expuestos susceptibles el uso de la gammaglobulina específica (HBIG) como profilaxis post exposición.

En conclusión, el personal de la salud está expuesto a las infecciones por hepatitis B por lo que deben implementarse estrategias que optimicen la cobertura de vacunación en este grupo.



## **Bibliografía.**

Recomendaciones Nacionales de Vacunación 2012. Ministerio de Salud.  
[http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000451cnt-2013-06\\_recomendaciones-vacunacion-argentina-2012.pdf](http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000451cnt-2013-06_recomendaciones-vacunacion-argentina-2012.pdf). Acceso junio 2019.

Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, et al. Prevention of Hepatitis B Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recommendations and Reports* / Vol. 67 / No. 1, January 12, 2018.

Schillie S, Murphy T, Sawyer M, et al. CDC Guidance for Evaluating Health-Care Personnel for Hepatitis B Virus Protection and Management. *MMWR Recommendations and Reports* / Vol. 62 / No. 10, December 20, 2013.

Shefer A, Atkinson W, Friedman C, et al. Immunization of Health-Care Personnel Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recommendations and Reports* / Vol. 60 / No. 7, November 25, 2011.

# Implicancias de las mutantes de escape frente a la vacunación anti-HBV

Dra. Cecilia Delfino

Según la Organización Mundial de la Salud existen actualmente más de 2.000 millones de personas que presentan evidencia serológica de haber estado infectadas con el virus de hepatitis B (HBV) y entre ellas, 257 millones son portadores crónicos de esta enfermedad. Cada año mueren aproximadamente 887.000 sujetos a causa de hepatitis fulminante, cirrosis y hepatocarcinoma [1]. En Latinoamérica la mayoría de los países documentan una baja prevalencia para el HBsAg (<2%) a diferencia de Ecuador, Venezuela y el sur de Brasil donde se han registrado valores intermedios (2-8%). Sin embargo, existen regiones donde se observa una alta prevalencia (> 8%) como Perú, sur de Colombia, norte de Bolivia y norte de Brasil [2, 3].

Actualmente, el HBV se clasifica en 8 genotipos (A-H) y otros 2 genotipos (I, J) están aún en discusión. A su vez, algunos de estos genotipos poseen múltiples subgenotipos [4, 5]. Muchos estudios han documentado que los genotipos y subgenotipos muestran distinta distribución geográfica y diferencias en el pronóstico de la enfermedad y la respuesta al tratamiento antiviral [5].

En el suero de un individuo infectado circulan tres tipos de partículas, las esféricas y filamentosas (defectuosas) y Dane (virión). La partícula Dane se compone de una envoltura de glicoproteína externa que contiene a los tres antígenos de superficie (HBsAg), un núcleo icosaédrico interno (HBcAg) que rodea al ADN circular, parcialmente bicatenario de aproximadamente 3.2 kb de longitud, y una polimerasa viral que funciona como una transcriptasa inversa [6, 7]. Este genoma posee cuatro marcos abiertos de lectura principales y superpuestos entre sí: 1) el de la nucleocápside o core, que codifica las proteínas Core y pre-Core (ésta última al ser clivada se forma el HBeAg soluble); 2) el de la envoltura, que codifica los antígenos de envoltura preS1 (L-HBAG), preS2 (M-HBAG) y S (HBsAg); 3) el de X, que codifica la proteína X (HBxAg) con actividad transactivadora y 4) el de Pol, que codifica la polimerasa viral [8].

El ciclo de replicación de HBV es complejo, ya que adopta en parte, una estrategia similar a un retrovirus que implica la transcripción inversa de un RNA pregenómico al DNA de cadena negativa completa y su complementaria positiva parcial, originando el DNA parcialmente bicatenario. Debido a esta estrategia de replicación, que implica una transcripción inversa sin capacidad de lectura de prueba, el HBV muestra una mayor tasa de mutación que otros virus de DNA. Las mutaciones pueden ocurrir en los cuatro genes debido a errores espontáneos de la polimerasa viral o como consecuencia de la presión del sistema inmunitario del huésped o por factores exógenos, como la inmunización previa o el tratamiento con antivirales [9].

En el extremo carboxi-terminal de los tres antígenos de superficie se encuentra región hidrofóbica principal (100-160) dentro de la cual está el determinante "a" (124-149) cuya estructura es compartida por todos los genotipos del HBV. El determinante "a" presenta dos bucles; el primero

conformado por los aminoácidos 124-137 y el segundo por los aminoácidos 139-149, los cuales adquieren su conformación específica debido a dos puentes disulfuro. Los anticuerpos neutralizantes (anti-HBs) producidos mediante la infección natural o inducidos por la vacunación se dirigen principalmente hacia este epítipo conformacional lo que proporciona protección contra todos los genotipos y es responsable de la amplia inmunidad que ofrece la vacuna contra HBV [10]. Las alteraciones en la síntesis de los residuos aminoácidos dentro y fuera del determinante "a" del HBsAg pueden causar cambios conformacionales en este que afecten la unión antígeno-anticuerpo permitiendo la replicación de estas variantes virales en personas vacunadas. Estas se conocen como mutantes de escape S ya que las mismas promueven el escape a la respuesta inmune del hospedador y pueden ser indetectables por los ensayos diagnósticos actuales, lo que representa una amenaza potencial para la transmisión [11-14].

Una importante mutación en el determinante "a" se identificó por primera vez en Italia hace unos 29 años en bebés nacidos de madres portadoras del HBsAg que desarrollaron un avance en la infección a pesar de la presencia de niveles protectores de anticuerpos producidos en respuesta a la administración de HBIG (gammaglobulina hiperimmune para HBV) además de la vacuna recibida al nacer [15]. La caracterización de dicha mutante permitió determinar que una sustitución a nivel nucleotídico se traducía en un cambio aminoacídico lo que resultaba en una sustitución de glicina (G) a arginina (R) en el codón 145 (G145R) del determinante "a" del HBsAg. Dado que esta sustitución altera el segundo bucle del determinante, los anticuerpos neutralizantes inducidos por la vacunación ya no son capaces de reconocer el epítipo mutado [16]. Posteriormente, otras mutaciones del gen S se han identificado entre los residuos 120-147, y estas variantes pueden evadir también a los anti-HBs neutralizantes e infectar a las personas vacunadas [17-19]. En Italia, mutaciones como G145R, P120S y P127S del HBsAg, se han identificado en pacientes con trasplante de hígado y en niños nacidos de madres portadoras del HBsAg y tratados con la vacuna. Aunque estas mutantes se han encontrado en muchas regiones del mundo, su prevalencia parece ser baja y constante, y no se han observado reducciones en la eficacia de la vacuna [19,20]. Sin embargo, existen varios reportes que demuestran que la mutación G145R ha sido transmitida por contacto sexual a sujetos que habían recibido inmunización previa y recientemente se encontró también en otro individuo vacunado con infección aguda por HBV [21].

Por otro lado, modelos matemáticos predicen que la profilaxis activa que se lleva a cabo a nivel mundial, dejará sin nicho a la cepa del HBV salvaje que será reemplazada en un lapso de 50 años post-vacunación por una cepa del HBV mutante [22]. Por lo cual se deberían plantear nuevos desafíos en la producción de vacunas con cepas mutantes que confieran protección frente a las mismas.

Por todo lo expuesto anteriormente se concluye que es necesario un monitoreo continuo para determinar si la prevalencia de las mutantes de escape S está aumentando y si se mantiene la eficacia protectora de las vacunas de HBV.

## Conclusiones

---

- Las mutaciones en el HBsAg pueden producir alteraciones que afecten la **unión antígeno-anticuerpo** y generen el escape a la RI y/o diagnóstico de la infección.
  - Las mutantes de escape en el HBsAg pueden originarse en el curso **natural de la infección crónica o ser inducidas** por tratamientos antivirales, profilaxis activa (vacuna) o pasiva (gammaglobulina estándar o hiperinmune específica).
  - Todas las **vacunas anti-HBV** actualmente comercializadas están realizadas con el HBsAg salvaje. Por lo tanto, no estarán protegidas aquellas personas que se infecten con una cepa mutante o generen mutantes naturales o inducidas por profilaxis o terapia antiviral.
- 



## **Bibliografía.**

- 1- <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/es/>  
Nota descriptiva N°204, Julio de 2016.
- 2- Alvarado-Mora MV, Pinho JR. Epidemiological update of hepatitis B, C and delta in Latin America. *Antivir Ther.* 2013;18:429-433.
- 3- Roman S, Jose-Abrego A, Fierro NA, et al. Hepatitis B virus infection in Latin America: a genomic medicine approach. *World J Gastroenterol.* 2014;20(23):7181-7196.
- 4- Kurbanov Tanaka Y, Mizokami M. Geographical and genetic diversity of the human hepatitis B virus. *Hepatol Res.* 2010;40:14-30.
- 5- Sunbul M. Hepatitis B virus genotypes: Global distribution and clinical importance. *World J Gastroenterol.* 2014 May 14;20(18):5427-5434.
- 6- Ganem D, Schneider RJ. Hepadnaviridae: the viruses and their replication. In: Knipe DM, et al., eds. *Fields Virology*, 4th ed. Philadelphia, 2001;2923-2969.
- 7- Dienstag JL. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 2008;359:1486-1500.
- 8- Tiollais et al. Biology of hepatitis B virus. *Science.* 1981;213:406-411.
- 9- Romanò L, Paladini S, Galli C, et al. Hepatitis B vaccination. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(1):53-57.
- 10- Wu C, Zhang X, Tian Y, et al. Biological significance of amino acid substitutions in hepatitis B surface antigen (HBsAg) for glycosylation, secretion, antigenicity and immunogenicity of HBsAg and hepatitis B virus replication. *J. Gen. Virol.* 2010;91,4483-4492.
- 11- Carman WF, Korula J, Wallace L, et al. Fulminant reactivation of hepatitis B due to envelope protein mutant that escaped detection by monoclonal HBsAg ELISA. *Lancet.* 1995;345:1406-1407.
- 12- Mimms L. Hepatitis B virus escape mutants: "pushing the envelope" of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology.* 1995;21:884-887.
- 13- Jongerius JM, Wester M, Cuypers HT, et al. New hepatitis B virus mutant form in a blood donor that is undetectable in several hepatitis B surface antigen screening assays. *Transfusion.* 1998;38:56-59.
- 14- Coleman PF, Chen YC, Mushahwar IK. Immunoassay detection of hepatitis B surface antigen mutants. *J Med Virol.* 1999;59:19-24.
- 15- Carman WF, Zanetti AR, Karayiannis P, et al. Vaccine-induced escape mutant of hepatitis B virus. *Lancet.* 1990;336:325-329.
- 16- Ogata N, Zanetti AR, Yu M, et al. Infectivity and pathogenicity in chimpanzees of a surface gene mutant of hepatitis B virus that emerged in a vaccinated infant. *J Infect Dis.* 1997;175:511-523.
- 17- Hsu HY, Chang MH, Ni YH, et al. Surface gene mutants of hepatitis B virus in infants who develop acute or chronic infections despite immunoprophylaxis. *Hepatology.* 1997;26:786-791.
- 18- Zuckerman AJ. Effect of hepatitis B virus mutants on efficacy of vaccination. *Lancet.* 2000;355:1382-1384.
- 19- Hsu HY, Chang MH, Ni YH, et al. Survey of hepatitis B surface variant infection in children 15 years after a nationwide vaccination programme in Taiwan. *Gut.* 2004;53:1499-1503.
- 20- Hsu HY, Chang MH, Ni YH, et al. No increase in prevalence of hepatitis B surface antigen mutant in a population of children and adolescents who were fully covered by universal infant immunization. *J Infect Dis.* 2010;201:1192-1200.
- 21- Tajiri K, Shimizu Y. Unsolved problems and future perspectives of hepatitis B virus vaccination *World J Gastroenterol.* 2015;21(23):7074-7083.
- 22- Wilson JN, Nokes DJ, Carman WF. The predicted pattern of emergence of vaccine resistant hepatitis B: a cause for concern? *Vaccine.* 1999;17:973-978.

