

Hepatitis virales. Nuevos escenarios

6° CONGRESO ARGENTINO DE HEPATOLOGÍA PEDIÁTRICA

Hepatitis E: aspectos moleculares y epidemiología

Mag. Sara Vladimírsky - svladimirsky@anlis.gov.ar

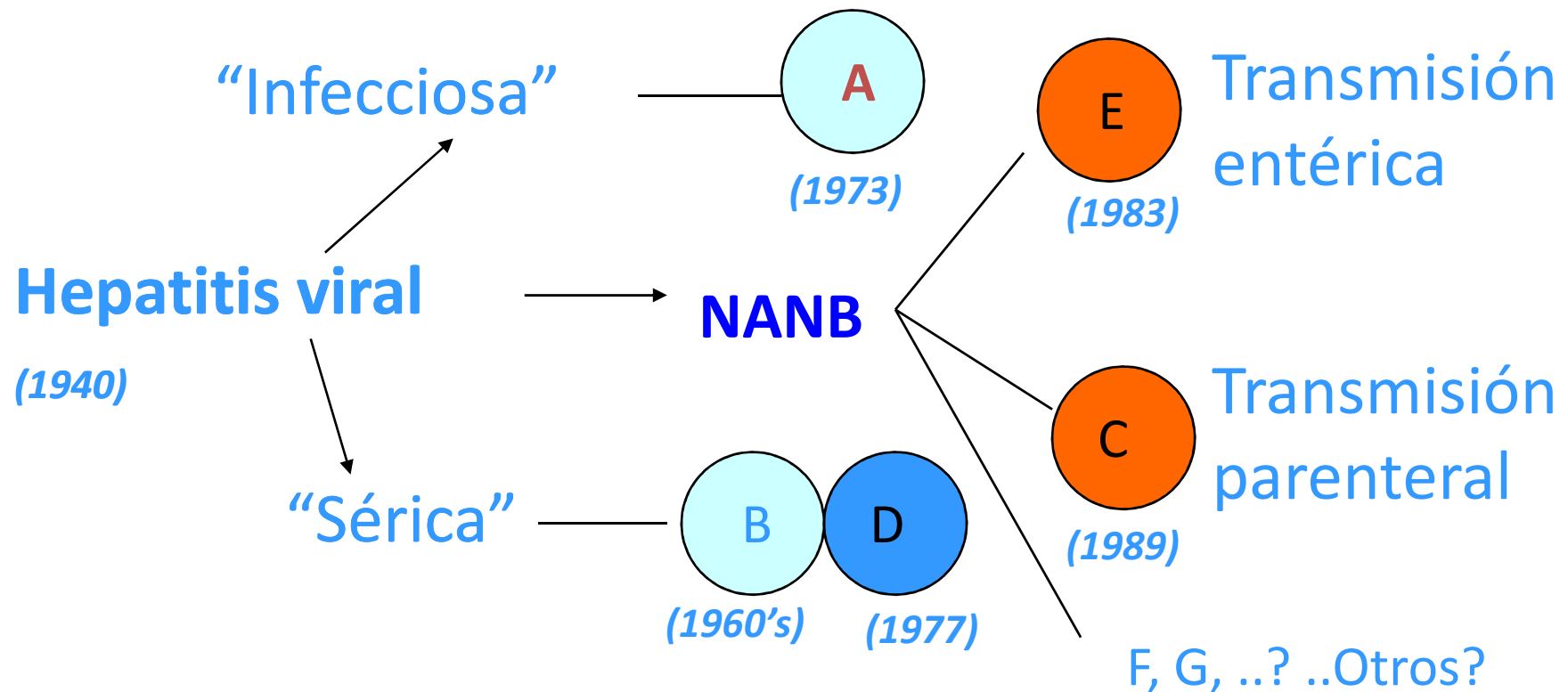


*Servicio Hepatitis
Laboratorio Nacional de Referencia
INEI-ANLIS «C.G.Malbrán*

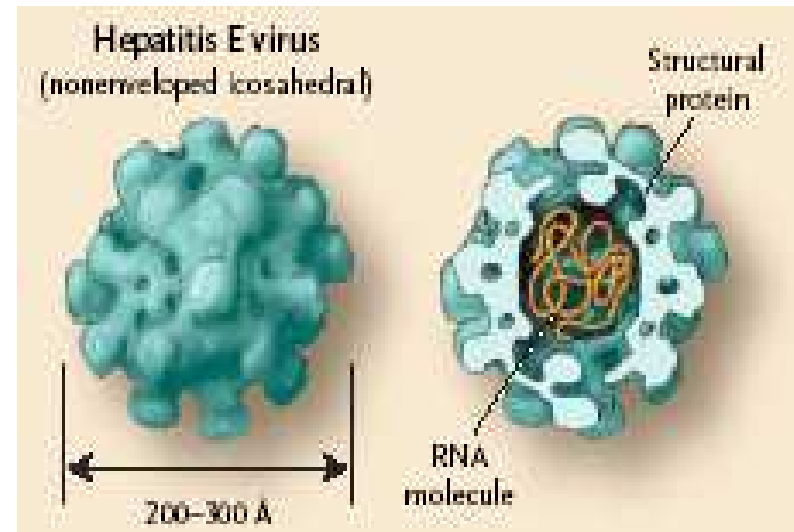
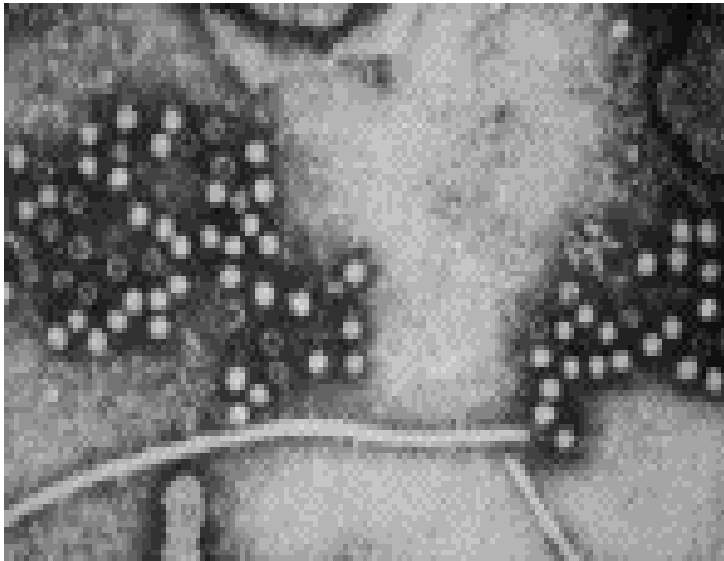
*6° Congreso Argentino de
Hepatoología Pediátrica*

HEPATITIS VIRALES

PERSPECTIVA HISTORICA



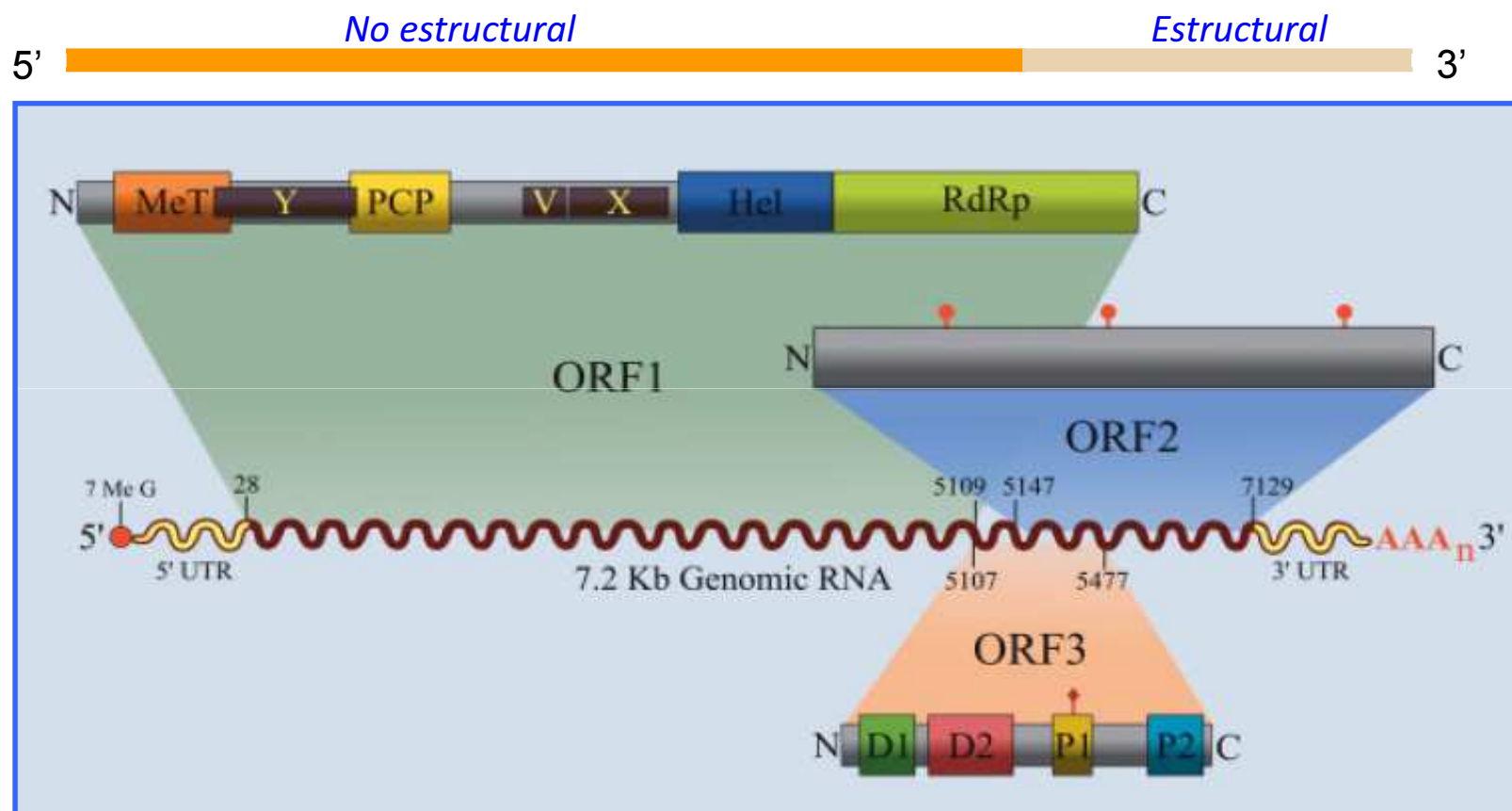
VIRUS DE HEPATITIS E (HEV)



- ✓ Virus desnudo, esférico, icosaédrico.
- ✓ Aproximadamente 32-34 nm de diámetro.
- ✓ RNA de cadena simple y polaridad positiva. 7.5kb de largo.



GENOMA DEL VIRUS DE HEPATITIS E



Holla, Semin Liver Dis 2013;33:3-14.



PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LA INFECCIÓN POR HEV

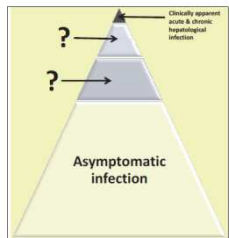
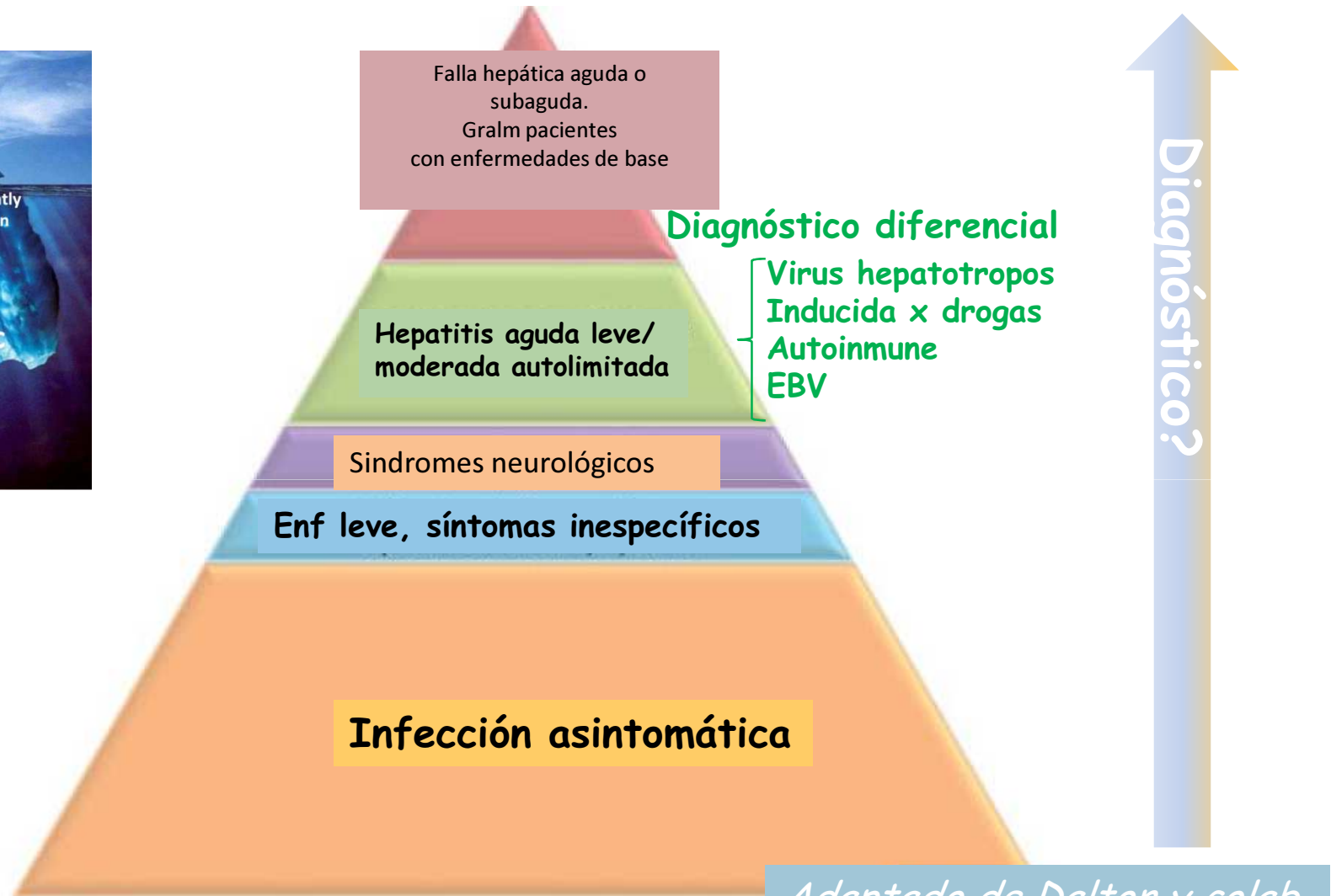
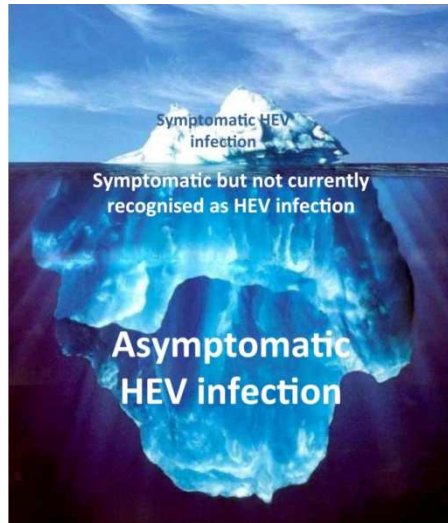
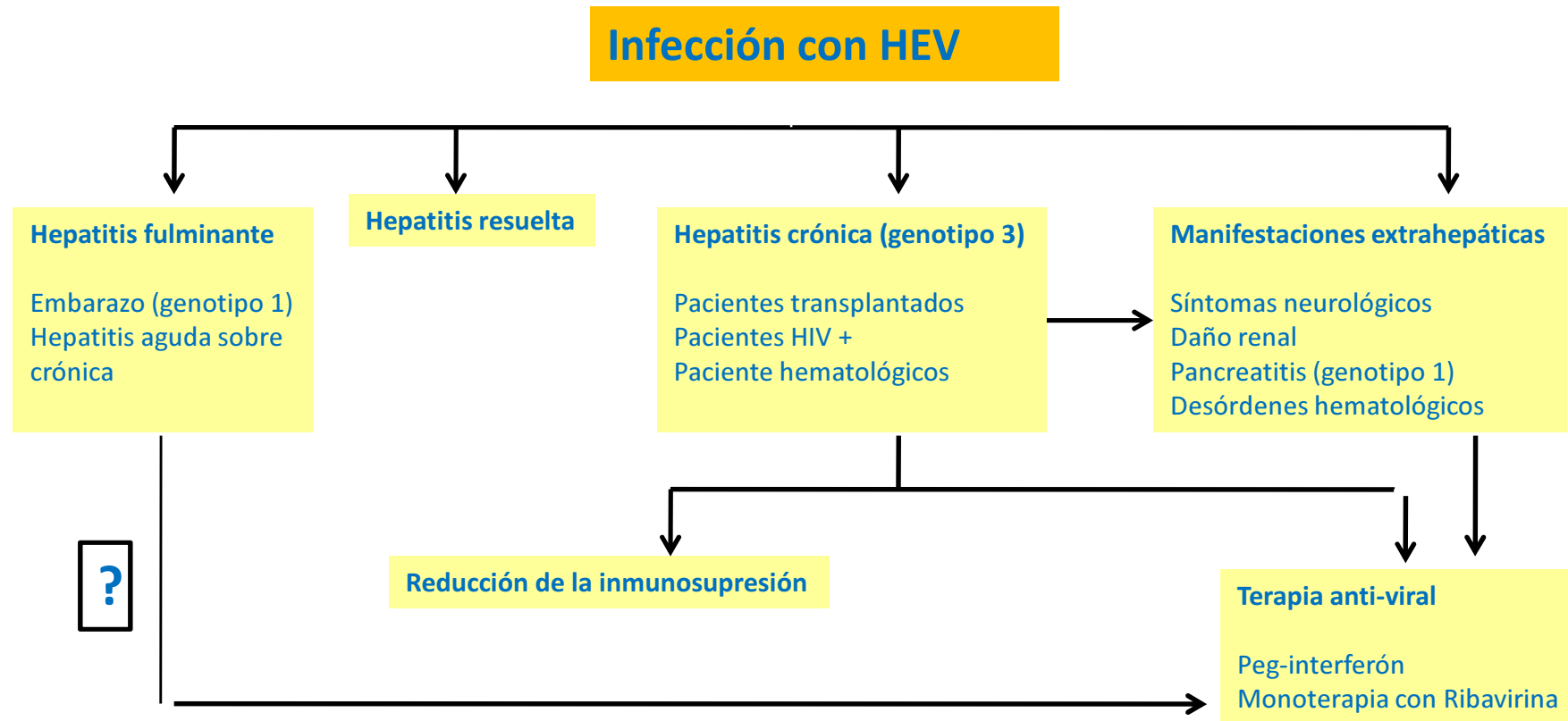


Fig. 1. Most cases of neonatal, locally acquired, hepatitis E in developed countries are asymptomatic. Only a small minority has clinically evident hepatitis. The grey areas represent emerging clinical phenotypes of HEV infection, including a range of neurological syndromes.

*Adaptado de Dalton y colab.
Sem Liv Dis 2013*



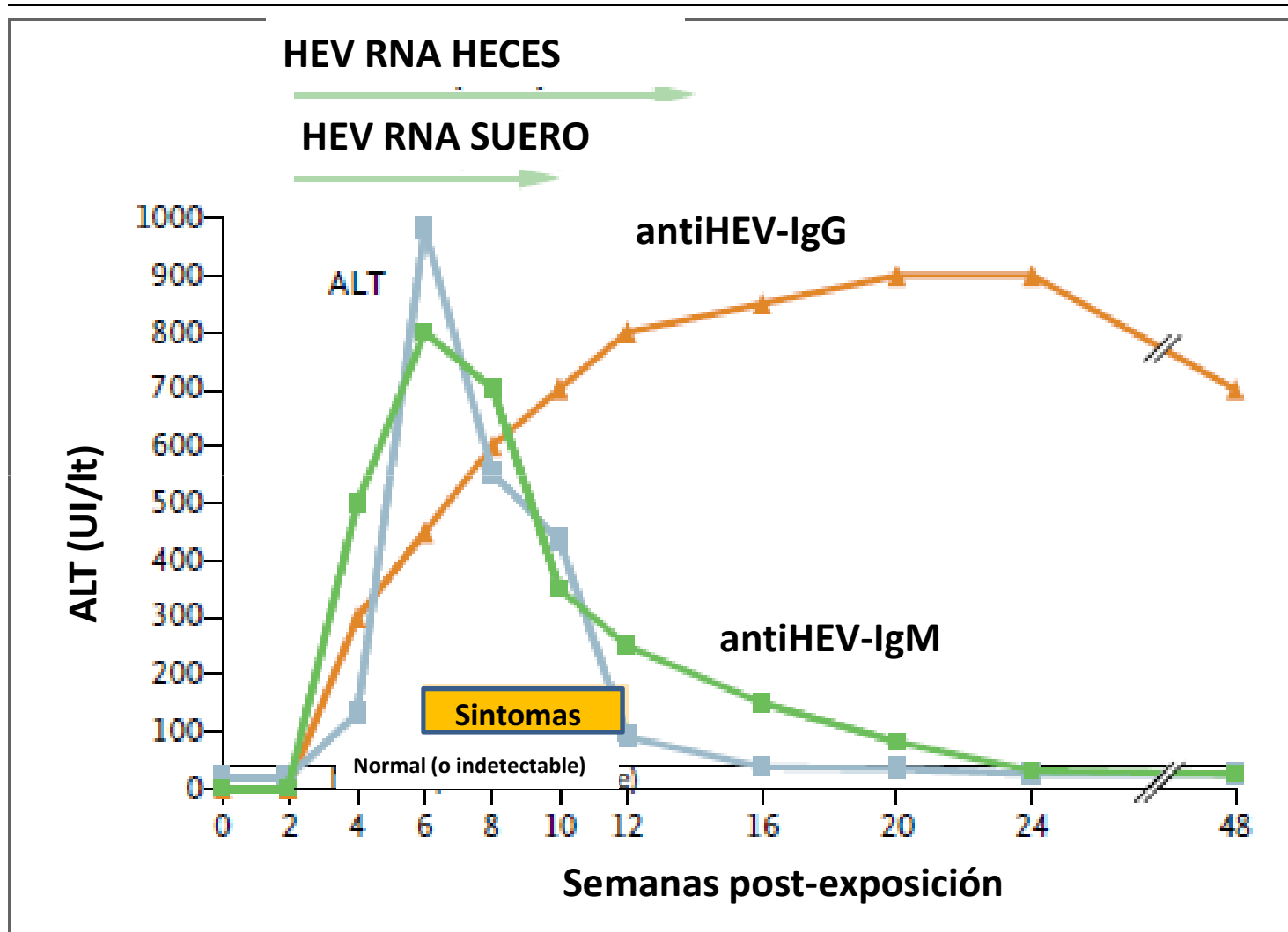
PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LA INFECCIÓN POR HEV



