



Diagnóstico clínico y de laboratorio de hepatitis C en donantes de sangre. Lo que hay que saber

Dr. Alejandro Soza

Profesor Asociado

Departamento de Gastroenterología
Pontificia Universidad Católica de Chile

¿Qué es la hepatitis C?

Diagnóstico

Novedades

¿Qué es la hepatitis C?

Diagnóstico

Novedades

Hepatitis C: Epidemia mundial

Global Chronic Hepatitis C Infection (Millions)

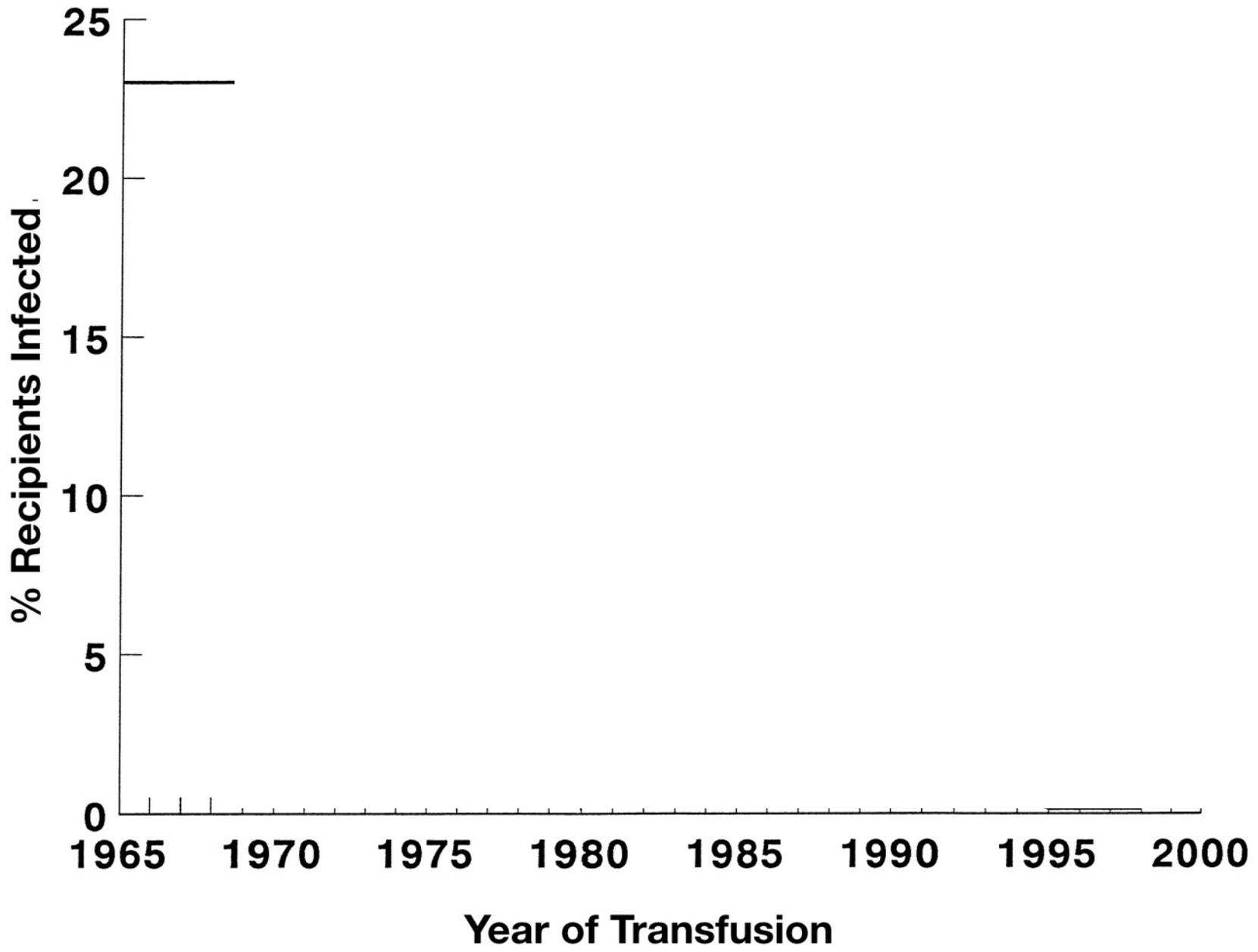


Estimated Total Chronic HCV Infections Worldwide:

170 MILLION

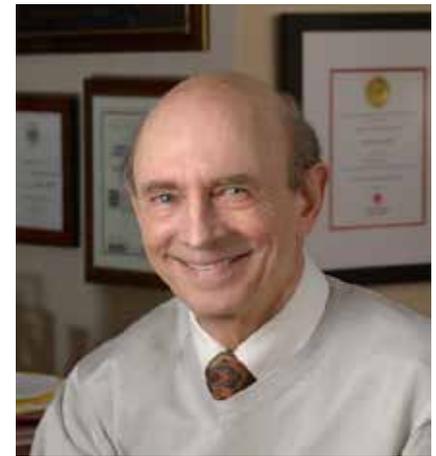
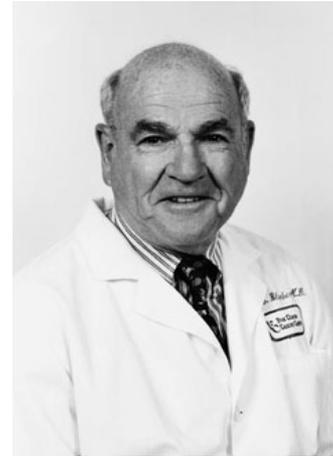
Source: World Health Organization hepatitis C prevalence, 2000 and United Nations global population

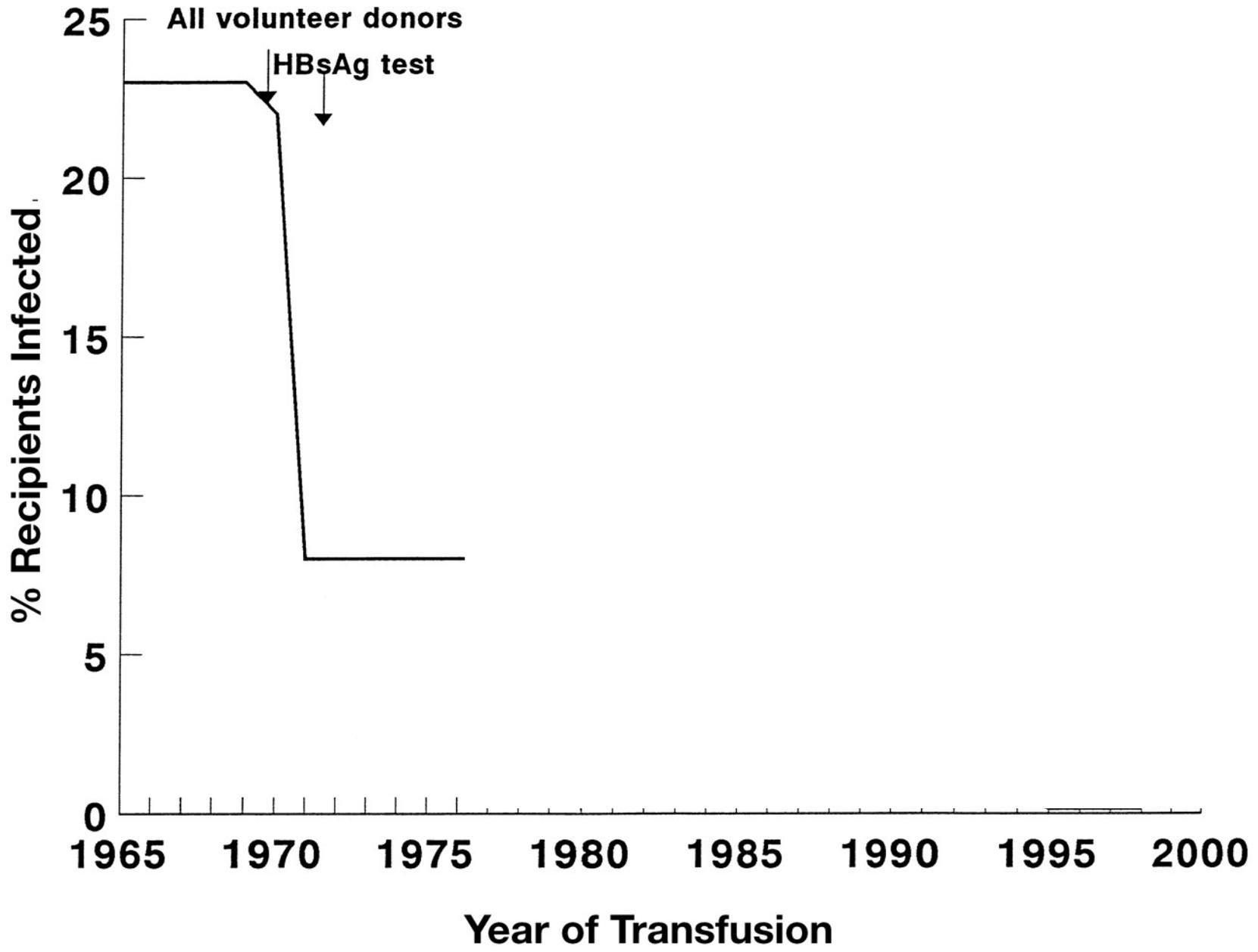




Historia

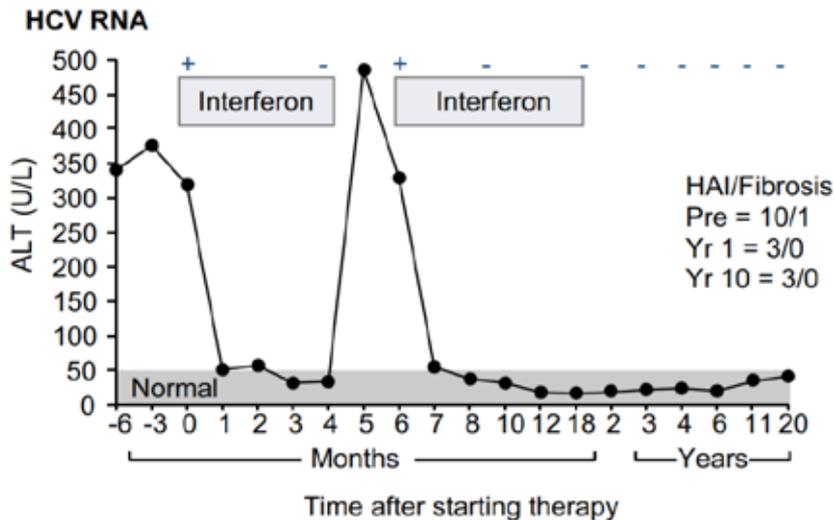
- 1963 Baruch Blumberg identifica el antígeno australiano
 - Se identifica como causa de hepatitis B en 1967 (Harvey Alter)
 - Vacuna en 1969
- 1973 Feinstone: HAV