# **Prevención de la transmisión vertical del VHB y VHC**

Dra. María Virginia Reggiardo

El VHB y el VHC comparten la transmisión vertical como una de sus formas de infección, pero el impacto y la frecuencia de la misma es muy diferente. La transmisión vertical del VHB es altamente efectiva generando un 90% de infección crónica en niños nacidos de madres HBsAg+/HBeAg+ en ausencia de inmunoprofilaxis (1,2), y es por lo tanto responsable del mayor número de infecciones en el mundo; la transmisión vertical del VHC, en cambio, es mucho menos frecuente (5-6%) siendo mayor en la coinfección VHC/VIH (3-5).

La detección del VHB durante el embarazo es una práctica habitual y recomendada (6), la detección del VHC en este contexto, está menos afianzada si bien está recomendada en el último Consenso Argentino de Hepatitis C independientemente de la presencia de un factor de riesgo (7) y es recomendada por otras sociedades científicas (8).

## **Prevención de la transmisión vertical del Virus B.**

Una de las herramientas más efectivas para la prevención de la transmisión vertical ha sido implementar el programa de vacunación universal y completa (3 dosis) a todos los recién nacidos, con la primera dosis realizada en las primeras 24 hs. de vida como recomienda la Organización Mundial de la Salud (9,10). Esto ha tenido particular impacto en la disminución global de la infección por VHB en regiones de alta prevalencia como en Asia (11). El primer país en implementarla fue Taiwán en el año 1984 y desde entonces esta estrategia se ha implementado en 186 países, incluyendo Argentina a partir del año 2000 (Resolución ministerial 940/00).

La detección del HBsAg positivo durante el embarazo conlleva por un lado a la prevención de la transmisión; pero además obliga a evaluar la severidad de la enfermedad hepática y la presencia de cirrosis e hipertensión portal, que pueden complicar el embarazo y el parto.

La evaluación de la madre HBsAg +, debe comprender HBeAg/HBeAc y carga viral del Virus B, esta última idealmente en las semanas 26-28. De esta forma se puede definir el riesgo de transmisión vertical, siendo máximo en pacientes con Infección y Hepatitis Crónica HBeAg+ y elevada carga viral (90%) y mucho más bajo en pacientes con Infección Inactiva HBeAg- con carga viral baja o no detectable (<15%) en ausencia de inmunoprofilaxis (11). Por lo tanto, ante una madre HBsAg+ se debe realizar la vacunación del recién nacido con una primera dosis de vacuna anti hepatitis B (inmunización activa), lo más pronto luego del nacimiento, dentro de las primeras 12 hs. y concomitantemente la inmunización pasiva del recién nacido que consiste en la aplicación de gammaglobulina hiperinmune anti hepatitis B (HBIG, 40 UI/kilo peso, IM lenta) en sitios anatómicos diferentes. Posteriormente se completa el esquema de vacunación con la segunda y tercera dosis al mes y a los 6 meses (6, 10, 12, 13). La aplicación de HBIG junto con la vacuna reduce la transmisión vertical sobre

todo en pacientes con alta carga viral, y no agregaría beneficios significativos en la transmisión a recién nacidos de madres HBeAg-, esto se debe tener en cuenta, en regiones donde el acceso a la gammaglobulina hiperinmune es restringido debido a los costos (10).

La inmunoprofilaxis activo-pasiva reduce la transmisión vertical prácticamente a cero en madres con carga viral baja, pero la falla a esta estrategia se ve hasta casi un 10 % cuando la carga viral es elevada y el riesgo aumenta con el aumento de los niveles de viremia, la mayoría de las fallas a este tratamiento se ve en mujeres cuyo nivel de carga viral es mayor de 200.000 UI/ml, generalmente en madres HBeAg+ (14-17). Es por eso que en este grupo la disminución de la carga viral en el momento del parto podría reducir el riesgo de transmisión vertical. Los antivirales Categoría B que pueden utilizarse en el embarazo son la telbivudina y el tenofovir, parece ser también seguro el uso de lamivudina (Categoría C)(18). La droga más recomendada por la experiencia, efectividad, baja resistencia y seguridad en el embarazo es el tenofovir. Dos estudios recientes comparan la efectividad para reducir la transmisión vertical del tenofovir versus placebo asociado a la inmunoprofilaxis activa-pasiva en madres con elevada carga viral (>200.000 UI/ml)(19) o HBeAg+ (20). Un primer estudio demuestra una diferencia significativa en la transmisión entre el uso de tenofovir vs placebo, a favor del uso de tenofovir (0 vs 7% ITT- p: 0.01; 5 vs 18% PP- p: 0.007)(19). Un estudio posterior demostró una incidencia de transmisión vertical de 0% en recién nacidos de madres que recibieron tenofovir vs 2% (3 de 147) en los que no lo recibieron, esta diferencia no fue significativa (20). En este último estudio la tasa de transmisión vertical fue menor que la reportada en estudios previos (14-17), es probable que la discrepancia entre estos estudios se deba a que en el estudio más reciente (20) la vacunación se realizó muy precozmente, un 96% de los recién nacidos recibió la primera dosis de vacuna dentro de las primeras 4 hs. de vida, lo que podría tener relación con aumento de la efectividad de la inmunoprofilaxis activa-pasiva. La mayoría de las guías recomiendan el uso de antivirales a partir del tercer trimestre (entre semana 28 y 32), además de la inmunoprofilaxis activa-pasiva, en madres cuya carga viral es >200.000 UI/ml (6, 12,13)

No hay acuerdo general en cuanto al tiempo que debe continuarse el tratamiento con antivirales en pacientes que no sean candidatas a tratamiento por su infección por VHB. Los antivirales pueden suspenderse al parto o dentro de las cuatro semanas del parto (6,13) o continuarse hasta las 12 semanas (12). Las madres HBsAg+ que hayan suspendido o no hayan recibido terapia deben ser controladas estrechamente los primeros 6 meses por la posibilidad de brotes de hepatitis, y luego ser controladas como cualquier paciente con infección crónica por VHB. La mayoría de los brotes de hepatitis son asintomáticos, y ocurren en pacientes que no recibieron antivirales o al suspender los mismos, prolongar el tratamiento no parece disminuir la frecuencia de estos brotes (21, 22).

La transmisión vertical se produce principalmente durante el parto, por el pasaje por el tracto genital y el contacto con sangre, fluidos y secreciones vaginales, la infección transplacentaria es extremadamente infrecuente. Es por esto que la cesárea, teóricamente, podría reducir el riesgo de transmisión, sin embargo los datos son conflictivos, y si bien podría haber

un beneficio sobre todo para recién nacidos de madres con elevada carga viral (23,24), se necesitan mejores estudios para recomendarla, actualmente la cesárea está indicada por criterios obstétricos y no para reducir la transmisión (25). En la rotura de bolsa mayor a 6 hs. está indicada la cesárea (6).

La lactancia materna no está contraindicada incluso en pacientes en tratamiento con antivirales. Los procedimientos invasivos como la amniocentesis podrían aumentar la transmisión madre hijo en pacientes con elevada carga viral por lo que se debe tener muy en cuenta la relación riesgo/beneficio (26).

### **Prevención de la transmisión vertical del Virus C.**

En general la infección vertical se produce en el período periparto o intrauterino tardío, mientras que un tercio de los casos aproximadamente se puede producir in útero (27). Para determinar la infección vertical del recién nacido se recomienda realizar el estudio serológico (Ac anti HCV) a los 18 meses de vida, ya que los anticuerpos maternos pueden circular en el recién nacido hasta los 12-15 meses, otra opción es solicitar VHC-ARN a los 2-3 meses de nacido (28). La tasa de curación espontánea del recién nacido es variable en las distintas series (12-64%) y ocurre principalmente entre el primer y segundo año de vida (29,30). Además de la coinfección VHC-VIH (3), una elevada carga viral podría aumentar el riesgo de transmisión, y también se ha propuesto un riesgo aumentado en mujeres con adicción IV activa, esto podría relacionarse a la mayor posibilidad de hepatitis aguda durante el embarazo (31-33).