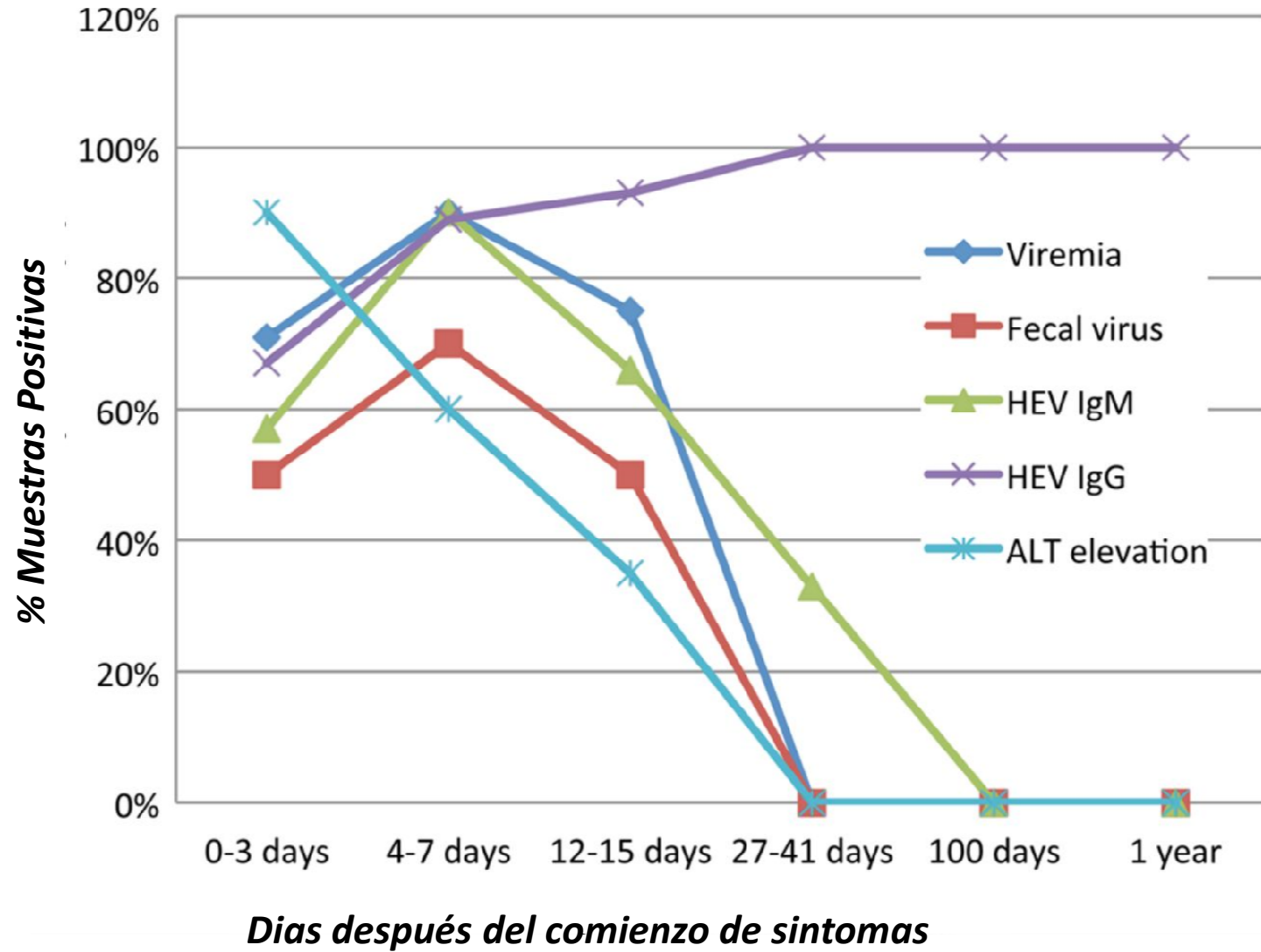
Adaptado de Kamar; Clin Microbiol Rev. 2014 Jan;27(1):116-38



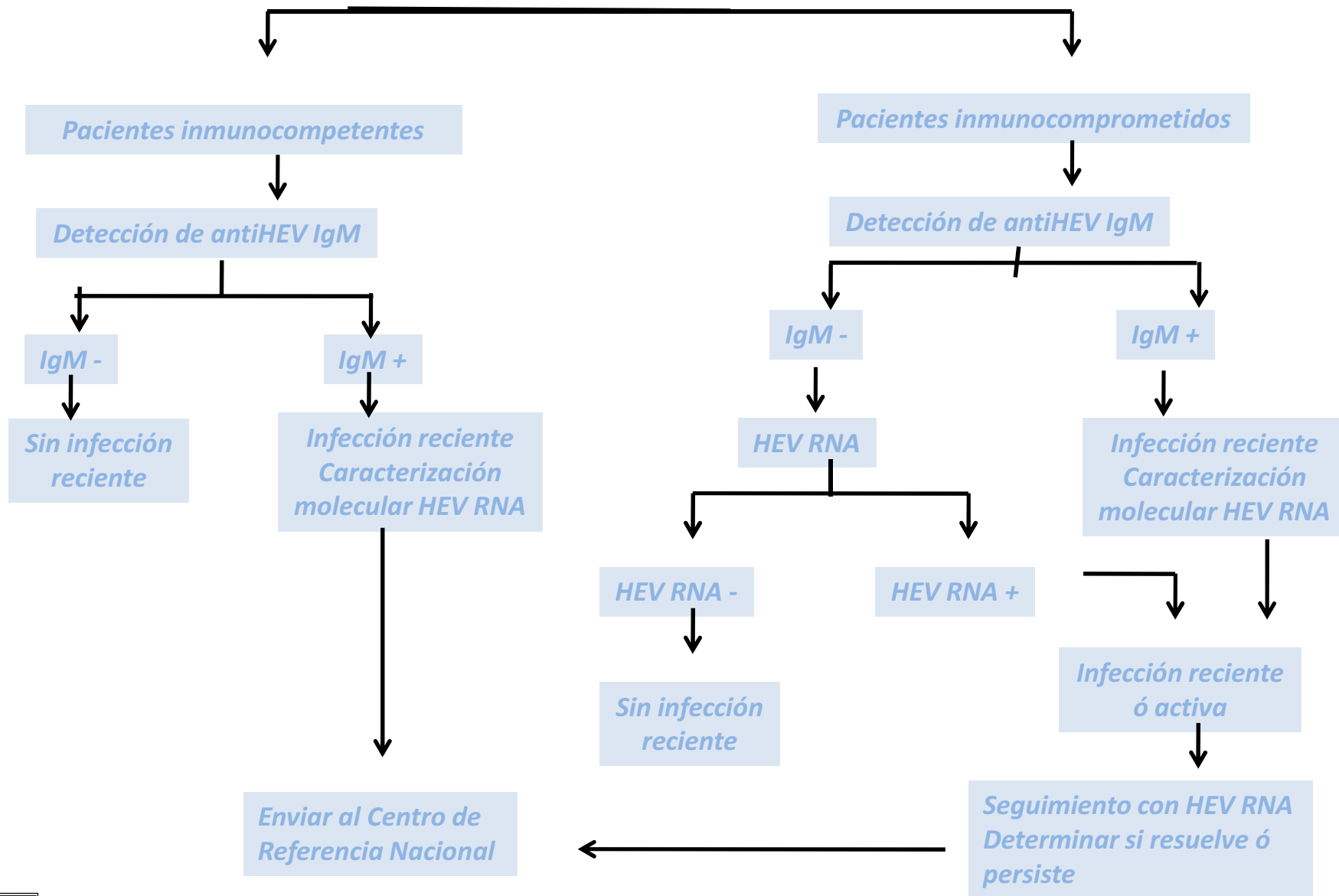
PERFIL SEROLOGICO EN HEPATITIS E



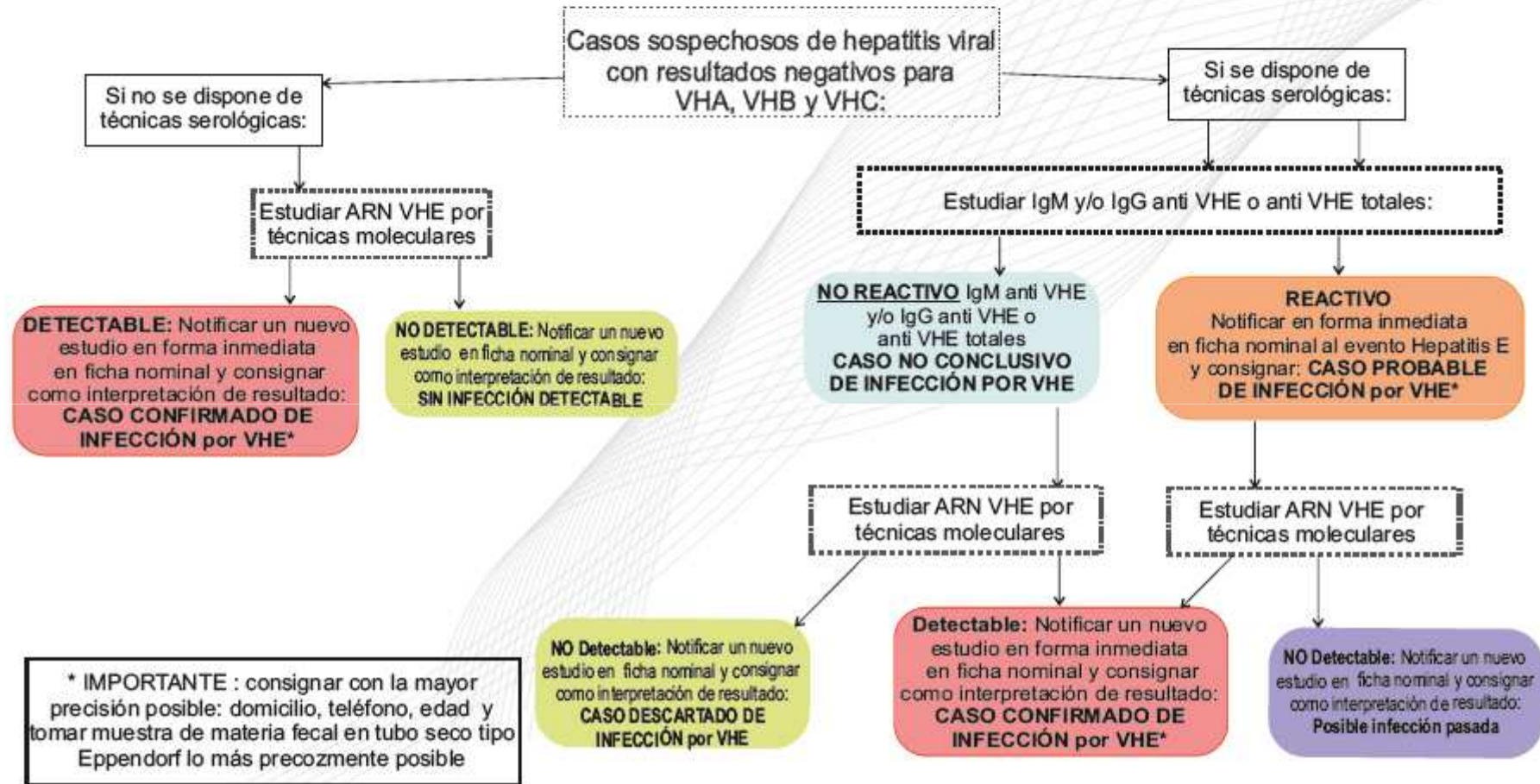
CAMBIOS EN MARCADORES DE HEPATITIS E AGUDA EN EL TIEMPO



DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR HEV



Algoritmo de diagnóstico y notificación a través del SIVILA-SNVS HEPATITIS E



<http://www.msal.gov.ar/images/stories/epidemiologia/vigilancia/sivila/tutoriales/6.hepatitis-e-fv.pdf>