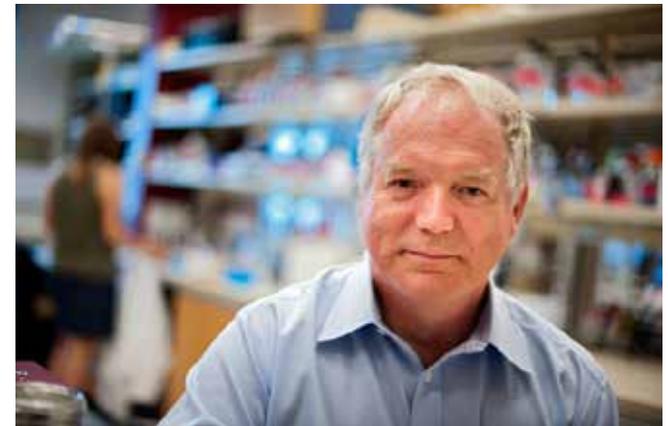
Hepatitis no-A, no-B

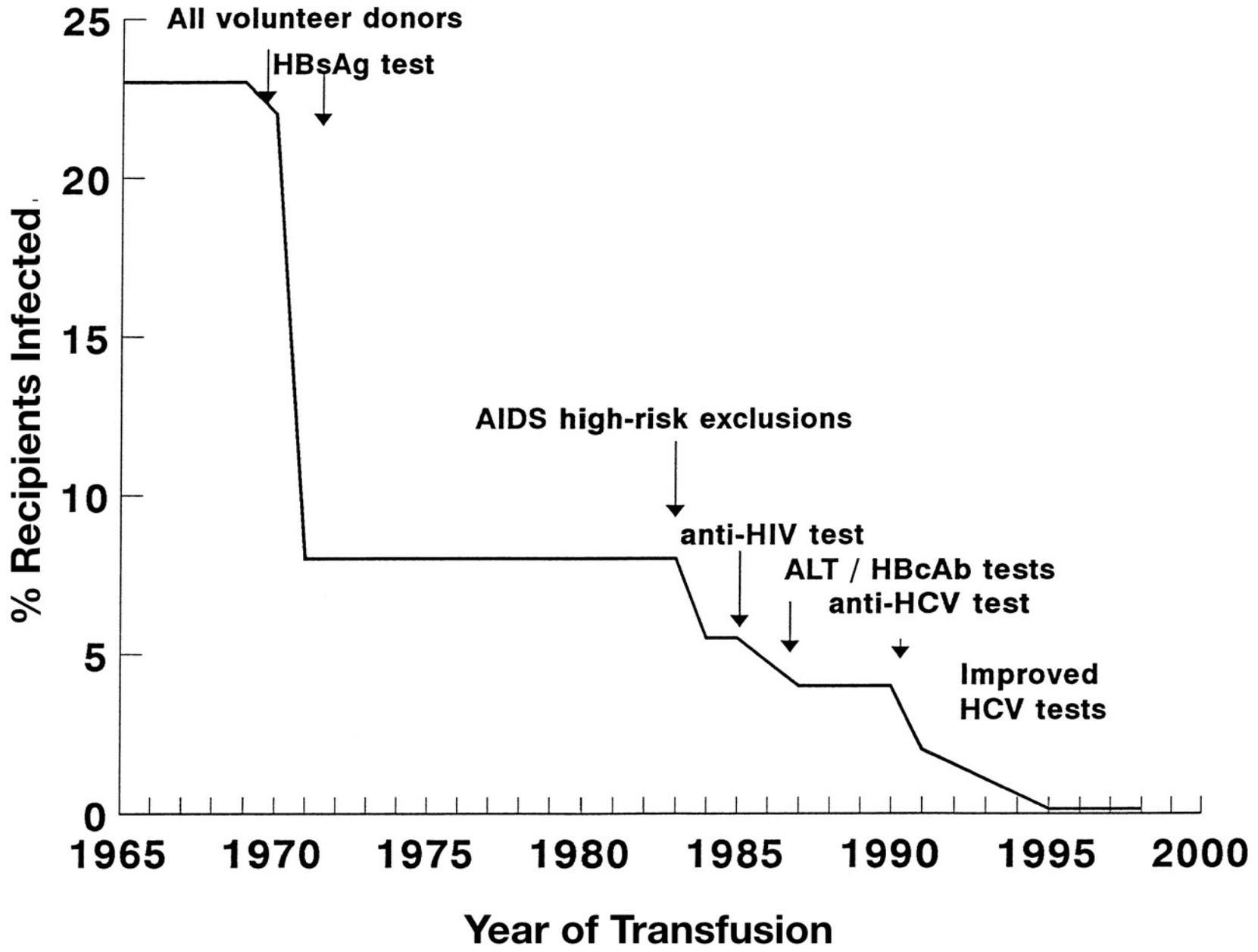
- Transmisible en chimpancés
- Caracterización clínica
- Probablemente virus de 40-60 nm
- 15 años de búsqueda sin éxito
- Tratamiento:



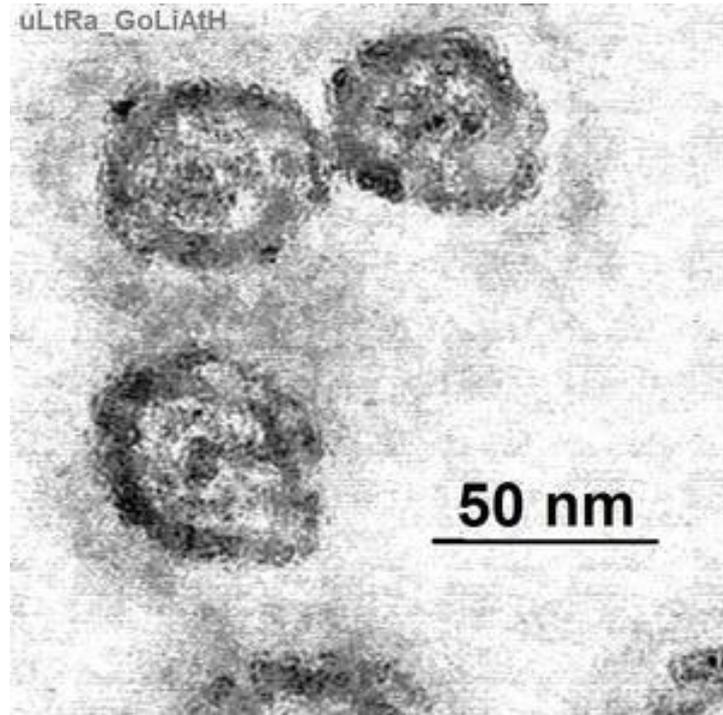
1989

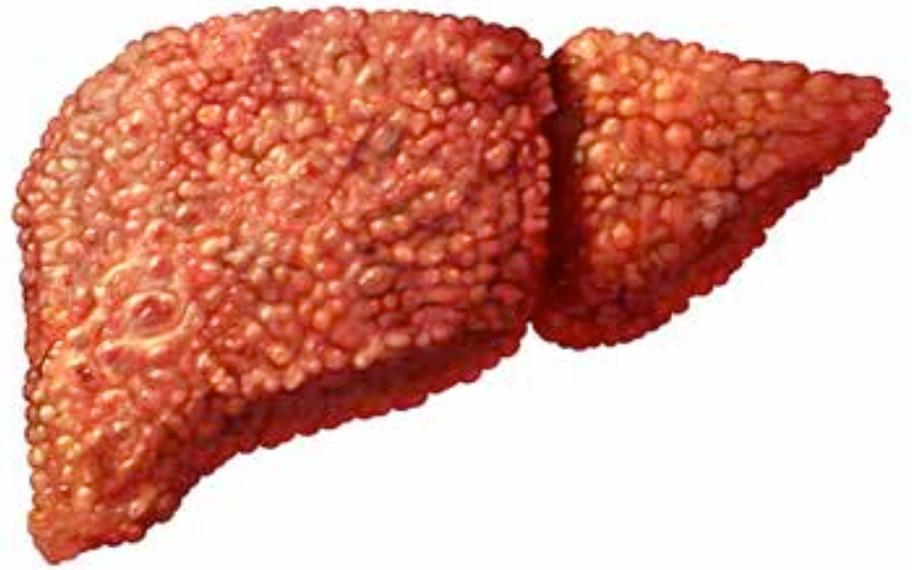
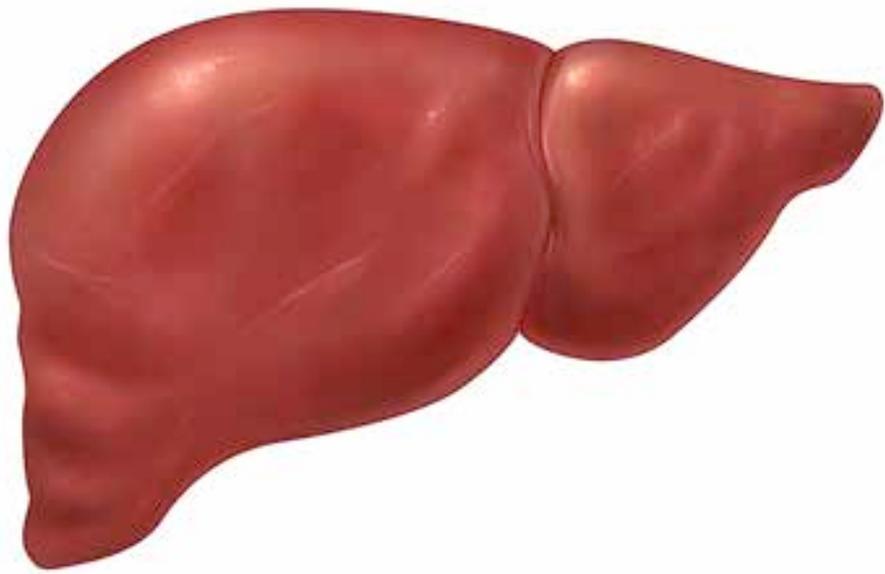
- Chiron Corporation
- Pablo Valenzuela
- Michael Houghton identifica el virus C
- Primer virus identificado sólo por biología molecular