La detección del VHC + durante el embarazo permite evitar algunas maniobras obstétricas, y además detectar, controlar y decidir el tratamiento cuando sea necesario de la madre y el hijo. En lo posible hay que evitar procedimientos invasivos, pero si se requiere diagnóstico perinatal invasivo se prefiere la amniocentesis sobre la biopsia de vellosidades coriónicas. Durante el trabajo de parto debe evitarse el monitoreo fetal interno, ruptura prolongada de membranas, episiotomía y el uso de fórceps. La lactancia materna no está contraindicada si bien se recomienda evitarla en el caso de daño en el pezón y coinfección VIH; la cesárea no está indicada para evitar la transmisión (34,35).

No existe ninguna maniobra claramente efectiva para reducir la transmisión materno-fetal durante el embarazo en pacientes monoinfectadas por VHC ya que el tratamiento del VHC no está actualmente recomendado en esta etapa (8). En pacientes coinfectadas VIH/VHC la inhibición de la replicación del VIH reduce la transmisión del VHC.

Es muy factible que la rápida y efectiva supresión de la viremia con nuevos antivirales de acción directa (AAD) pueda evitar la transmisión vertical del VHC (29,36-38), sin embargo aún no existen suficientes datos al respecto, ni suficientes estudios sobre seguridad y eficacia de estas drogas durante el embarazo.

El tratamiento de la infección por VHC durante el embarazo con AAD parece ser seguro para la madre y el feto, la mayoría de estas drogas son categoría B, lo que implica que no hay demostrada toxicidad fetal en



animales pero faltan datos en humanos (29,36-38). Los estudios de tratamiento del VHC en mujeres embarazadas, por ahora son limitados y con pocos pacientes (39-41), se espera que en los próximos años esto se modifique a la espera de estudios que se están realizando actualmente.

En la actualidad las pacientes en edad reproductiva con VHC deben tratarse, en lo posible, previo al embarazo, para reducir el riesgo de transmisión vertical (8).

## **Bibliografía.**

1. Beasley RP, Trepo C, Stevens CE, et al. The e antigen and vertical transmission of hepatitis B surface antigen. *Am J Epidemiol.* 1977;105:94-8.
2. Lee C, Gong Y, Brok J, et al. Hepatitis B immunisation for newborn infants of hepatitis B Surface antigen-positive mothers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Apr 19;(2):CD004790.
3. Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, et al. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2014;59:765-73.
4. Jhaveri R, Hashem M, El-Kamary SS, et al. Hepatitis C Virus (HCV) Vertical Transmission in 12-Month-Old Infants Born to HCV-Infected Women and Assessment of Maternal Risk Factors. *Open Forum Infectious Diseases.* 2015;2(2):ofv089.
5. Checa-Cabot CA, Stoszek SK, Quarleri J, et al. Mother-to-Child Transmission of Hepatitis C Virus (HCV) Among HIV/HCV-Coinfected Women. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2013;2(2):126-35.
6. Fainboim H, Marciano S, Di Benedetto N, et al. Consenso Argentino de Hepatitis B. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2013;43(1):59-74.
7. Reggiardo MV, Tanno F, Mendizábal M, et al. Consenso Argentino de Hepatitis C 2013. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2014;44(2):154-73.
8. AASLD-IDSIA Recommendations for testing, managing and treating Hepatitis C. [www.hcvguidelines.org](http://www.hcvguidelines.org). May 24, 2018.
9. Resolution WHA67.6. Hepatitis. In: Sixty-seventh World Health Assembly, Geneva, 19–24 May 2014, Agenda item 12.3. Geneva: World Health Organization; 2014. Accesible en: [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/wha67/a67\\_r6-en.pdf?ua=1](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/wha67/a67_r6-en.pdf?ua=1)
10. Hepatitis B vaccines: WHO position paper – July 2017. *Weekly Epidemiological Record* No 27, 7 julio 2017.
11. Ni YH, Chang MH, Wu JF, et al. Minimization of hepatitis B infection by 25-year universal vaccination program. *J Hepatol.* 2012;57:730-5.
12. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of HBV infection. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol.* 2017;67:370–398.
13. Terrault NA, Lok SF, McMahon BJ, et al. Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance *Hepatology.* 2018; 67:1560-1599.
14. Wen WH, Huang CW, Chie WC, et al. Quantitative maternal hepatitis B surface antigen predicts maternally transmitted hepatitis B virus infection. *Hepatology.* 2016; 64:1451-61.
15. Wiseman E, Fraser M, Holden S, et al. Perinatal transmission of hepatitis B virus: an Australian experience. *Med J Aust.* 2009;190:489-492.
16. Zou H, Chen Y, Duan Z, et al. Virologic factors associated with failure to passive-active immunoprophylaxis in infants born to HBsAg-positive mothers. *J Viral Hepat.* 2012;19:e18-25.
17. Cheung KW, Seto MTY, Kan ASY, et al. Immunoprophylaxis failure of infants born to Hepatitis B carrier mothers following routine vaccination. *Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(1):144-145.
18. Han L, Zhang HW, Xie JX, et al. A metaanalysis of lamivudine for interruption of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *World J Gastroenterol.* 2011; 17:4321-4333.
19. Pan CQ, Duan Z, Dai E, et al. Tenofovir to Prevent Hepatitis B Transmission in Mothers with High Viral Load. *N Engl J Med.* 2016;374:2324-2334.
20. Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Harrison L, et al. Tenofovir versus Placebo to Prevent Perinatal Transmission of Hepatitis B. *N Engl J Med.* 2018;378(10):911-923.
21. Nguyen V, Tan PK, Greenup AJ, et al. Anti-viral therapy for prevention of perinatal HBV transmission: extending therapy beyond birth does not protect against post-partum flare. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39:1225-1234.

22. Zhao Y, Feng Y, Wu Y, et al. Hepatic flare after antiviral treatment withdraw in post-partum for pregnancy of chronic hepatitis B viral infection: A pairwise and Bayesian network meta-analysis. The International Liver Congress (ILC), Viena 2019. *J Hepatol.* 2019;70(1):e127.
23. Yang M, Qin Q, Fang Q, et al. Cesarean section to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus in China: a meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017;17(1):303.
24. Tian Z, Li J, Liu J, Chen T, et al. Caesarean section versus vaginal delivery to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus: A meta-analysis. The International Liver Congress (ILC), Viena 2019. *J Hepatol.* 2019;70(1):e124.
25. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Dionne-Odom J, Tita AT, Silverman AS. #38: Hepatitis B in pregnancy screening, treatment, and prevention of vertical transmission. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(1):6-14.
26. Yi W, Pan CQ, Hao J, et al. Risk of vertical transmission of hepatitis B after amniocentesis in HBs antigen-positive mothers. *J Hepatol.* 2014;60:523-529.
27. Mok J, Pembrey L, Tovo PA, et al. European Paediatric Hepatitis C Virus Network. When does mother to child transmission of hepatitis C virus occur? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90(2):F156-60.
28. Mack CL, Gonzalez-Peralta RP, Gupta N, et al. NASPGHAN practice guidelines: diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children, and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54:838-855.
29. Kushner T, Terrault NA. Hepatitis C in Pregnancy: A Unique Opportunity to Improve the Hepatitis C Cascade of Care. *Hepatology Communications.* 2019;3:20-28.
30. Bortolotti F, Verucchi G, Camma C, et al. Long-term course of chronic hepatitis C in children: from viral clearance to endstage liver disease. *Gastroenterology.* 2008; 134:1900-1907.
31. Yeung CY, Lee HC, Chan WT, et al. Vertical transmission of hepatitis C virus: current knowledge and perspectives. *World J Hepatol.* 2014;6:643-651.
32. Syriopoulou V, Nikolopoulou G, Daikos GL, et al. Mother to child transmission of hepatitis C virus: rate of infection and risk factors. *Scand J Infect Dis.* 2005;37(5):350-3.
33. Indolfi G, Azzari C, Resti M. Perinatal transmission of hepatitis C virus. *J Pediatr.* 2013;163:1549-1552.
34. Society for Maternal-Fetal Medicine; Hughes BL, Page CM, Kuller JA. Hepatitis C in pregnancy: screening, treatment, and management. *Am J Obstet Gynecol.* 2017; 217:B2-B12.
35. Tran TT, Ahn J, Reau NS. ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy. *Am J Gastroenterol.* 2016;(2):176-194.
36. Spera AM, Eldin TK, Tosone G, et al. Antiviral therapy for hepatitis C: Has anything changed for pregnant/lactating women? *World J Hepatol.* 2016;8(12):557-65.
37. Cervino L, Hynicka LM. Direct-Acting Antivirals to Prevent Vertical Transmission of Viral Hepatitis C: When Is the Optimal Time to Treat? *Ann Pharmacother.* 2018; 52(11):1152-1157.
38. Kushner T, Cafardi J, Reau N. Considering direct-acting antivirals to cure hepatitis C virus during pregnancy: is this the last treatment frontier? *Ther Adv Infect Dis.* 2019;6:1-4.
39. Yattoo GN. Treatment of chronic hepatitis C with ledipasvir/sofosbuvir combination during pregnancy [Abstract]. *Hepatol Int.* 2018;12(Suppl.2):S292-S293.
40. Chappel A, Krans EE, Bunge K, et al. A phase 1 study of Ledipasvir/Sofosbuvir in pregnant women with hepatitis C virus. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) 2019. Seattle 2019.
41. El-Sayed MH, Elakel W, Elsharkawy A, et al. DAA therapy in women of child bearing age: Accidental conception during therapy and pregnancy outcome. The International Liver Congress (ILC), Viena 2019. *J Hepatol.* 2019;70(1):e221.

# Conducta Frente al Accidente Corto-punzante

Dr. Ezequiel Ridruejo

## **HBV.**

La infección por el virus de la hepatitis B (HBV) es un riesgo ocupacional para los trabajadores de la salud. Luego de un accidente con agujas contaminadas con sangre con HBV el riesgo de desarrollar una hepatitis clínica es de 22%-31% y el de desarrollar marcadores de infección HBV es de 37%-62%, si la fuente es HBeAg-positivo. Si la fuente es HBeAg-negativo, el riesgo es de 1%-6% y 23%-37%, respectivamente [1, 2].

El tratamiento luego del accidente depende si la persona expuesta está vacunada o no, y en caso de estarlo cuál es su status inmune. Depende también de la situación serológica de la fuente.

