



CAMFiC
societat catalana de medicina
familiar i comunitària

Curs malalties infeccioses

Camfic

14 d'octubre de 2021

HEPATITIS VIRALS

Docent : Albert Boada Valmaseda

Clasificación , epidemiología y clínicas de los virus de la hepatitis humanas

características

	A	B	C	D	E
Tipo de virus	<i>Picornaviridae</i>	<i>Hepadnaviridae</i>	<i>Flaviviridae</i>	<i>Deltaviridae</i>	<i>Calciviridae</i>
Ácido nucleico	ARN	ADN	ARN	ARN	ARN
Periodo de incubación medio en días	30 (15-50)	80 (28-160)	50 (14-160)	Variable	40 (15-45)
Modo transmisión	Fecal-oral	Parenteral	Parenteral	Parenteral	Fecal-oral
Curso fulminante	Raro	Raro	Raro	Común	Durante gestación
Cronicidad	No	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente	No

Hepatitis virals

Importància del problema

Alta prevalença mundial

Disminució en la incidència per:

- ❑ Millora condicions socio-sanitàries (VHE, VHA)
- ❑ Programes de vacunació (Antihepatitis A, Antihepatitis B)
- ❑ Major control principals mecanismes de transmissió:
 - ✓ via parenteral (VHB i VHC): transfusions sang, UDVP
 - ✓ via sexual (VHB): relacions sexuals sense protecció

Calendari de vacunacions sistemàtiques 2020



	Diftèria Tètanus Tos ferina	Polio- mielitis	Malaltia per <i>Haemophilus influenzae b</i>	Hepatitis B	Malaltia per meningococ	Hepatitis A	Xarampió Rubèola Parodititis	Infecció pel virus del papil·loma humà	Varicel·la	Grip	Malaltia per pneumococ
2 mesos	Hexavalent										Contra el pneumococ conjugada
4 mesos	Hexavalent				Contra el meningococ C conjugada						Contra el pneumococ conjugada
11 mesos	Hexavalent										Contra el pneumococ conjugada
12 mesos					Contra el meningococ C conjugada		Triple virica				
15 mesos						Contra l'hepatitis A			Contra la varicel·la		
3 anys							Triple virica		Contra la varicel·la		
6 anys	DTPa-PI ¹					Contra l'hepatitis A					
11-12 anys					Contra el meningococ conjugada tetravalent ²	Contra l'hepatitis A ³		Contra el virus del papil·loma humà ⁴	Contra la varicel·la ⁵		
14 anys	Td				Contra el meningococ conjugada tetravalent ²						
Embaras- sades	dTpa ⁶								Contra la grip		
40 anys	Td										
A partir de 60 anys									Contra la grip cada any		
65 anys	Td										Contra el pneumococ 23-valent

¹ S'ha d'administrar la vacuna DTPa-PI als 6 anys d'edat als infants vacunats als 2, 4 i 11 mesos. Els vacunats amb la pauta anterior, als 2, 4, 6 i 18 mesos rebran una dosi de dTpa. ² Vacuna contra el meningococ conjugada tetravalent (MACWY). Es vacunaran els adolescents d'11-12 anys d'edat que no hagin rebut cap dosi de MACWY des dels 10 anys d'edat. També es vacunaran, durant els propers dos anys, els nois i noies de 14 anys als centres educatius i es farà repescat fins als 18 anys d'edat als centres de salut. ³ Vacuna contra l'hepatitis A (HA) i vacuna contra la varicel·la (V). Només es vacunaran als 11-12 anys els infants no vacunats o parcialment vacunats (la pauta vacunal consta de dues dosis). ⁴ Vacuna contra el virus del papil·loma humà (VPH). Es vacunaran només les noies amb dues dosis. ⁵ S'ha d'administrar la vacuna dTpa a les embarassades, en cada embaràs, el més aviat possible a partir de la setmana 27 de gestació.

Per a més informació:

061/Salut

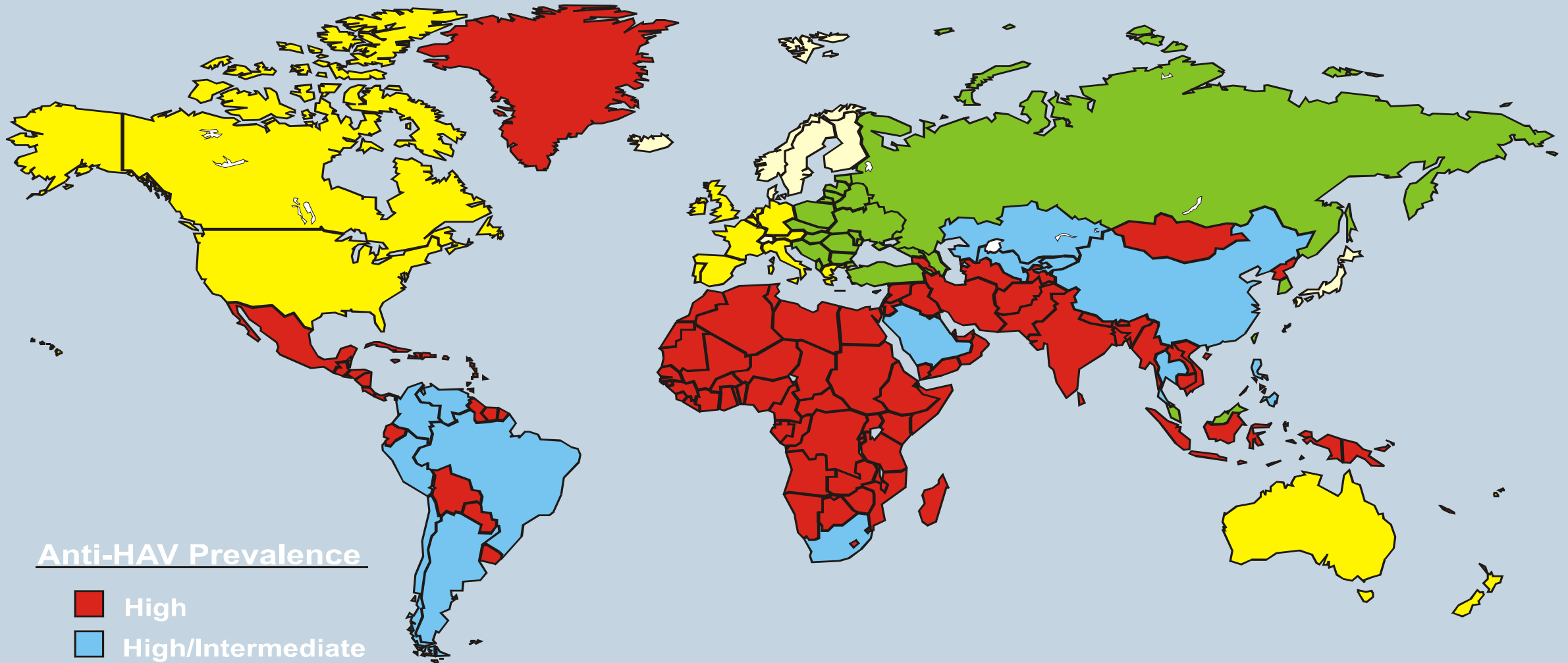
canalsalut.gencat.cat

/Salut

Generalitat de Catalunya

HEPATITIS A

Distribució geogràfica de la infecció per VHA



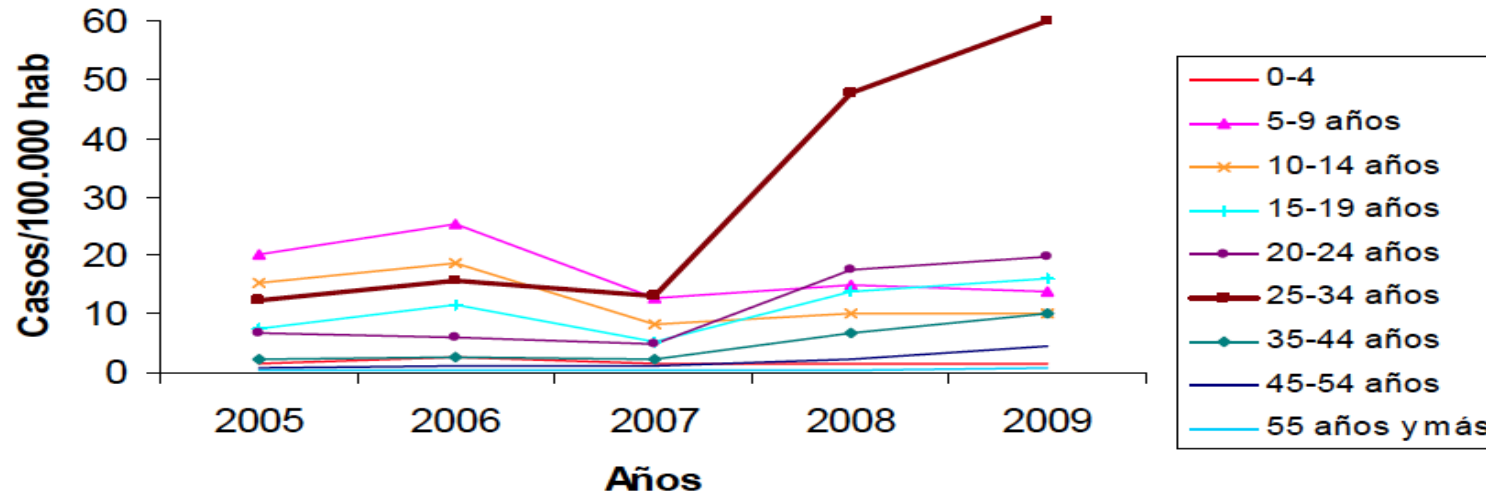
Anti-HAV Prevalence

- High
- High/Intermediate
- Intermediate
- Low
- Very Low

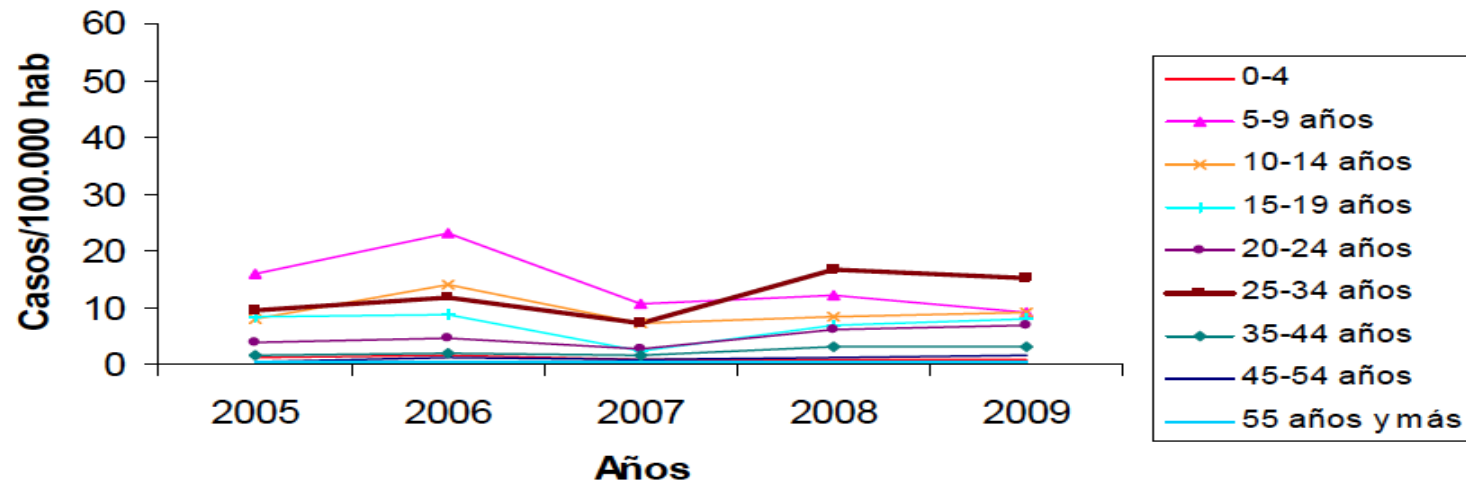
Fuente: Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Atlanta, US ⁽²⁾

Incidència a Espanya

Hombres



Mujeres



HEPATITIS E

Un brote de hepatitis E amenaza Nepal mientras trata de recuperarse del terremoto

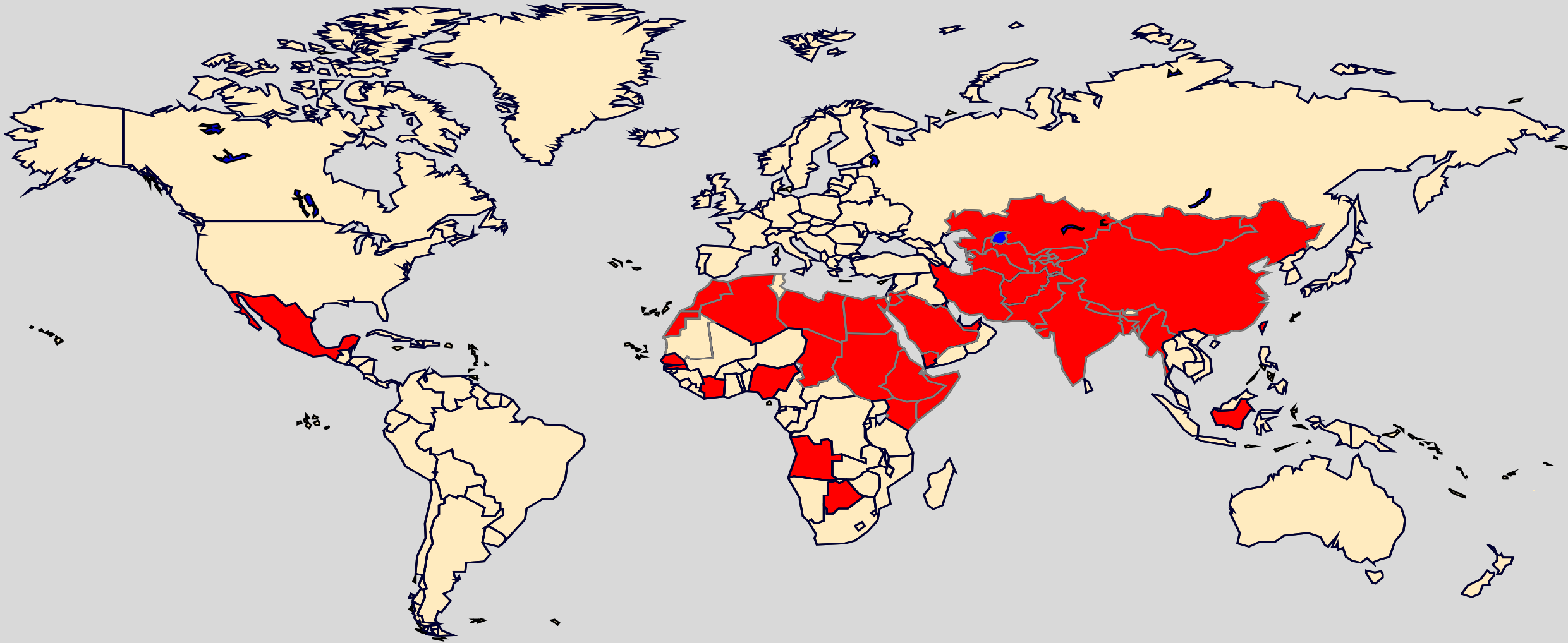


Trabajadores barren la plaza Hanumandhoka Durbar en Katmandú (Nepal). | EFE

Importància del problema VHE

- ❑ Transmissió via fecal-oral :aigua i aliments contaminats
- ❑ Brots epidèmics : contaminació fecal de l'aigua. catastrofes
- ❑ Casos esporàdics : ingesta de mariscs, peix, cèrvol, senglar, fetge de porc, etc... crus o poc cuinats, en zones endèmiques
- ❑ evidència de zoonosis: hepatitis esporàdiques o subclíniques.
Història prèvia de viatge a zones endèmiques
- ❑ persona a persona és mínima
- ❑ Riesc de hepatitis fulminant en embarassades

Distribución geográfica de la infección por el VHE



Fuente: Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Atlanta, US

HEPATITIS B

VHB

Prevalença: 5 % població mundial (2.000.000 milions)

Patrons geogràfics de prevalença:

1-alta : (HBsAg \geq 8%). `Asia i Àfrica sub-sahariana. (Infecció en 1a infància per transmissió perinatal).