PROGRAMA NACIONAL DE HEPATITIS VIRALES



Dirección de Sida y ETS
LA SALUD ES UN DERECHO DE TODOS Y TODAS



DIRECCIÓN DE EPIDEMIOLOGÍA



Ministerio de Salud

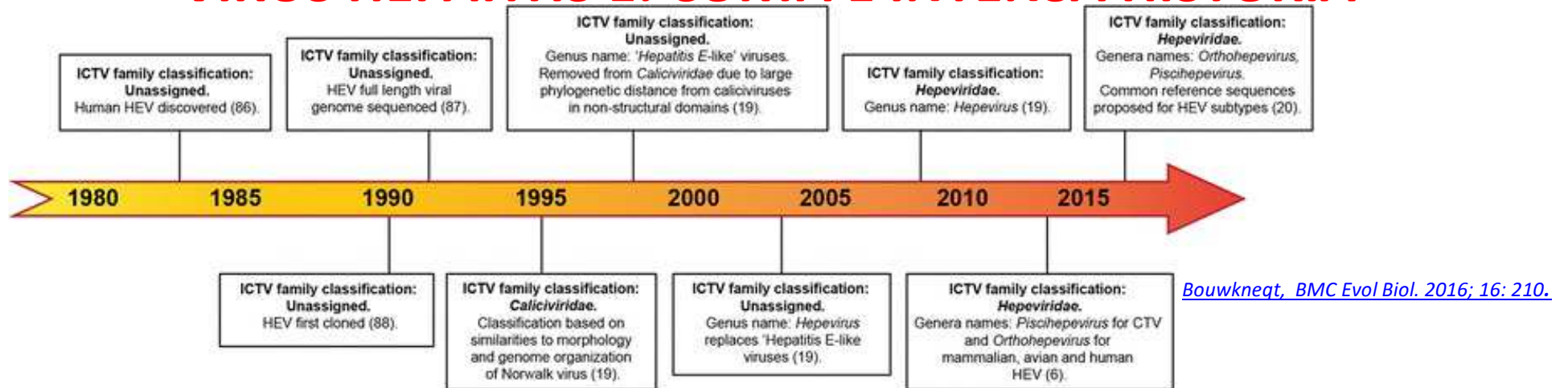
Presidencia de la Nación



Laboratorio Nacional de Referencia
INEI-ANLIS «C.G.Malbrán»

6° Congreso Argentino de
Hepatología Pediátrica

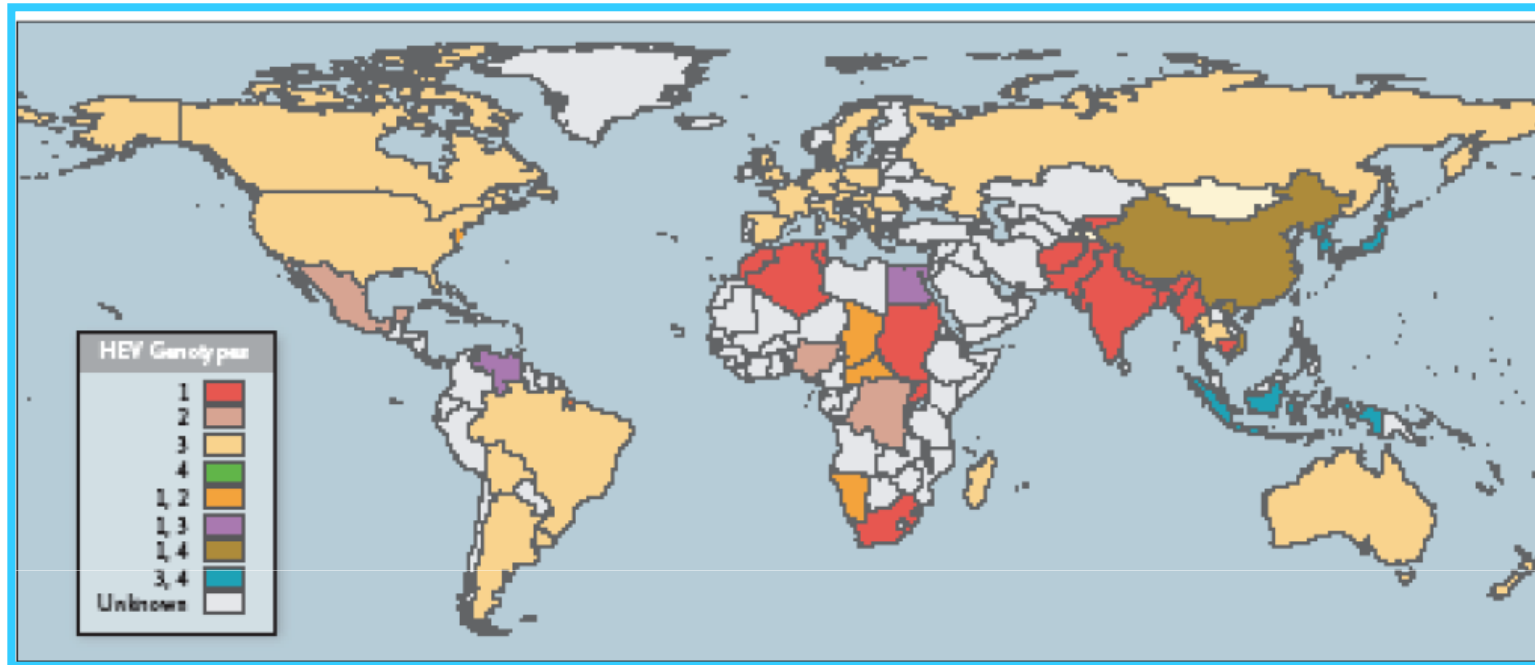
VIRUS HEPATITIS E: CORTA E INTENSA HISTORIA



Familia	Genero	Especie	Huesped	Genotipo /subtipos
Hepeviridae	Orthohepevirus	Orthohepevirus A	Humano	HEV-1 / 1 a,b,c,d,e,f
			Humano	HEV-2 / 2 a,b
			Humano, cerdo, conejo, ciervo, mangostas	HEV-3 / 3,a,b,c,d,e,f,g,h,i,j
			Humano, Cerdo	HEV-4 / 4 a.b.c.d.e.f.g.h.i
			Jabali	HEV-5 / 5 a
			Jabali	HEV-6 / 6 a
			Camello	HEV-7 / 7 a
		Orthohepevirus B	Pollo	
		Orthohepevirus C	Rata	HEV C1
			Huron	HEV C2
		Orthohepevirus D	Murciélago	
		Piscihepevirus	Piscihepevirus A	Trucha



PATRONES DE CIRCULACIÓN DE GENOTIPOS DEL HEV EN EL MUNDO



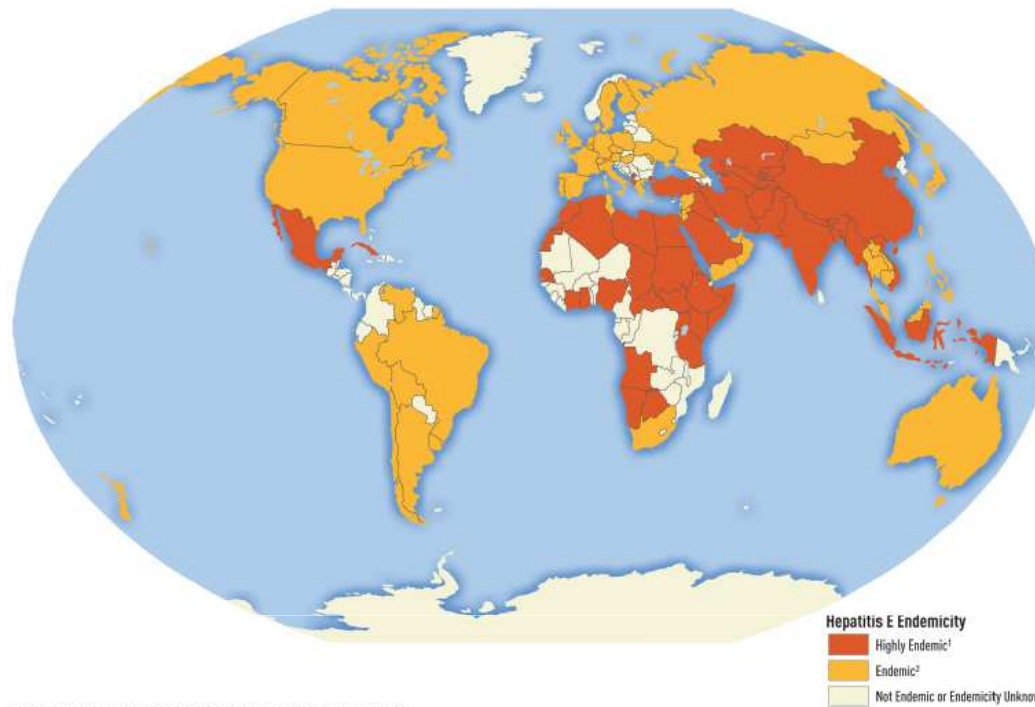
Teshale & Ward N ENGLAND j med 372;10



Servicio Hepatitis
Laboratorio Nacional de Referencia
INEI-ANLIS «C.G.Malbrán»

6° Congreso Argentino de
Hepatology Pediatría

PATRONES DE ENDEMICIDAD



MAP 3-6. DISTRIBUTION OF HEPATITIS E VIRUS INFECTION¹

¹ Disease data adapted from: World Health Organization. "The Global Prevalence of Hepatitis E Virus Infection and Susceptibility: A Systematic Review" at http://whqlibdoc.who.int/hq/2010/WHO_NB_10.14_eng.pdf. Accessed November 13, 1024.

² Defined as waterborne outbreaks or confirmed Hepatitis E virus infection \geq 25% of sporadic non-A, non-B hepatitis

³ Defined as confirmed Hepatitis E virus infection in $<$ 25% of sporadic non-A, non-B hepatitis

Alta endemicidad (Hiperendémicos, antes endémicos)

Brotos Transmitidos por agua, o infección por HEV confirmada en más del 25% de las hepatitis agudas NoANoB

Endémicos (Baja endemicidad , antes no Endémicos)

Infección por HEV confirmada en Menos del 25% de las hepatitis agudas NoANoB

*Teo, CG. Hepatitis E.
Cap 3. Libro Amarillo para
Viajeros Internacionales.
CDC. 2016.*

<http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2016/infectious-diseases-related-to-travel/hepatitis-e>. Acceso Nov 2016