El tratamiento se resume en la tabla siguiente:

<b>Vacunación y status de respuesta de anticuerpos del trabajador exp.</b>	<b>Tratamiento según la fuente</b>		
	<b>HBsAg positivo</b>	<b>HBsAg negativo</b>	<b>Desconocido o no disponible</b>
No vacunado	HBIG x 1 e iniciar vacuna HBV	Iniciar vacuna HBV.	Iniciar vacuna Hepatitis B
Vacunado			
Respondedor (anti- HBs $\geq 10$ UI/ml)	Sin tratamiento	Sin tratamiento	Sin tratamiento
No-respondedor (anti- HBs $< 10$ UI/ml)	HBIG x 1 e iniciar re-vacunación HBV o HBIG x 2	Sin tratamiento	Si fuente de alto riesgo, tratar como HBsAg positivo

Respuesta de anticuerpos desconocida	Testear anti-HBs 1. Si adecuado, Sin tratamiento 2. Si inadecuado, HBIG x 1 y booster vacuna	Sin tratamiento	Test anti-HBs: 1. Si adecuado, Sin tratamiento 2. Si inadecuado, booster vacuna y control Ac en 1-2 meses
--------------------------------------	--	-----------------	---

La eficacia del tratamiento con globulina inmune anti-hepatitis B (HBIG) combinado con vacuna es de 85%-95% en la prevención de la transmisión perinatal. El uso de dosis múltiples de HBIG o vacuna previene el 70%-75% de las infecciones. Luego de una exposición ocupacional, uso de dosis múltiples de HBIG previene el 75% de las infecciones.

Se recomienda el seguimiento post exposición durante 6 meses con la determinación de HBsAg y anti-HBc.

### **HCV.**

El virus de la hepatitis C (HCV) no se transmite tan efectivamente como el HBV luego de un accidente punzo-cortante. El riesgo de seroconversion luego de un accidente con una aguja hueca es 1.8% (rango: 0%-7%)[1, 3].

El estudio más reciente evaluó 1361 casos en el centro médico de la Universidad de Pittsburgh [4]. La mayoría de las exposiciones fueron causadas por lesiones percutáneas (65.0%), seguidas de lesiones mucocutáneas (33.7%). La mayoría (63,3%) fueron lesiones en la mano, seguidas de la cara y el cuello (27,6%). La exposición a la sangre representó el 72,7% y la saliva que contenía sangre representó el 3,4%. Un total de 6.9% y 3.7% de los pacientes de origen fueron coinfectados con VIH y VHB, respectivamente. La tasa de seroconversión del HCV fue del 0,1% (n = 2) debido a la exposición a la sangre secundaria a lesiones percutáneas.

No hay un tratamiento recomendado luego de la exposición con una fuente contaminada. No está recomendado el uso de gammaglobulina.

No está recomendado el tratamiento post exposición con antivirales de acción directa (AAD) dado que los accidentes tienen una baja incidencia (~1.8%), con AAD se logra una alta tasa de curación formas "crónicas" (~95-99%), es poco posible estudio randomizado para evaluar su eficacia (>6500 pacientes por rama) y el tratamiento no sería costo efectivo [3].

Debe hacerse un seguimiento serológico para el diagnóstico temprano de una hepatitis aguda. La recomendación clásica era realizar la detección de

HCV RNA dentro de la 4-6 y 12 semanas del accidente, y de ser no detectable un control a los 4-6 meses del accidente con anti-HCV por ELISA [1].

Últimamente han salido nuevas recomendaciones que se detallan en la Tabla siguiente:

<b>Recomendación</b>		<b>Test Basal</b>	<b>Seguimiento inicial</b>	<b>Seguimiento final</b>
CDC 2001 [1]		anti-HCV, ALT	HCV RNA 4-6 semanas	anti-HCV, ALT 4-6 meses
CDC 2016 [5]	Independiente de la fuente	anti-HCV	HCV RNA 3 semanas	Opcional: anti-HCV 6 meses
PEPline 2017 [6]	Fuente HCV + o con factores de riesgo potenciales	anti-HCV	HCV RNA 6 semanas	anti-HCV 6 meses
	Estado HCV desconocido o sin factores de riesgo		Opcional: HCV RNA 6 semanas	

## CONCLUSIONES (1)

---

- **PREVENCION:**
  - VACUNA Y MEDIDAS DE BIOSEGURIDAD.
- **Accidentes punzo cortantes son frecuentes**
- **Transmisión HBV (23-62%) más frecuente que HCV (~1.8%).**

## CONCLUSIONES (2)

---

- **Hepatitis B**
  - **TRATAMIENTO** post-accidente con vacuna + HBIG
  - Seguimiento
- **Hepatitis C**
  - Sin tratamiento: no AAD por el momento.
  - **SEGUIMIENTO.** Tratamiento de hepatitis aguda y tratamiento según las recomendaciones.

## **Bibliografía.**

1- U.S. Public Health Service. Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. MMWR Recomm Rep. 2001 Jun 29;50(RR-11):1-52.

2- Schillie S, Murphy TV, Sawyer M, et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). CDC guidance for evaluating health-care personnel for hepatitis B virus protection and for administering postexposure management. MMWR Recomm Rep. 2013 Dec 20;62(RR-10):1-19.

3- Naggie S, Holland DP, Sulkowski MS, et al. Hepatitis C Virus Postexposure Prophylaxis in the Healthcare Worker: Why Direct-Acting Antivirals Don't Change a Thing. Clin Infect Dis. 2017;64(1):92-99.

4- Egro FM, Nwaiwu CA, Smith S, et al. Seroconversion rates among health care workers exposed to hepatitis C virus-contaminated body fluids: The University of Pittsburgh 13-year experience. Am J Infect Control. 2017;45(9):1001-1005.

5- Updated Information for Healthcare Personnel Potentially Exposed to Hepatitis C Virus (HCV): Recommended Testing and Follow-up (CDC). Nov 2016. Accessed at: <http://www.cdc.gov/hepatitis/pdfs/testing-followup-exposed-hc-personnel-3d.pdf>.

6- <https://nccc.ucsf.edu/clinical-resources/pep-resources/pep-quick-guide/>



# **Conducta en Personal de Salud con Infección HBV y HCV**

Dra. Paola Coisson

Se considera personal de salud (PS) al grupo integrado por todas aquellas personas que tienen contacto con los pacientes o con materiales potencialmente infectantes. Este grupo abarca a médicos, enfermeras, kinesiólogos, bioquímicos, farmacéuticos, nutricionistas, personal de laboratorio, personal de limpieza, personal administrativo y todo aquel que cumpla funciones en el área de salud y reúna los criterios expuestos (1).

Por sus características laborales, el personal de salud está expuesto al riesgo de adquirir la infección por virus B (HBV) y virus C (HCV), entre otros. La exposición ocupacional es frecuente, un 25% es cutáneo-mucosa y un 75% percutánea (2). La WHO estima anualmente, que de 35 millones de trabajadores de la salud en el mundo 3.000.000 sufrirán una injuria con un instrumento corto-punzante; que resultará en 2.000.000 de sujetos expuestos al HBV con 70.000 infecciones por HBV y 1.000.000 de expuestos al HCV con 15.000 infecciones por HCV (3).

Por lo que es fundamental evitar la exposición desarrollando estrategias para crear una cultura de seguridad en el ambiente de trabajo, promover la inmunización, realizar profilaxis post-exposición y que las Instituciones tengan un protocolo de conducta adecuado para el personal infectado (4).

Según diferentes estudios publicados, la tasa de prevalencia en el PS de HBsAg y Anti HBc positivo varía de 0.1% a 8.1% y 6.2 a 73.4%, respectivamente; mientras que la prevalencia de Anti HCV positivo varía de 0% a 9.7% (2). Dependiendo de la edad de las personas estudiadas, del país de origen y de las estrategias de prevención utilizadas por el PS.

Uno de los aspectos fundamentales a considerar es el riesgo de transmisión de la infección del PS al paciente. Los reportes sobre riesgo general de transmisión en cada procedimiento se estiman para la hepatitis C en 0.00036-0.0036%. Mientras que en la Hepatitis B de 0.024-0.24% (5). Siempre que se tomen las precauciones adecuadas para el control de la infección en la mayoría de los procedimientos relacionados al cuidado del paciente no hay riesgo de transmisión.

En la actualidad existen protocolos en la mayoría de las Instituciones para la prevención y la conducta post exposición al HBV y HCV, sin embargo, no ocurre lo mismo en el caso de los trabajadores de la salud que cursan una infección por HCV o HBV.

## **Recomendaciones para el personal de salud con infección por HBV o HCV.**

La realización de pruebas periódicas de screening de HBV o HCV al personal de salud no es obligatoria, sin embargo, se alienta a enfatizar en la responsabilidad ética de realizar voluntariamente los controles por parte del

trabajador para conocer su estado inmune o de infección, y así tomar las medidas apropiadas (6).

Existe acuerdo en que el riesgo de transmisión en los cuidados del paciente es extremadamente bajo, por lo que no debe existir restricción para la realización de dichas prácticas.

En muchas guías y publicaciones se utiliza el término "procedimientos propensos a la exposición" o "implicados epidemiológicamente" para definir aquellos procedimientos invasivos que se asocian a riesgo de transmisión (o ausencia de riesgo) en los cuales, existe un incremento del riesgo de lesiones por objetos afilados que pueden ser inadvertidas, exponiendo al paciente a un riesgo de contaminación.

En el año 2010 la Sociedad Americana de Epidemiología para el Cuidado de la Salud (SHEA)(7) clasificó los siguientes procedimientos invasivos como "procedimientos propensos a la exposición" o "implicados epidemiológicamente":

- Cirugía general: nefrectomía, resección intestinal, colecistectomía, tiroidectomía o cirugías abdominales abiertas.
- Cirugía odontológica.
- Cirugía cardiotorácica.
- Cirugía abierta de cabeza y cuello.
- Cirugía ginecológica/obstétrica.
- Cirugía traumatológica y ortopedia.
- Cirugía plástica extensa.
- Trasplante (excepto cornea y piel).
- Procedimientos urgentes, no electivos, incluso la reanimación cardiopulmonar.
- Interacción con pacientes con conductas violentas o con riesgo de morder (ej: convulsiones).
- Cualquier cirugía abierta con duración mayor de 3 hs.