2-intermitja: (HBsAg 2-7%) Mediterrani, est d'Europa, Rússia i Índia.

3-baixa: (HBsAg $<$ 2%): occident, grups de risc.

Incidència: disminueix per programes de vacunació i menys UDVP. 50 milions de nous casos per any

VIES DE TRANSMISSIÓ VHB

•TRANSMISSIÓ HORIZZONTAL

- INOCULACIÓ DIRECTA SANG

- CONTACTE SEXUAL

- CONTACTE MATERIAL INFECCIÓS

•TRANSMISSIÓ VERTICAL

- TRANSPLACENTÀRIA

- CANAL DEL PART

- LACTÀNCIA

EVOLUCIÓ NATURAL

INFECCIÓ VHB

INFECCIÓ AGUDA

subclínica 80 %

anictèrica 10-15%

Ictèrica 5- 20 %

fulminant <1 %

CRONIFICACIÓ 5%

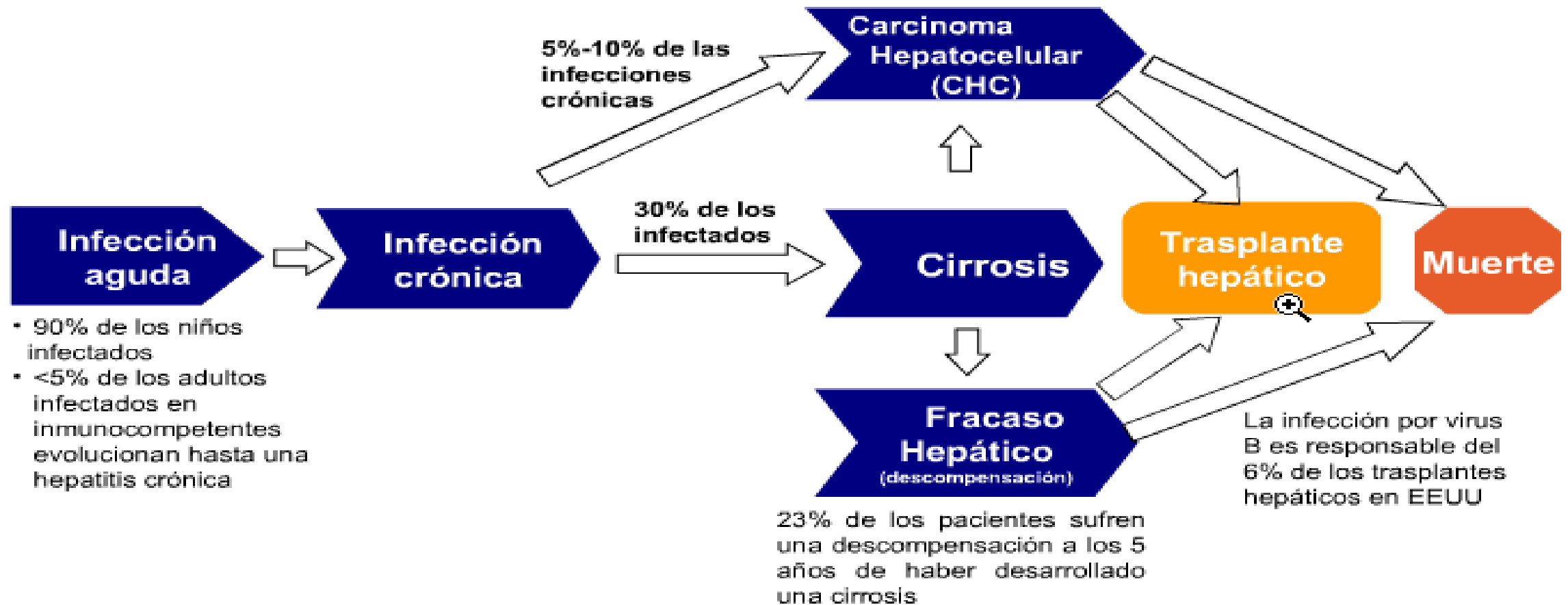
RECUPERACIÓ 95 %

SEROLOGÍA

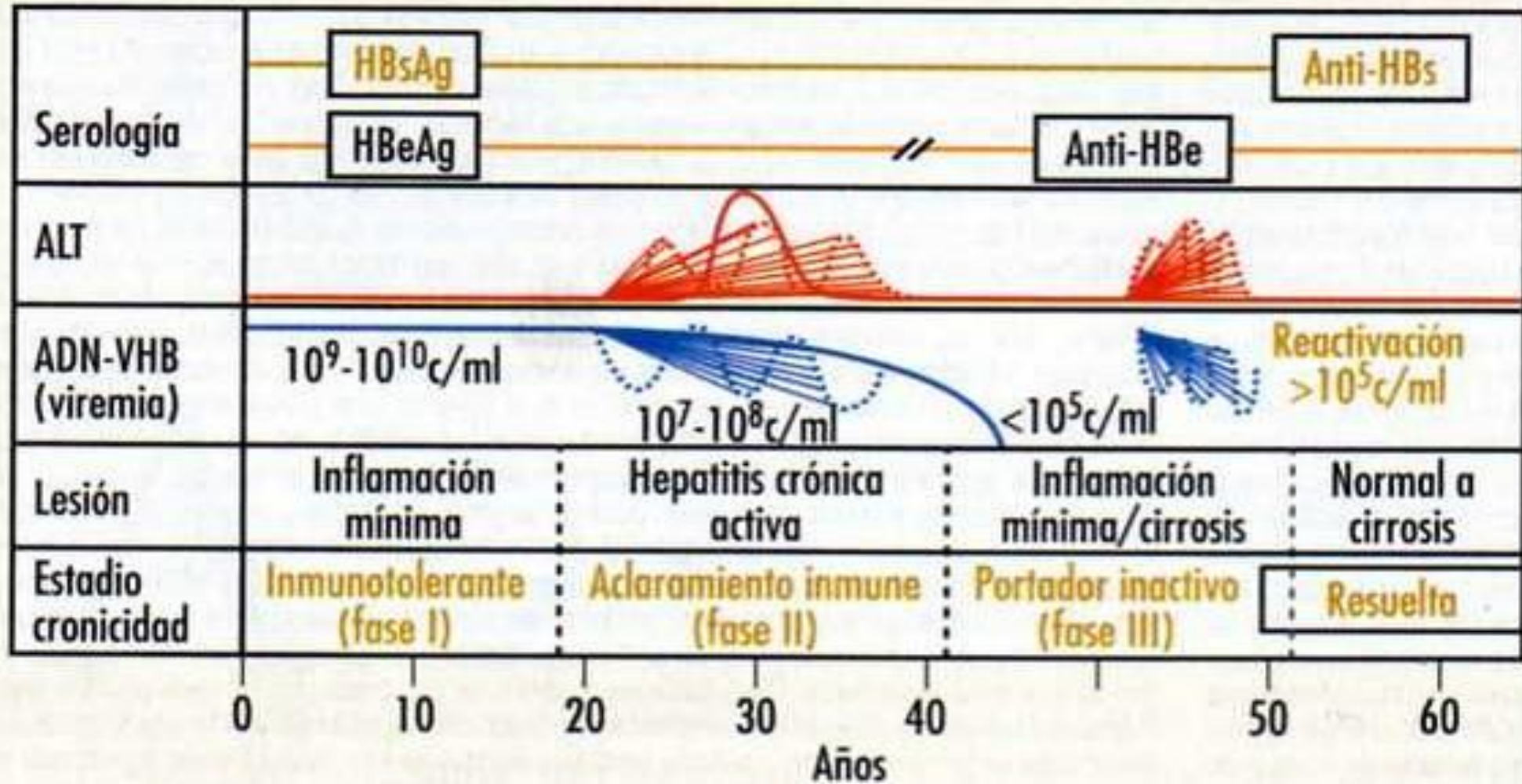
cròniques

Aguda	Pasada	HCB e+	HCB e-	PI	Vacunación
HBsAg + AntiHBc + AntiHBc IgM + HBeAg + DNA +++ Transas +++	AntiHBs + AntiHBc + AntiHBe + DNA -	HBsAg + AntiHBc + HBeAg + DNA ++ Trans ++	HBsAg + AntiHBc + AntiHBe + DNA -/+ Trans -/+	HBsAg + AntiHBc + AntiHBe + DNA -/+ Trans -	AntiHBs +

¿Se puede modificar la historia natural de la infección por el VHB?



Fases de la infección crónica por el VHB



•NO INDICACIÓ DE TRACTAMENT PER HEPATITIS AGUDA



Taula 1. Fases de la infecció crònica pel VHB i indicacions de tractament

Grups de pacients				
Marcador	Immuno-tolerant	HBeAg +	HBeAg -	Portador inactiu HBsAg