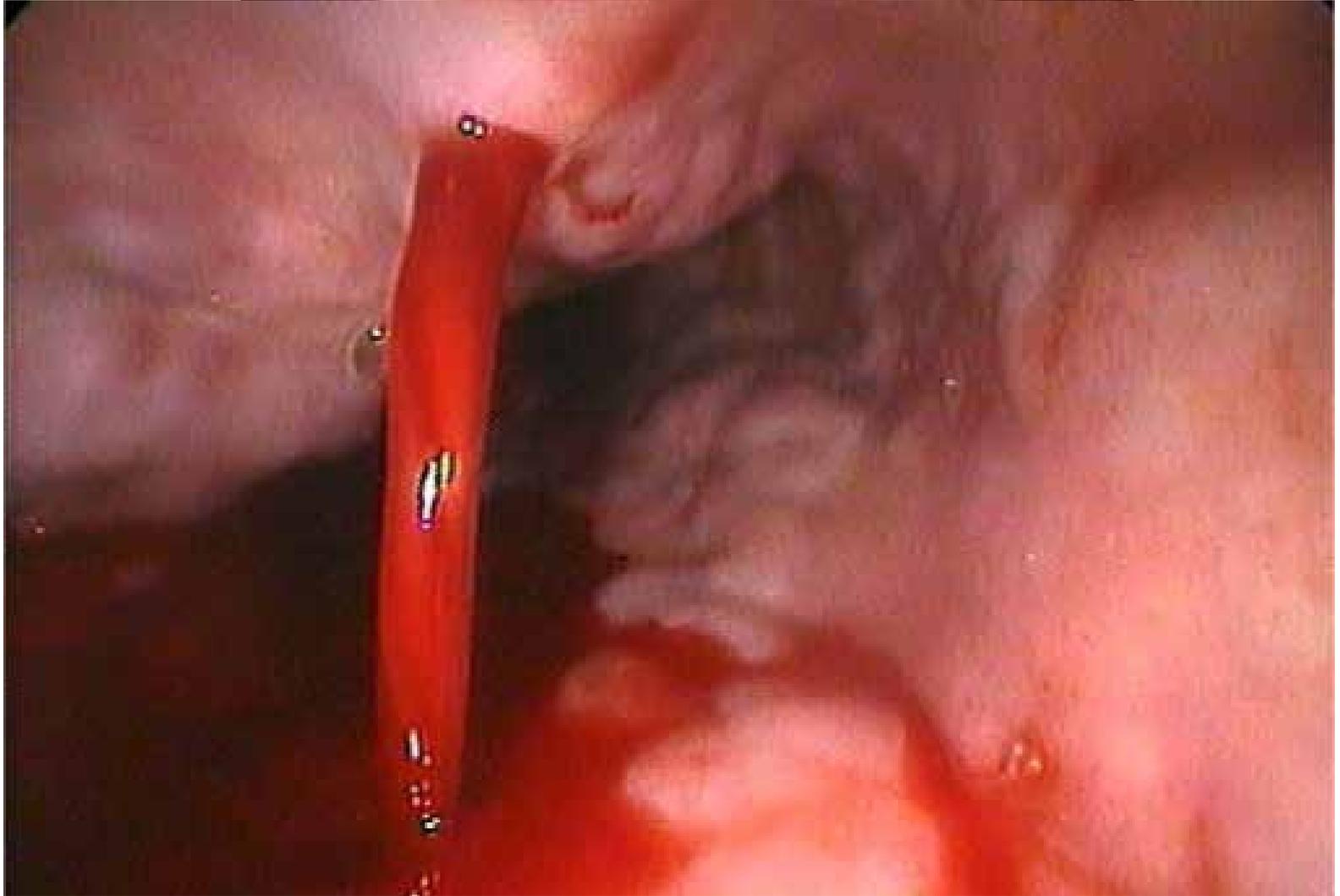




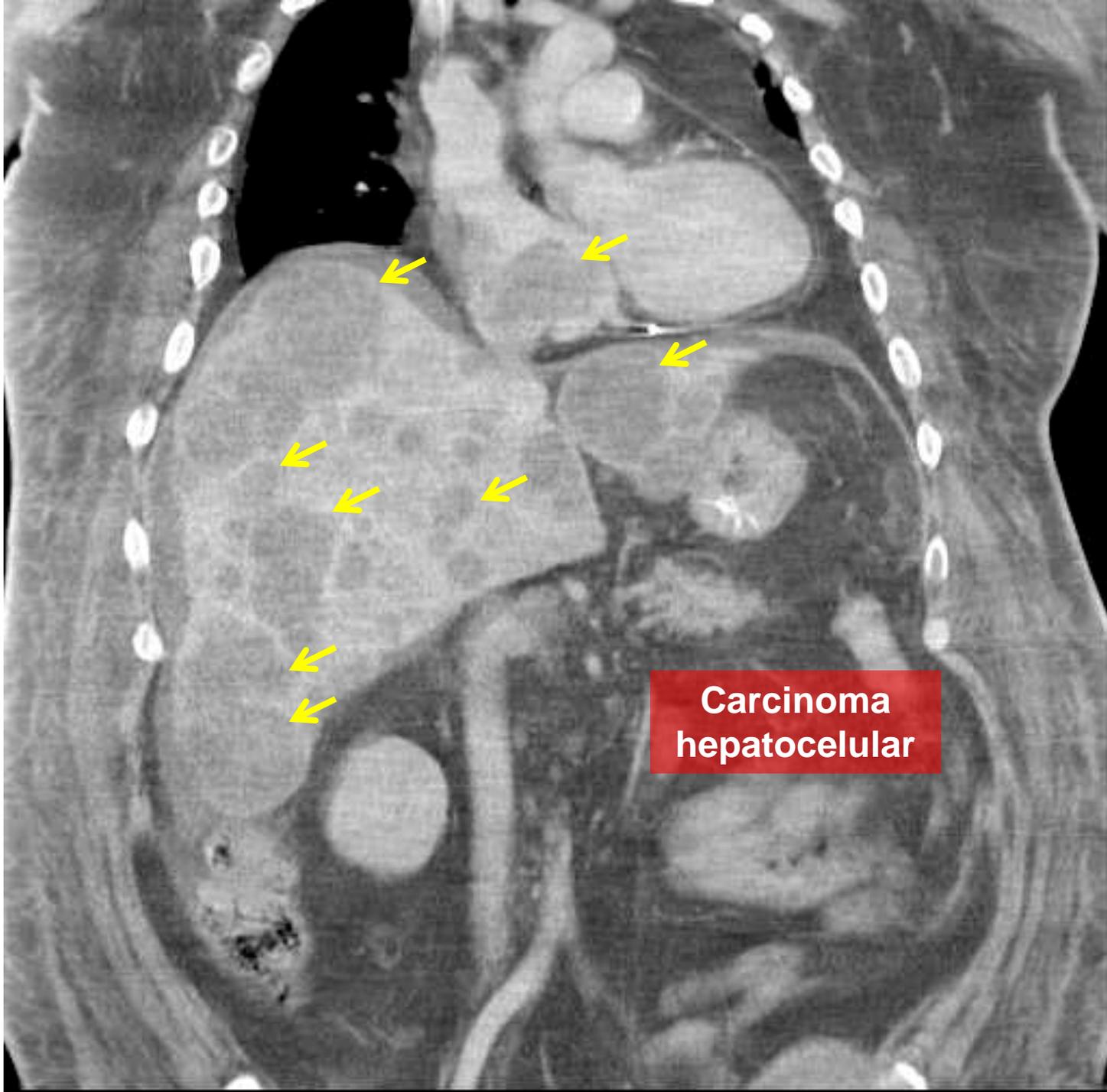
Virus hepatitis C









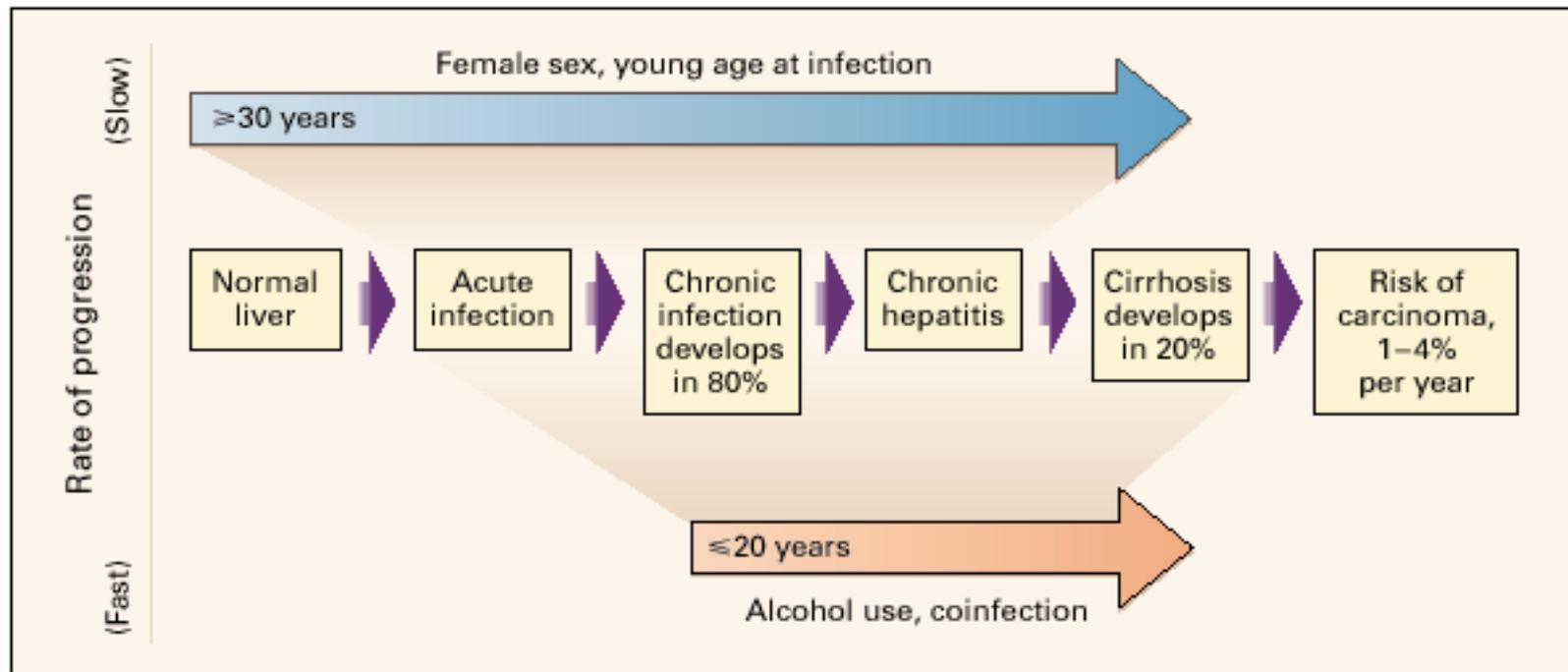


**Carcinoma
hepatocelular**

Hepatitis C

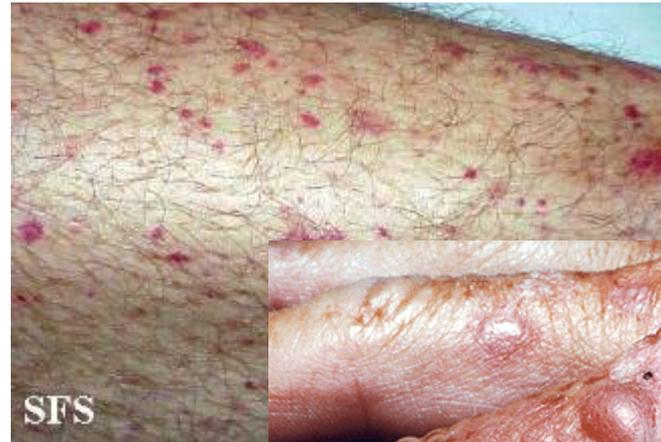
- Incubación 6 sem (2-26)
- No hay vacuna
- Vías de contagio:
 - Drogas iv
 - Transfusiones
 - Pinchazo aguja
 - Procedimientos médicos
 - Vertical, madre a hijo (5%)
 - Vía sexual: Infrecuente

Historia natural



Hepatitis C: Manifestaciones extrahepáticas

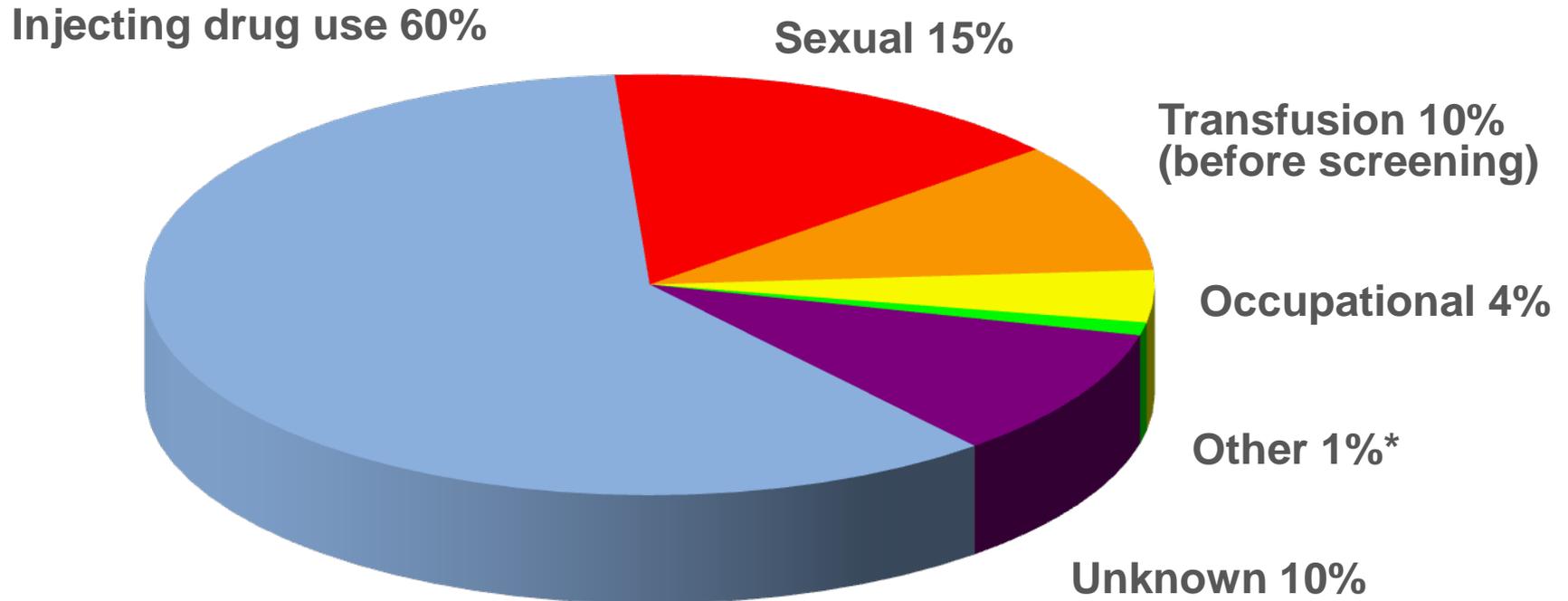
- Crioglobulinemia
 - Vasculitis
 - Neuropatía