Solo las guías SHEA, algunos países de Europa y Canadá recomiendan evitar realizar "procedimientos propensos a la exposición" al PS con carga viral mayor a 1000 UI/ml, tanto de HBV como de HCV.

Sin embargo, ninguna guía en otro país recomienda la prohibición sistemática de estas prácticas (6,8).

Teniendo en cuenta el bajo riesgo de transmisión de la infección al paciente de los procedimientos mencionados, para restringirlos deberían evaluarse distintos factores no solo la carga viral de HCV o HBV, tales como el status o performance clínico, la evidencia de transmisión al paciente, la falta de adherencia a las recomendaciones de control de infecciones o la incapacidad para realizar un procedimiento seguro (ej: el desarrollo de otra enfermedad infecto-contagiosa). El PS con HBV o HCV y carga viral mayor a 1000 UI/ml debe obtener asesoramiento por un equipo multidisciplinario que también considere aspectos éticos y legales, para evaluar caso a caso, la realización de "procedimientos propensos a la exposición".

## **Hepatitis B.**

El PS con hepatitis crónica por virus B con carga viral mayor a 1000 UI/ml [200 UI/ml en guías europeas (9) o 2000 UI/ml en otros países (4)]

tiene indicación de tratamiento con análogos nucleós(t)idos de alta potencia antiviral y baja tasa de resistencia, tales como el entecavir, (ETV) tenofovir fumarato (TDF) o tenofovir alafenamida (TAF) con el objetivo de mantener carga viral de HBV indetectable (10).

Durante el seguimiento, con un médico experimentado en el manejo de la infección, se debe monitorear la adherencia y la eficacia del tratamiento. Deberá solicitarse parámetros de laboratorio con carga viral de HBV, como mínimo dos veces por año. En el caso del PS que no reciba tratamiento, los controles se realizarán con mayor frecuencia (7).

El monitoreo siempre debe incluir la carga viral del HBV, debido a que provee mejor valor predictivo de infectividad que el HBeAg y que en algunas ocasiones puede existir fluctuaciones de la viremia que reflejen una elevación transitoria de la carga viral o una falla del tratamiento (breakthrough) en la que deberá considerarse un cambio del plan terapéutico (6).

### **Hepatitis C.**

El PS con carga viral mayor a 1000 UI/ml debería recibir asesoramiento para la realización de "procedimientos propensos a la exposición" hasta recibir el tratamiento apropiado (11).

En la actualidad, se recomienda el tratamiento con antivirales de acción directa a todas las personas con hepatitis crónica por HCV, con el objetivo de curar la infección y prevenir las complicaciones hepáticas y/o extrahepáticas, disminuir la mortalidad, mejorar la calidad de vida y prevenir la transmisión de HCV (12-14).

El objetivo de la terapia es lograr la respuesta viral sostenida (RVS), definida por el RNA HCV no detectable en suero o plasma 12 semanas (SVR12) o 24 semanas (SVR24) después de finalizado el tratamiento, evaluado por un método molecular sensible con un límite de detección inferior  $\leq 15$  UI. / ml (15).

Según la guía Argentina (AAEEH) de HCV (14), en el PS con hepatitis aguda por HCV, deberá evaluarse si el beneficio del tratamiento precoz para evitar el riesgo de transmisión de la infección, supera la espera de un potencial clearance espontáneo del virus. En los casos donde el PS realice "procedimientos propensos a la exposición" podría recomendarse el tratamiento precoz, con antivirales de acción directa.

### **Recomendaciones en las Instituciones.**

Las Instituciones deben tener una política de respeto a los derechos de los trabajadores de la Salud, que prohíba el estigma y la discriminación contra el PS infectado en cualquier aspecto de las relaciones laborales (11).

Los empleadores deben asegurarse de que existan opciones disponibles para los empleados que quieran obtener pruebas de HCV y HBV, con disposiciones que permitan que el PS infectado obtenga los resultados de las pruebas realizadas tan pronto como sea posible.

El PS debe tener garantizado el asesoramiento por un médico con conocimiento de las políticas de salud y por un médico con experiencia en el

tratamiento de Hepatitis B o hepatitis C. El asesoramiento debe ser confidencial. La confidencialidad no solo salvaguarda los derechos personales, sino que alentará a los trabajadores de la salud a buscar conocer su status infectológico y a obtener tratamiento (6,7,11).

No existe una clara justificación o beneficio de notificar a los pacientes sobre el estado de HCV o HBV del PS dado que en ausencia de una exposición a la sangre u otras sustancias corporales, los pacientes tienen un riesgo extremadamente bajo de contraer la infección (6, 16). Además de que no existe ninguna responsabilidad de confidencialidad por parte de los pacientes una vez que hayan sido informados de un estado de infección del PS, se suma que podría transmitirse un mensaje erróneo a los pacientes, sobre el riesgo de transmisión entre el personal sanitario y el paciente.

Solo deberá notificarse al paciente que haya sido expuesto a sangre o fluidos contaminados por el PS. El paciente luego de notificado, debe recibir asesoramiento de expertos y claras opciones de seguimiento y tratamiento post exposición. El paciente expuesto no debe ser notificado del nombre del PS y se le debe proporcionar suficiente información para comprender completamente las implicaciones de la exposición (6,7,15).

Las instituciones de salud deben asegurarse de que los estudiantes reciban una educación completa sobre los riesgos asociados con la práctica clínica y debe ser una prioridad la reglamentación del cumplimiento de las recomendaciones de control de infecciones. Se recomienda a la Institución que brinde a los estudiantes, residentes, fellows o practicantes infectados asesoramiento con un experto para su tratamiento en caso de que presenten infección por HBV o HCV.

### **Recomendaciones a Supervisores o Colegas.**

Respetar la dignidad, honor y privacidad, comprendiendo los derechos del personal de salud infectado. Deben evitarse las conductas discriminatorias y los esfuerzos deben estar dirigidos en asegurar las medidas estándar de prevención de la exposición ocupacional a enfermedades infecto-contagiosas (6,7,11,15).

Existen estudios que muestran que en el PS pueden existir actitudes prejuiciosas o de ansiedad ante la percepción de riesgo potencial de infección, que conlleva a evitar el trabajo con la persona infectada como una estrategia para evitar el riesgo (17). El nivel de conocimiento se relaciona positivamente con la aceptación del colega infectado, es por eso que debe haber un fuerte compromiso para reducir la discriminación y el estigma en el lugar de trabajo, desarrollando programas educativos y de entrenamiento, para entender e interpretar correctamente el riesgo de infección por HBV o HCV (18).

## **Bibliografía.**

1. Lee JH, Cho J, Kim YJ, et al. Occupational blood exposures in health care workers: incidence, characteristics, and transmission of bloodborne pathogens in South Korea. *BMC Public Health*. 2017;17(1):827.
2. Coppola N, De Pascalis S, Onorato L, et al. Hepatitis B virus and hepatitis C virus infection in healthcare workers. *World J Hepatol*. 2016;8(5):273-281.
3. Prüss-Ustün A, Rapiti E, Hutin Y. Sharps injuries: global burden of disease from sharps injuries to health-care workers. WHO 2003.
4. Fainboim H, Marciano S, Di Benedetto N, y col. Consenso Argentino de Hepatitis B. Asociación Argentina para el Estudio de Enfermedades del Hígado (AAEEH). *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2013;43(1):59-74.
5. Carlson AL, Perl TM. Health Care Workers as Source of Hepatitis B and C Virus Transmission. *Clin Liver Dis*. 2010;14(1):153-168.
6. Update CDC Recommendations for the Management of hepatitis B Virus-Infected Health-Care Providers and Students. 2012;Vol.61 No 3.
7. Henderson DK, Dembry L, Fishman N, et al. SHEA guideline for management of healthcare workers who are infected with hepatitis B virus, hepatitis C virus, and/or human immunodeficiency virus. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(3):203-232.
8. Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. *MMWR Recomm Rep*. 2006;55:1-33.
9. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67(2):370-398.
10. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018;67(4):1560-1599.
11. Ishimaru T, Wada K, Smith DR. A consensus for occupational health management of healthcare workers infected with human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and / or hepatitis C virus. *J Occup Health*. 2017;59(3):304-308.
12. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. The American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America. 2018. Disponible en: [www.hcvguidelines.org](http://www.hcvguidelines.org)
13. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol*. 2018;69(2):461-511.
14. Ridruejo E, Galdame O, et al. Recomendaciones para el Tratamiento de la Hepatitis Crónica por Virus C: Indicaciones de Tratamiento 2018. Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado. Disponible en: [www.aaeeh.org.ar](http://www.aaeeh.org.ar)
15. Westermann C, Wendeler D, Nienhaus A. Hepatitis C in healthcare personnel: secondary data analysis of therapies with direct-acting antiviral agents. *J Occup Med Toxicol*. 2018;13:16.
16. Ward P, Hartle A. UK healthcare workers infected with blood-borne viruses: guidance on risk, transmission, surveillance, and management. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain* 2015. Volume 15 Number 2.

17. Ishimaru T, Wada K, Arphorn S, et al. Barriers to the acceptance of Work colleagues infected with Hepatitis B and Hepatitis C in Japan. *J Occup Health*. 2016;58(3):269-275.
18. Westermann C, Peters C, Lisiak B, et al. The prevalence of hepatitis C among healthcare workers: a systematic review and meta-analysis. *Occup Environ Med*. 2015;72(12):880–888.

# Vacuna HCV en la Era de los Nuevos Tratamientos Antivirales

Dr. Esteban González Ballerga

Estamos en una era revolucionaria del tratamiento del virus de la hepatitis C (HCV), en el que la terapia antiviral de acción directa (DAA) se asocia con tasas de curación viral que superan el 90%.

Las autoridades de salud pública, incluida la Organización Mundial de la Salud, han lanzado objetivos para la eliminación global del HCV para el 2030, definidas por una reducción del 80% en el HCV incidente y una reducción del 65% en la mortalidad asociada al HCV.

Pero la historia nos enseña, como en la tuberculosis y la sífilis, que no fue posible lograr la erradicación de enfermedades infecciosas solo con el tratamiento, en ausencia de una vacuna eficaz (1).