HBsAg	+	+	+	+
HBeAg	+	+	-	-
Anti-HBe	-	-	+	+
ALT	Normal	↑	↑ o fluctuant	Normal
ADN-VHB (UI/mL)	> 20.000	> 20.000	> 2.000	< 2.000
Histologia	Normal/Ileu	Activa	Activa	Normal o residual
Tractament	NO	SI	SI	NO

HBsAg: Antigen de superfície o Antigen Australia

HBeAg: Antigen e del VHB

Anti-HBe: anticòs enfront de l'antigen e

ALT: transaminasa Alanina aminotransferasa, abans coneguda com GPT o transaminasa glutàmic-pirúvica.

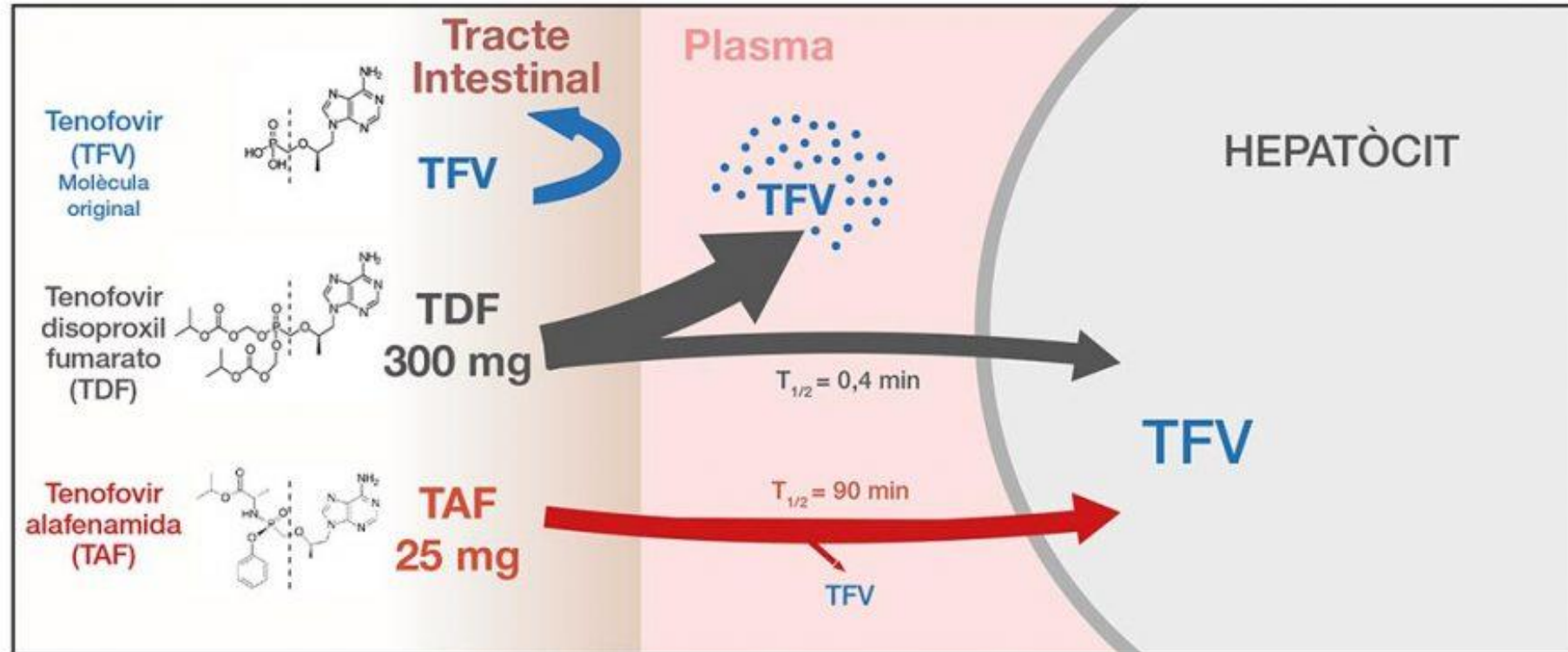
ADN-VHB: Càrrega viral del VHB

VHB tractament d'elecció

un fàrmac potent de la família dels anàlegs de nucleòsid/nucleòtid que presenti una elevada barrera a la resistència :

- Entecavir (Baraclude®),
- tenofovir disoproxil fumarato (TDF, Viread®)
- tenofovir alafenamida (TAF, Vemlidy®)

Tenofovir Alafenamida (TAF): Tenofovir de segona generació



El nivell en plasma de TAF és 91% menor que el de TDF, amb la qual cosa disminueix la toxicitat renal i òssia mantenint l'eficàcia antiviral.

PACIENTES HBeAg (+)
Jóvenes
Infectados con Genotipo A
Valores elevados de ALT
Valor de ADN-VHB moderadamente elevado

PEG-IFN

Buena opción terapéutica

ETV

TDF

Pacientes que mejor responden a ANUCs

RESTO DE PACIENTES HBeAg (+)

ETV

TDF

Se deben considerar fármacos de elección

PACIENTES HBeAg (-) (70-90% población española)

