



TRATAMIENTO DE HEPATITIS AGUDAS POR VIRUS NO HEPATOTROPOS

Enrique Bernal Morell

Sección de Enfermedades Infecciosas

Hospital General Universitario Reina Sofia
de Murcia

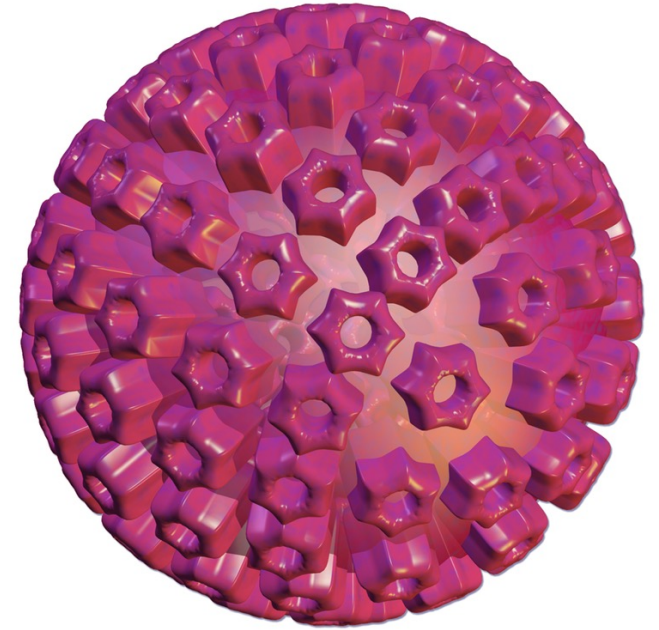
Murcia, 24 de Marzo de 2022

ESQUEMA

- HEPATITIS VIRUS HERPES
 - FARMACOS ANTI-HERPÉTICOS
 - CITOMEGALOVIRUS
 - VIRUS DE EPSTEIN BARR
 - VIRUS HERPES SIMPLE
 - VIRUS HERPES HUMANO 6
- ARBOVIRUS: ZIKA, CHIKUNGUNYA, FIEBRE AMARILLA Y DENGUE
- SARS-CoV2

HEPATITIS POR VIRUS DEL GRUPO HERPES

- Los herpesvirus son **virus ADN** que incluye $\approx$ 150 especies (8 afectan al hombre).
- Una vez producida **la primoinfección**, se integran en el ADN de las células (ganglios nerviosos, linfocitos...) **provocando infección latente de por vida y posibles reactivaciones**.
- Capacidad de **provocar hepatitis** en la infección primaria, tras la reactivación de la infección latente y también por reinfección con un nuevo virus.
- **Gravedad e incidencia en función del estado inmunitario del paciente.**
- Pueden provocar lesiones hepáticas por acción citopática directa, mecanismo inmunes o mediante la inducción de transformación neoplásica.



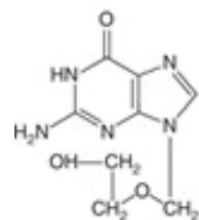
Herpes Simplex Virus Type 1 (HSV-1)



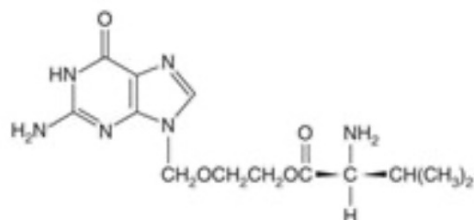
AGENTES CAUSANTES DE HEPATITIS PROVOCADAS POR VIRUS HERPES

Agente	Principales vías de transmisión	Distribución	Nombre de la enfermedad
V. herpes simple 1 y 2	Contacto y secreciones	Mundial	Infección por herpes simple
V. varicela-zoster	Secreciones respiratorias o aerosoles. contacto con las lesiones cutáneas	Mundial	Varicela Herpes zoster (reactivación)
V. Epstein-Barr	Secreciones respiratorias	Mundial	Mononucleosis infecciosa y otras
Citomegalovirus	Vertical Diferentes secreciones Trasplante de órganos	Mundial	Infección por citomegalovirus Otras
V. herpes 6 y 8	Contacto con secreciones Vertical Intercambio de jeringuillas	Mundial	Exantema súbito (roséola) Sarcoma de Kaposi

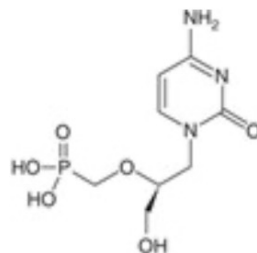
TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VIRUS HERPES



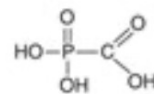
ACICLOVIR



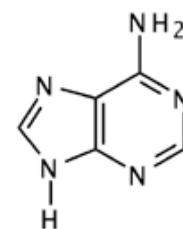
VALACICLOVIR



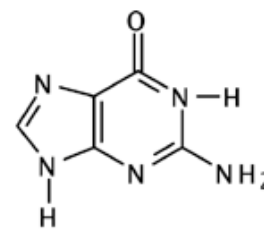
CIDOFOVIR



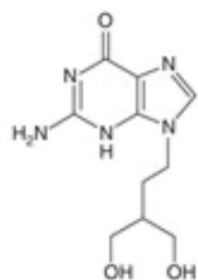
FOSCARNET



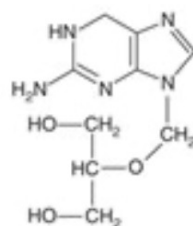
Adenina



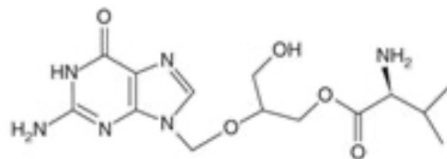
Guanina



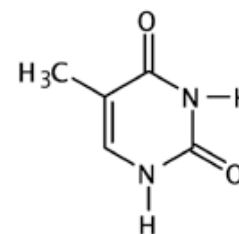
PENCICLOVIR



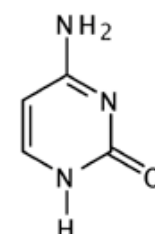
GANCICLOVIR



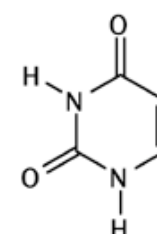
VALGANCICLOVIR



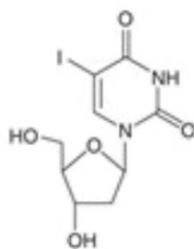
Timina



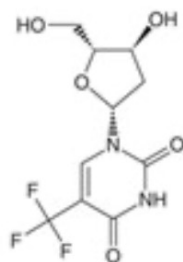
Citosina



Uracilo



IDOXURIDINA



TRIFLURIDINA

AGENTES ANTI-HERPÉTICOS

Table I. Antiherpesviral agents currently licensed for use.

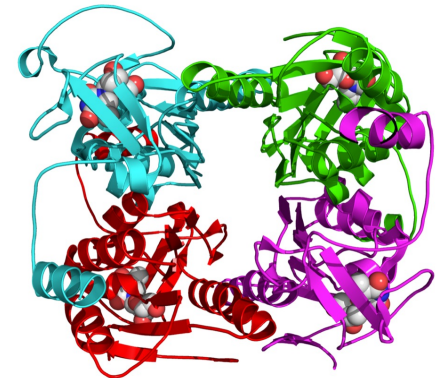
Drug	Antiviral Activity	Mechanism of Action	Approved Clinical Indications
Acyclovir (valacyclovir)	All herpesviruses	Nucleoside analogue—polymerase inhibitor	Treatment and suppression of HSV and VZV infections
Penciclovir (famciclovir)	HSV VZV	Nucleoside analogue—polymerase inhibitor	Treatment of zoster and treatment and suppression of genital HSV Penciclovir topical for HSV labialis
Ganciclovir (valganciclovir)	All herpesviruses	Nucleoside analogue—polymerase inhibitor	Treatment and suppression of CMV infections
Foscarnet	All herpesviruses	Pyrophosphate analogue—polymerase inhibitor	Treatment of acyclovir- or ganciclovir-resistant HSV, VZV, and CMV infections
Cidofovir	All herpesviruses	Nucleotide analogue—polymerase inhibitor	Treatment of acyclovir-, ganciclovir-, and foscarnet-resistant HSV and CMV infections
Letermovir	CMV	Terminase complex inhibitor; inhibits cleavage of CMV genome units and viral particle packaging	Suppression of CMV infection posttransplantation

CMV = cytomegalovirus; HSV = herpes simplex virus; VZV = varicella zoster virus.

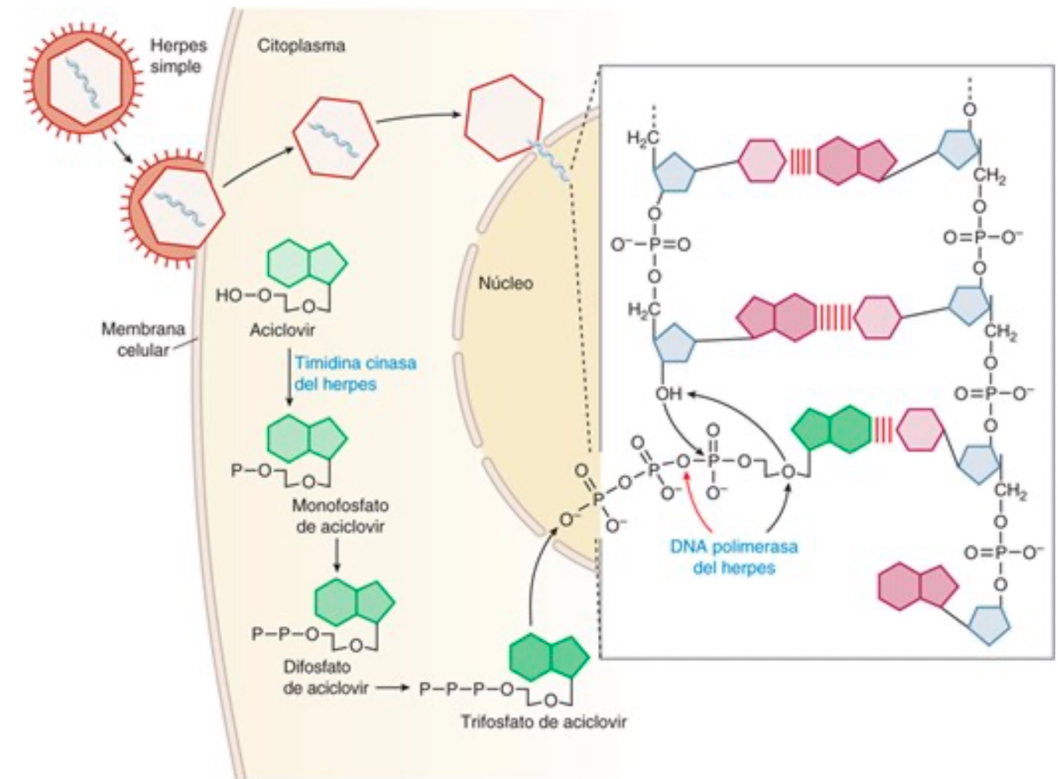
Aciclovir y valaciclovir

- **Mecanismo de acción y resistencia:**
Inhibe síntesis de DNA del virus.