 - Glomerulonefritis
- Porfiria cutanea tarda
- Liquen plano
- Linfoma no-Hodkin
- Enfs. autoinmunes
- Glomerulonefritis membranoproliferativa
- Riesgo cardiovascular
- Diabetes mellitus tipo 2
- Neoplasias



Porphyria cutanea tarda Vesicles and erosions are visible on the dorsum of the hand in a patient with porphyria cutanea tarda related to underlying hepatitis C virus infection. Courtesy of Jean-François Dufour, MD.



Factores riesgo (USA)



* Nosocomial; iatrogenic; perinatal

BORN FROM 1945-1965?

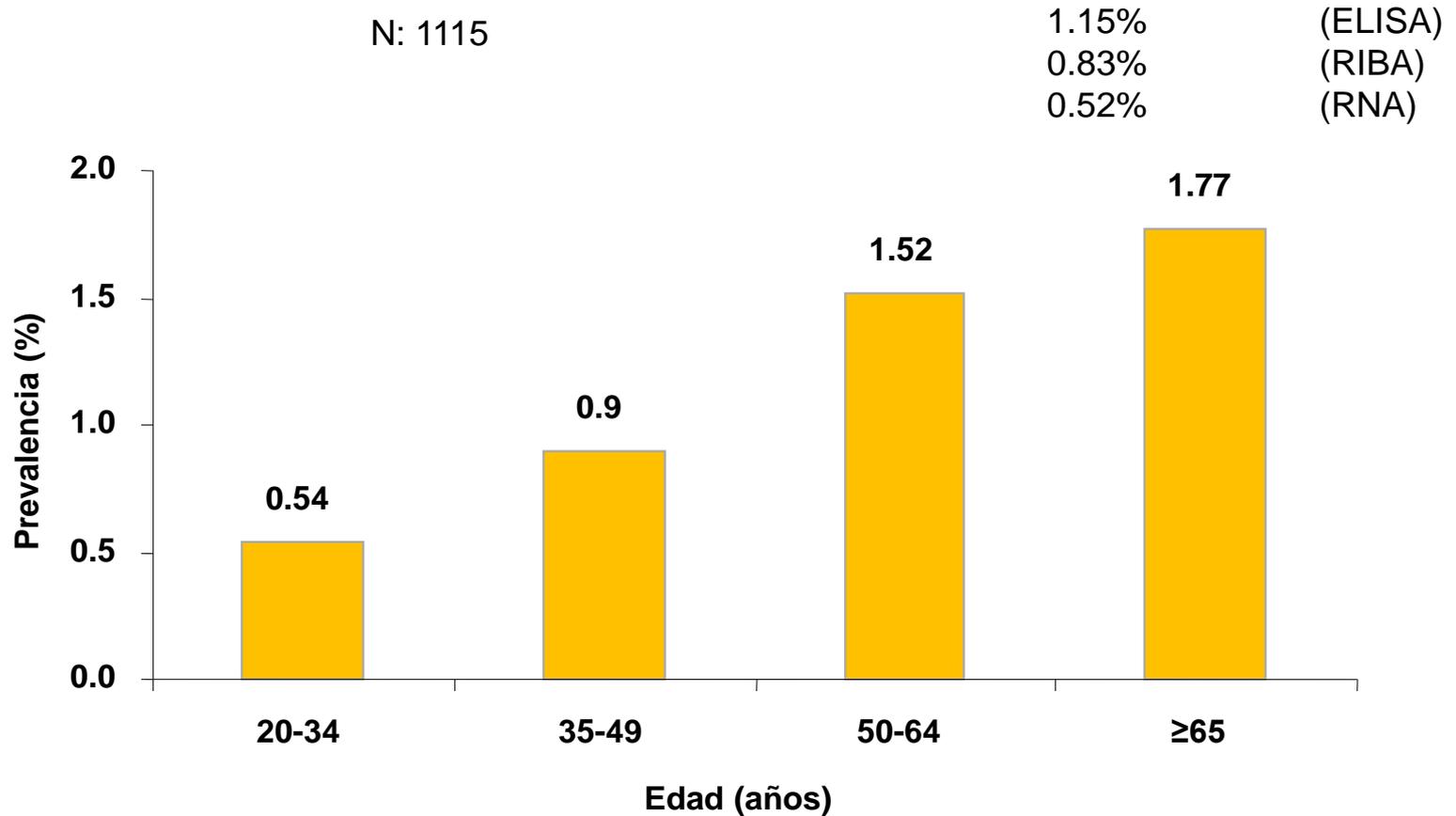
CDC recommends you get tested for Hepatitis C.