Evolución de la terapia anti-VHB

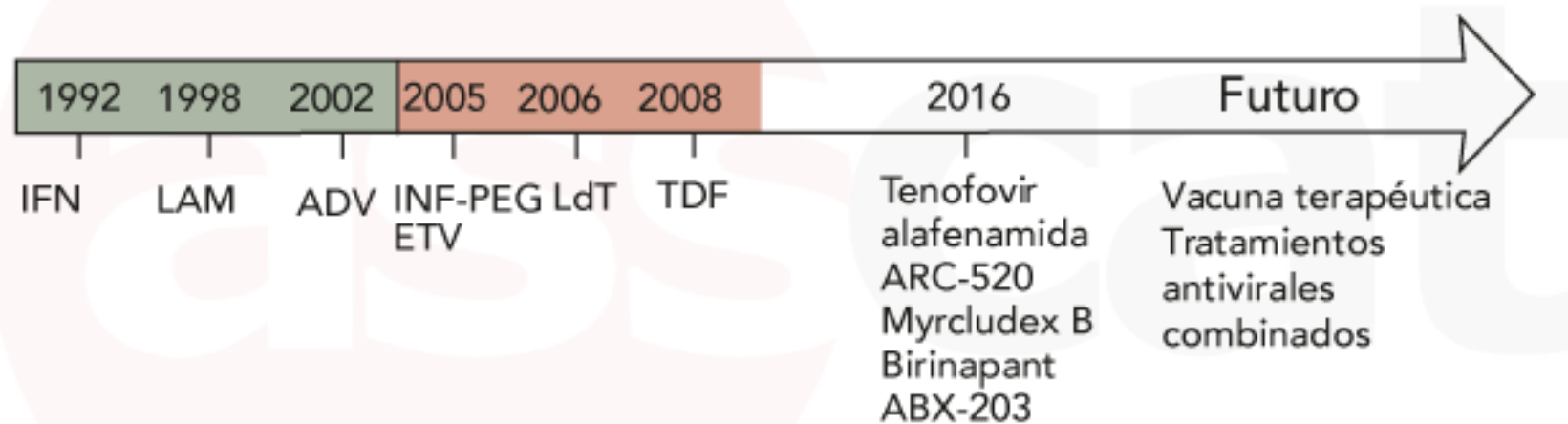
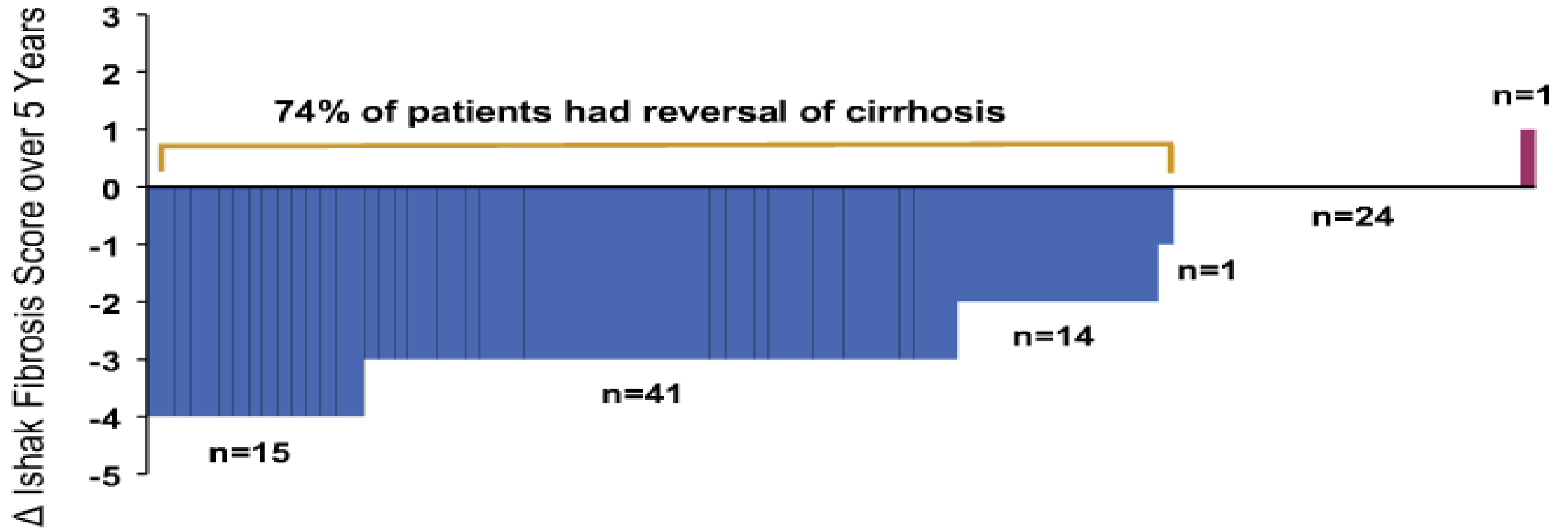


Figura 3. Abreviaciones: IFN, interferón; LAM, lamivudina; ADV, adefovir; INF-PEG, interferón pegilado; ETV, entecavir; LdT, telbivudina; TDF, tenofovir disoproxil fumarato. Están en estudio varios medicamentos novedosos. Tenofovir alafenamida (TAF) se halla en estudio de fase III para tratamiento de pacientes con mono infección; aprobación esperada para 2016

- Reversión de la cirrosis en 96 pacientes con cirrosis inicial tras 5 años de tratamiento con antiviral oral (TDF).



HEPATITIS C

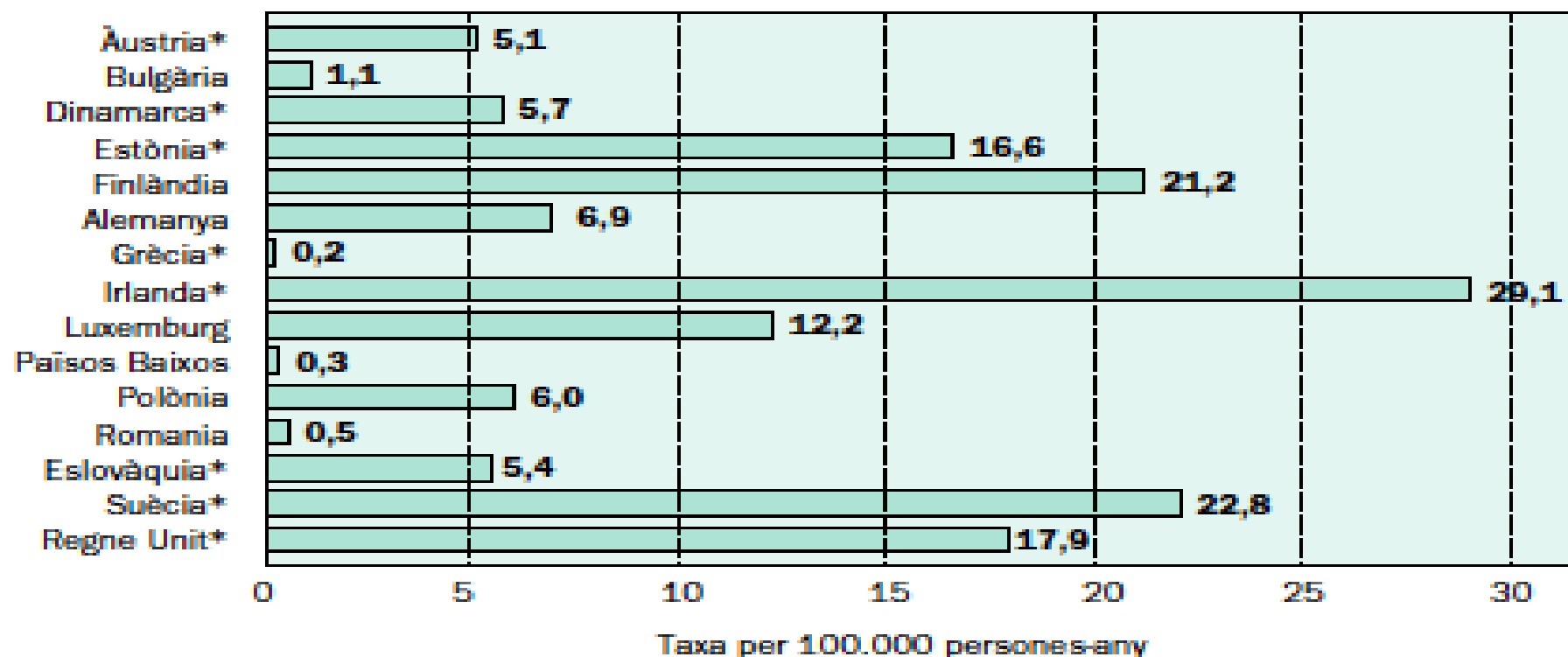
Distribució de la prevalença del VHC a escala mundial



El genotip 1 és el més prevalent; la prevalença dels altres genotips (es mostren en cercles) varia segons les zones geogràfiques.

Font: Ray SC, Thomas DL. Hepatitis C. A: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Principles and Practice of Infectious Diseases. 8a ed. Filadèlfia: Elsevier; 2015. p 1904-27.