- **Primero:** Fosforilización por la **Timidina cinasa** inducida por el virus (Monofosfato de Aciclovir) y posterior agregación de fosfatos (enzimas del hospedador) hasta **trifosfato de Aciclovir** que es transportado al interior del núcleo
- **Segundo:** La **DNA polimerasa herpética** separa el pirofosfato del trifosfato del Aciclovir, se inserta en el monofosfato de Aciclovir evitando que se elongue más la cadena porque el monofosfato de aciclovir **no tiene el grupo 3'hidroxilo: TERMINADOR DE CADENA, INHIBICIÓN COMPETITIVA E IRREVERSIBLE***



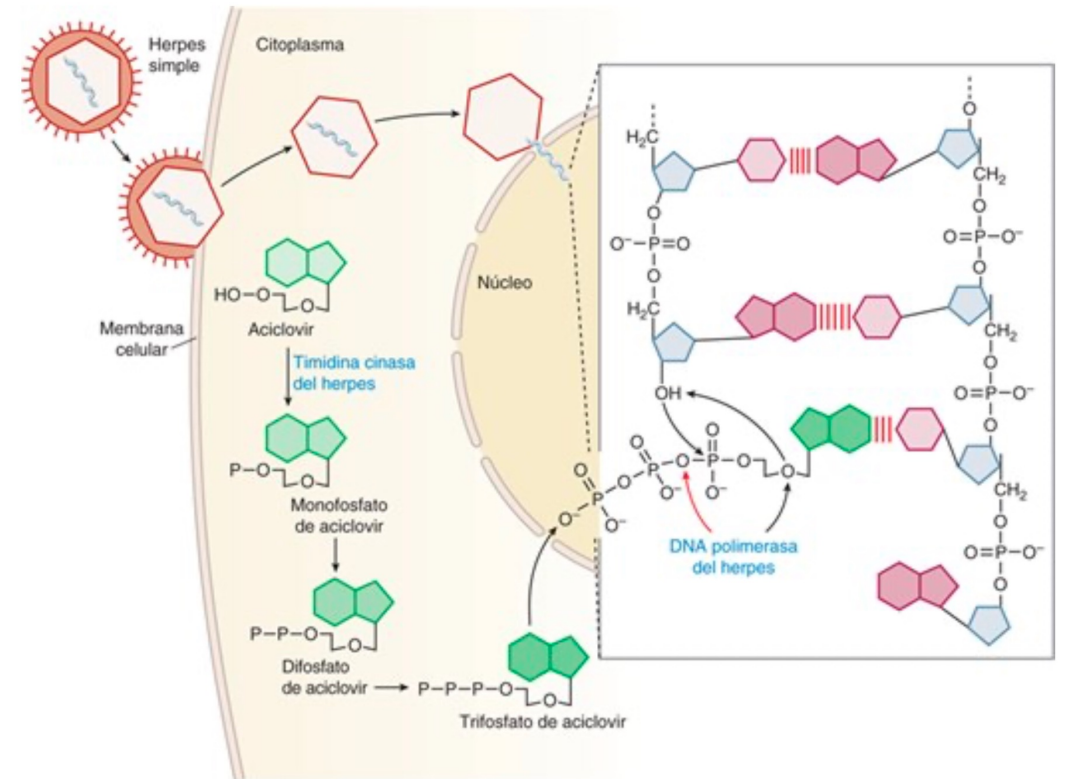
Timidina cinasa



Fuente: Laurence L. Brunton, Bruce A. Chabner, Björn C. Knollmann: Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica, 12e: www.accessmedicina.com
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

Aciclovir y valaciclovir

- **Resistencia:** (1) menor producción de timidina cinasa del virus (más frecuente); (2) alteración de la especificidad del sustrato de la timidina cinasa; (3) alteración de la DNA polimerasa del virus
- **Mutación más frecuente en el gen de la timidina cinasa (UL23)** y menos frecuente en el gen que codifica la subunidad catalítica de la DNA polimerasa (UL30). La resistencia a Aciclovir sucede **con más frecuencia en pacientes inmunocomprometidos**.
- **Foscarnet** es el fármaco de elección en las cepas de VZV y HSV resistentes a aciclovir



Fuente: Laurence L. Brunton, Bruce A. Chabner, Björn C. Knollmann: Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica, 12e: www.accessmedicina.com
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

Aciclovir y valaciclovir

- Aciclovir se puede administrar tópico, vo o IV.
- Bd Aciclovir vo es del 15-30%.
- Valaciclovir (L-valil éster de aciclovir) aumenta la Bd > 50% (similar a Aciclovir iv)
- **Efectos secundarios: BIEN TOLERADOS.** El SAE más frecuente es la **toxicidad renal**, neurotoxicidad es muy rara y la neutropenia sucede con altas dosis de Aciclovir
- Aciclovir tiene actividad in vitro contra la mayoría de virus herpes: **HSV-1, HSV-2 y VZV**
- Aciclovir **es seguro en el 3er trimestre** (reducir recurrencia y diseminación viral, aunque no previene completamente la enf neonatal por HSV)

Aciclovir y valaciclovir

- **Aciclovir:** **La mayor parte del fármaco se excreta sin cambios por el riñón.** El aclaramiento renal de aciclovir es substancialmente mayor que el de la creatinina, lo que indica que la secreción tubular además de la filtración glomerular, contribuye a la eliminación renal del fármaco.
- El único metabolito significativo de aciclovir es la 9-carboximetoximetilguanina, representando el 10-15% de la dosis excretada en orina
- **NO REQUIERE AJUSTES EN INSUF HEPATICA, PERO SI en INSUF RENAL**

VIRUS HERPES SIMPLE RESISTENTE

FOSCARNET



40 mg/kg/8h iv hasta alcanzar
resolución de la clínica
De elección en el herpes genital
resistente a aciclovir

CIDOFOVIR



5mg/kg iv una vez por semana.
También existe gel al 1% de aplic.
Tópica 2-4v/d (preparación
farmacia)

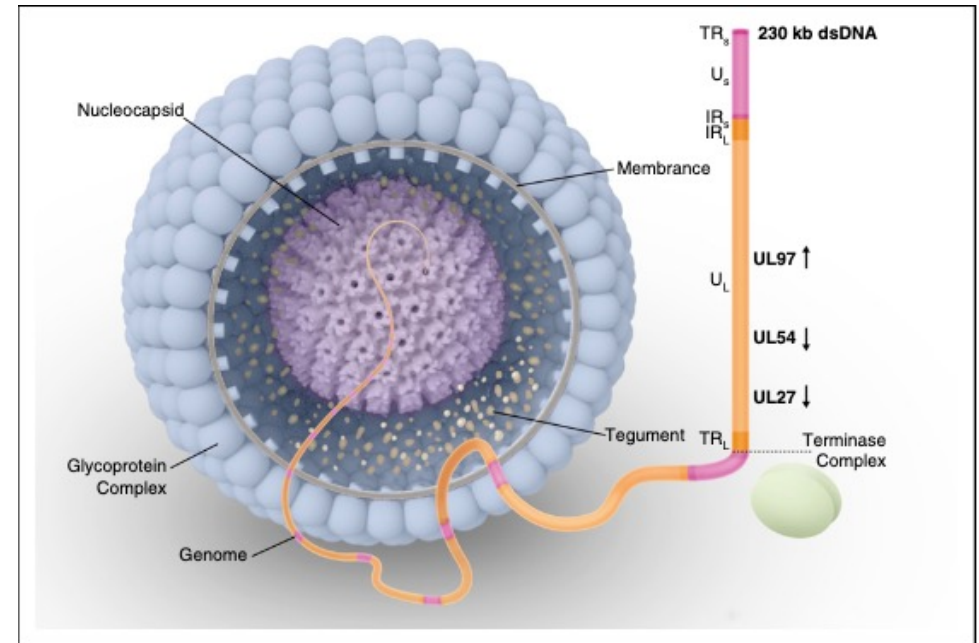
IMIQUIMOD



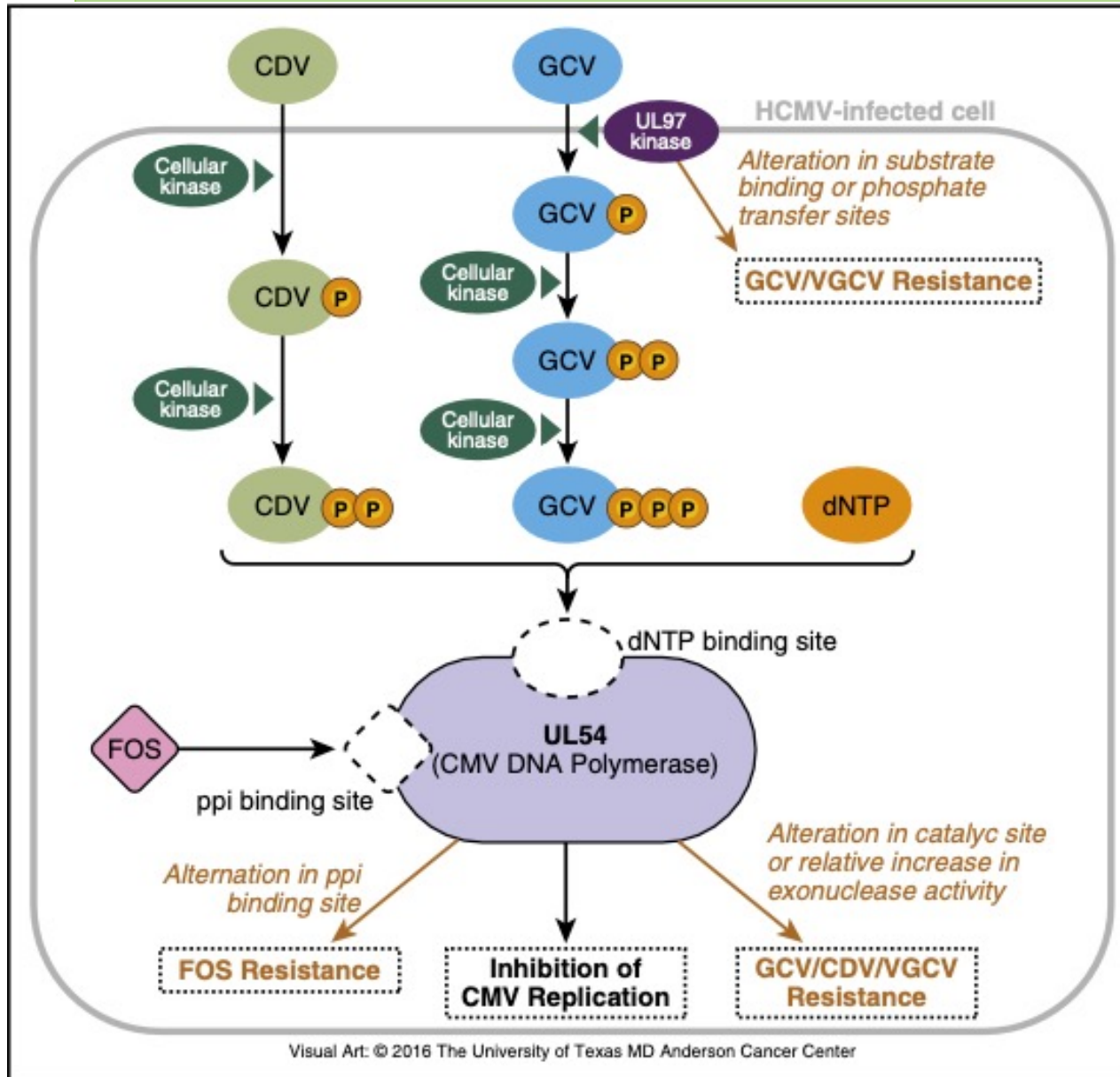
Al 5% aplicación tópica durante 8
horas, 3v/semana hasta resolución
clínica

GANCICLOVIR Y VALGANCICLOVIR

- **Análogo nucleósido guanínico acíclico** similar a Aciclovir (salvo que posee un grupo hidroximetilo en la cadena lateral)
- **Valganciclovir** es el profármaco éster L –valina del ganciclovir (se hidroliza por las esterasas de la mucosa intestinal: Bd oral 60%-10 veces más que ganciclovir-)
- Tiene actividad **frente a todos los virus herpes, en especial contra CMV**
- Inhibe síntesis de DNA del virus.