[CLICK HERE](#) to learn more

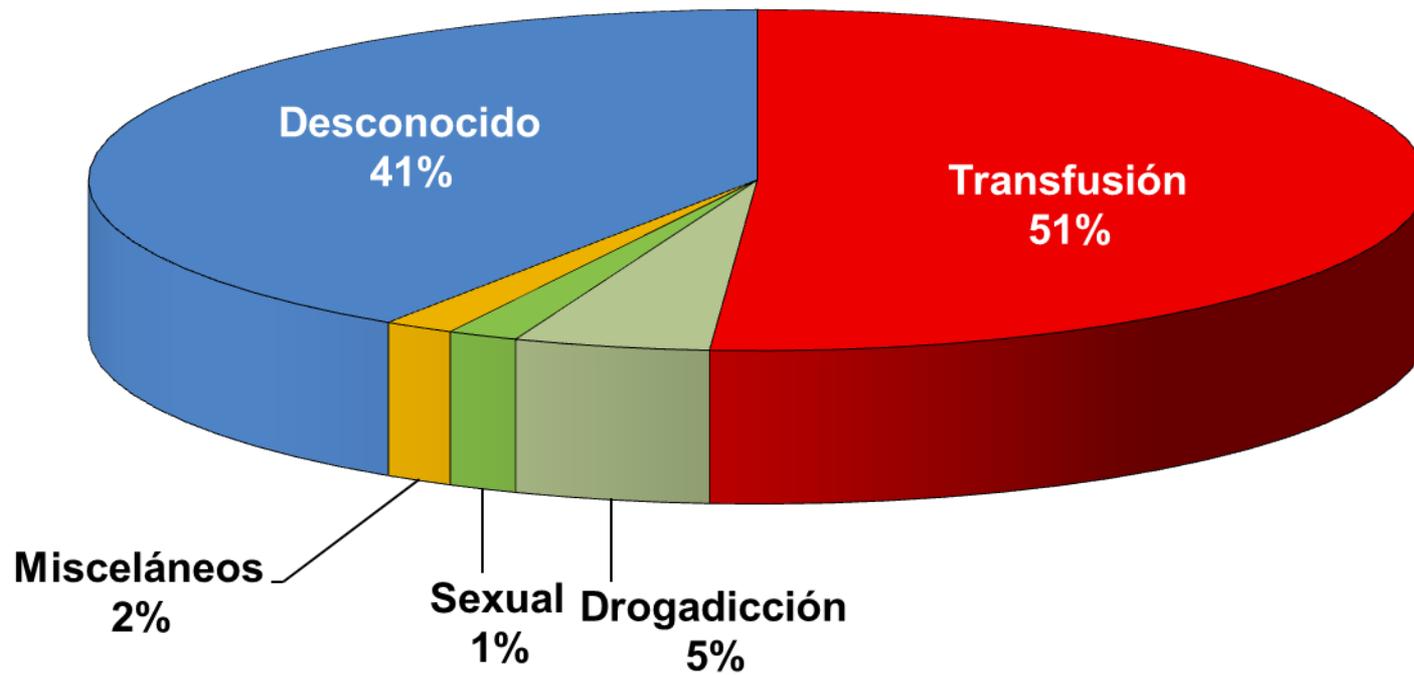


Hepatitis C: Prevalencia por edad (Chile)

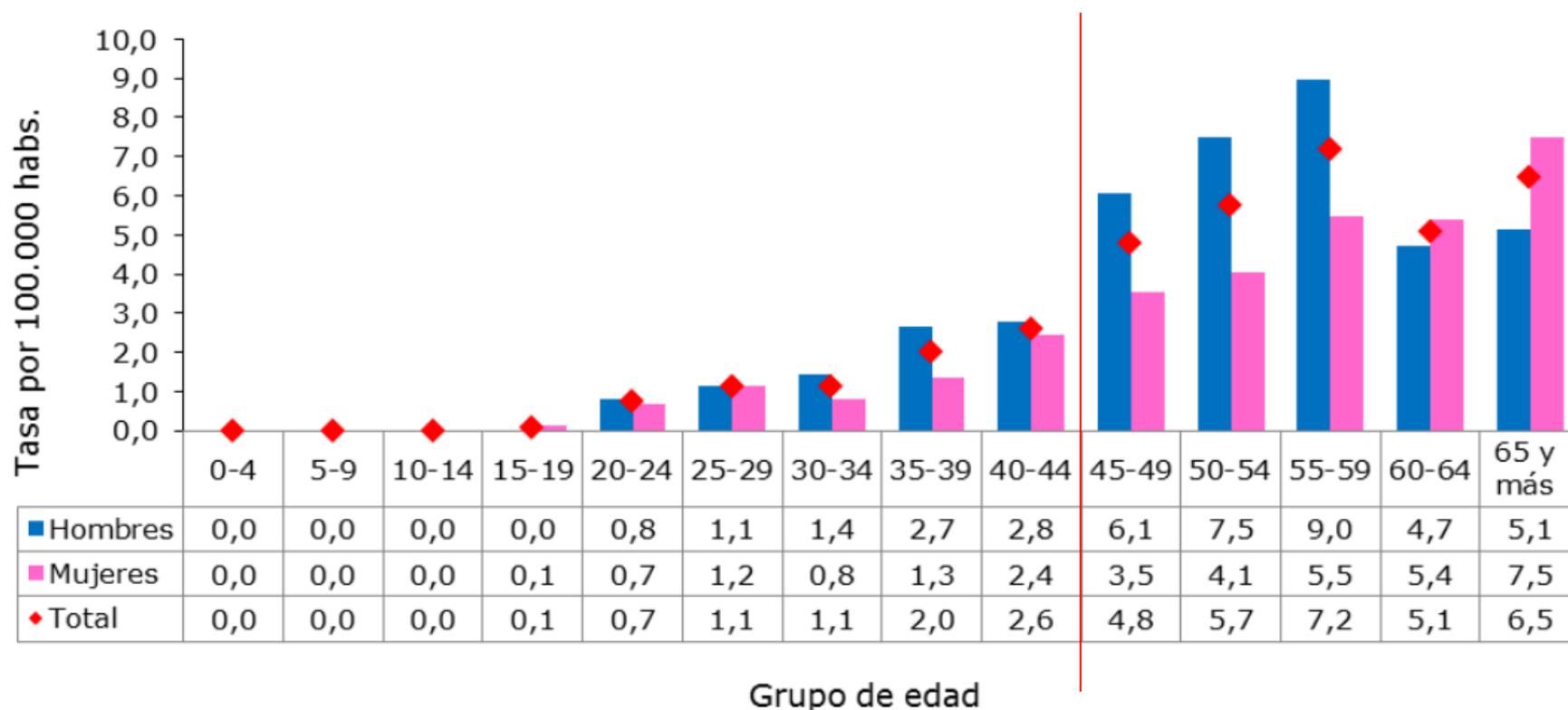


Hepatitis C: Factores de riesgo (Chile)

N=147



Muestras confirmadas ISP



(&) datos provisorios, disponibles hasta la SE 50

Fuente: Base de datos ENO (DEIS) y Dpto. Epidemiología, DIPLAS, MINSAL, Chile.

Recomendación Chile

- Personas que hayan recibido una transfusión de hemoderivados (o trasplante de órganos) antes de 1996.
- Personas que hayan usado drogas intravenosas.
- Pacientes hemofílicos expuestos a hemoderivados.
- Pacientes sometidos a diálisis.
- Pacientes con elevación persistente de aminotransferasas
- Pacientes con cirrosis hepática de cualquier etiología.
- Pacientes coinfectados con VIH/SIDA.
- Niños nacidos de una madre infectada con VHC.
- Personal de salud expuesto a sangre infectada por vía percutánea o mucosa.
- Parejas sexuales de pacientes infectados.

Recomendación Chile: Nuevo

Anti-HCV a **todas las personas mayores de 45** años una vez en la vida

¿Qué es la hepatitis C?