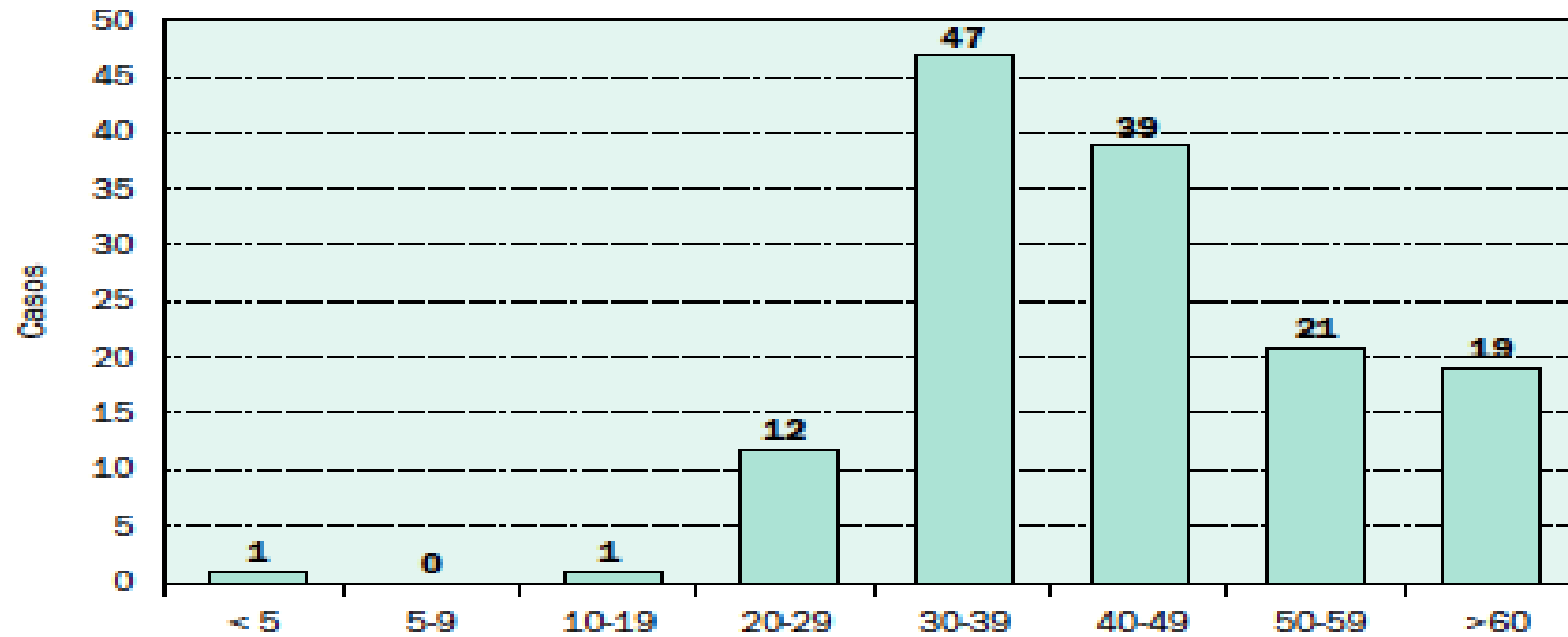
Taxes d'incidència notificades a la Unió Europea i a l'Àrea Econòmica Europea en diversos països, 2007-2012



*Aquests països diferencien entre hepatitis crònica i hepatitis aguda; la resta no ho fa.

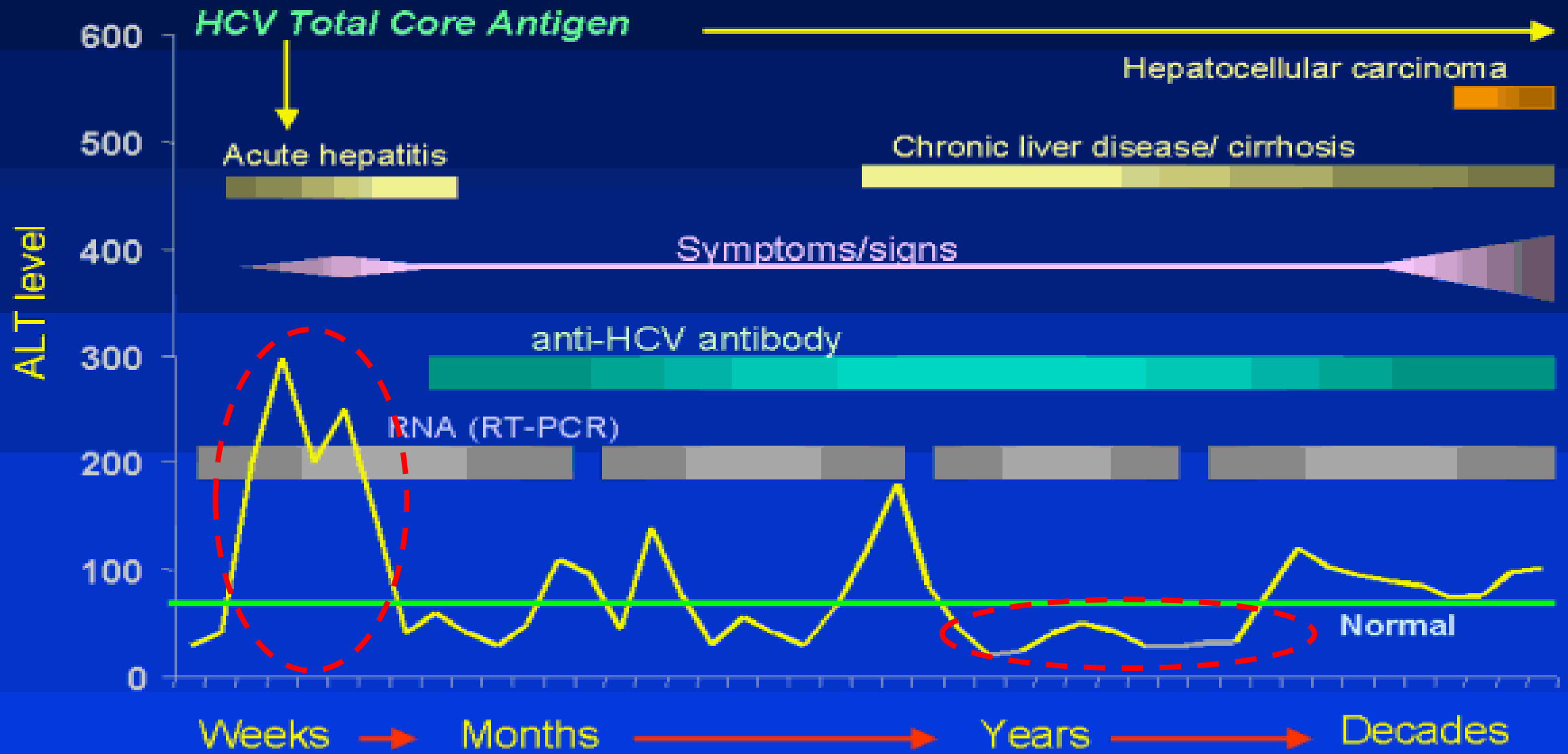
Font: ECDC. Hepatitis B and C surveillance in Europe 2012. Estocolm: ECDC; 2014