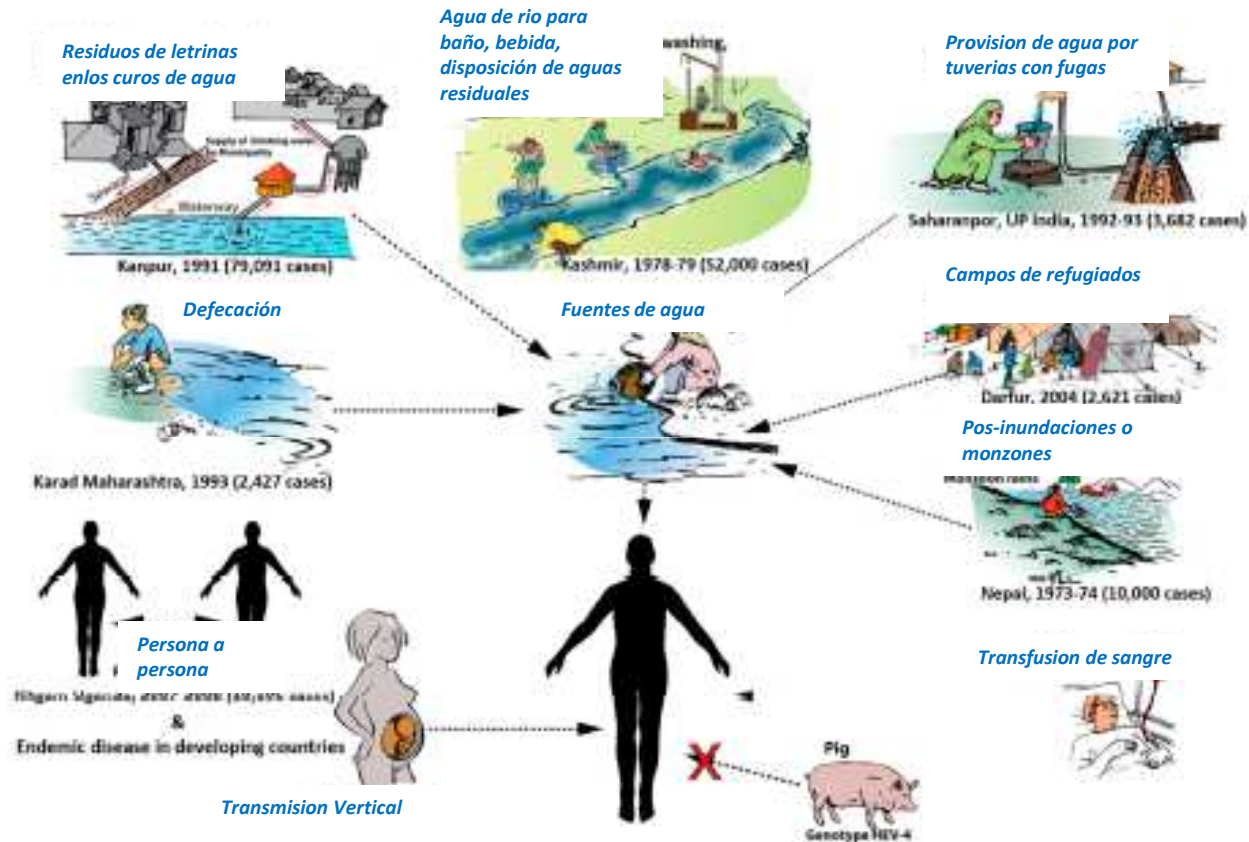
Servicio Hepatitis
Laboratorio Nacional de Referencia
INEI-ANLIS «C.G.Malbrán

6° Congreso Argentino de
Hepatología Pediátrica

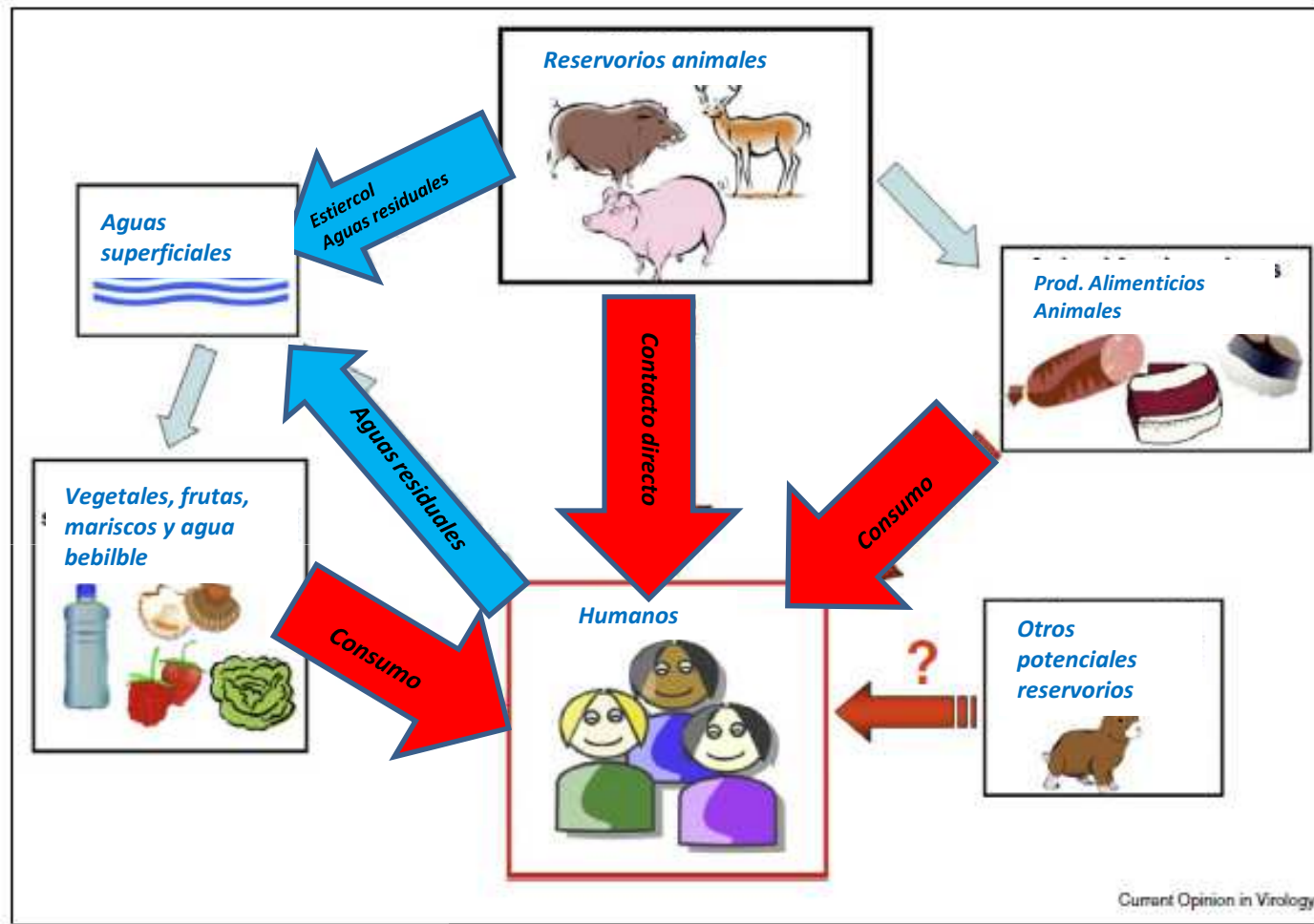
Características HEV	HEV en países en desarrollo	HEV en países desarrollados
Epidemiología	(Hiperendémicos)	(Endémicos)
Genotipo	1 y 2	3 y 4
Reservorio	Humano	Zoonosis; cerdos ppalmente.Tb otras
Transmisión	Fecal-oral; agua contaminada	Fecal-oral; alimentos; exp directa
Transmisión x sangre	Si	Si
Seroprevalencia	Baja <15a. ↑>15-30 años	↑ sostenido con la edad
Incidencia	Variable. Bangladesh 64/1000/a	Variable. S de Francia 3/100 a USA 7/1000/a
Brotos	Si, con miles de casos	No. Ocasionalmente pequeños grupos x alimentos
Tasa de ataque	~ 1/2	67 a 98% asintomáticos
Trans persona-persona	Muy limitada	No
Estacionalidad	Si. Inundaciones/monzones	No
Localización geográfica	Países subdesarrollados de Asia y Africa	Países desarrollados Europa, Norteamérica, Australia, parte Asia
Infección en viajeros a zonas endémicas	Si. Bien caracterizado	Emergiendo a partir de zonas de mayor endemicidad
Características clínicas		
Edad de infección(a)	15-30	>50
Sexo (M/F)	2:1	>3:1
Curso clínico	la mayoría autolimitado	la mayoría autolimitado
Complicaciones neurolog	Si	Si
Muerte en embarazadas	Si.20-25% en 3er trim	No
Infección crónica	No	Si.solo genotipo 3
Carga de enfermedad	3.4 millones casos/año 70.000 muertes 3.000 muertes fetales	Desconocido



MODO DE TRANSMISIÓN DE HEPATITIS E EN PAISES EN DESARROLLO



MODO DE TRANSMISIÓN DE HEPATITIS E EN PAISES DESARROLLADOS



Pavio et al; Current Opinion in Virology 2015, 10:34–41



Servicio Hepatitis
Laboratorio Nacional de Referencia
INEI-ANLIS «C.G.Malbrán»

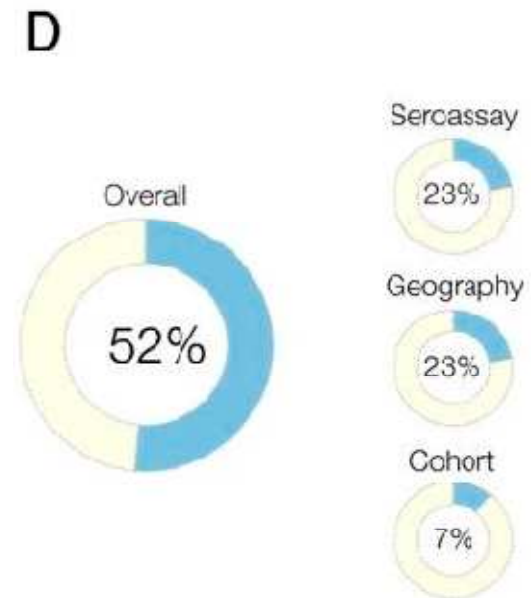
6° Congreso Argentino de
Hepatología Pediátrica

EPIDEMIOLOGIA DE HEPATITIS E

PREVALENCIA DE HEPATITIS E EN EL MUNDO

- La prevalencia varía con la ubicación geográfica
- La prevalencia varía con la edad
- La prevalencia varía según el método de laboratorio
- La prevalencia varía según el sexo
- La prevalencia varía según la cohorte estudiada en términos de:
 - ocupación/hábitos
 - dieta
 - pacientes con HIV
 - pacientes transplantados
 - enfermedad hepática crónica

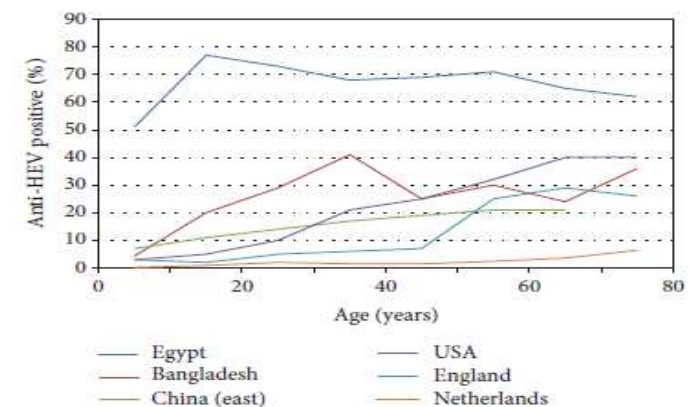
**Fuentes de
variabilidad en
Prevalencia de
Hepatitis E (Europa)**



ALTA VARIABILIDAD GEOGRÁFICA

	Region	PREVALENCIA DE antiHEV %			
		Niños	Adultos	Todos	Dtes de sangre
Gt 1	Lejano Oriente	0,3-21	2-75	4-44	3-33
	Sur y sudeste asiatico	0,6-50	0,5-67	9-73	-
	Oriente Medio	0,3-76	2-84	2-68	
Gt 3	USA/ Canada	0-5	0,4-42	3-21	1-19
	America Latina	0-14	0-30	10-49	1-8
	Europa occidental	0-5	1-27	1-13	3-53

SEROPREVALENCIA SEGÚN GRUPO ETARIO



Echevarria, Scientifica, V 2014, ID 481016



Servicio Hepatitis
Laboratorio Nacional de Referencia
INEI-ANLIS «C.G.Malbrán»

FIGURE 1: Examples of the patterns of acquisition of anti-HHEV with age among the population from regions endemic for HHEV1 (Egypt, Bangladesh, and East China) [5-7] or HHEV3 (USA, England, and The Netherlands) [8-10].