La cascada de atención del HCV es ineficiente, constituyendo una barrera importante para la eliminación del HCV en todo el mundo. Las dificultades incluyen las pruebas de detección y diagnóstico poco sencillas, el vínculo con la atención del paciente, el acceso a los medicamentos y el fracaso del tratamiento en casos seleccionados.

Se estima que la detección de cohorte de nacimiento de individuos nacidos entre 1945 y 1965 no incluye al 25% de los pacientes con infección por HCV crónica y ésta es la política más popular de detección global en la última década (2).

Los regímenes simplificados, la eficacia mejorada y la disminución del estigma, han contribuido a un aumento en el tratamiento del HCV en poblaciones de alto riesgo, en particular las personas que se inyectan drogas. Sin embargo, los desafíos en curso para abordar la epidemia de opiáceos y el abuso de sustancias, se han asociado con la creciente incidencia de nuevos casos de HCV, así como con una tasa mensurable de reinfección después de la terapia con DAA, que varía entre el 11% y el 26% en varios estudios (3). Esta misma situación se ve en la población de hombres que tienen sexo con hombres HIV (+).

El alto costo de los regímenes de DAA ha limitado el acceso de los pacientes a la terapia contra el HCV tanto en los Estados Unidos como en múltiples regiones con recursos limitados en todo el mundo (4) y sigue siendo una barrera fundamental para la erradicación mundial. En este contexto, el desarrollo de la vacuna contra el HCV representa una herramienta importante y quizás esencial para lograr este objetivo.

Los modelos matemáticos de vacunación en poblaciones de alto riesgo demuestran que tendrían un alto impacto a partir de una eficacia de un 80% (5, 6).

## **¿Qué esperamos de la vacuna?**

El objetivo principal de la vacunación es la prevención de la persistencia viral crónica post-exposición, más que la prevención de formas agudas graves (7).

El potencial para lograr este objetivo es sospechado a partir de la observación de que las personas que han eliminado espontáneamente el

virus tienen un riesgo sustancialmente menor de infección persistente en la reexposición (7).

La variabilidad viral dentro del huésped derivaría de la falta de función de corrección de pruebas de la polimerasa dependiente de ARN de NS5B, que resulta en una alta tasa de error de replicación y el desarrollo de variantes conocidas como quasiespecies (8).

Otros mecanismos a través de los cuales el HCV evade una respuesta inmunitaria eficaz del huésped incluyen epítopes de señuelos inmunogénicos que alejan la respuesta inmune de objetivos efectivos, el apantallamiento de epítopes (como los anticuerpos no neutralizantes), down regulation del complejo de histocompatibilidad mayor y la transmisión directa de célula a célula.

Existe evidencia importante sobre la importancia de la inmunidad basada en células T para el HCV. Los linfocitos T "helpers" CD4+ desempeñan un papel clave, con una respuesta de los linfocitos T CD4+ ampliamente dirigida al HCV asociada con la eliminación espontánea de la infección.

Por el contrario, la infección crónica se asocia con un fenotipo de células T CD4+ "defectuoso", así como con la selección de mutantes que evaden la respuesta de las células T citotóxicas CD8+. Los datos en animales proporcionan evidencia adicional de la importancia de las células T CD8+, ya que los chimpancés infectados con el HCV después de eliminar el virus experimentaron una viremia prolongada en el contexto del agotamiento de las células T CD8+, resolviéndose con la recuperación de estas células.

Los anticuerpos neutralizantes desempeñan un papel en la inmunidad contra el HCV, aunque la naturaleza exacta de este papel es controversial.

Los pacientes con hipogammaglobulinemia pueden eliminar la infección por HCV, lo que indica que la inmunidad mediada por anticuerpos no es esencial; por otro lado, los anticuerpos también se asocian con el aclaramiento espontáneo de la infección en pacientes (9), y la inmunización pasiva antes de la exposición al HCV ha prevenido la infección en modelos animales.

### **Trabajos en vacunas.**

El desarrollo de la vacuna contra el HCV es un desafío, debido al alto nivel de diversidad presente en la población, con siete genotipos diferentes identificados y en individuos a quienes existen numerosas quasiespecies del virus debido a la alta tasa de error en la replicación viral y la alta tasa de replicación del virus. Esta alta diversidad viral implica que la inmunidad de esterilización mediada por anticuerpos clásica puede no ser viable para el HCV, aunque sigue bajo investigación en el desarrollo de vacunas (10).

Las dos vías principales a través de las cuales las vacunas candidatas median la inmunidad, neutralizando anticuerpos y la inmunidad mediada por células T se enumeran en la Tabla 1.

Una vacuna ideal contra el HCV debería prevenir la persistencia viral, conferir protección a todos los genotipos y generar una respuesta inmunitaria resistente a la evasión viral a nivel individual, pero lejos estamos de este objetivo.

Los objetivos comunes de los anticuerpos neutralizantes en la infección por HCV incluyen las glicoproteínas E1 y E2 de la envoltura o el heterodímero E1 E2 (11). El E2 desempeña un papel fundamental en la entrada del virus, interactuando con el receptor de tipo B de clase I y tetraspanina (CD81), y



por lo tanto la mayoría de los anticuerpos neutralizantes están dirigidos contra esta proteína.

Es de particular interés la región hipervariable 1 (HVR1) de E2 porque los anticuerpos de esta región pueden mediar la neutralización viral, pero no son ampliamente beneficiosos debido a que son aislados específicos y ejercen una presión de selección, lo que resulta en la aparición de quasiespecies que han evitado su capacidad neutralizadora. La unión del anticuerpo a HVR1 de E2 también puede limitar la unión de otros anticuerpos ampliamente neutralizantes debido a un impedimento mecánico (11).

Una vacuna contra el genotipo 1a E1 / E2 de Chiron Corporation diseñada para producir anticuerpos neutralizantes ha sido probada en chimpancés, resultando en esterilidad inmunizante en algunos animales, pero las infecciones de avance en otros; sin embargo, en comparación con los controles, estas infecciones fueron a menudo atenuadas y con mayor probabilidad de resolverse (7).

Los datos actuales sugieren que los epítopes antigénicos E2 son móviles, lo que despertó el interés en el desarrollo de una nueva estrategia de vacunas dirigida a la estabilización de estos epítopes (12).

Estimular la inmunidad mediada por células T es otro enfoque importante para la vacunación contra el HCV. Las células T CD8 + específicas del HCV pueden eliminar el virus a través del mecanismo citolítico (que causa la apoptosis de los hepatocitos infectados) o el mecanismo no citolítico (que suprime la replicación del HCV a través de citoquinas secretadas). Sin embargo, el agotamiento de las células T CD8 + se produce en la infección por el HCV debido a la regulación positiva de los receptores inhibidores de las células T (13).

La mayoría de los ensayos clínicos de vacunas que utilizan inmunidad mediada por células T con resultados alentadores son estudios de fase 2 y se muestran en la tabla 2 (14, 15). Además, un estudio preclínico reciente ha caracterizado una vacuna adenovírica que utiliza epítopes del HCV inmunogénicos conservados para generar respuestas de células T (16). Se espera con impaciencia un mayor progreso en este campo.

En otro enfoque para inducir inmunidad protectora, la investigación continúa sobre el papel que las partículas similares al HCV pueden desempeñar en la vacunación. Estas partículas, colecciones de proteínas estructurales virales que forman estructuras que imitan a los virus pero sin los componentes necesarios para la infección, son atractivas en la vacunación contra el HCV debido a su perfil de seguridad mejorado frente a los virus muertos o atenuados en vivo. Un número de estudios preclínicos han producido anticuerpos neutralizantes específicos para el HCV y respuestas de células T utilizando estas partículas, y existe la esperanza de que la investigación continua arroje resultados prometedores con vacunas susceptibles a los ensayos en humanos (17).

### **Conclusión.**

A pesar de los avances transformadores en la eficacia de los regímenes de DAA, la erradicación mundial del HCV sigue siendo un gran desafío debido a los déficits en curso a lo largo de la cascada de atención, así como a las nuevas preocupaciones por la creciente infección y reinfección de incidentes en poblaciones de alto riesgo, incluyendo personas que se inyectan drogas.

Los avances significativos en nuestra comprensión de la inmunología del HCV brindan optimismo de que se pueden desarrollar vacunas efectivas, y varias están actualmente bajo investigación en ensayos clínicos. El desarrollo de la vacuna contra el HCV sigue siendo un componente de vital importancia en la estrategia de eliminación del HCV y requerirá una inversión continua en investigación básica y traslacional. Actualmente el presupuesto y el número de publicaciones es inmensamente superior en tratamiento que en promoción, prevención y vacunas. Mientras esta proporción este en manos de la mercadotecnia y no en las políticas públicas de salud, su corrección será poco probable.