Diagnóstico

Novedades

Tipos de tests para hepatitis C

Serología

ELISA / CLIA
(Screening)

RIBA
(Confirmación)

Antígeno

RNA

RT-PCR

TMA

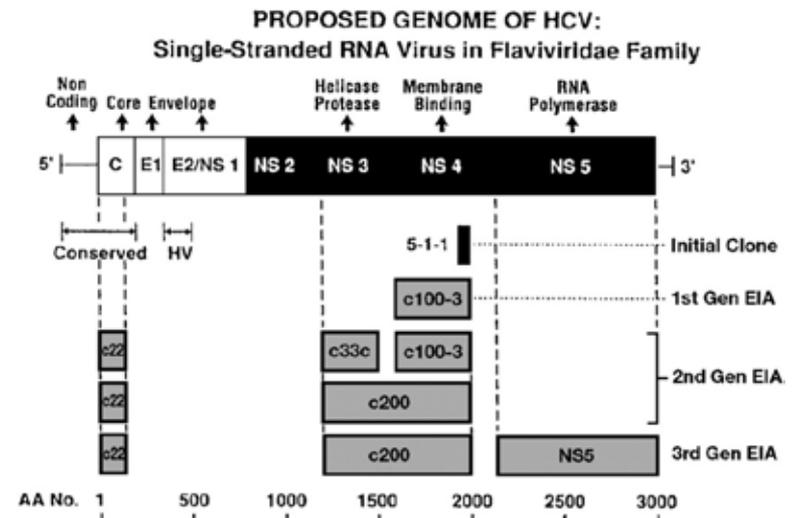
bDNA

Marcadores hepatitis C

	ELISA	RIBA	PCR
Falso (+)	(+)	(-)	(-)
Infección resuelta	(+)	(+)	(-)
Infección crónica	(+)	(+)	(+)

Generaciones de ELISA

	1ª Generación	2ª Generación	3ª Generación	4ª Generación
Tipo	Anticuerpo	Anticuerpo	Anticuerpo	Anticuerpo-Antígeno
Epítopes	NS4	Core, NS3/NS4	Core, NS3/NS4, NS5	Core, NS3/NS4, NS5 + antígeno
Período ventana	Hasta 6 meses	3 meses	66 días	23 días
Riesgo residual	1/3.300	1/5.000	<1/400.000	<1.000.000

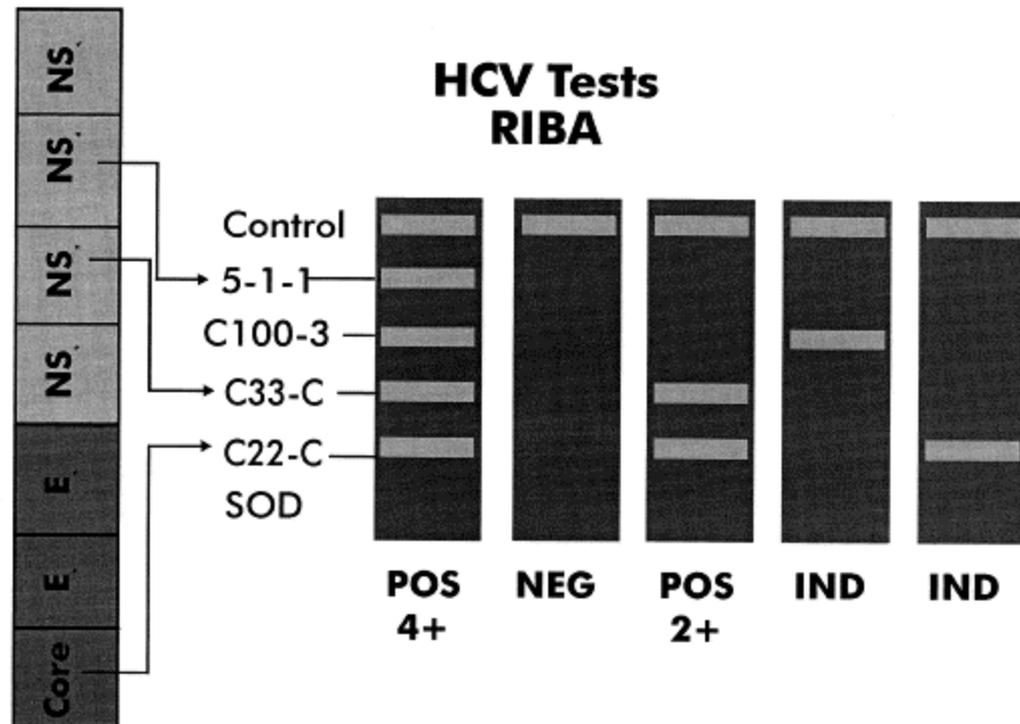


ELISA S/Co

Anti-HCV EIA	Total	Positive	Negative
1.0–1.5	45	3 (7%)	42 (93%)
1.6–2.0	34	4 (12%)	30 (88%)
2.1–2.5	26	3 (12%)	23 (88%)
2.6–3.0	12	2 (17%)	10 (83%)
3.1–3.5	13	2 (15%)	11 (85%)
3.6–3.7	10	2 (20%)	8 (80%)
3.8–4.0	8	7 (88%)	1 (12%)
4.1–4.5	120	104 (87%)	16 (13%)
≥4.6	1307	1186 (91%)	121 (9%)

Dufour, D. Robert, et al. "Low-positive anti-hepatitis C virus enzyme immunoassay results: an important predictor of low likelihood of Hepatitis C infection." *Clinical Chemistry*, vol. 49, no. 3, 2003

RIBA o inmunoblot



Antígeno core del HCV

- La proteína core es detectable por inmunoensayo
- Ensayos:
 - Abbott ARCHITECT HCV Ag assay
 - Ortho HCV Ag ELISA
- Sensibilidad:
 - 93 – 99% de pacientes virémicos
 - Detecta desde aprox. 3000 IU/mL
- Metodología más simple que detección de RNA
 - Pero es un examen adicional
 - Poca experiencia en co-infectados HIV

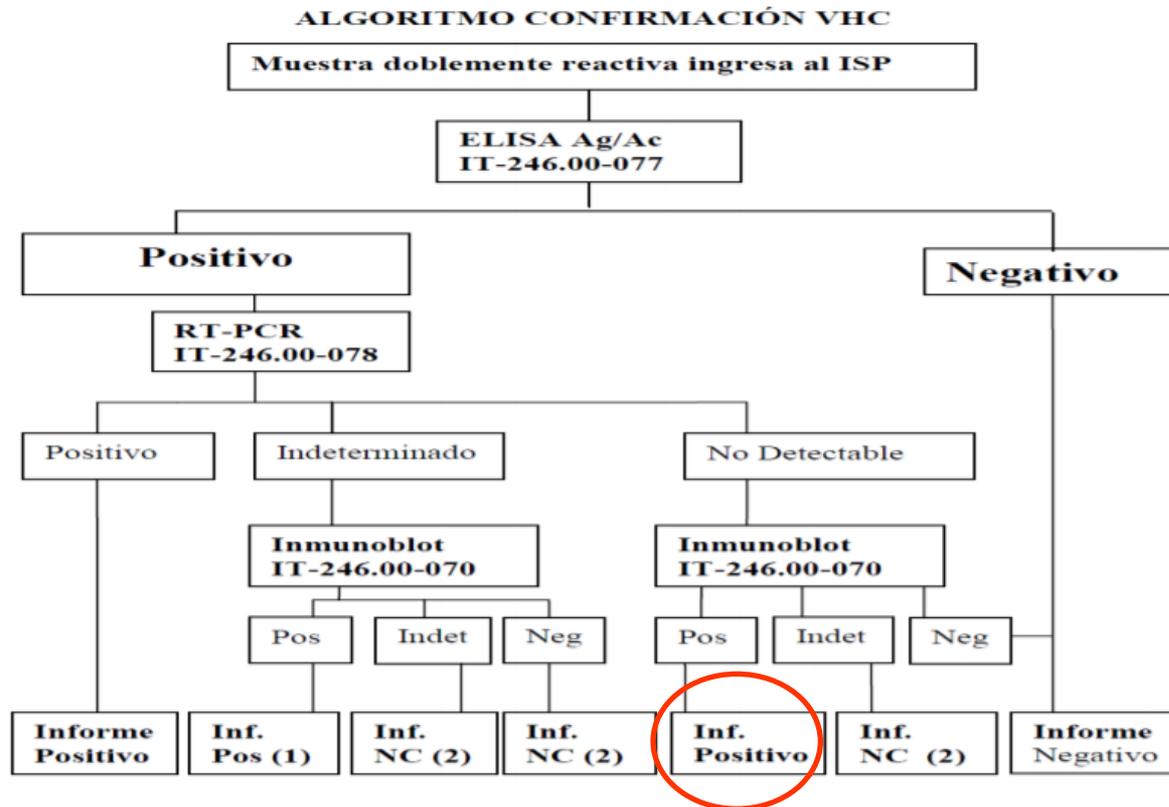
RNA: Tests clínicos

- Tests cualitativos:
 - PCR tradicional: Sensibilidad 50 IU/mL
 - RT-PCR:
 - Amplicor (Roche), Versant (Siemens, TMA): ~ 10 IU/mL
- Tests cuantitativos (“carga viral”)
 - No tiene valor pronóstico
 - Sí diagnóstico y para evaluar respuesta a terapia
 - Sensibilidad igual o mejor que test cualitativos
 - Actualmente la mayoría real time
 - Cobas Taqman, Abbott RealTime assay
 - Sensibilidad ~ 10-15 IU/mL (LLOD)
 - Cuantificación 25 IU/mL (LLOQ)

NAT (nucleic acid testing)

- Mini-pools (6 a 24 muestras)
- Sensibilidad excelente: 2 – 9,4 IU/mL
- Disminución período de ventana a 10 días
- Alemania:
 - 7 casos anuales hasta 1998
 - Sólo 1 desde entonces
- UK:
 - Riesgo residual 1/31 millones
- Caro; rendimiento en Europa:
 - 1 test positivo por millón (anticuerpo neg, NAT pos)
- Plataformas para múltiples patógenos:
 - HCV, HIV-1, HIV-2, HBV

Algoritmo confirmación ISP



(1) Evaluación por gastroenterólogo para seguimiento clínico.

(2) Se solicita enviar nueva muestra en 6 meses más, desde la fecha de toma de muestra, para completar estudio de laboratorio.

- Muestras No Concluyentes posterior a seguimiento de 6 meses, se debe colocar nota (1) e indicar muestra anterior.

¿Qué es la hepatitis C?