VARIABILIDAD POR SEXO

- No se observó variabilidad por sexo en estudios de seroprevalencia metaanalizados en Europa
- *Pero....*
- La infección se ve mas en hombres

Hartl, Viruses 2016, 8, 211;



*Servicio Hepatitis
Laboratorio Nacional de Referencia
INEI-ANLIS «C.G.Malbrán*

*6° Congreso Argentino de
Hepatología Pediátrica*

HEPATITIS E EN LA Argentina: **Estudios realizados con test de Primera Generación**

Cohorte	Año	Prev	Cita
Hepatitis Aguda	1994	10,60%	Hepatitis E and acute hepatitis in Argentina. <i>González J y col. IASLD 1994 . Hepatology (1994) 19:4:A121.</i>
Adolescentes en Situación de riesgo social	1996	2%	Prevalencia de Virus de Hepatitis E en Adolescentes en Situación de Riesgo Social. Casanueva E y col. II Cong Arg Infect Ped. 1996.
Hepatitis Agudas	1996	77%	Hepatitis agudas de etiología no determinada y su relación con anti-HEV. <i>Vilar y col. XIV Cong Lat/IX Cong Arg Hep. 1996</i>
Donantes de Sangre	1997	1.81%	Prevalence of IgG Anti-HEV in Buenos Aires, a Non-endemic Area for Hepatitis E. Rey J y col. 1997. J Travel Med; 4: 100-101.
Prequirurgicos	1997	3,11%	
Niños	1997	0,15%	
Pacientes HIV	1999	6,60%	Prevalence of hepatitis viruses in an anti-human immunodeficiency virus-positive population from Argentina. A multicentre study. virus-positive population from Argentina. A multicentre study. <i>Fainboim H y col. 1999. J Viral Hepat; 6: 53-7.</i>



HEPATITIS E EN LA Argentina:

Estudios realizados con pruebas serológicas de Tercera Generación

Cohorte	N	Marca	Año Pub	Prev	Cita
Nativos region de las Chungas, Jujuy	128	recomWell/ recomline	2011	3,2% IgM; 4,0% IgG	Estudio de prevalencia de HVE en habitantes nativos de una comunidad de las yungas, Jujuy. Remondegui y col. 2011.X VI Cong Arg Hep
Personas que concurren a un centro de salud, Córdoba (2009-2010)	433	Diapro	2012	4,4%	First detection of hepatitis E virus in Central Argentina: environmental and serological survey. J Clin Virol. S1386-6532(14)00316-3.
Varios	202	Wantai/Diapro	2014	15,4	Updating the knowledge of hepatitis E: new variants and higher prevalence of anti-HEV in Argentina. Munné y col. 2014. Ann Hepatol. (5):496-502.



PREVALENCIA DE ANTICUERPOS ANTIHEV EN 202 ADULTOS EN 2012

Population	Number	Male gender	Median age/ years (Range)	Anti-HEV IgG assay	Anti-HEV +	Prevalence	Male gender	Median age/ years(Range)	Location/Region of the country
Volunteers	95	48%	50 (21 to 84)	Diapro	9	9.5%	56%	50 (21 to 64)	BsAs city and greater BsAs (center-east)
Volunteers	28	43%	45 (19 to 66)	Wantai	4	14.3%	75%	48 (33 to 64)	BsAs city and greater BsAs (center-east)
HIV +	28	79%	44 (18 to 56)	Wantai	10	35.7%	80%	47 (36 to 54)	BsAs city, BsAs and Río Negro provinces (center-east and south of the country)
Healthcare workers	27	22%	40 (19 to 68)	Wantai	4	14.8%	0%	38 (22 to 57)	BsAs city and greater BsAs (center-east)
Blood donors	24	46%	35 (20 to 55)	Wantai	4	16.7%	25%	38 (21 to 55)	BsAs and Neuquén provinces (center-east and south of the country)
Total	202	49%	45 (18 to 84)		31	15.4%	55%	46 (21 to 64)	

*Updating the knowledge of hepatitis E: new variants and higher prevalence of anti-HEV in Argentina.
Munné y col. 2014. Ann Hepatol. (5):496-502.*



Servicio Hepatitis
Laboratorio Nacional de Referencia
INEI-ANLIS «C.G.Malbrán»

*6° Congreso Argentino de
Hepatology Pediatría*

CASOS AGUDOS DE HEV DE ENERO DE 2011 A DICIEMBRE DE 2013

Table 2. Acute hepatitis E cases diagnosed between January 2011 to December 2013.

Patient	Age/ gender	Date	Location	Clinical presentation	ALT ULN	Comorbid condition	Hospital admission	Anti-HEV	HEV RNA/Genotype	Risk factor associated
1	64/M	4/2011	BsAs	Anicteric	> 10X	No	No	+ Total (Diapro)	ORF1/ORF2 /3a	Cruise to EEUU & Caribbean.
2	66/M	5/2011	BsAs	Anicteric	8X	Hypothyroidism	No	+ Total (Diapro)	ORF2/ 3a	Travelled throughout Argentina and ate home-made porcine products.
3	55/M	5/2011	BsAs	Jaundice	> 20X	No	Yes	- Total (Diapro)	ORF2 /3i	Worked in a liver-transplant unit & ate porcine products.
4	71/M	11/2011	BsAs	Anicteric	> 20X	HIV+	Yes	+ Total (Diapro)	ORF2/3a	Ate porcine products.
5	42/M	8/2013	BsAs	Jaundice	> 10X	HIV+	Yes	+ IgM (Diapro)	ORF1/ORF2/3I	Not reported.
6	26/F	10/2013	Salta	Anicteric	8X	HIV+	No	- IgM (Diapro & Wantai)	ORF2/3a	Not reported.
7	49/F	11/2013	BsAs	Anicteric	> 10X	Acute brucellosis	Yes	- IgM (Diapro & Wantai)	ORF1/ORF2/3a	Trip to Jujuy, ate home-made goat cheese, platelet transfusion.
8	42/M	11/2013	BsAs	Anicteric	10X	Renal transplanted	No	- IgM (Diapro & Wantai)	ORF1/ORF2/3a	Ate porcine products and seafood.
9	41/M	12/2013	Mendoza	Jaundice	> 20X	No	No	- IgM (Diapro & Wantai)	ORF2/3a	Ate porcine products.

- 8/9 casos adultos > de 40 años
- 4/9 hospitalizados
- 4/9 serología + al momento del diagnóstico
- 7/9 subgenotipo 3a; 2/9 3i

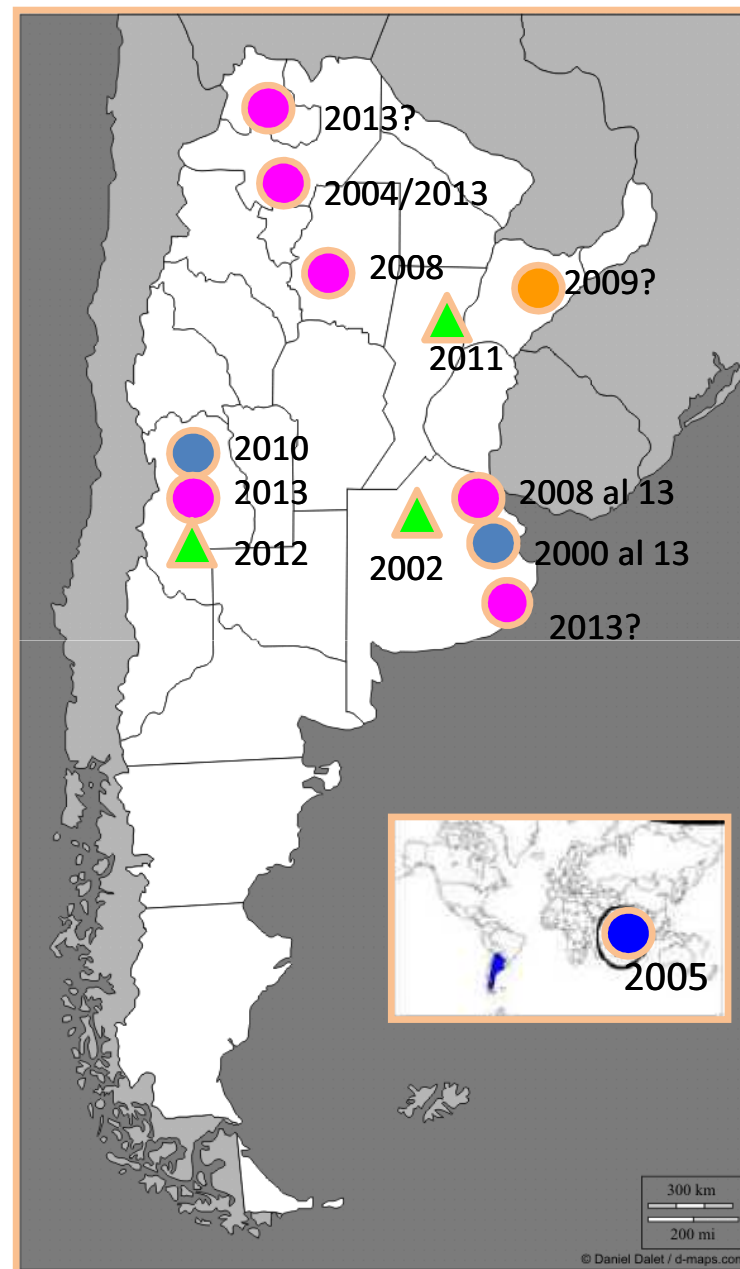
Updating the knowledge of hepatitis E: new variants and higher prevalence of anti-HEV in Argentina.

Munné y col. 2014. Ann Hepatol. (5):496-502.



DISTRIBUCIÓN DE SUBGENOTIPOS DEL HEV EN ARGENTINA A DICIEMBRE DE 2013

- 1a
- 3a
- 3i humanos
- ▲ 3i cerdos
- 3b



Servicio Hepatitis
 Laboratorio Nacional de Referencia
 INEI-ANLIS «C.G.Malbrán»

6° Congreso Argentino de
 Hepatología Pediátrica

ESTUDIO DE SERO-PREVALENCIA DE HEPATITIS E EN LA ARGENTINA 2016

- SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Nuestro abordaje fue estudiar la seroprevalencia de Hepatitis E sobre la seroteca que se generó durante las Semanas Nacionales de la Hepatitis Virales – 2013-2014.

Objetivo: Alertar y crear conciencia sobre estas patologías en la población a través de la difusión e información sobre las mismas

“Encuesta por demanda espontánea por invitación”

Pros:

Representación Nacional :

Muestras de las seis regiones del país

18 provincias

amplio rango etario (mayores de 18)

Estudio factible de repetir para estudiar tendencias (presupuesto mediante...)

Cons:

Predominio femenino (70%)

Resultados inferibles a la población que responde a la invitación.