GANCICLOVIR Y VALGANCICLOVIR



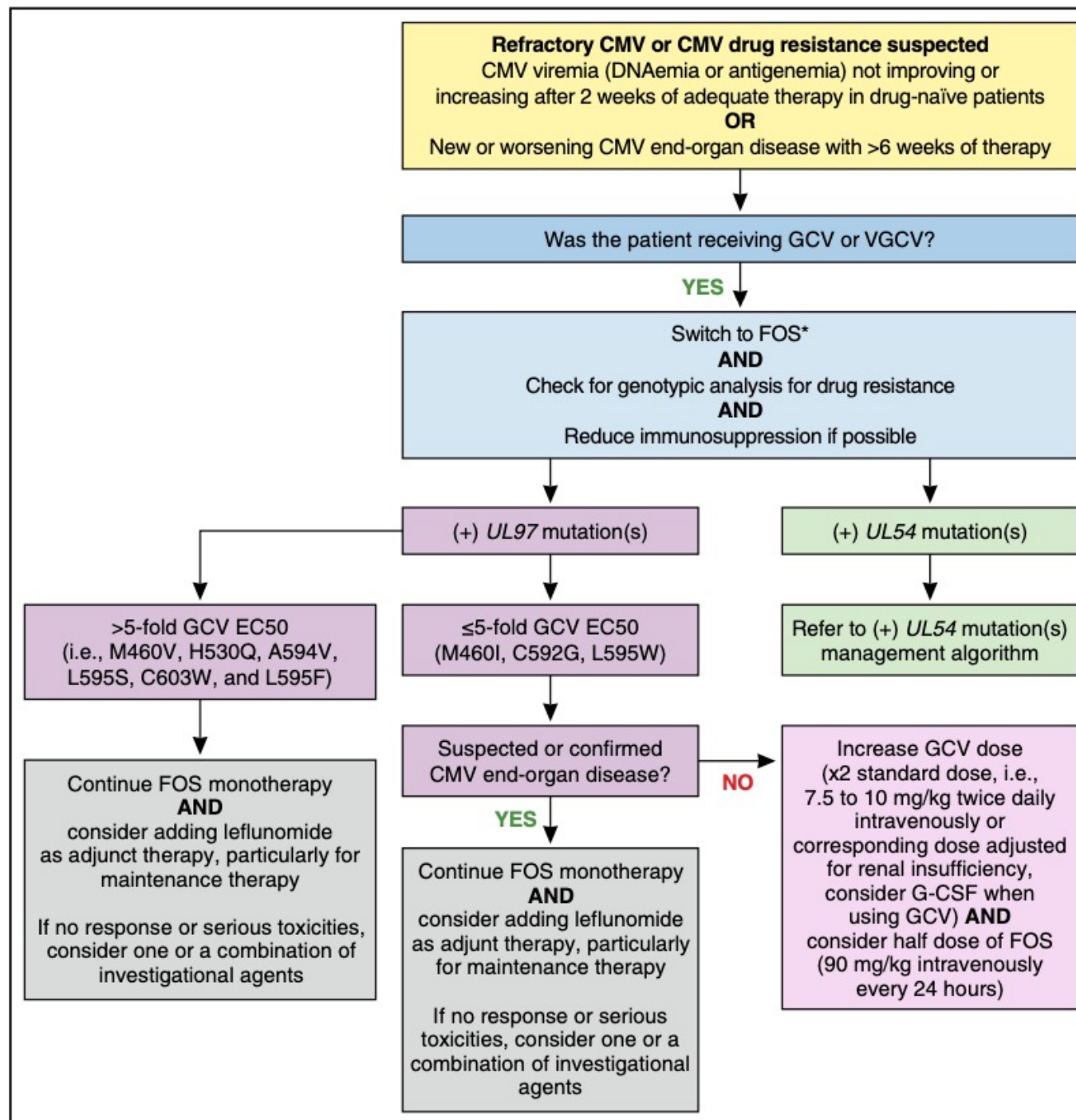
1. Fosforilación por la **UL97 cinasa** (proteína quinasa) y las cinasas celulares. La fosforilación de CDV es independiente de UL97.
2. GCV, VGCV y CDV compiten con deoxinucleotido trifosfato (dNTP) para unirse al sitio activo de la **pUL54** (DNA polimerasa del CMV).
3. **Foscarnet (FOS)** no requiere fosforilización e inhibe directamente replicación del DNA por unirse al **sitio del pirofosfato** de la pUL54
4. **Resistencia:**
 - **Alteraciones en los sitios de unión al sustrato o de transferencia de fosfato de pUL97** confieren a UL97 resistencia a GCV y VGCV.
 - **Las alteraciones en el sitio catalítico o aumentos relativos en la actividad exonucleasa de pUL54** confieren a UL54 resistencia a GCV, VGCV y CDV.
 - Las alteraciones del sitio de unión de ppi de pUL54 confieren a UL54 resistencia a FOS.

RESISTENCIA

- **La mayoría de las mutaciones** que confieren resistencia a ganciclovir van por la vía de la **pUL97 (>90%) (proteína quinasa)**. Cuando esto ocurre, **cidofovir y foscarnet se pueden utilizar**.
- Si hay mutaciones en al UL54 (DNA polimerasa), no se debe usar cidofovir porque se confiere resistencia cruzada entre ganciclovir y cidofovir. En este caso, lo mejor es usar la combinación de **ganciclovir+foscarnet o un producto de investigación**

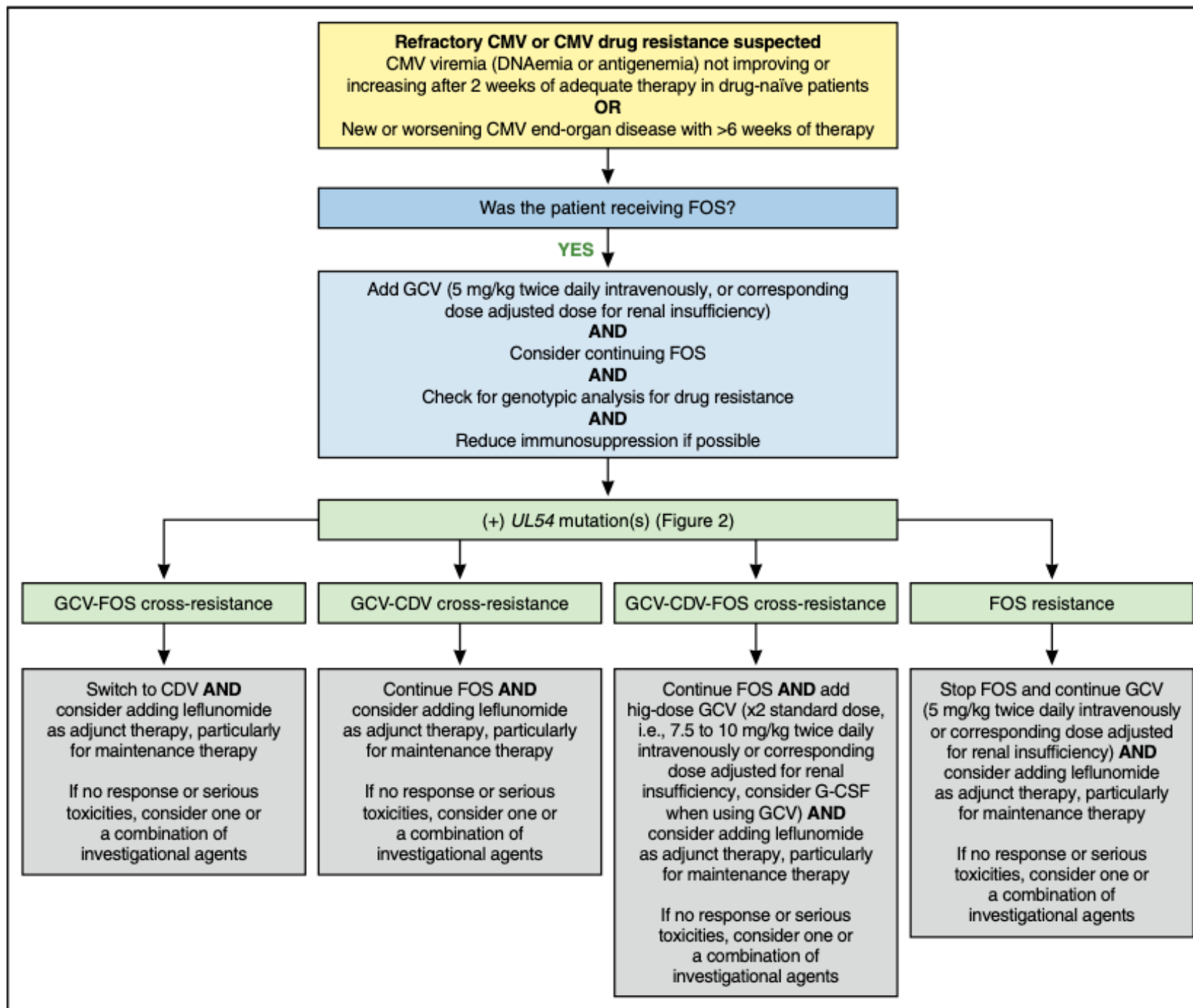
GANCICLOVIR Y VALGANCICLOVIR

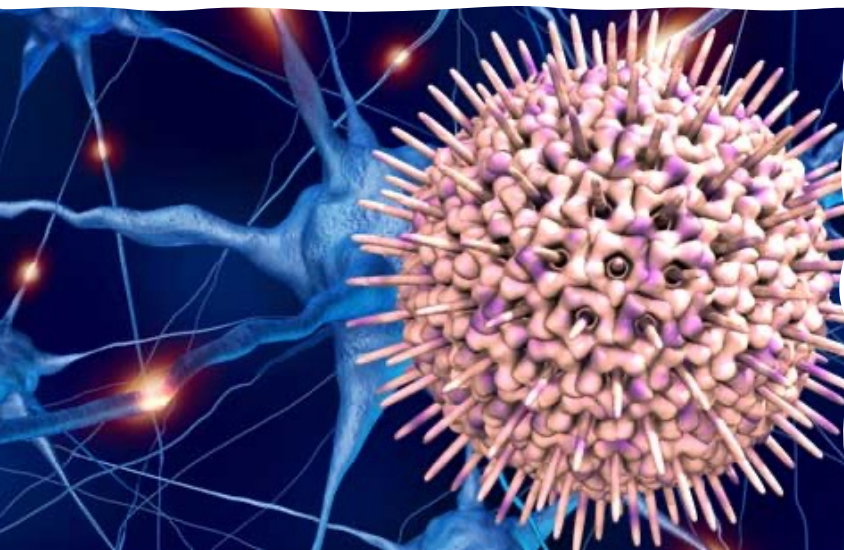
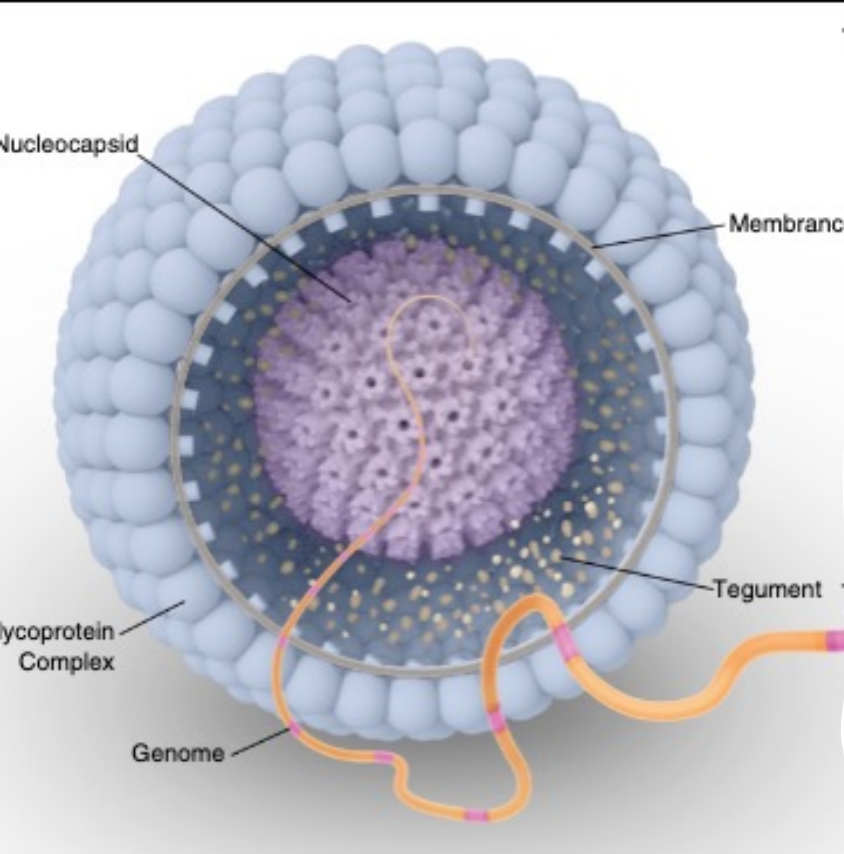
- B_d de ganciclovir vo es del 6-9% y del **valganciclovir es del 61%** (se hidroliza a ganciclovir una vez que se absorbe)
- **Más del 90% del ganciclovir se elimina en estado original por filtración glomerular y secreción tubular.**
- **REQUIERE AJUSTE DE DOSIS EN I. RENAL**
- **No está estudiado en I. Hepática pero NO DEBE AFECTAR A LA FARMACOCINETICA.**
- Efectos secundarios de ganciclovir iv:
 - **MIELOSUPRESION** es el principal efecto tóxico de ganciclovir: **NEUTROPENIA** aparece en el 15-40% de los casos y **TROMBOCITOPENIA** en el 5-20%. Neutropenia aparece en la 2ª semana y suele ser reversible. Hay casos de neutropenia letal persistente.
 - El valganciclovir oral se acompaña de cefalea y alt gastrointestinales (nausea, dolor y diarrea) además de los efectos adversos de ganciclovir IV
 - 5-15% alteraciones en el SNC: Cefalea, cambios conductuales, convulsiones y coma
 - Categoría C en el embarazo