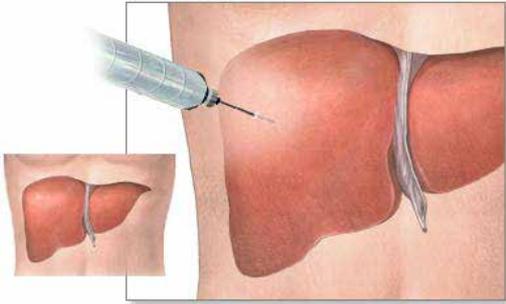
Diagnóstico

Novedades

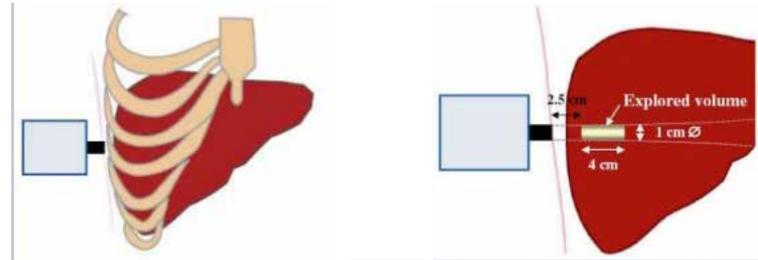
“There are decades where nothing happens;
and there are weeks where decades happen”

Vladimir Ilyich Lenin

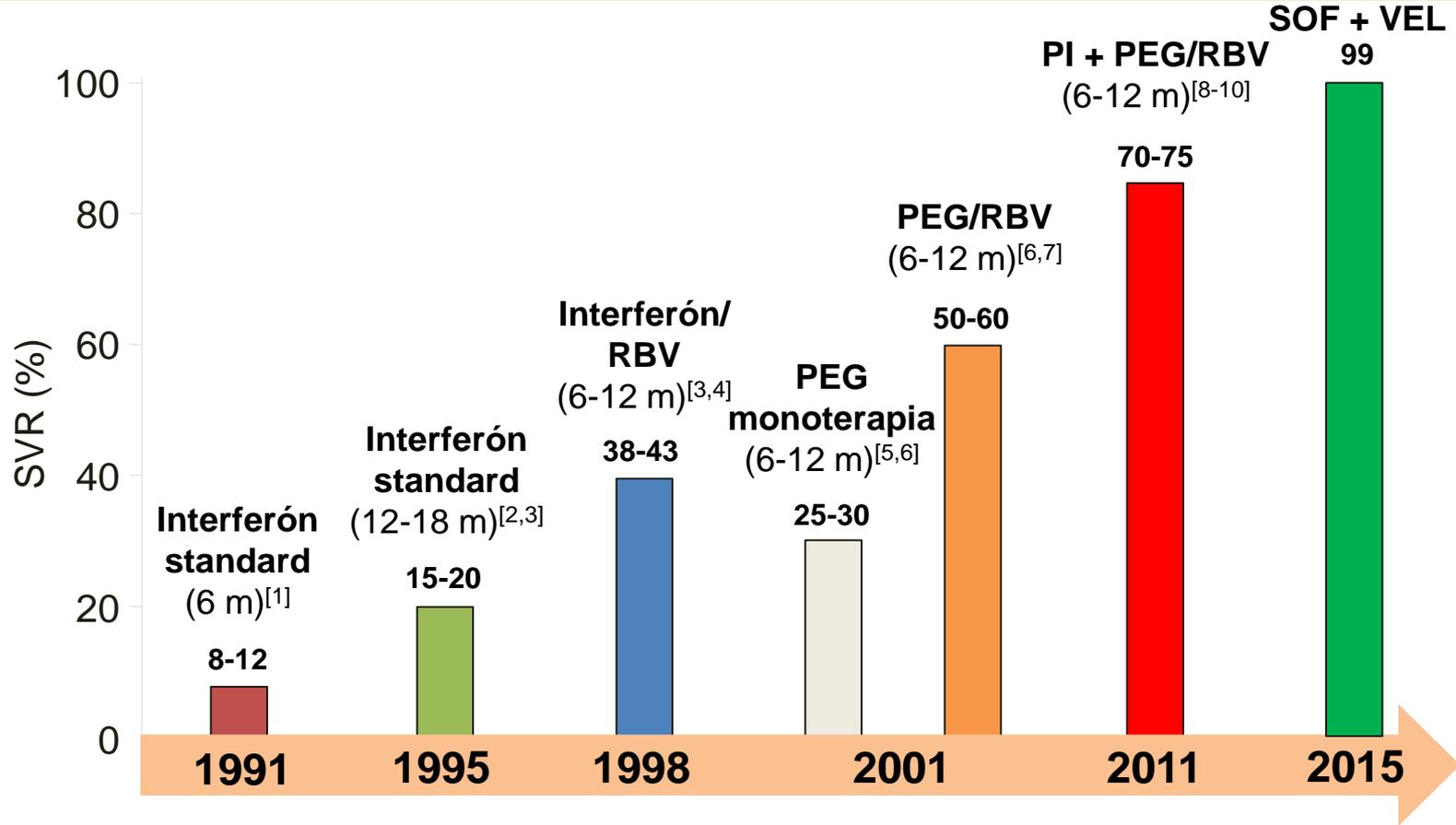
Evaluación fibrosis



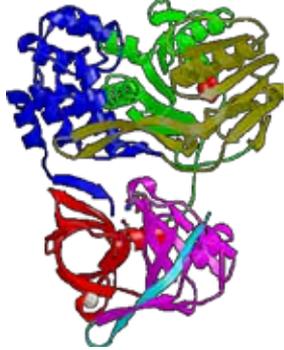
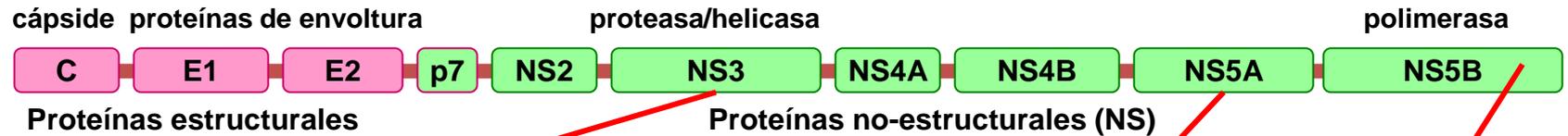
Fibroscan (elastografía hepática)



Tratamiento de la hepatitis C

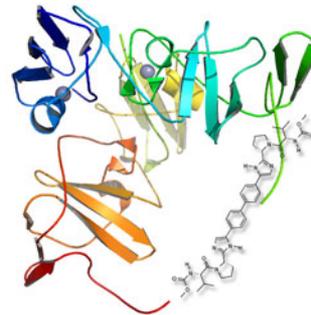


Poliproteína HCV



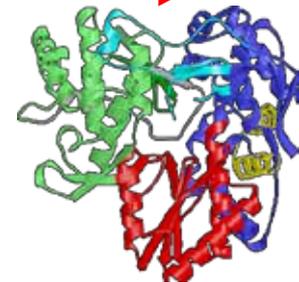
NS3

Inhibidor de
proteasa
Ej:
Simeprevir
Paritaprevir
Glecaprevir
Grazoprevir



NS5A

Inhibidor de
NS5A
Ej:
Daclatasvir
Ledipasvir
Ombitasvir
Velpatasvir
Elbasvir
Pibrentasvir
Ruzasvir



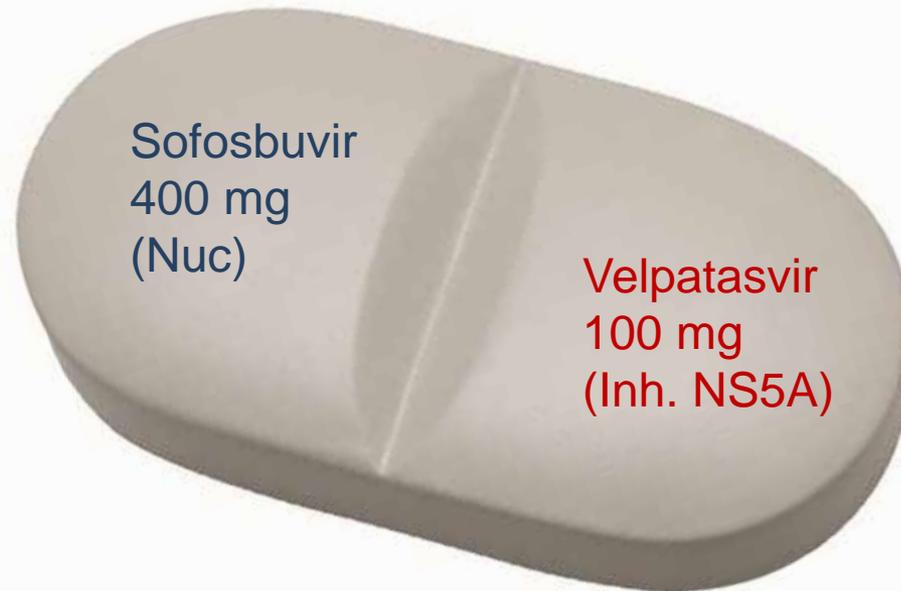
NS5B RNA polimerasa

Inhibidor de
polimerasa (NS5B)
Ej:
Sofosbuvir
Dasabuvir
Uprifosbuvir

¿Existe la terapia perfecta?