El sesgo respecto a la población general difícil de mensurar , pero podemos hipotetizar que no tiene el mismo alcance –es menor- que el sesgo para estimar prevalencias de Hepatitis B o

Hepatitis C



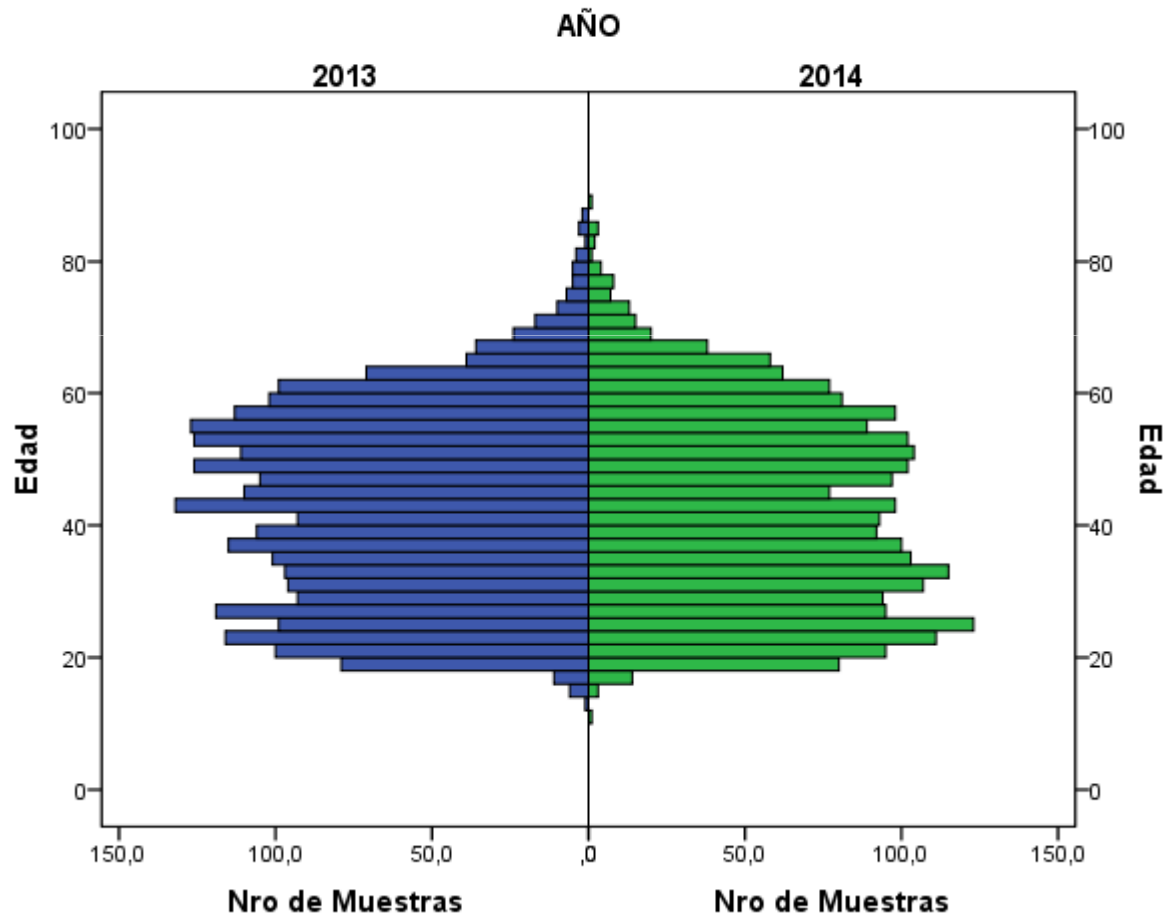
Servicio Hepatitis
Laboratorio Nacional de Referencia
INEI-ANLIS «C.G.Malbrán»

6° Congreso Argentino de
Hepatología Pediátrica

Semana Nacional de las Hepatitis Virales.

Caracterización de la Muestra.

Edad



Edad	2013		2014	
	n	%	n	%
Total	2621		2414	
Sin datos	14	,5%	31	1,3%
Menor de 18 años	18	,7%	18	,7%
18 o más	2589	98,8%	2365	98,0%
Edad Media*	42,3		41,5	

**Total Muestras que cumplen
criterio de edad:
4954**

* P=0,055

24RA UC-30 Nov-1ro Dic 2015



RESULTADOS SEMANAS DE LAS HEPATITIS VIRALES 2013-2014

	antiHBc*		antiHCV**	
	<i>N</i>	<i>N Pos (%)</i>	<i>n</i>	<i>N Pos (%)</i>
2013	2621	124 (4,7%)	2621	33 (1,3%)
2014	2414	108 (4.5%)	2414	23(1.0%)

• $p=0,68;$

****** $p=0,34$



ESTUDIO DE PREVALENCIA DE HEPATITIS E- SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Region	Población Según Censo 2010		Participantes en las Semanas Nacionales de Hepatitis Virales, 2013-2014		Muestra Seleccionada Estudio de Prevalencia		
	% Población del País	% =<40 años en la región	Participantes	Participantes =<40 años en la región	Muestras Totales	Edad =<40	Edad 41 o más
Total País	100,0	66,0	4954	2325	900	594	306
Metropolitana(a)	31,9	63,7	589	259	287	183	104
Pampeana (b)	34,3	63,9	2081	903	309	197	112
Cuyo	7,1	67,2	574	277	64	43	21
Noroeste	12,2	71,4	607	268	111	79	32
Noreste	9,2	71,8	660	400	82	59	23
Patagónica	5,2	69,6	443	218	47	33	14

a) Ciudad Autónoma de Buenos Aires y 24 Partidos del Gran Buenos Aires

b) Interior de la Provincia de Buenos Aires, Córdoba, Entre Ríos, La Pampa y Santa Fe.

(Entre 10 y 119 mtras por cada H)



Servicio Hepatitis
Laboratorio Nacional de Referencia
INEI-ANLIS «C.G. Malbrán»

6° Congreso Argentino de
Hepatología Pediátrica

MÉTODO UTILIZADO

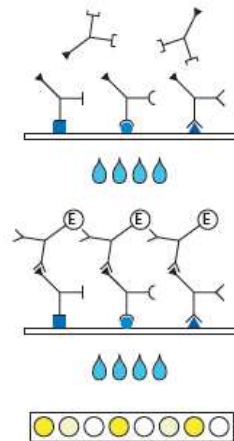
Hepatitis E Virus (HEV)

MIKROGEN
DIAGNOSTIK

with
HEV genotype 3

recomWell HEV IgG

Test Principle and Procedure



Indirect sandwich test.
Recombinant antigens are bound to the solid phase.

1st Incubation Add patient samples diluted 1:101 (sample: 10 µl of serum or plasma), incubate for **1 h at 37 °C**.

wash 4 times

2nd Incubation Add peroxidase conjugated anti-human IgG or IgM antibodies (conjugate), incubate for **30 min at 37 °C**.

wash 4 times

Color reaction Add ready-to-use TMB solution and incubate for **30 min at room temperature**. Stop the substrate reaction with H_3PO_4 and measure the extinction at 450 nm.

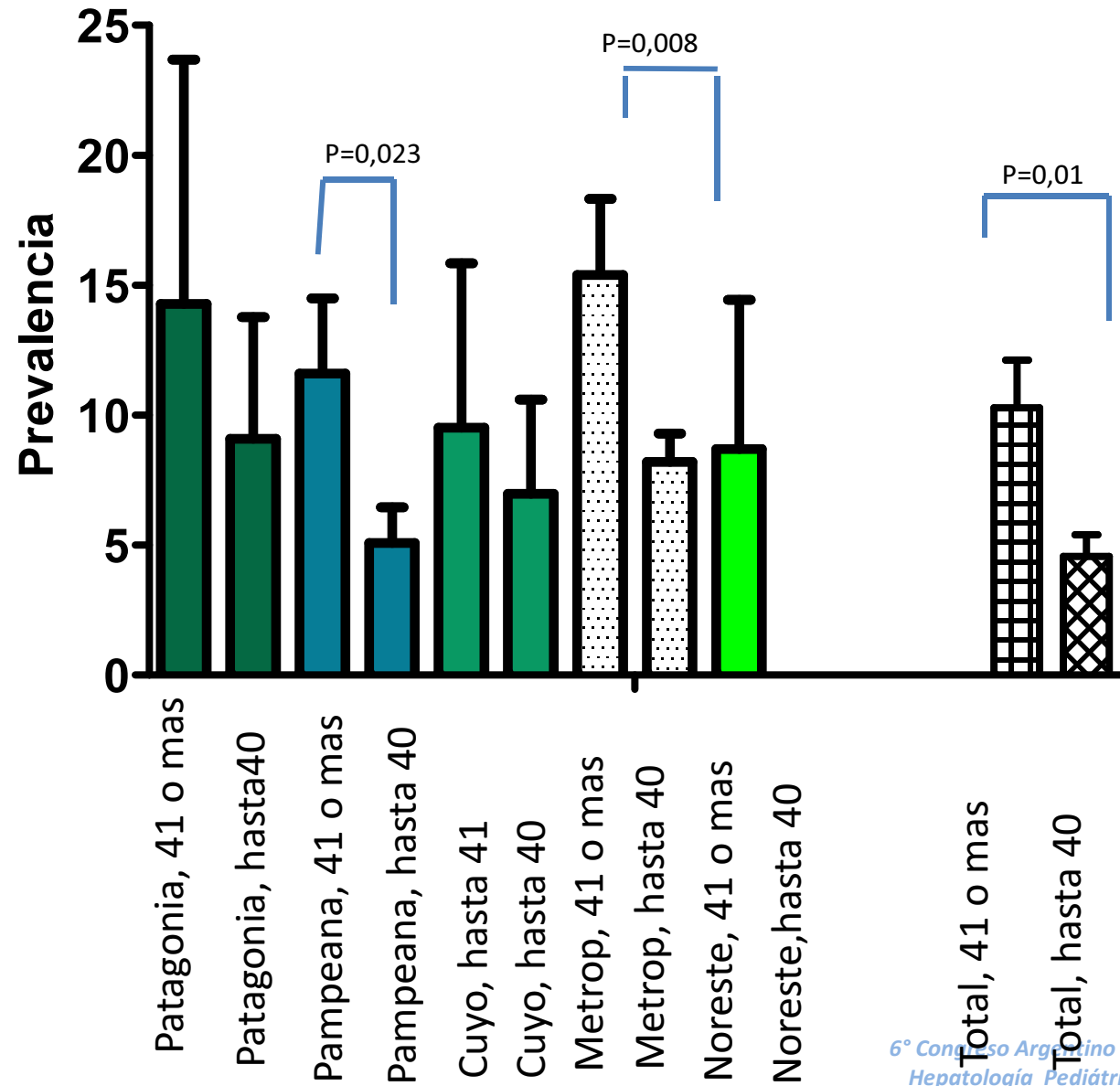
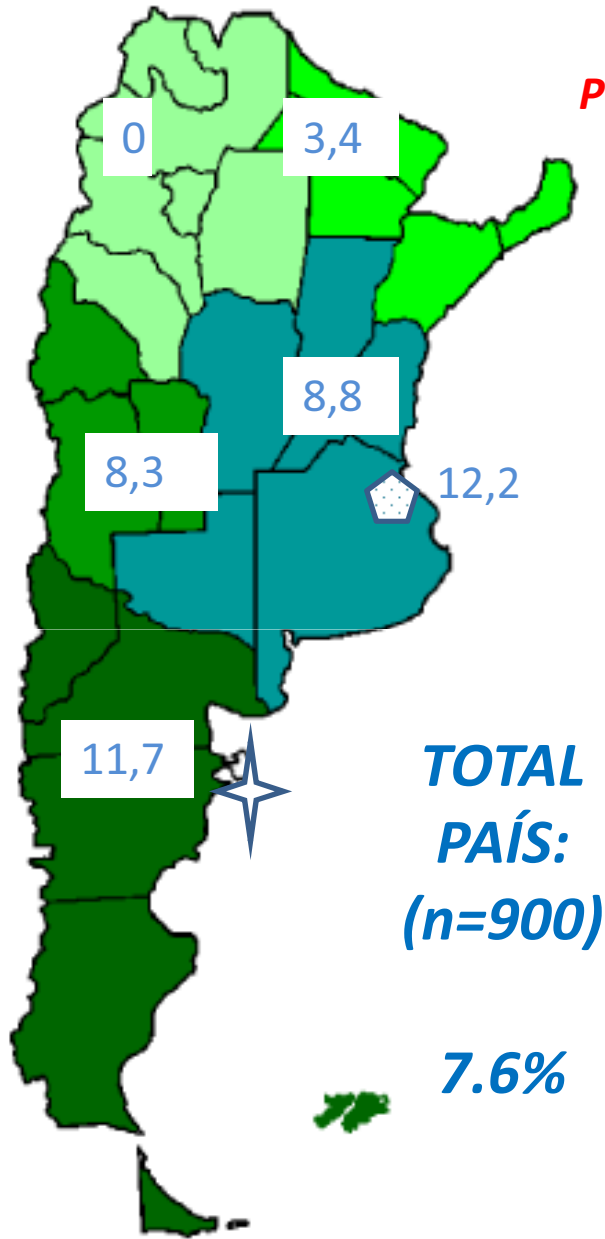