*While awaiting genotypic analysis results, maintaining GCV or VGCV and refraining from switching to FOS in low-risk patients (ie, HLA-identical HCT recipients without GVHD and/or without risk factors for CMV resistance) may be considered

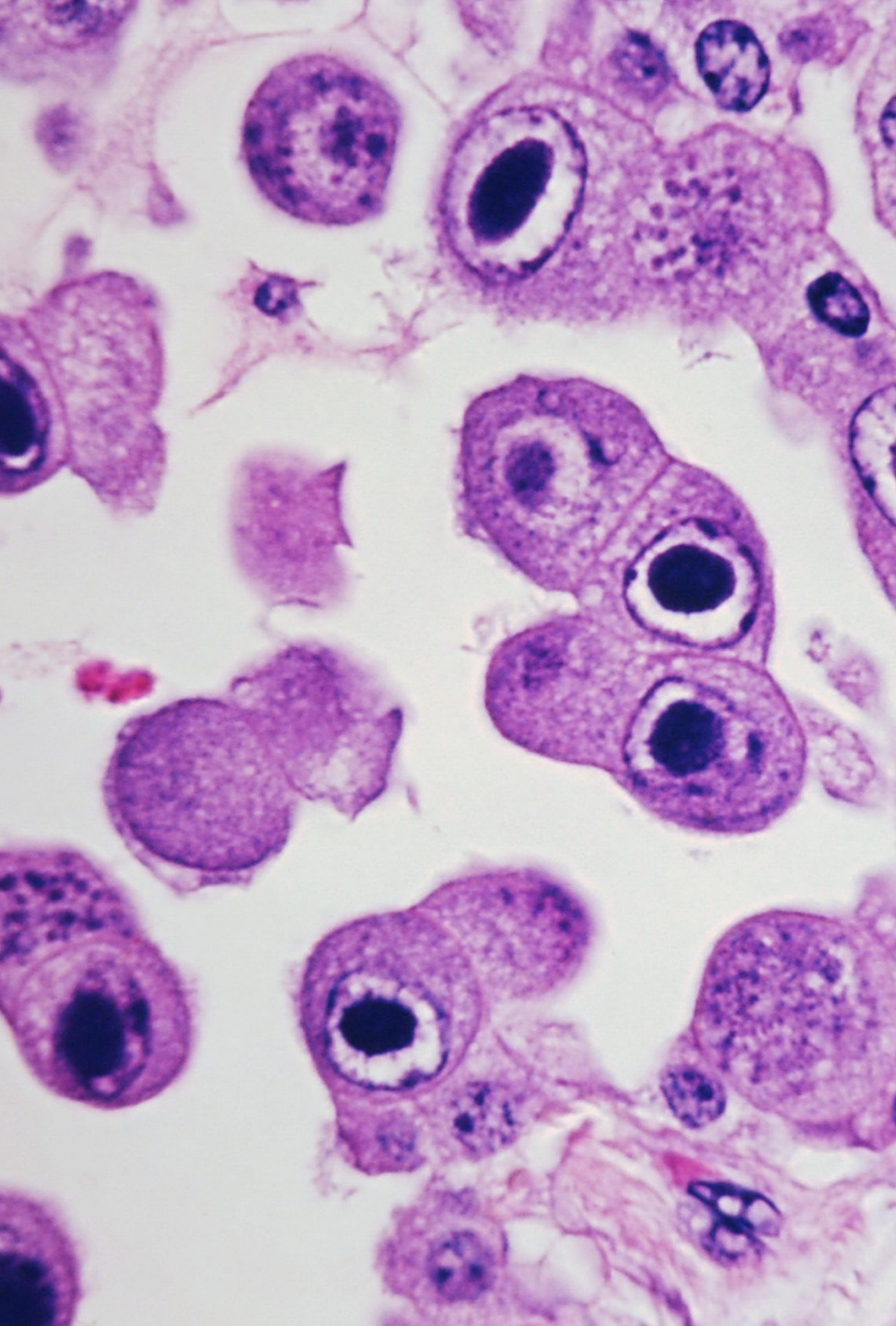
FOS: FOSCARNET





FOSCARNET

- Fosfonoformato trisódico: análogo pirofosfato inorgánico
- Bloquea de manera reversible el sitio de unión al pirofosfato de la polimerasa viral de forma **NO COMPETITIVA: Inhibe la DNA polimerasa**
- Tiene actividad contra todos los virus herpes y el VIH
- Foscarnet + Ganciclovir inhiben de forma sinérgica especies de CMV resistentes a ganciclovir y de HSV y VZV resistentes a Aciclovir

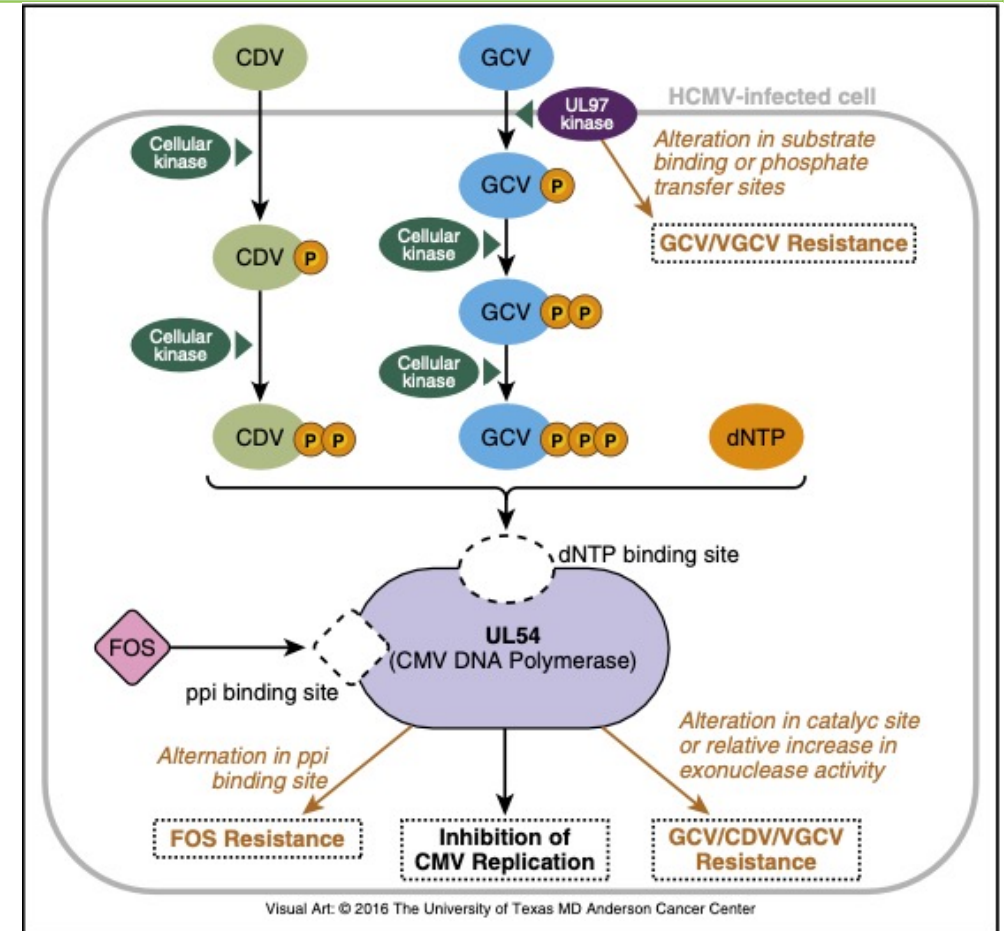


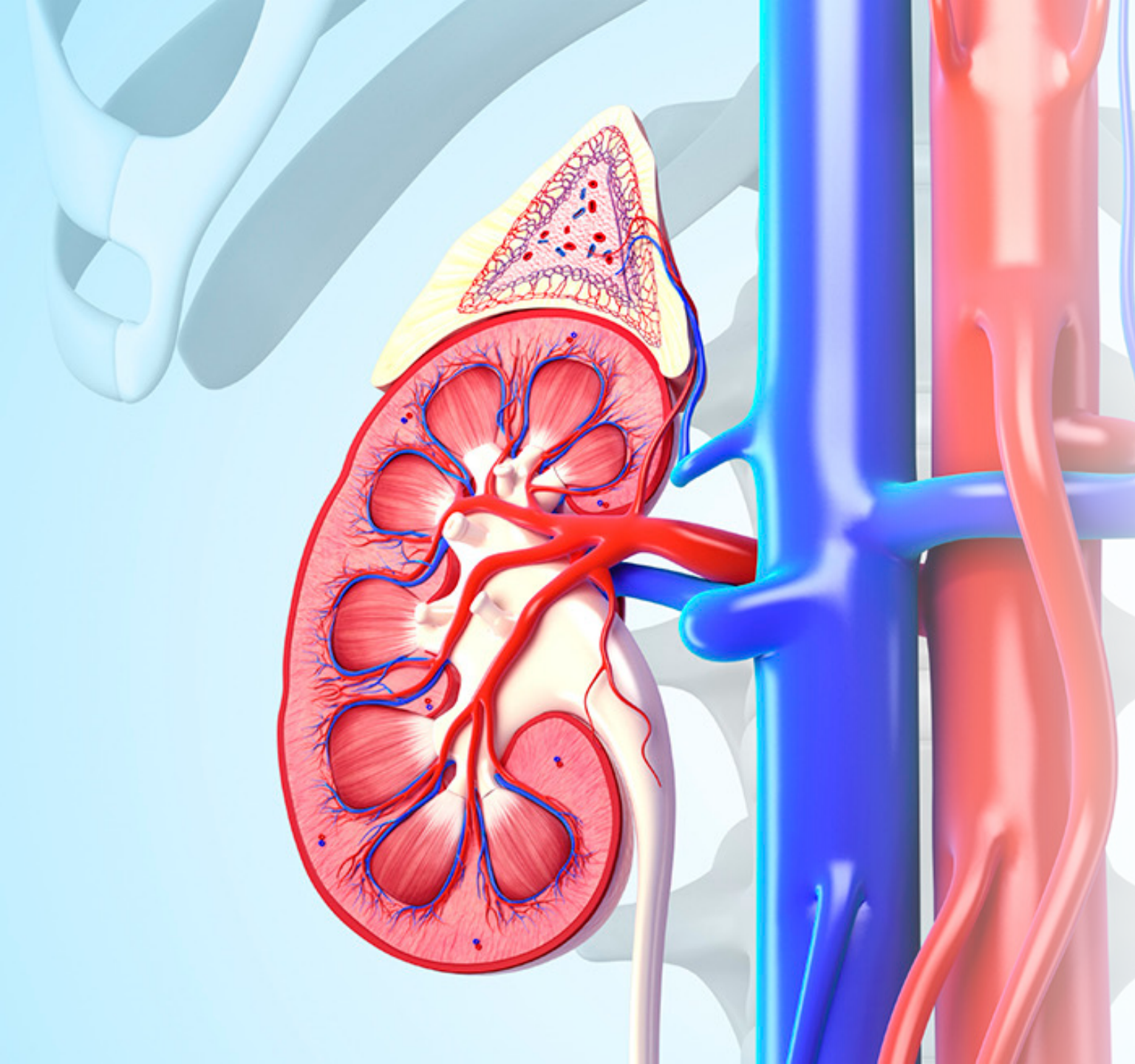
FOSCARNET

- Bd oral es baja: **Administrar IV**
- **Más del 80% del foscarnet es excretado sin modificaciones en la orina por filtración glomerular y, tal vez, por secreción tubular: REQUIERE AJUSTE DE DOSIS EN I. RENAL**
- **No requiere ajuste de dosis en I. HEPATICA.**
- ES: Nefrotoxicidad y la hipocalcemia sintomática. Efectos en el SNC cefalea en el 25%, temblores, irritabilidad, convulsiones y alucinosis.
- Uso: Retinitis por CMV, infecciones mucocutáneas por HSV resistentes a aciclovir