**Tabla 1: Resumen de trabajos de vacunas.**

Mecanismo	Fase 1-4	Estado	Trabajo
Anticuerpos Neutralizantes	1	Terminado	NCT00500747
Inmunidad mediada por Cel T	1	Activo, problemas de reclutamiento	NCT02362217, NCT02568332
Inmunidad mediada por Cel T	1/2	Activo, problemas de reclutamiento	NCT01436357, NCT03119025
Inmunidad mediada por Cel T	1	Suspendido	NCT02772003
Inmunidad mediada por Cel T	1	Terminado	NCT01701336, NCT00445419 NCT01094873 ,NCT01070407 NCT01296451, NCT00124215 NCT02027116
Inmunidad mediada por Cel T	1	Terminado	NCT00602784 NCT01055821 NCT00601770 NCT00606086

**Tabla 2: Blancos para vacunas en desarrollo.**

Enfoque	Algunos blancos	Racional	Desafíos
Anticuerpos neutralizantes	Glicoproteínas de la envoltura E1 y E2 y su heterodímero E1E2	Epítomes conservados conocidos unidos por anticuerpos neutralizantes bien caracterizados	Las regiones hipervariables en estas proteínas sirven como "señuelos" y dan como resultado el blindaje de epítomos
Inmunidad mediada por células	Proteínas no estructurales NS3 a NS5b	La respuesta de células T defectuosa específica del virus se asocia con una infección persistente	Superar la diversidad genética viral

## **Bibliografía.**

- 1- Strom BL, Buckley GJ, eds. A National Strategy for the Elimination of Hepatitis B and C: Phase Two Report. Washington, DC: National Academies Press; 2017.
- 2- Shiffman ML. Universal screening for chronic hepatitis C virus. *Liver Int* 2016;36(Suppl.1):62-66.
- 3- Torresi J. The rationale for a preventative HCV virus-like particle (VLP) vaccine. *Front Microbiol* 2017;8:2163.
- 4- Edlin BR. Access to treatment for hepatitis C virus infection: Time to put patients first. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:e196-e201.
- 5- Krahn MD, P, et al. Potential cost-effectiveness of a preventive hepatitis C vaccine in high risk and average risk populations in Canada. *Vaccine*. 2005;23:1549-1558.
- 6- Hahn JA, et al. Potential impact of vaccination on the hepatitis C virus epidemic in injection drug users. *Epidemics*. 2009;1:47-57.
- 7- Walker CM. Designing an HCV vaccine: A unique convergence of prevention and therapy? *Curr Opin Virol*. 2017;23:113-119.
- 8- Trucchi C, Orsi A, Alicino C, et al. State of the art, unresolved issues, and future research directions in the fight against hepatitis C virus: perspectives for screening, diagnostics of resistances, and immunization. *J Immunol Res*. 2016;2016:1412840.
- 9- Freeman ZT, Cox AL. Lessons from nature: understanding immunity to HCV to guide vaccine design. *PLoS Pathog*. 2016;12:e1005632.
- 10-Torres-Cornejo A, Lauer GM. Hurdles to the development of effective HBV immunotherapies and HCV vaccines. *Pathog Immun*. 2017;2:102-125.
- 11-Pierce BG, Keck ZY, Fong SK. Viral evasion and challenges of hepatitis C virus vaccine development. *Curr Opin Virol*. 2016;20:55-63.
- 12-Fuerst TR, Pierce BG, Keck ZY, Fong SKH. Designing a B cell-based vaccine against a highly variable hepatitis C virus. *Front Microbiol*. 2017;8:2692.
- 13-Shi J, Li Y, Chang W, Zhang X, Wang FS. Current progress in host innate and adaptive immunity against hepatitis C virus infection. *Hepatol Int*. 2017;11:374-383.
- 14-Klade CS, Wedemeyer H, Berg T, et al. Therapeutic vaccination of chronic hepatitis C nonresponder patients with the peptide vaccine IC41. *Gastroenterology*. 2008;134:1385-1395.
- 15-Di Bisceglie AM, Janczweska-Kazek E, Habersetzer F, et al. Efficacy of immunotherapy with TG4040, peg-interferon, and ribavirin in a phase 2 study of patients with chronic HCV infection. *Gastroenterology*. 2014;147:119-131.
- 16-Von Delft A, Donnison TA, Lourenço J, et al. The generation of a simian adenoviral vectored HCV vaccine encoding genetically conserved gene segments to target multiple HCV genotypes. *Vaccine*. 2018;36:313-321.
- 17-Masavuli MG, Wijesundara DK, Torresi J, et al. Preclinical development and production of virus-like particles as vaccine candidates for hepatitis C. *Front Microbiol*. 2017;8:2413.

# Prevención de las Hepatitis B y C en el Trasplante de Órganos Sólidos

Dr. Manuel Mendizabal

## Introducción.

Las hepatitis virales son un problema mayor para la salud pública y una de las principales causas de muerte a nivel mundial. Según un reporte reciente de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se estiman que 257 millones de personas presentan infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB), y 71 millones conviven con el virus de la hepatitis C (VHC)(1). Cada año, las hepatitis virales matan 1.34 millones de personas, comparable con la mortalidad por otras enfermedades infecciosas como la malaria, tuberculosis o VIH/SIDA(1). El 96% de estas muertes son causadas por VHB y VHC (1). Consecuentemente, la OMS propuso una ambiciosa agenda para la eliminación global de la hepatitis viral como una amenaza para la salud pública para el año 2030, incluida una hoja de ruta para su eliminación (1).

Dentro de las estrategias globales se incluyen la prevención, detección precoz, estadificación del grado de enfermedad hepática y eventualmente tratamiento. Todas estas medidas son necesarias para evitar la evolución a cirrosis descompensada y/o hepatocarcinoma que posteriormente requieran trasplante hepático. Afortunadamente hemos obtenido grandes avances en la vinculación al tratamiento de los pacientes con hepatitis virales.

Esencialmente, los mayores resultados se han obtenido en el área del tratamiento con la llegada de nuevos antivirales logrando controlar la infección VHB y obteniendo la curación en la mayoría de los pacientes con VHC tratados. A pesar de estos avances, tanto la VHB como la VHC continúan siendo una de las principales indicaciones de trasplante hepático a nivel global. A su vez, la utilización de órganos de donantes con antecedentes de infección crónica por VHC o con infección actual o pasada por VHB genera muchas dudas e incertidumbre ya que históricamente presentan peor sobrevida post-trasplante. Por lo tanto, en esta revisión evaluaremos las estrategias actuales para prevenir las infecciones por VHB y VHC en pacientes receptores de trasplante de órganos sólidos.

## Hepatitis B en el contexto del trasplante hepático.

En los inicios de la década del 90 el trasplante hepático por infección crónica o aguda por VHB estaba contraindicado. Esto se debía a que el 70% a 90% de los pacientes presentaban una recurrencia rápida y colestásica del virus que llevaba a la pérdida del injerto. Esto fue cambiando con la introducción de la gammaglobulina hiperinmune para la VHB (HBIg) y la aparición de los primeros análogos nucleós(t)idos (ANs), como la lamivudina (2).

Actualmente, la indicación de trasplante por VHB es indiscutida. En Argentina, menos del 2% de los pacientes incluidos en lista de trasplante hepático presentan VHB crónica. De todas maneras, el porcentaje puede ser aún mayor ya que la VHB de presentación aguda representa la tercera causa de falla hepática fulminante en nuestro país (3).

La utilización de ANs asociado o no al uso de HBIg post-trasplante ha reducido la tasa de reinfección por VHB a <10%(4). La terapia antiviral debe ser iniciada en todos los pacientes con cirrosis y VHB ADN detectable y

debe continuarse post-trasplante independientemente del VHB ADN. A pesar de que muchos centros de trasplante utilizan HBIg asociado a ANs durante el post-trasplante inmediato, su dosis y duración es variable. Actualmente en pacientes de bajo riesgo (VHB ADN <100 UI/mL o indetectable, sin coinfección por VIH ni variantes resistentes asociadas) se recomienda como profilaxis el uso solo de ANs asociado o no al HBIg por sólo 5-7 días. En el resto de los pacientes se sugiere mantener HBIg de manera indefinida junto con ANs.

Otro punto a tener en cuenta en el escenario del trasplante hepático es el estado serológico del donante. Los trasplantados hepáticos que reciben un injerto con anti-HBc positivo y HBsAg negativo presentan un riesgo de hasta el 75% de transmisión de VHB. En estos pacientes, el uso de ANs ha demostrado en prevenir la infección debiendo ser iniciados durante el post-trasplante inmediato. El uso HBIg no es necesaria en este escenario.

### **Hepatitis B en el contexto de trasplante de órgano sólido.**

Todos los pacientes evaluados para trasplante de órgano sólido (TOS) deben ser evaluados con HBsAg, anti-HBc y anti-HBs. Los pacientes sin anti-HBs deben ser vacunados. Todos los pacientes con infección crónica por VHB deben ser tratados según lo recomendado por las guías de tratamiento (5,6). Como regla general, el tratamiento con ANs debe ser iniciado antes del trasplante. Los pacientes con anti-HBc positivo y HBsAg negativo presentan bajo riesgo de reactivación post-trasplante. Se recomienda monitoreo con valores de transaminasas cada 3 meses y VHB ADN en caso de elevación de las mismas. Como alternativa, durante los meses de mayor inmunosupresión (6-12 meses) puede indicarse profilaxis con ANs.

Los receptores de TOS que reciban un órgano con anti-HBc positivo y HBsAg negativo tienen muy bajo riesgo de reactivación del VHB por lo que se recomienda el monitoreo de VHB sin profilaxis antiviral.

### **Hepatitis C en el contexto del trasplante hepático.**

Históricamente, la cirrosis por VHC era la principal indicación de trasplante hepático en Argentina. El advenimiento de los antivirales de acción directa (AAD) ha causado un cambio en el curso y el manejo de esta enfermedad. Los pacientes con VHC crónica son curados en su mayoría, incluso hay evidencia que pacientes con cirrosis descompensada pueden mejorar su función hepática y evitar el trasplante (7,8). Estos avances han hecho que la indicación de trasplante hepático por VHC disminuya en varios países inclusive el nuestro, siendo actualmente la tercera etiología más frecuente en Argentina (fuente: INCUCAI)(9). La historia natural de los pacientes trasplantados por VHC es tórpida ya que el 30-44% presentarán cirrosis a los 5 años (10). Globalmente, la sobrevida del injerto es 30% menor en los pacientes con VHC comparados con otras etiologías. Afortunadamente, la efectividad de los AAD se mantiene en esta población y la alta tasa de curación ha mejorado considerablemente la sobrevida del injerto y del paciente (11-13). Los AAD son muy bien tolerados en este escenario teniendo que prestar atención a las interacciones medicamentosas, especialmente en los esquemas de AAD que presentan inhibidores de proteasas (14).

## **Hepatitis C en el contexto del trasplante de órgano sólido.**

Actualmente, los receptores de cualquier órgano que presenten infección crónica por VHC pueden ser tratados de manera segura y efectiva con AAD. Esto impacta positivamente en la supervivencia de los pacientes y el injerto. Dado estos avances, podemos pensar en usar órganos de donantes VHC positivos en receptores no virémicos? Debido a la escasez de órganos y sumado a que éstos donantes suelen ser más jóvenes y presentan buenas características esta medida podría incrementar la oferta de órganos y disminuir la mortalidad en lista. Para llevar a cabo esta idea hay algunas preguntas que debieran ser respondidas:

### *¿Cómo definimos donante VHC positivo?*

El diagnóstico de infección por VHC se realiza mediante pruebas serológicas como la enzima inmunoensayo (ELISA), que detectan anticuerpos dentro de los 2-6 meses luego de la exposición. Otra de las pruebas a realizarse es el test de ácido nucleico (NAT), que directamente mide el ARN viral utilizando la técnica de PCR siendo detectable 5-7 días luego de la exposición (15). Históricamente, al donante VHC positivo se lo definía según el test serológico (ej. donante VHC-positivo). Con la llegada del NAT, que es más preciso, el término pasó a llamarse "donante VHC virémico". Esta diferenciación es importante debido a que un donante VHC positivo con NAT negativo (no virémico) indica que el paciente se curó espontáneamente, fue tratado de manera exitosa o es un falso positivo. En Argentina la prevalencia de donantes VHC positivo durante el período 2006-2017 se mantuvo estable, siendo del 1,12% (16).