Hepatitis C segons el grup d'edat. Catalunya, 2011-2014*

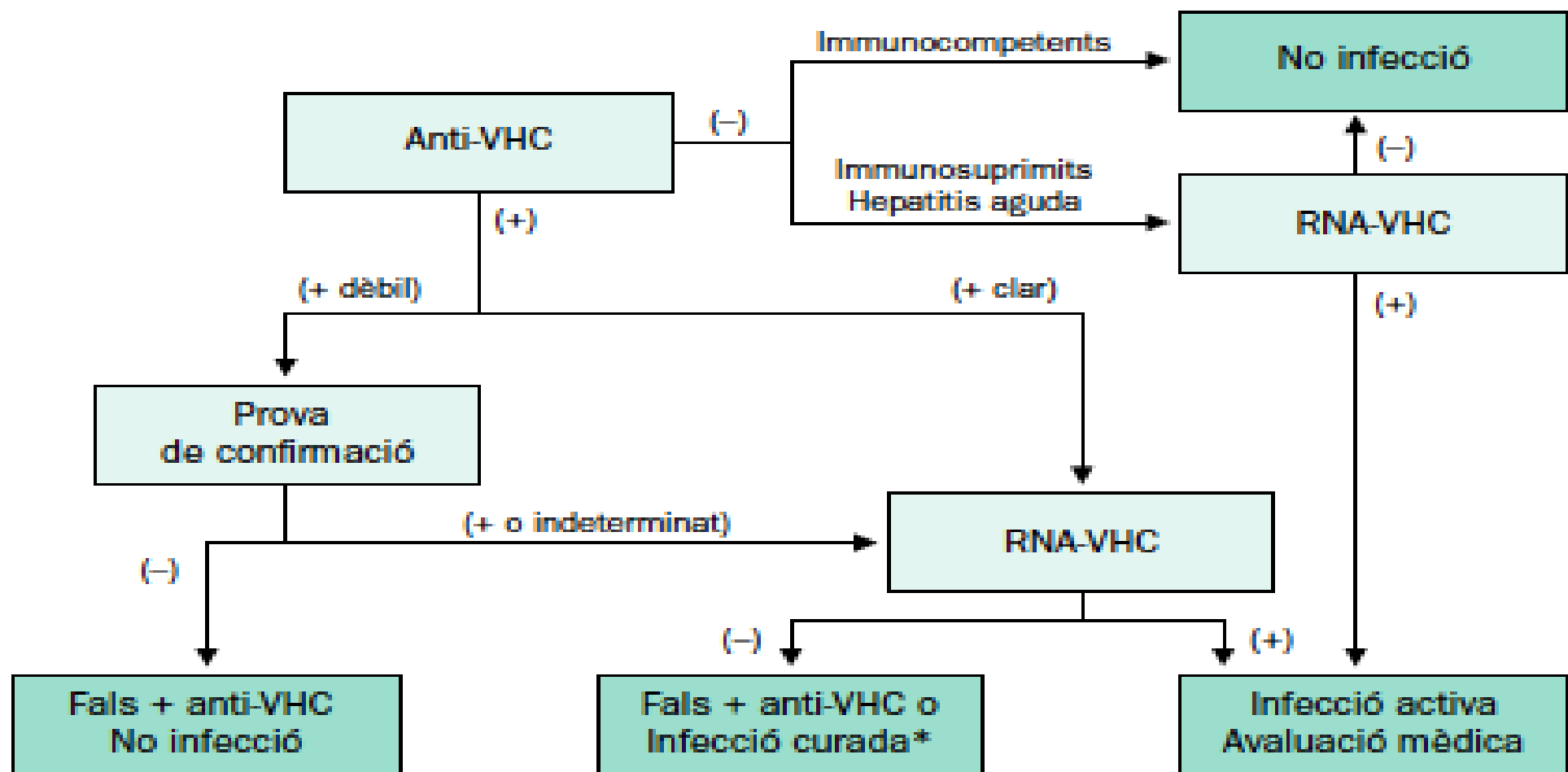


*Dades provisionals

Natural History of HCV Infection

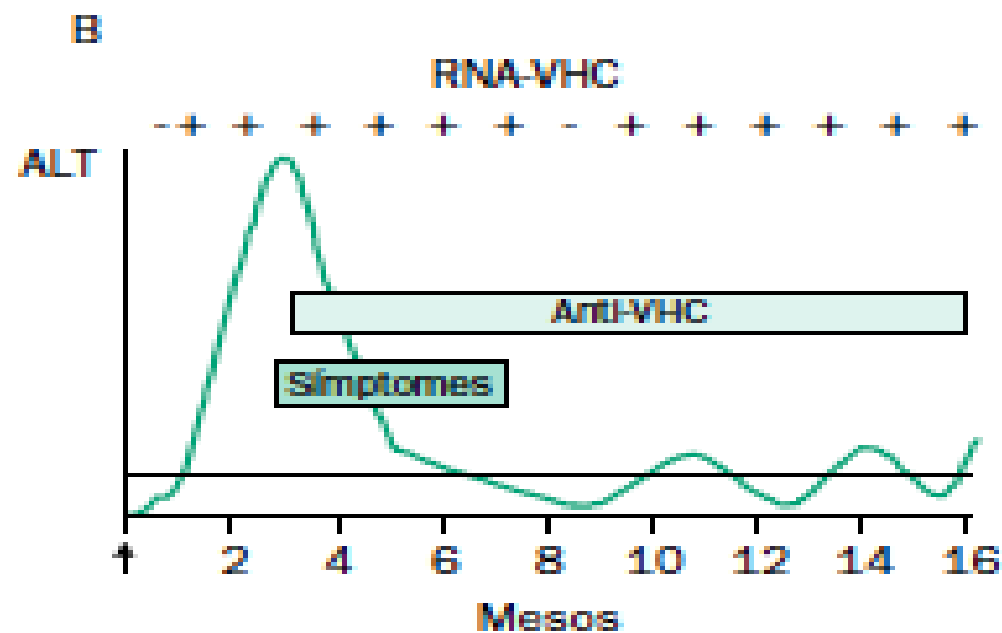
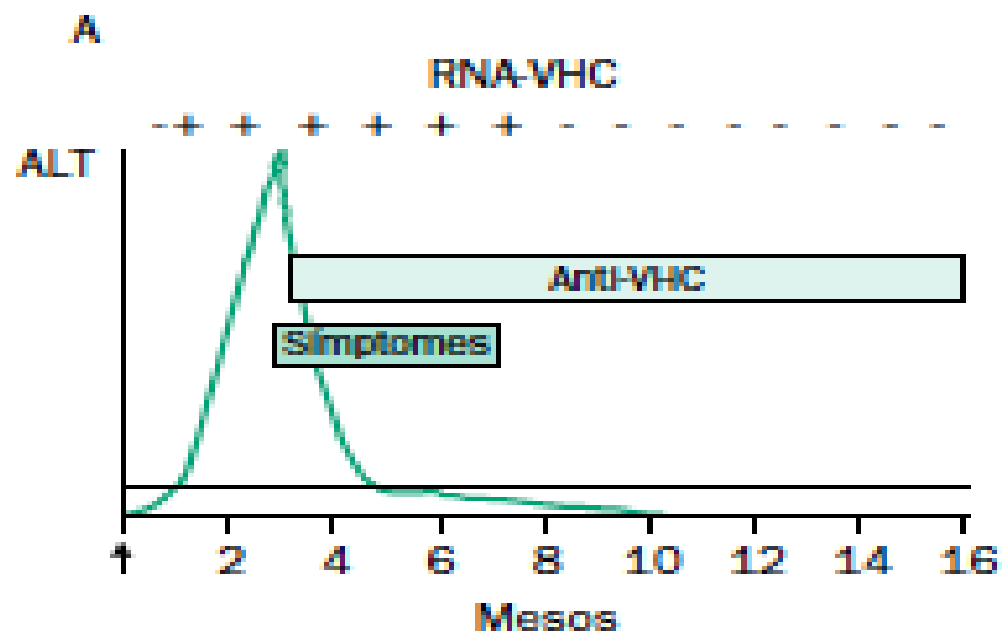


Algoritme per al diagnòstic d'infecció pel VHC



*Es recomana repetir la prova de detecció de l'RNA-VHC passat un mínim de 6 mesos

A) Evolució d'una hepatitis C aguda: resolució; B) Infecció pel VHC: cronificació