CIDOFOVIR

- El cidofovir es un **análogo de CITOSINA**. Incorpora un fosfato por lo que no requiere fosforilización inicial.
- Las cinasas celulares fosforilan la molécula a cidofovir-difosfato que se incorpora al ADN genómico del virus.
- La ADN polimerasa viral tiene afinidad 25-50 veces mayor por cidofovir-difosfato en comparación con la polimerasa del huésped: **Inhibición selectiva de la replicación**
- Actividad in vitro contra **todos los herpesvirus humanos**, poliomavirus, ortopoxvirus, adenovirus, virus BK y virus del papiloma humano.
- Se indica en inmunodeprimidos por infecciones por **HSV y CMV** que han desarrollado **resistencia a Aciclovir, ganciclovir y foscarnet**.



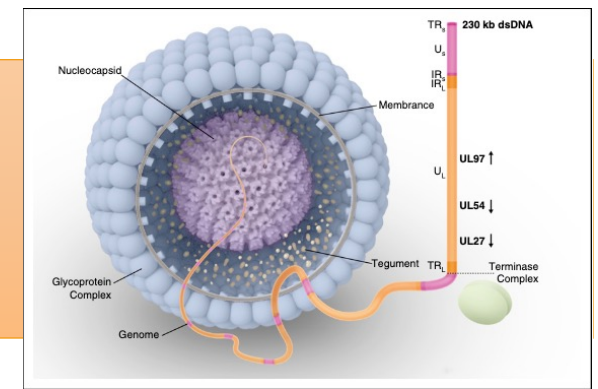


CIDOFOVIR

- Solo se puede **administrar IV**.
- Se **concentra en las células renales 100 veces** más que en otros tejidos, lo que provoca daño en los túbulos proximales (proteinuria y glucosuria). Para disminuir la toxicidad renal se usa prehidratación IV agresiva y probenecid con cada dosis de cidofovir
- **No administrar si $ClC \leq 55$ ml/min**
- Solo se han descrito un pequeño número de cepas de CMV resistentes a cidofovir. Algunas también son resistentes a ganciclovir debido a mutaciones en el gen de la ADN polimerasa, pero siguen siendo **sensibles a foscarnet**.

Hepatitis causadas por virus herpes

CITOMEGALOVIRUS



- Prevalencia de CMV **60-100%**
- Incidencia de hepatitis producida por CMV oscila entre el 2-17% hasta el 34%

INMUNOCOMPETENTES

PRIMOINFECCION

10% sintomáticos como SD
MONONUCLEOSIDO leve
Elevación leve de transaminasas (<5 veces ULN): GPT>>GOT; FA y BT normales.
Recuperación en pocas semanas
Casos raros de Colestasis severa, Hepatitis granulomatosa y Fallo hepático

INMUNODEPRIMIDOS

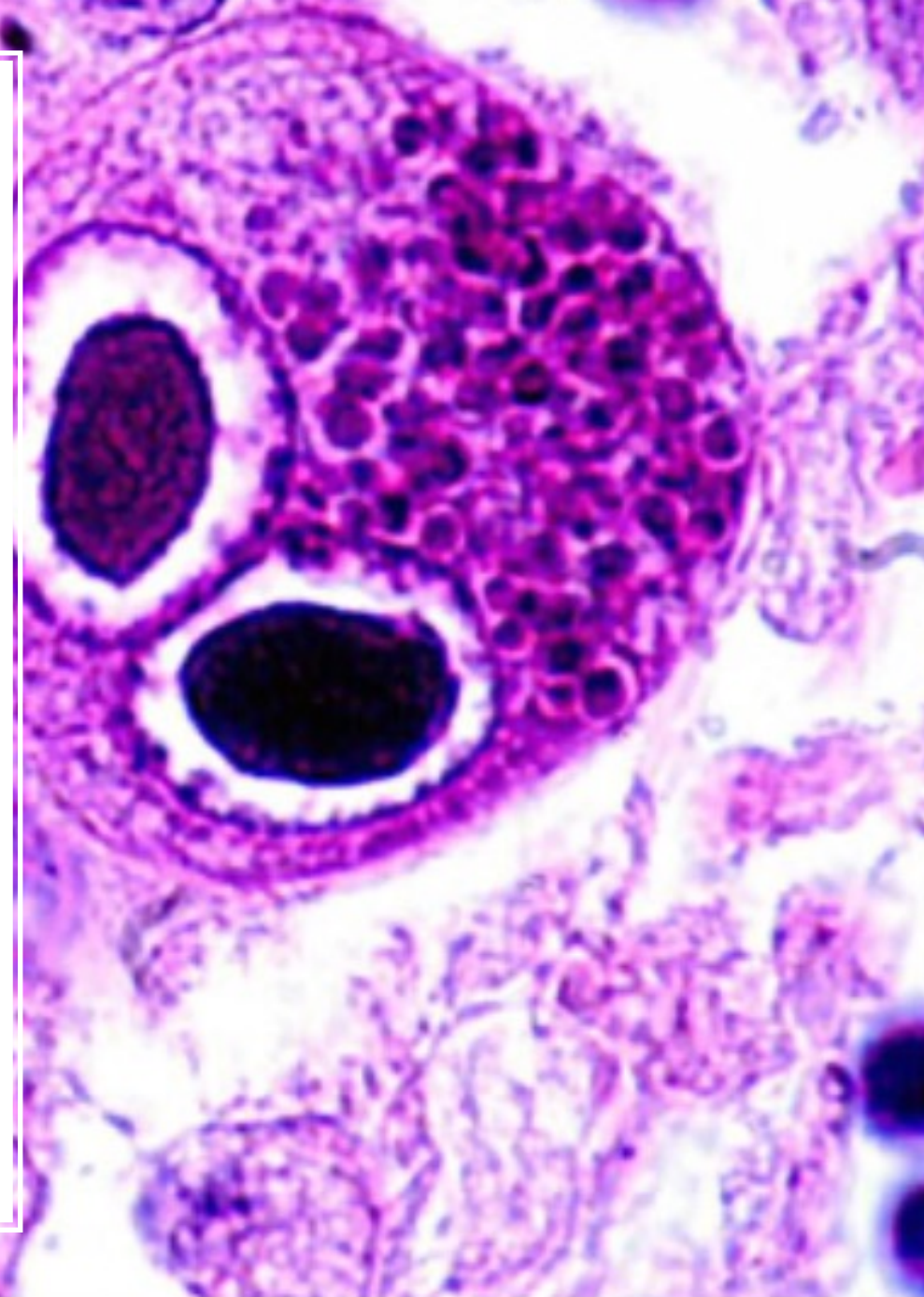
REACTIVACION O REINFECCION

Elevada MORTALIDAD Y MORBILIDAD

CITOMEGALOVIRUS.

Diagnóstico

- **Diagnostico diferencial con otros virus**
 - Cursa con mayor frecuencia con EMG y ausencia de puentes de necrosis.
 - Los niveles de GOT y GPT y la relación GPT/LDH tienen a ser menores
 - Linfocitosis atípica es más frecuente
- **Serología IgM** (puede tardar 4 semanas) e **IgG** (<avidez -> infección más temprana).
- **PCR para CMV**
- **Histología**: infiltración sinusoidal por mononucleares y necrosis hepatocelular leve con formación de granuloma. Inclusiones intranucleares denominadas: **“Ojos de lechuza”**



CITOMEGALOVIRUS. TRATAMIENTO

- NO EXISTEN GUIAS
- **VALGANCICLOVIR Y GANCICLOVIR**
- Existen casos de hepatitis fulminante tras CMV que no responden a antivirales y necesitaron Tx hepático.

BENEFICIO:

Mejoría clínica
y curación



RIESGO:

Toxicidad antivirales
Desarrollo de
resistencias

OTROS FARMACOS PARA CMV

- **Maribavir:** Un antiviral benzimidazólico. Compite con el ATP para unirse a la pUL97. Útil en cepas resistentes a GCV, CDV y Foscarnet
- **Brincidofovir:** conjugado lipídico de cidofovir
- **Letermovir:** inhibe la síntesis de ADN del CMV en un paso tardío al actuar sobre la subunidad pUL56 del complejo enzimático. Se puede administrar en I. Hepática leve-moderada (no en grave)
- CMV-specific CLTs
- Otras terapias:
 - Leflunomida: inhibición PK del virus
 - Artesunato
 - Inmunoglobulinas

Cytomegalovirus infection–associated fulminant hepatitis in an immunocompetent adult requiring emergency living–donor liver transplantation: report of a case

Young-Dong Yu ¹, Gil-Chun Park, Pyoung-Jae Park, Young-Il Choi, Shin Hwang, Gi-Won Song, Dong-Hwan Jung, Chul-Soo Ahn, Ki-Hun Kim, Deog-Bok Moon, Tae-Yong Ha, Sung-Gyu Lee

Affiliations + expand

PMID: 22797959 DOI: 10.1007/s00595-012-0209-6

Abstract

Human cytomegalovirus (CMV) infection significant complications. This report pre fulminant hepatitis caused by a CMV infe transplantation. A 39-year-old female wi hepatitis, but the underlying etiology was an emergency living–donor liver transpla CMV antigenemia after surgery and the e with positive staining for CMV protein. Tr and her general condition recovered. Thi hepatitis which led to emergency liver tr in the differential diagnosis of patients w other more common etiologies have bee

Case Reports > Am J Case Rep. 2020 Jul 16;21:e925495. doi: 10.12659/AJCR.925495.

Acute Cytomegalovirus (CMV) Hepatitis in an Immunocompetent Adult

Maleeha Zahid ¹, Nisha Ali ¹, Muhammad Saad ¹, Paul Kelly ², Alfonso Ortiz ¹

Affiliations + expand

PMID: 32673293 PMCID: PMC7387041 DOI: 10.12659/AJCR.925495

Free PMC article

Full text links

Cite

Abstract

BACKGROUND Cytomegalovirus (CMV) is a member of Herpesviridae family with its name derived from the fact that it causes enlargement of the infected cell resulting in the characteristic inclusion bodies seen on microscopy. CMV virus has an incubation period of about 4 to 6 weeks. Symptoms of CMV infection vary and depend on factors including the age and immune status of the patient. It usually presents as asymptomatic infection in immunocompetent individuals whereas severe disease is usually seen in immunocompromised patients. Here we present a case of an immunocompetent patient who presented with acute CMV hepatitis. CASE REPORT A 35-year-old male with no significant prior medical history who presented to the Emergency Department with a 2-week history of low-grade fever. Acute CMV infection was diagnosed by positive CMV antibody and polymerase chain reaction (PCR) testing. The patient was treated with valganciclovir that resulted in rapid improvement in clinical status as well as normalization of the liver enzymes. CONCLUSIONS This article presents a rare case of immunocompetent young male with acute CMV hepatitis who responded favorably to antiviral therapy.