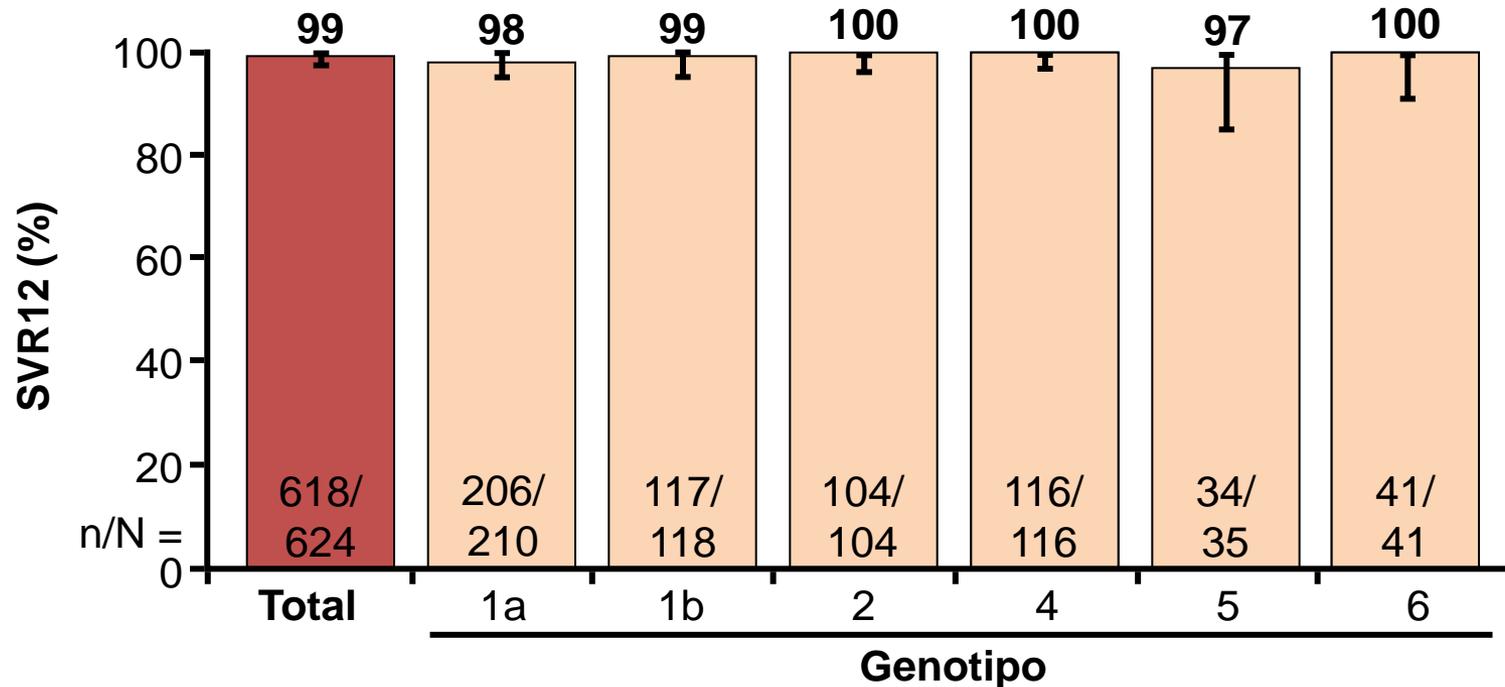
“Perfectivir”

- Una vez al día
- Sin efectos adversos
- 12 semanas
- Sin resistencia



ASTRAL-1: Sofosbuvir/ Velpatasvir in GT1, 2, 4, 5, 6 HCV

- Doble ciego, controlado por placebo (5:1)
 - Características: Cirrosis 19%; falla previa 32%; mutaciones NS5A 42%



Reclaman al Ministerio de Salud

Enfermos denuncian problemas con medicamentos para la hepatitis C

Por Catalina de Améstica

Enfermos de hepatitis C —agrupados en la Fundación de Hepatitis Virales (FupaHep)— denunciaron que el Ministerio de Salud incluyó tratamientos de última generación para esa enfermedad en la guía clínica Auge 2015 (que sirve de referencia para el manejo y tratamiento de la infección), pero no están considerados en la canasta de medicamentos que entrega a los pacientes Ges/Auge con la enfermedad.

“Lo que se entrega a los pacientes hoy es un tratamiento combinado de terapia antivírica (peginterferón y ribavirina) con una eficacia de 30% y muchos efectos adversos, pese a que en el país hay tratamientos de última generación con un 80% de eficacia. Esos tratamientos están en la guía clínica del Ministerio de Salud, pero no se entregan a los enfermos”, aseguraron desde la fundación.

En Chile se estima que hay 50 mil contagiados con la enfermedad —que provoca una inflamación hepática crónica que puede derivar en una fibrosis, cirrosis o cáncer al hígado—, pero sólo el 10% conoce su diagnóstico.

“Documento referencial”

Desde el Minsal explicaron que la guía clínica es sólo “un documento referencial basado en la mejor evidencia disponible”, pero que no es vinculante con la oferta de tratamiento que se hace en la canasta de Ges. “Que un tratamiento ingrese a Ges no depende sólo de la guía clínica, también de los recursos disponibles. La ley Ges define una prima máxima autorizada por beneficiario al año, la cual no puede ser sobrepasada”.

Detallaron que “previo a cada decreto Ges, una entidad externa al ministerio realiza un estudio de costos que define si lo propuesto desde el punto de vista sani-



50

mil personas tendrían el virus de hepatitis C en Chile, pero sólo el 10% está diagnosticado.

tario está dentro de los márgenes financieros autorizados por la ley. Actualmente, estamos buscando la manera de hacer posible el acceso a estos nuevos medicamentos”.

Al año el valor del tratamiento que brinda el Ges/Auge por cada paciente fluctúa entre \$6 millones y \$8 millones, mientras que las terapias de última generación —como el sofosbuvir y daclatasvir— cuestan \$47 millones por enfermo para un tratamiento único de 12 semanas.

A la Ley Ricarte Soto

La respuesta no dejó tranquilo a los pacientes, quienes exigen que los tratamientos de última generación sean incluidos en la Ley Ricarte Soto en junio próximo, mes en que el ministerio dictará el segundo decreto de esta norma, que promete ampliar la cobertura financiera y beneficios de las enfermedades de alto costo que se prioricen a partir de 2017.

“Los tratamientos del Ges están en desuso en los países más desarrollados porque los nuevos medicamentos permiten tratamientos más cortos, efectivos y con mejor relación costo beneficio”, dice el presidente de la Sociedad Chilena de Gastroenterología, Marco Arrese.

La medida modificará el decreto que entró en vigencia hace casi un año:

Salud garantizará en el plan AUGE el tratamiento universal para pacientes con VIH

Con esta decisión se busca cumplir con las metas impuestas por la Organización Mundial de la Salud de mejorar el diagnóstico y la adhesión al tratamiento antirretroviral. El subsecretario de Salud Pública, Jaime Burrows, señaló que en el Ministerio esperan tener el decreto listo durante los próximos días.

MARÍA GABRIELI

En julio se cumplirá un año desde que entró en vigencia el decreto del plan AUGE para el periodo 2016-2019. Por primera vez desde que se creó la política pública, en 2005, ese decreto no incorporó nuevas enfermedades al régimen de Garantías Explícitas de Salud sino que corrigió inconsistencias en las coberturas que estaban garantizadas para algunas de las 80 patologías incluidas.

En la discusión de ese decreto, el Ministerio de Salud había logrado obtener \$29 mil millones anuales adicionales a su presupuesto para introducir mejoras en las coberturas de algunas enfermedades que se habían evaluado, pero por distintos errores cometidos en el proceso y la ausencia de los estudios necesarios para incorporarlas, no fueron incluidas.

Priorizar recursos

Salud decidió hacer un nuevo decreto para incorporar esas mejoras, pero casi durante un año ha discutido con el consejo consultivo del plan AUGE, el organismo técnico asesor de la cartera en el tema, cómo priorizar el dinero. La razón es que incorporar todas las mejoras evaluadas requeriría \$53 mil millones, es decir, casi el doble del dinero disponible.

Inicialmente, Salud había optado por no considerar las mejoras en los tratamientos contra el VIH y la hepatitis C por su alto costo, pero los consejeros insistieron en el punto.

Finalmente, la propuesta del Ministro y queda su una resolución favorable del consejo consultivo fue incorporar las mejoras en los tratamientos de VIH y hepatitis C para que tengan cobertura universal.

45%
creció la confirmación de casos de VIH entre 2010 y 2015, cuando se llegó a 4.291 casos confirmados.

40%
de los positivos para VIH detectados en ese quinquenio son personas de entre 20 y 29 años.

84%
de las personas notificadas con hepatitis C tiene más de 40 años y 56% son hombres.

Meta
90-90-90 es la meta de la OMS. Busca que el 90% de las personas contagiadas se han diagnosticado, que el 90% de las personas con diagnóstico estén en tratamiento y que el 90% en tratamiento estén en remisión.

El subsecretario de Salud Pública, Jaime Burrows, comentó las medidas a "El Mercurio".



“Viene cobertura para hepatitis C y la ampliación y modificación de las canastas para VIH de diagnóstico, tratamiento y seguimiento, de manera de cumplir con las metas de la Organización Mundial de la Salud (OMS)”.

Cobertura para hepatitis C

El subsecretario de Salud Pública, Jaime Burrows, confirmó que el decreto está terminando de escribirse. Ahora lo que viene es la firma y la complementación de la parte financiera por parte de la

“El decreto está terminando de escribirse. Ahora lo que viene es la firma y la complementación de la parte financiera por parte de la Dirección de Presupuestos para que se firme y se mande a Contraloría”.

Dirección de Presupuestos para que se firme y se mande a Contraloría”. Burrows detalló que en el decreto “viene cobertura para hepatitis C y la ampliación y modificación de las canastas para VIH de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de manera de cumplir con las metas de la Organización Mundial de



MEJORAS.—El nuevo decreto tendrá cobertura para hepatitis C y la ampliación y modificación de las canastas para VIH de diagnóstico, tratamiento y seguimiento.

la Salud (OMS)”.

Es decir, Chile buscará llegar a la meta “90-90-90” de la OMS que pretende que el 90% de las personas contagiadas sean diagnosticadas, que el 90% de las personas con diagnóstico estén en tratamiento y que el 90% de las personas en tratamiento estén en remisión.

Segundo semestre

En el Ministerio de Salud esperan tener el decreto listo durante este mes, para que pueda comenzar a regir el segundo semestre de este año y así se asegure el diagnóstico y tratamiento de última generación a los pacientes asintomáticos de VIH.

Hepatitis C: Mensajes

- Cambio en las recomendaciones de tamizaje:
 - Basado en factores de riesgo (transfusión antes de 1996)
 - **Screening universal a mayores de 45 años**
- Diagnóstico en banco de sangre
 - ELISA 3 y 4 generación:
 - Muy bajo riesgo residual
 - NAT lo disminuye más aún ¿costo/beneficio?
- Nuevas terapias orales
 - Pangenotípicas, excelente tasa de curación (>95%)
 - Bien toleradas
 - Desafío: Mejorar **acceso** a nuevas terapias para todos