### *¿Es una estrategia costo-efectiva?*

El cuidado de un paciente en lista de TOS es elevado. Por ejemplo, en EE.UU. el costo de hemodiálisis de un paciente en lista de espera es aproximadamente U\$D 250.000/año. Un paciente en lista de trasplante cardíaco con requerimiento de un dispositivo de asistencia ventricular izquierda cuesta U\$D 732.000. Basado en estas proyecciones, el acortar los tiempos en lista de espera podría ser beneficioso aun sumando el costo del tratamiento con AAD. De todas maneras, aún no contamos con ensayos clínicos bien diseñados que nos ayuden a responder esta pregunta con una muestra adecuada.

### *¿Cuál es la experiencia al momento?*

Afortunadamente ya contamos con algunos estudios que reportaron el uso de donantes VHC virémicos en receptores sin infección crónica por VHC (17-20). Un primer estudio piloto incluyó 10 pacientes con insuficiencia renal crónica sin VHC que recibieron riñones VHC positivos con genotipo 1 (17). Estos pacientes fueron tratados inmediatamente después del trasplante con grazoprevir/elbasvir durante 12 semanas. Todos los pacientes presentaron respuesta viral sostenida a las 12 semanas de finalizado el tratamiento. Este estudio fue continuado, expandiendo el número de pacientes a 20. Los autores no solo confirmaron que todos los pacientes fueron curados con el mismo esquema de AAD sino que también evidenciaron una buena calidad de vida y excelente función renal en el tiempo (21). Es importante remarcar que los investigadores crearon un consentimiento informado especial y detallado informando las tasas de curaciones y los potenciales riesgos

secundarios a la VHC. La inclusión de la familia en este proceso es necesaria.

Recientemente un grupo de investigadores describió una serie de 44 trasplantados torácicos (36 pulmonar, 8 cardíacos) utilizando donantes HCV positivos en receptores negativos (18). Los pacientes fueron tratados inmediatamente con un esquema antiviral pangenotípico, sofosbuvir/velpatasvir, durante 4 semanas. Los resultados fueron alentadores con una tasa de curación del 100% y una excelente evolución del paciente y el injerto.

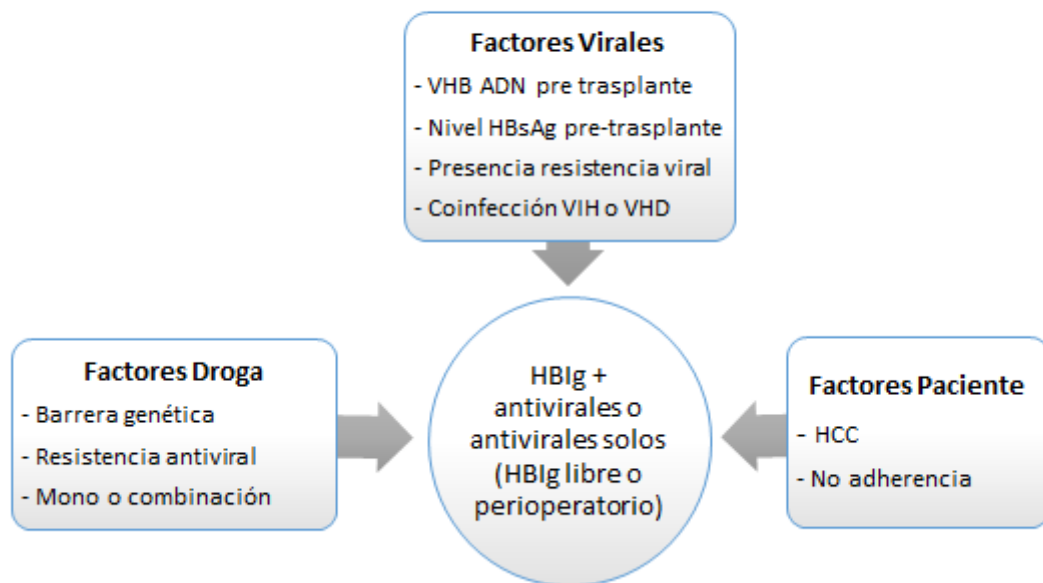
Estos resultados nos estimulan a seguir explorando esta estrategia para aumentar el número de donantes. Igualmente necesitamos más información que nos ayuden a responder algunas preguntas para poder universalizar esta indicación ¿Cómo será el impacto a largo plazo? ¿Existe riesgo de recaída de VHC? ¿Cuándo es mejor iniciar los AAD? ¿Son necesarias 12 semanas de tratamiento o utilizar ribavirina? Finalmente, con esta información ¿Es posible aplicar esta estrategia en nuestro país? Seguramente, en los años venideros iremos obteniendo más información que no permita avanzar con esta idea innovadora.



## Consideraciones a la hora de ofrecer un órgano HCV+ a un receptor HCV-

1. ¿Qué características debe presentar el paciente para ofrecerle un órgano HCV+?
2. ¿Cómo definimos injerto HCV crónica?
3. ¿Es una medida costo-efectiva?
4. ¿Puede el virus dejar riesgos residuales?
5. ¿Hay riesgos de transmisión a los contactos personales?

## Consideraciones a la hora de seleccionar la profilaxis VHB post-trasplante hepático



## **Bibliografía.**

1. WHO Global Hepatitis Report, 2017. Accesible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255016/1/9789241565455-eng.pdf?ua=1>.
2. Fox AN, Terrault NA. Individualizing hepatitis B infection prophylaxis in liver transplant recipients. *J Hepatol.* 2011;55:507-509.
3. Mendizabal M, Tagliafichi V, Rubinstein F, et al. Liver transplantation in adults with acute liver failure: Outcomes from the Argentinean Transplant Registry. *Ann Hepatol.* 2019;18:338-344.
4. Fox AN, Terrault NA. The option of HBIG-free prophylaxis against recurrent HBV. *J Hepatol.* 2012;56:1189-1197.
5. Fainboim H, Marciano S, Di Benedetto N, et al. [Argentine consensus on hepatitis B]. *Acta Gastroenterol Latinoamer.* 2013;43:59-74.
6. Terrault NA, Lok AS, McMahon BJ, et al. Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment and of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. *Hepatology (Baltimore, Md)* 2018;67:1560-1599.
7. Mendizabal M, Haddad L, Gallardo PE, et al. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir ± ribavirin is safe and effective in HCV-infected patients in a real-life cohort from Latin America. *J Med Virol.* 2017;89:1590-1596.
8. Belli LS, Berenguer M, Cortesi PA, et al. Delisting of liver transplant candidates with chronic hepatitis C after viral eradication: A European study. *J Hepatol.* 2016;65:524-531.
9. Dirchwolf M, Marciano S, Giunta DH, et al. Trends in liver transplantation for hepatitis C in a country with reduced access to direct-acting antiviral agents. *Clin Transplant.* 2018;32:e13230.
10. Gallegos-Orozco JF, Yosephy A, Noble B, et al. Natural history of post-liver transplantation hepatitis C: A review of factors that may influence its course. *Liver Transpl.* 2009;15:1872-1881.
11. Reau N, Kwo PY, Rhee S, et al. Glecaprevir/Pibrentasvir Treatment in Liver or Kidney Transplant Patients With Hepatitis C Virus Infection. *Hepatology (Baltimore, Md)* 2018;68:1298-1307.
12. Agarwal K, Castells L, Müllhaupt B, et al. Sofosbuvir/Velpatasvir for 12 weeks in genotype 1-4 HCV-infected Liver Transplant Recipients. *J Hepatol.* 2018;63:603-607.
13. Coilly A, Fougerou-Leurent C, De Ledinghen V, et al. Multicentre experience using daclatasvir and sofosbuvir to treat hepatitis C recurrence – The ANRS CUPILT study. *J Hepatol.* 2016;65:711-718.
14. Terrault NA, McCaughan GW, Curry MP, et al. International Liver Transplantation Society Consensus Statement on Hepatitis C Management in Liver Transplant Candidates. *Transplantation.* 2017;101:945-955.

15. Albertoni G, Castelo Girao MJ, Schor N. Mini review: Current molecular methods for the detection and quantification of hepatitis B virus, hepatitis C virus, and human immunodeficiency virus type 1. *Int J Infect Dis.* 2014;25:145-149.
16. Anders M, Mendizabal M, Piñero F, et al. Prevalencia de hepatitis B y C en potenciales donantes de órganos y tejidos en Argentina. *Annals of Hepatology.* 2018;17:A94.
17. Goldberg DS, Abt PL, Blumberg EA, et al. Trial of Transplantation of HCV-Infected Kidneys into Uninfected Recipients. *N Engl J Med.* 2017;376:1-3.
18. Woolley AE, Singh SK, Goldberg HJ, et al. Heart and Lung Transplants from HCV-Infected Donors to Uninfected Recipients. *N Engl J Med.* 2019;380:1606-1617.
19. McLean RC, Reese PP, Acker M, et al. Transplanting hepatitis C virus–infected hearts into uninfected recipients: A single-arm trial. *Am J Transplant.* 2019;16:2836.
20. Halleck F, Budde K, Duerr M, et al. Transplanting HCV-Infected Kidneys into Uninfected Recipients. *N Engl J Med.* 2017;377:1103-1104.
21. Reese PP, Abt PL, Blumberg EA, et al. Twelve-Month Outcomes After Transplant of Hepatitis C–Infected Kidneys Into Uninfected Recipients. *Ann Intern Med.* 2018;169:273-281.