Clinical Trial > Clin Infect Dis. 2008 Jan 1;46(1):20–7. doi: 10.1086/523590.

Valganciclovir as treatment for cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients

Oscar Len ¹, Joan Gavalda, José María Aguado, Núria Borrell, Carlos Cervera, José Miguel Cisneros, Valentín Cuervas-Mons, Mercè Gurguí, Pilar Martín-Dávila, Miguel Montejo, Patricia Muñoz, Germán Bou, Jordi Carratalà, Julián Torre-Cisneros, Albert Pahissa, RESITRA

Affiliations + expand

PMID: 18171208 DOI: 10.1086/523590

Case Reports > Case Rep Gastroenterol. 2016 May 19;10(1):36–43. doi: 10.1159/000442972.

eCollection Jan–Apr 2016.

Abstract

Background Recipient opportunity administration bioavailability recipient Objectives regimen treatment incidence

Acute Cytomegalovirus Hepatitis in an Immunocompetent Host as a Reason for Upper Right Abdominal Pain

Kai Oliver Jensen ¹, Eliane Angst ², Franc Heinrich Hetzer ¹, Christian Gingert ³

Affiliations + expand

PMID: 27403100 PMCID: PMC4929370 DOI: 10.1159/000442972

Free PMC article

Full text links

Cite

Abstract

Cytomegalovirus infections are widely distributed with a seroprevalence of up to 100%. The majority of the cases take a silent course or deal with unspecific clinical symptoms. Complications in immunocompetent patients are rare but may affect the liver and lead up to an acute organ failure. In this case report, we describe a 35-year-old immunocompetent female with an acute cytomegalovirus infection presenting as acute hepatitis with ongoing upper right abdominal pain after cholecystectomy. Upper right abdominal pain is a common symptom with a wide range of differential diagnoses. If common reasons can be excluded, we want to sensitize for cytomegalovirus infection as a minor differential diagnosis even in immunocompetent patients.

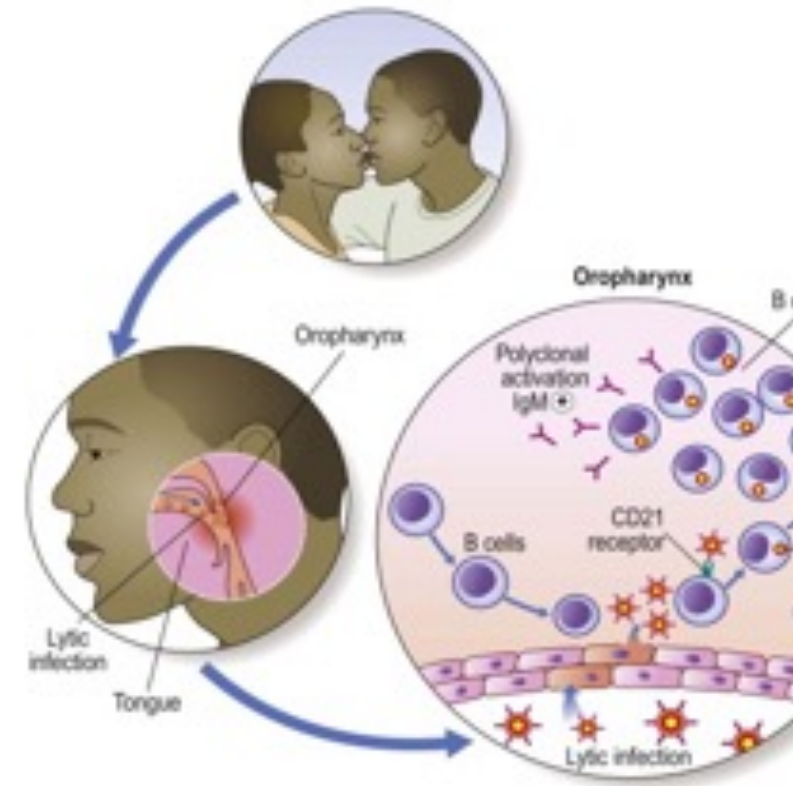
Keywords: Cholecystolithiasis; Cytomegalovirus; Differential diagnosis; Hepatitis; Upper abdominal pain.

plant (SOT)
her
s intravenous
s an oral
r-risk SOT
me.

after a
therapy or
etermine the

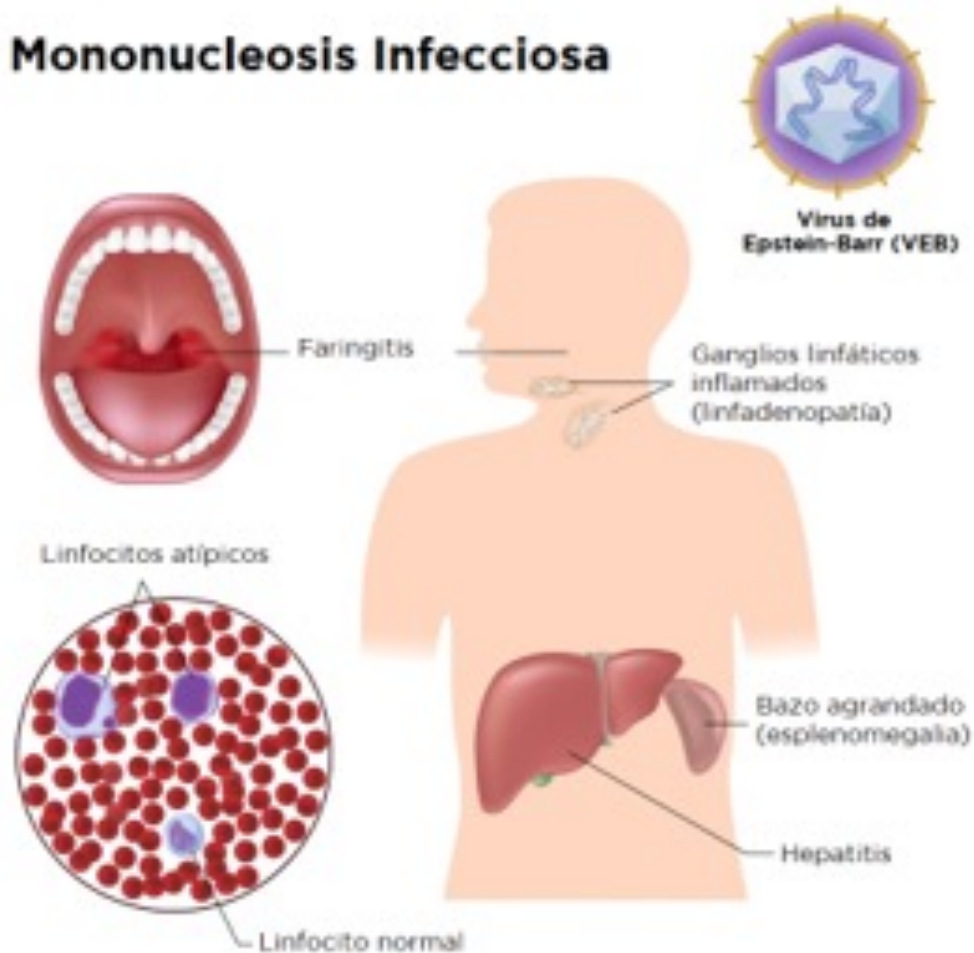
VIRUS DE EPSTEIN BARR

- La mayoría de las hepatitis son autolimitadas. Existen casos descritos de hepatitis fulminante.
- Se presentan con la **TRIADA**: **linfocitosis atípica, esplenomegalia e ictericia**
- Más de la ½ de los casos de hepatitis suceden **en > 60 años**, aunque afecta a cualquier edad
- Suelen tener **aumento de transaminasas 2-3 veces ULN**, pero rara vez > 1000 x ULN.
- Aumentan en la primera semana, alcanzan un pico en la segunda y se normalizan en 2-6 semanas.
- **GPT aumenta en el 60%, BT en el 45% aunque ictericia clínica aparece < 5%**. Si aparece descartar hepatitis colestásica y anemia hemolítica autoinmune.



VIRUS DE EPSTEIN BARR

Mononucleosis Infecciosa

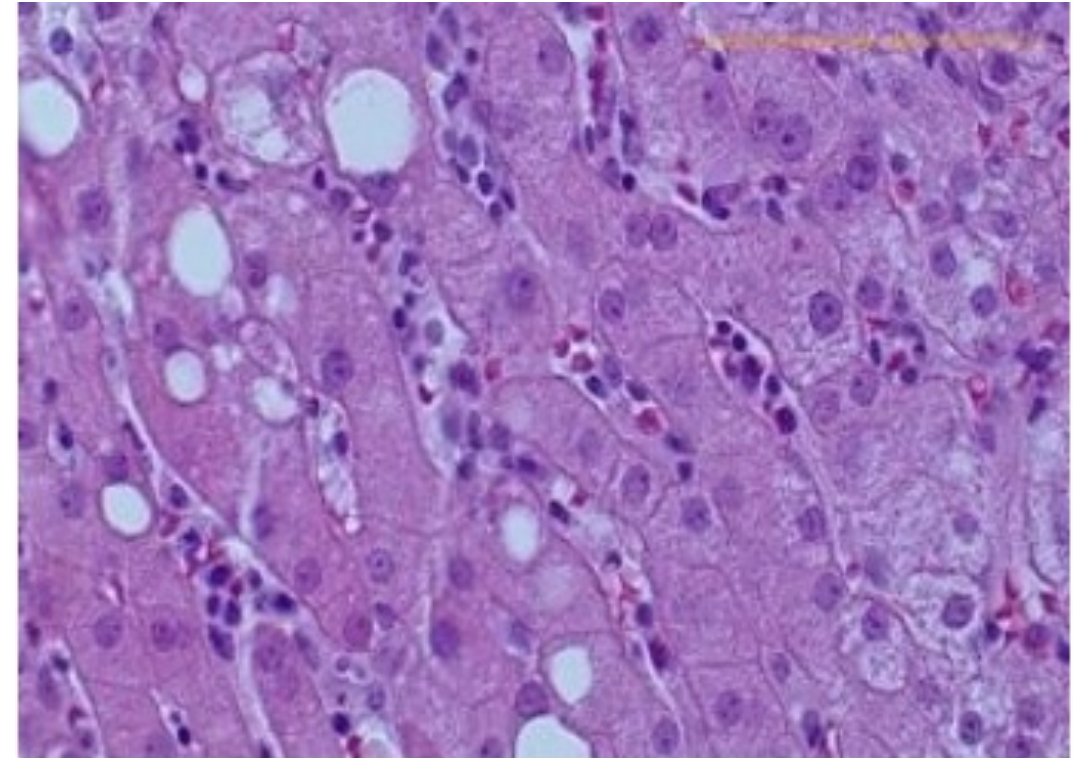


- Linfocitosis es frecuente, 50-60% tienen esplenomegalia y >14% hepatomegalia.
- **Ecografía**: Hepatomegalia y linfadenopatía en el porta hepatitis, **edema periportal a lo largo con engrosamiento de la vesícula.**

VIRUS EPSTEIN BARR. DX

CUATRO PARÁMETROS: ↑ TRANSAMINASAS +
SEROLOGÍA + HISTOPATOLOGÍA + GENOMA VIRAL.

- No existen unos criterios claros
- Frotis periférico: Linfocitos atípicos – células de Downeyll linfocitos T CD8+ activados.
- IgM anti VCA (capside viral) indican infección aguda e IgG anti VCA o EBNA (antígeno nucleares VEB) indica infecciones resueltas o latentes.
- PCR del DNA de VEB es más fiable que la serología.
- **HISTOPATOLOGÍA:** hepatitis lobulillar pronunciada con infiltración linfocítica marcada sinusoidal.



Epstein–Barr virus hepatitis. Prominent sinusoidal infiltration by atypical lymphocytes, Downey bodies. HE stain, ×400.