Servicio Hepatitis
Laboratorio Nacional de Referencia
INEI-ANLIS «C.G.Malbrán

6° Congreso Argentino de
Hepatología Pediátrica

RESULTADOS

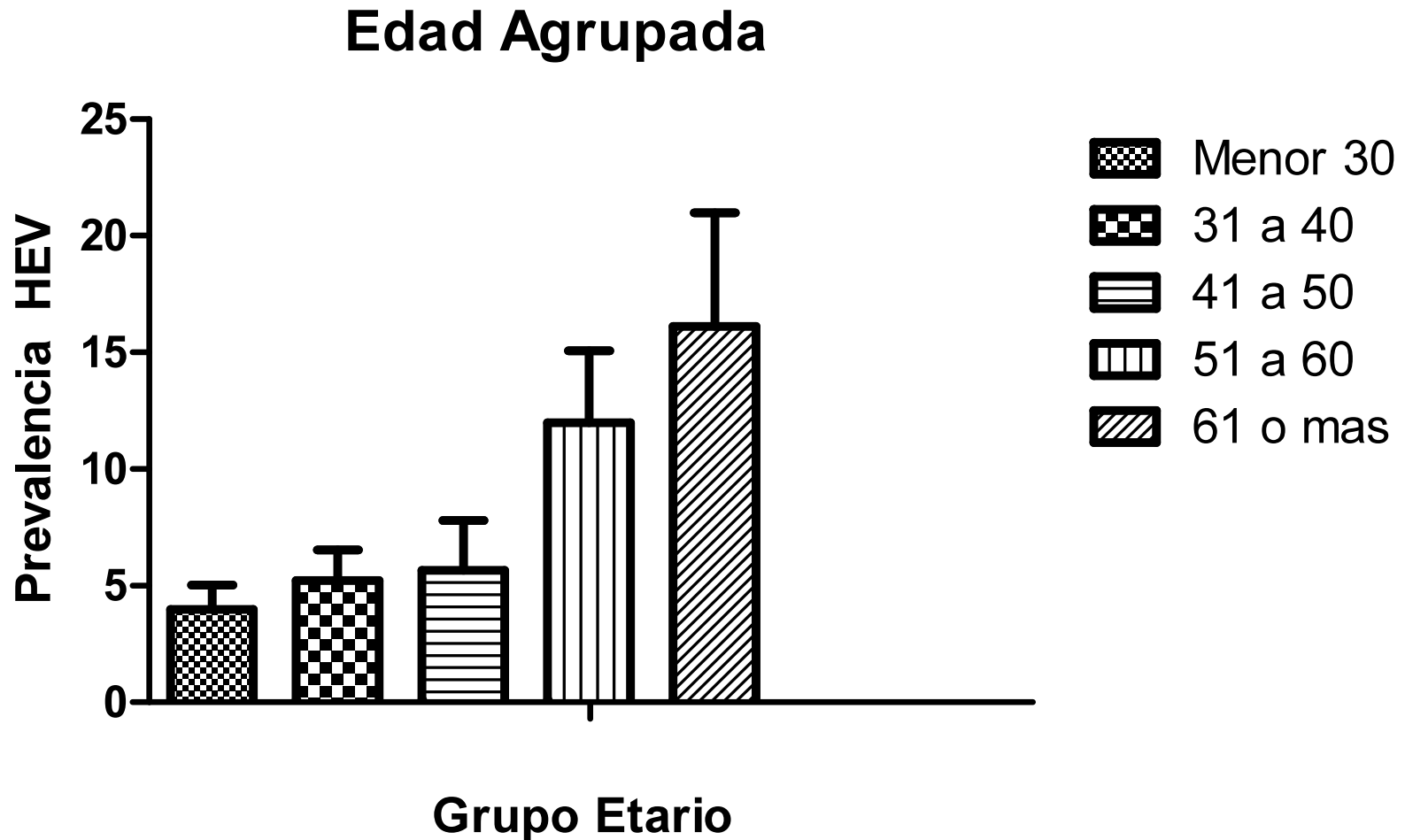
PREVALENCIAS ESTIMADAS DE HEV - REGION Y GRUPO ETARIO



Las barras indican EE
INEI-ANLIS «C.G.Malbrán»

6° Congreso Argentino de
Hepatología Pediátrica

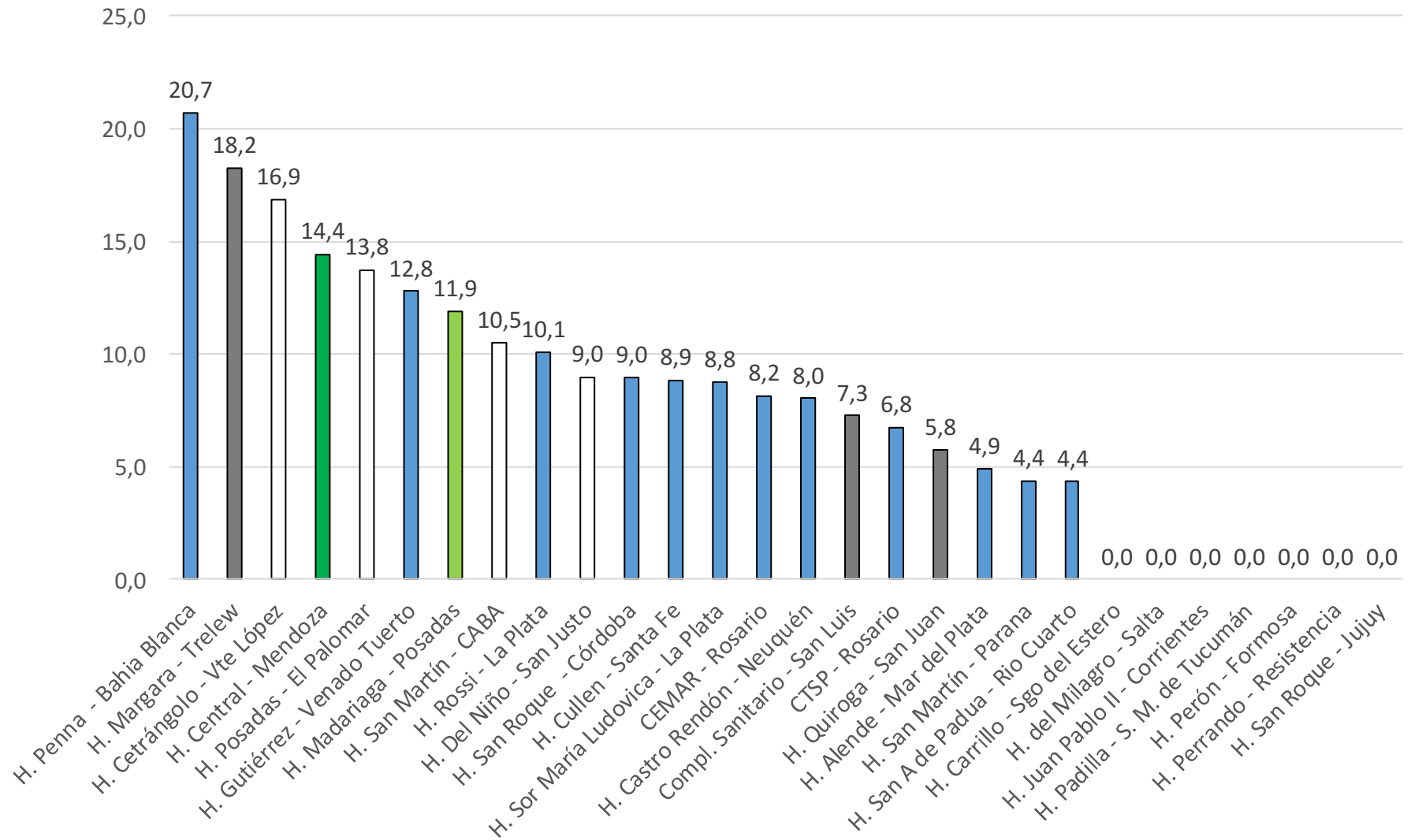
PREVALENCIA ESTIMADA DE HEV. DISTRIBUCIÓN POR GRUPO ETARIO



Las barras indican EE



PREVALENCIA ESTIMADA DE HEV POR UC



PREVALENCIAS ESTIMADAS HEV – ARGENTINA

DISTRIBUCIÓN POR SEXO

Region	PREVALENCIA ESTIMADA* (% , IC 95%)	Femenino	Masculino
Total	7,6 (5,8-9,9)	6,5 (4,7-9,1)	10,3 (6,5-15,9)
Metropolitana	12,2 (9,2-16,0)	11,2 (8,1-15,4)	15,4 (8,9-25,3)
Pampeana	8,8 (5,9-12,9)	8,4 (5,2-13,3)	9,6 (4,7-18,7)
Cuyo	8,3 (3,4-19,1)	6,1 (1,9-18,0)	16,0 (3,8-47,6)
Noroeste	0	0	0
Noreste	3,4 (0,9-11,9)	2,5 (0,4-14,5)	5,7 (0,9-29,5)
Patagónica	11,7 (4,6-26,6)	7,0 (1,6 -26,1)	24,2 (7,5-55,9)

(P > 0,05 en todas las regiones)



CONCLUSIONES DEL ESTUDIO DE PREVALENCIA DE ANTIHEV:

- La prevalencia de Hepatitis E en Argentina tiene variabilidad regional y por edad.
- No es significativa la diferencia de la prevalencia por sexo

ACCIONES FUTURAS

- Confirmar la baja prevalencia en el Noroeste (por aumento del número de muestras procesadas)
- Profundizar estudios en Hepatitis Agudas no A-D para conocer el impacto de la infección por virus de HEV en nuestro país.



CONCLUSIONES: HEPATITIS E EN ARGENTINA

- **El HEV estuvo y está circulando en el país**
- **La mayoría de los casos fueron adquiridos localmente**
- **En humanos se ha caracterizado los subgenotipos 3a,3b,3i**
- **En cerdos hasta el momento 3i (Pergamino.BA, Sta Fe, Mza)**
- **En niños : aguda autolimitada y FHF (monoinfección y asoc HAV)**
- **En adultos: personas asintomáticas, aguda anictérica, icterica autolimitada, graves, aguda sobre crónica, manifestaciones extrahepáticas, crónica en Tx renal.**
- **Mayores prevalencias de anticuerpos antiHEV con equipos de diagnóstico de última generación**





SERVICIO HEPATITIS Y GASTROENTERITIS

DEPARTAMENTO VIROLOGIA

LABORATORIO NACIONAL DE REFERENCIA

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS (INEI)

ADMINISTRACION NACIONAL DE LABORATORIOS E INSTITUTOS DE

SALUD (ANLIS)

“Dr. Carlos Gregorio Malbrán”

<http://www.anlis.gov.ar/INEI/virolog/hepatitis>



Servicio Hepatitis
Laboratorio Nacional de Referencia
INEI-ANLIS «C.G.Malbrán»

6° Congreso Argentino de
Hepatology Pediátrica