VIRUS EPSTEIN BARR. TRATAMIENTO

- La mayoría se resuelven de **forma espontanea**
- NO HAY GUIAS
- Utilizar antivirales en el caso de **hepatitis severa**: **GANCICLOVIR, VALGANCICLOVIR, ACICLOVIR y ESTEROIDES.**
- **Valorar riesgo/beneficio** en inmunocompetentes pues ACICLOVIR y GANCICLOVIR pueden provocar flebitis, insuficiencia renal transitoria, mielosupresión y elevación de enzimas hepáticas.
- Si fallan pueden necesitar **Tx hepático**

Unusual presentation of Epstein–Barr virus hepatitis treated successfully with valganciclovir

Katrine Cauldwell¹, Roger Williams

Affiliations + expand

PMID: 24115018 DOI: [10.1002/jmv.23766](https://doi.org/10.1002/jmv.23766)

 Full text links

 Cite

Abstract

Described is the case of a 21-year-old male patient who presented with a severe Epstein-Barr virus (EBV) hepatitis. The initial diagnosis was challenging, as the patient did not have the typical features of the mononucleosis syndrome and despite the severity of the hepatitis, the initial serology was negative. In addition the liver biopsy did not show the mononuclear cell infiltration typically seen in EBV hepatitis. Later, measurements of EBV DNA showed high titers and the patient received a course of oral valganciclovir, following which he made a rapid clinical and serological response. This case describes an unusual presentation of EBV hepatitis, and adds to the body of evidence supporting its treatment with valganciclovir.

Keywords: EBV hepatitis; antiviral; infectious mononucleosis; therapy.

© 2013 Wiley Periodicals, Inc.

Ganciclovir and the treatment of Epstein–Barr virus hepatitis

Leon A Adams¹, Bastiaan Deboer, Gary Jeffrey, Richard Marley, George Garas

Affiliations + expand

PMID: 16984606 DOI: [10.1111/j.1440-1746.2006.03257.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2006.03257.x)

 Full text links

 Cite

Abstract

Epstein-Barr virus (EBV) is part of the herpesvirus family that infects up to 90% of the population. Initial infection is often subclinical in children but will generally result in symptomatic infectious mononucleosis in adolescents and adults. Ganciclovir has been utilized in immunocompromised patients with EBV encephalitis and post-liver transplant for EBV fulminant hepatitis. Herein, the successful use of ganciclovir in two immunocompetent patients with severe EBV hepatitis is reported.



VIRUS HERPES SIMPLE

- **80% adultos en el mundo occidental están infectados por VHS-1 (herpes labial) y 30% por VHS-2 (herpes genital)**
- Recurrencia se ha asociado con persistencia del virus en las neuronas
- **Hepatitis por VHS ocurre como parte de una sepsis por herpes diseminada**
- **Factores asociados:** Carga viral inicial, alteración de la inmunidad, reinfección por una segunda cepa del virus en un paciente con un virus latente o el tipo de cepa.
- Principalmente en INMUNODEPRIMIDOS: **TRASPLANTES DE HIGADO y VIH.**
- También en **embarazadas en el 3er trimestre**
- Los **agentes inhalados/anestésicos** como enflurano, isoflurano, desflurano, óxido nítrico se han asociado a reactivación.

VIRUS HERPES SIMPLE

- **REQUIERE ALTA SOSPECHA: Retrasos en el diagnóstico**
- **↑ transaminasas 70% CON >1000 ULN en hepatitis fulminante**, leucopenia en el 43%, trombocitopenia (<150), coagulopatía sin CID en el 20% y CID en el 45%
- **I Renal aguda con hepatomegalia en el 45%**
- Suelen estar **anictéricos** con bajos niveles de BT



VIRUS HERPES SIMPLE

Factores de riesgo de mortalidad: Varones > 40 años, inmunocomprometidos, > niveles de GOT, coagulopatía y encefalopatía

Aprox un 74% de las hepatitis por VHS acaban en fallo hepático lo que tiene una mortalidad del 90%.

VHS es el responsable de más del 1% de todos los fallos hepáticos y más del 2% de todos los fallos hepáticos por virus.



VIRUS HERPES SIMPLE. DX

- Examen dermatológico de las lesiones
- Baja utilidad la serología IgM e IgG: Falsos positivos y negativos.
- **PCR VHS en sangre es rápida tiene más S y E que los anticuerpos.**
- Para confirmar hepatitis por VHS se puede **recurrir a la biopsia hepática**, pero el riesgo de sangrado es elevado (valorar riesgo-beneficio). Si se hace se prefiere que sea transyugular vs percutánea. Administrar factor VII recombinante puede ser necesario para reducir riesgo
- **CT puede ayudar al diagnóstico:** presencia de **lesiones múltiples hipodensas de 1-3 mm junto con hepatomegalia** (son áreas focales de necrosis por la infección viral). No son específicas de VHS hepatitis, también aparecen en candida, sarcoidosis, etc.

VHS. TRATAMIENTO.

- Iniciar tratamiento empírico **LO ANTES POSIBLE** dada la alta mortalidad.
- **NO HAY ESTUDIOS PROSPECTIVOS NI GUIAS**
- Tratamiento precoz con **ACICLOVIR reduce la mortalidad y la necesidad de trasplante hepático desde un 88% a un 51%.** Se recomienda que se administre entre 2-3 semanas incluso 4 semanas.
- RESISTENCIAS A ACICLOVIR HASTA EN EL **7% en inmunodeprimidos:**
Foscarnet y cidofovir han sido útiles.
- **Si no responde: Tx hepático.** Un año de supervivencia del Tx hepático llega al 43%.
- Uso de **plasmaféresis**: elimina los VHS viriones y las partículas infectivas, y brinda más tiempo para alcanzar respuesta efectiva, pero se necesitan más estudios

Acute liver failure caused by herpes simplex virus in a pregnant patient: is there a potential role for therapeutic plasma exchange?

Edward W Holt ¹, Jennifer Guy, Shelley M Gordon, Jan C Hofmann, Richard Garcia-Kennedy, Stephen L Steady, Natalie H Bzowej, R Todd Frederick

Affiliations + expand

PMID: 23857723 DOI: [10.1002/jca.21287](https://doi.org/10.1002/jca.21287)

Abstract

A young woman presented with a febrile illness in the third trimester of pregnancy. Laboratory investigation revealed severe acute hepatitis with thrombocytopenia and coagulopathy. Liver injury progressed despite emergent caesarian section and delivery of a healthy infant. Therefore, therapeutic plasma exchange (TPE) was performed on three consecutive days post-partum for a presumed diagnosis of acute liver failure (ALF) associated with pregnancy due to hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) or acute fatty liver of pregnancy (AFLP). Treatment with TPE was followed by biochemical and clinical improvement but during her recovery herpes simplex virus type 2 (HSV-2) infection was diagnosed serologically and confirmed histologically. Changes in the immune system during pregnancy make pregnant patients more susceptible to acute HSV hepatitis, HSV-related ALF, and death. The disease is characterized by massive hepatic inflammation with hepatocyte necrosis, mediated by both direct viral cytotoxicity and the innate humoral immune response. TPE may have a therapeutic role in acute inflammatory disorders such as HSV hepatitis by reducing viral load and attenuating systemic inflammation and liver cell injury. Further investigation is needed to clarify this potential effect. The roles of vigilance, clinical suspicion, and currently accepted therapies are emphasized.

Keywords: acute liver failure; hepatitis; herpes simplex; pregnancy; therapeutic plasma exchange.

VIRUS	EPIDEMIOLOGIA	CLINICA	LABORATORIO	DX	TRATAMIENTO
VHS	Inmunocomp. e inmunode.; 2º y 3º trimestre del embarazo; inhalantes	Fiebre, nausea y vómitos; cefalea; dolor abdominal en el cuadrante sup derecho; rash mucocutáneo y encefalopatía	↑ transaminasas 1000 x ULN; leucopenia; trombocitopenia; coagulopatía	Serología IgM e IgG Biopsia hepática PCR DNA	Aciclovir Tx hepático
VEB	> 60 años; Inmunocomp. e inmunode.	Hepatitis leve, sd mononucleósido, fallo hepático agudo; fallo hepático fulminante; ictericia, esplenomegalia, hepatomegalia	↑ transaminasas de 2-3 ULN, ↑FA y ↑BT, linfocitosis	Serología IgM, VCA, PCR y Biopsia hepática	Valganciclovir, Ganciclovir + Esteroides Tx hepático
CMV	Inmunocomp. e inmunode.	Asintomáticos a sd mononucleósido	↑ leve transaminasas, GPT> GOT, FA normal	IgM+ o ↑x4 IgG, PCR, cultivo viral, pp65 antígeno, biopsia hepática, tinción inmunohistoquímica para antígeno CMV, inclusiones intracelulares de ojo de búho.	Valganciclovir, ganciclovir; cidofovir y foscarnet en caso de resistencia a ganciclovir Tx hepático

VIRUS HERPES HUMANO TIPO 6

- **Tratamiento sintomático (suele autolimitarse)**
- FOSCARNET 90 mg/Kg/12h iv seguido de 90 mg/Kg/d iv
- GANCICLOVIR 5mg/Kg/12h iv hasta desaparición de la viremia (≥ 3 semanas). Puede seguirse de dosis de mantenimiento de 5 mg/Kg/d iv o de VALGANCICLOVIR 900 mg/d oral
- ALTERNATIVAS: GANCICLOVIR + FOSCARNET o CIDOFOVIR 5 mg/kg/semana o BRINCIDOFOVIR (falta experiencia)
- ARTESUNATO tiene actividad in vitro y se ha utilizado en el tratamiento de la miocarditis por VHH-6B en niños

Fulminant hepatitis caused by herpes virus 6 in immunocompetent adults

Julia Arribas Anta*, Celia Zaera de la Fuente, Javier Graus Morales, Sergio López Durán, Ángel Cañete Ruiz, Francisco Gea Rodríguez y Agustín Albillos Martínez

Departamento Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2015.09.003>

Case Reports | J Clin Virol. 2016 Feb;75:27-32. doi: 10.1016/j.jcv.2015.12.002. Epub 2015 Dec 14.

Fulminant hepatic failure attributed to infection with human herpesvirus 6 (HHV-6) in an immunocompetent woman: A case report and review of the literature

Angelika Charrel-Katolis ¹, David Baner ², Linda Cook ³, Michael Z David ⁴

Affiliations: + expand
PMID: 26748830 DOI: 10.1016/j.jcv.2015.12.002

Case Reports | Ann Fr Anesth Reanim. 2014 Dec;33(12):707-8. doi: 10.1016/j.annfar.2014.10.003. Epub 2014 Nov 20.

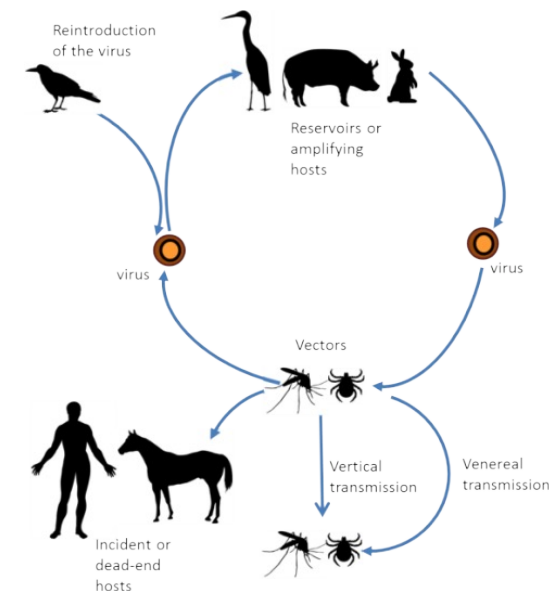
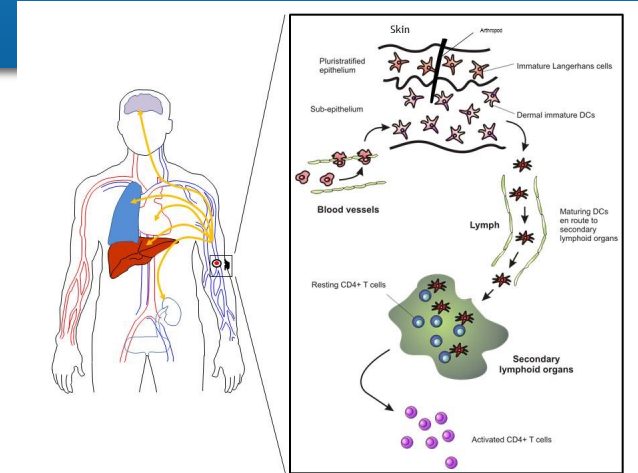
[Fulminant hepatitis and multiorgan failure induced by HHV-6 infection in an immunocompetent 24-year-old woman]

[Article in French]
B Cléron ¹, C Argente ², A Chevalier ¹

Affiliations: + expand
PMID: 25458458 DOI: 10.1016/j.annfar.2014.10.003

VIRUS TRANSMITIDOS POR ECTOPARASITOS

- Los arbovirus (**AR**thropod **BOR**ne **VIRUS**es)
- La mayoría de ellos pertenecen a las familias *Togaviridae*, *Flaviviridae*, *Reoviridae*, *Rhabdoviridae* y *Bunyaviridae*
- 134 especies de las 534 son patógenas para el hombre
- La gran mayoría son virus ARN
- El hombre actúa como **huésped accidental**
- Los reservorios son las aves y roedores
- Los principales vectores son **dípteros y garrapatas**
- Distribución universal para unos pero restringida para la mayoría
- La mayoría son **ASINTOMÁTICOS**, pero pueden cursar con **síndrome febril, exantema, poliartralgias, hemorragias o meningitis/encefalomeningitis**
- Tienen **patrón estacional**, más frecuente en verano en las regiones templadas y en las lluviosas en los trópicos



Virus transmitidos por ectoparásitos. Arbovirus

Virus	Vector	Huésped	Clínica	Distribución geográfica
<i>Togaviridae / Alphavirus</i>				
→ Chikungunya	Mosquitos	Humanos, primates	SF, PA	Af, As
Ross River	Mosquitos	Humanos, marsupiales	SF, PA	O
Mayaro	Mosquitos	Aves	SF	AS
O'nyong-nyong	Mosquitos	¿?	SF	Af
Sindbis	Mosquitos	Aves	SF	As, Af, O, E, A
Barmah Forest	Mosquitos	¿?	SF, PA	O
Encefalitis equina oriental	Mosquitos	Aves	SF, ME	A
Encefalitis equina occidental	Mosquitos	Aves, conejos	SF, ME	A
Encefalitis equina de Venezuela	Mosquitos	Roedores	SF, ME	A
<i>Flaviviridae / Flavivirus</i>				
→ Dengue 1-4	Mosquitos	Humanos, primates	SF, FH	Trópicos
→ Fiebre amarilla	Mosquitos	Humanos, primates	SF, FH	Af, AS
→ Encefalitis japonesa	Mosquitos	Aves, cerdos	SF, ME	As, Pacífico
Encefalitis del Valle Murray	Mosquitos	Aves	SF, ME	Australia
Rocio	Mosquitos	Aves	SF, ME	AS
→ Encefalitis de San Luis	Mosquitos	Aves	SF, ME	A
→ Virus del Nilo occidental	Mosquitos	Aves	SF, ME	Af, E, AN
Enfermedad de los bosques de Kyasanur	Garrapatas	Primates, roedores, camellos	SF, FH, ME	India, Arabia Saudí
Omsk	Garrapatas	Roedores	SF, FH	As
→ Encefalitis transmitida por garrapatas	Garrapatas	Aves, roedores	SF, ME	E, As, AN
<i>Bunyaviridae / Phlebovirus</i>				
Fiebre del flebotomo	Flebotomos	¿?	SF,	E, Af, As
Fiebre del Valle Rift	Mosquitos	¿?	SF, ME, FH	Af, OM
→ Virus de Toscana	Flebotomos	¿?	SF, M, ME	Mediterráneo
<i>Bunyaviridae / Bunyavirus</i>				
Encefalitis de la Crosse	Mosquitos	Roedores	SF, ME	AN
Encefalitis de California	Mosquitos	Roedores	SF, ME	AN, E, As
Oropouche	Midges	¿?	SF	A
<i>Bunyaviridae / Nairovirus</i>				
Fiebre hemorrágica del Congo-Crimea	Garrapatas	Roedores	SF, FH	E, As, Af

FH: fiebre hemorrágica; M: Meningitis; ME: meningoencefalitis; PA: poliartritis; SF: síndrome febril.

Af: África; AN: América del Norte; AS: América del Sur; As: Asia; E: Europa; O: Oceanía; OM: Oriente Medio.

	Zika	Chikungunya	Dengue	Fiebre amarilla
Periodo incubación	3-12 días (max 15)	2-6 días	3-7 días	3-6 días
Síntomas	Rash maculopapular (90%) Fiebre no muy elevada(65%) Artritis o Artralgia (65%) Conjuntivitis no purulenta (55%) Mialgia (48%) Cefalea (45%) Dolor retro-ocular (39%) Edema (19%) Vómitos (10%)	Fiebre elevada de comienzo abrupto (90%) Mialgia (90%) Poliartralgia, poliartritis o ambos (95%) Rash (20-80%)	Fiebre elevada (>38.4°C) Cefalea y dolor retroocular Mialgia y dolor articular Rash cutáneo Elevación de transaminasas en el 63-97% Elevación de GOT>GPT-hiperbilirrubinemia hasta el 48% Elevación >10 veces los valores de GOT/GPT en 15%	Fiebre, mialgias, malestar general, cefalea, náuseas, vómitos e inyección conjuntival
Duración	< 7 días	< 7 días	< 7 días	< 7días
Complicaciones	Guillén-Barré (1,35/1000) Microcefalia (29% de los embarazos) Alteraciones oculares (35%)	Encefalopatía o encefalitis, miocarditis, etc	Derrame pleural Hemorragias	15% Fase tóxica fiebre, bradicardia relativa, ictericia, dolor abdominal, diarrea, fracaso renal, trombopenia y coagulopatía (hemorragias) Mortalidad 20-30%
Diagnóstico	Serología IgM RT-PCR	Serología IgM RT-PCR	Serología IgM RT-PCR	Serología IgM RT-PCR
Tratamiento/Prevención	No Vacunas Control Vector	No Vacunas Control Vector	No Vacunas Control Vector	Vacuna virus vivos atenuados Control Vector





Spectrum, Manifestations and Outcomes of Dengue Infection in Individuals with and without Liver Disease

Anand V. Kulkarni¹, Ashok K. Choudhury¹, Madhumita Premkumar¹, Priyanka Jain³,
Ekta Gupta² and Shiv Kumar Sarin*¹

¹Department of Hepatology and Transplant, Institute of Liver and Biliary Sciences, New Delhi, India; ²Department of Virology, Institute of Liver and Biliary Sciences, New Delhi, India; ³Department of Statistics, Institute of Liver and Biliary Sciences, New Delhi, India

El dengue puede manifestarse como hepatitis aguda y provocar fallo hepático agudo en pacientes con y sin hepatopatía previa

En los pacientes con cirrosis la presentación clásica es menos frecuente y el pronóstico es peor

Se debe considerar dengue en todo paciente que desarrolle fallo hepático agudo en áreas endémicas

TRATAMIENTO: NO TRATAMIENTO ESPECÍFICO.

- **Fiebre amarilla:**
 - Tratamiento de soporte
 - **Ribavirina solo a dosis elevadas** que no pueden ser soportadas clínicamente
 - **Inmunoglobulina hiperinmune o anticuerpos monoclonales** son inciertos
 - TY014 anticuerpo monoclonal en fase 1.
- **Dengue:**
 - Evitar AINEs
 - Tratamiento de soporte
- **Zika:**
 - Fluidoterapia para evitar deshidratación.
 - Acetaminofeno para reducir la fiebre
- **Chikungunya:**
 - AINES y/o analgésicos. Evitar corticoides salvo fracaso a AINEs o en tenosinovitis graves
 - **SURAMINA** inhibe replicación in vitro y **SOFOSBUVIR** inhibe in vivo. Falta experiencia clínica

Use of intravenous N-acetylcysteine in acute severe hepatitis due to severe dengue infection: a case series

D M D I B Dissanayake ¹, W M S N Gunaratne ², K W M P P Kumarihamy ², S A M Kularatne ³, P V R Kumarasiri ⁴

Affiliations [+ expand](#)

PMID: 34544380 PMCID: [PMC8454086](#) DOI: [10.1186/s12879-021-06681-9](#)

[Free PMC article](#)

Abstract

Background: Dengue fever is a common mosquito borne viral infection. Severe dengue fever associated severe hepatitis carries high mortality. Based on the beneficial effect of N-acetylcysteine (NAC) in paracetamol poisoning and non-acetaminophen induced liver failure, it is used in dengue fever associated hepatitis in clinical practice. We aim to study the reversal of liver enzymes with NAC in the setting of severe hepatitis due to severe dengue infection.

Methods: A retrospective analysis was conducted on hospitalized 30 adults with severe dengue fever with severe hepatitis. These 30 patients had aspartate transaminase (AST) and alanine transaminases (ALT) more than 500 U/L and/or PT INR (prothrombin time and international normalized ratio) more than 1.5. They were treated with NAC infusion of 100 mg/h for 3 to 5 days.

Results: The mean age of the group was 49.9 ± 11.46 years and 18 (60%) patients were males. Nineteen patients (63%) developed dengue shock. Of them 12 patients (40%) developed hepatic encephalopathy. Median AST on the day of administration of NAC was 1125 U/L interquartile range (IQR) 1653.25 while median ALT was 752 (IQR 459.25). There was a statistically significant reduction of both ALT ($p = 0.034$) and AST ($p = 0.049$) from day 1 to 4 after NAC infusion. Rise of platelet count between day 1 and day 4 also showed statistically significant difference ($p = 0.011$) but the reduction of prothrombin time and international normalized ratio (PT/INR) from 1 to day 4 did not show statistical significance difference. Mean duration of treatment with NAC was 3.61 ± 0.75 days while mean length of hospital stay was 6.2 ± 1.27 days. Only one patient died (3.3%). None of the patients reported adverse drug reaction due to NAC.

Conclusion: Majority of patients demonstrated marked clinical and biochemical improvements and they recovered fully. We observed faster and significant recovery of liver enzymes following administration of NAC. Based on the above findings, this study provides preliminary evidence for the beneficial effect of NAC in severe hepatitis in dengue infection with greater survival benefits.

SARS-CoV-2

- **Incidencia de daño hepático (elevación de transaminasas) observada entre el 14% y 53% con pocos estudios histológicos, y achacada fundamentalmente:**
 - **Uso de fármacos:** LPV/r, Remdesivir
 - **Hepatopatía previa (ácido graso no alcohólico..):** Es un factor de mal pronóstico
- **No existe tratamiento específico.** Contraindicación de los antivirales e inmunomoduladores:
 - **Remdesivir:** Si elevación de GPT ≥ 5 veces el límite superior de la normalidad o elevación de GPT+signos o síntomas de inflamación hepática o aumento de BT, FA o del INR
 - **Molnupiravir:** No requiere ajuste en insuficiencia hepática.
 - **Paxlovid:** No requiere ajuste de dosis en Insuf hepática leve y moderada (Child-Pugh A y B). Paxlovid no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave. Precaución si enf hepática previa.
 - **Tocilizumab:** Contraindicado si elevación de GPT ≥ 5 veces el límite superior de la normalidad o neutrófilos < 500 O < 50.000 plaquetas
 - **Baricitinib:** No requiere ajuste de dosis en insuf hepática leve/moderada. No administrar en grave

CONCLUSIONES

- Las hepatitis por virus no hepatotropos no son infrecuentes y pueden llevar a fracaso hepático fulminante, necesidad de trasplante o muerte
- Aciclovir es de elección en el tratamiento de las infecciones por VHS
- Ganciclovir es de elección en el tratamiento de las infecciones por CMV, VEB y VHH6
- Foscarnet y cidofovir se pueden usar en fracasos al tratamiento/resistencias a Aciclovir y Ganciclovir
- Dengue puede llevar a fallo hepático agudo
- Es frecuente la elevación de transaminasas con SARS-CoV2 y esta puede contraindicar algunos antivirales (remdesivir) e inmunomoduladores (tocilizumab)



Muchas
gracias!