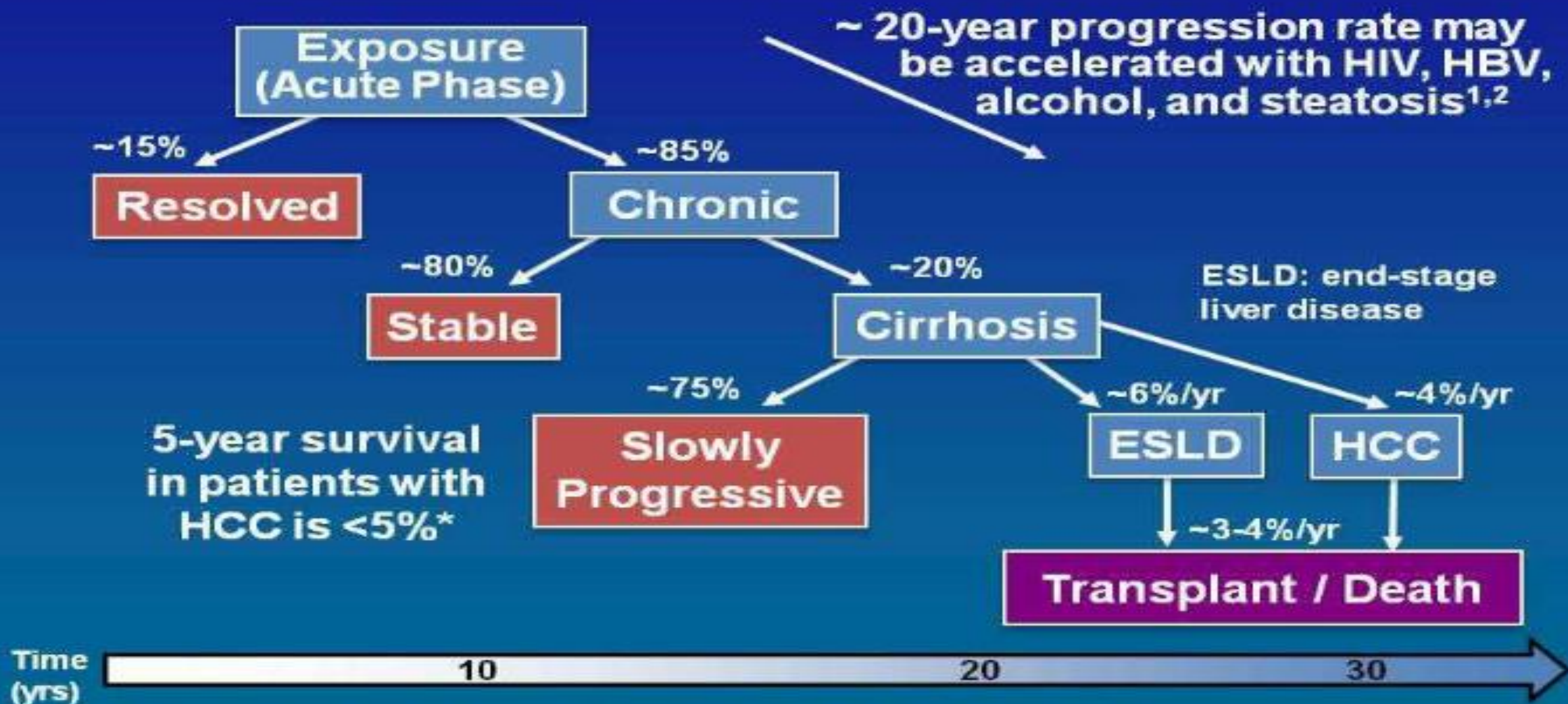
Diagnòstic sospita

Hepatitis cròniques virals

Còm identificar als portadors crònics?

1. Hipertransaminèmia persistent
 2. Pertinença a grups de risc: nascuts entre 1945-1965 (baby boomers)
 5. Manifestacions hepàtiques i extrahepàtiques
 4. Examen de salut
-
-

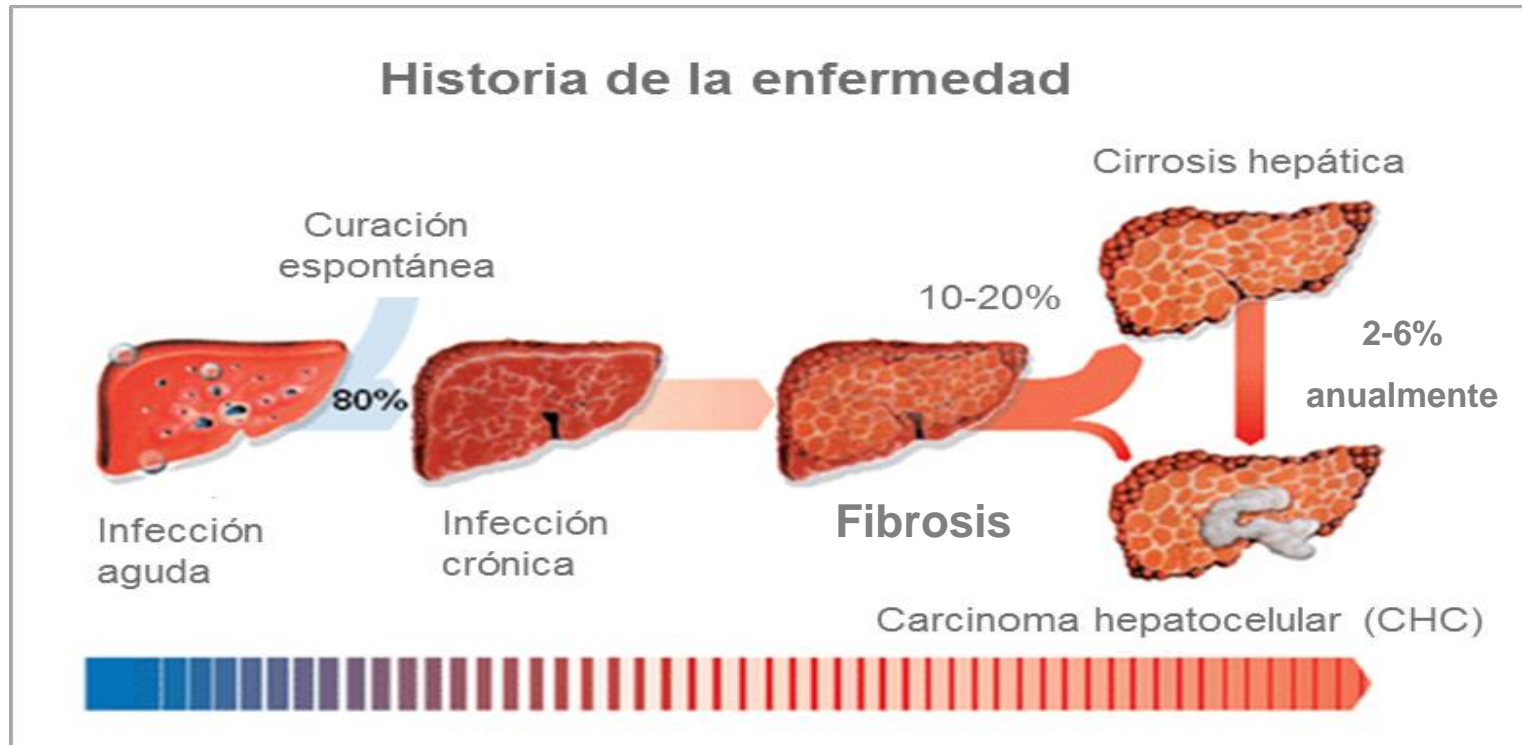
Natural history of HCV infection



*NIH Consensus Statement. June 10-12, 2002;19(3), March 24-26, 1997;15(3).

1. Di Bisceglie AM. Hepatol. 2000;31(4):1014; 2. Bialek SR, Terrault NA. Clin Liver Dis. 2006;10(4):697.

La hepatitis C és una malaltia progressiva:¹⁴



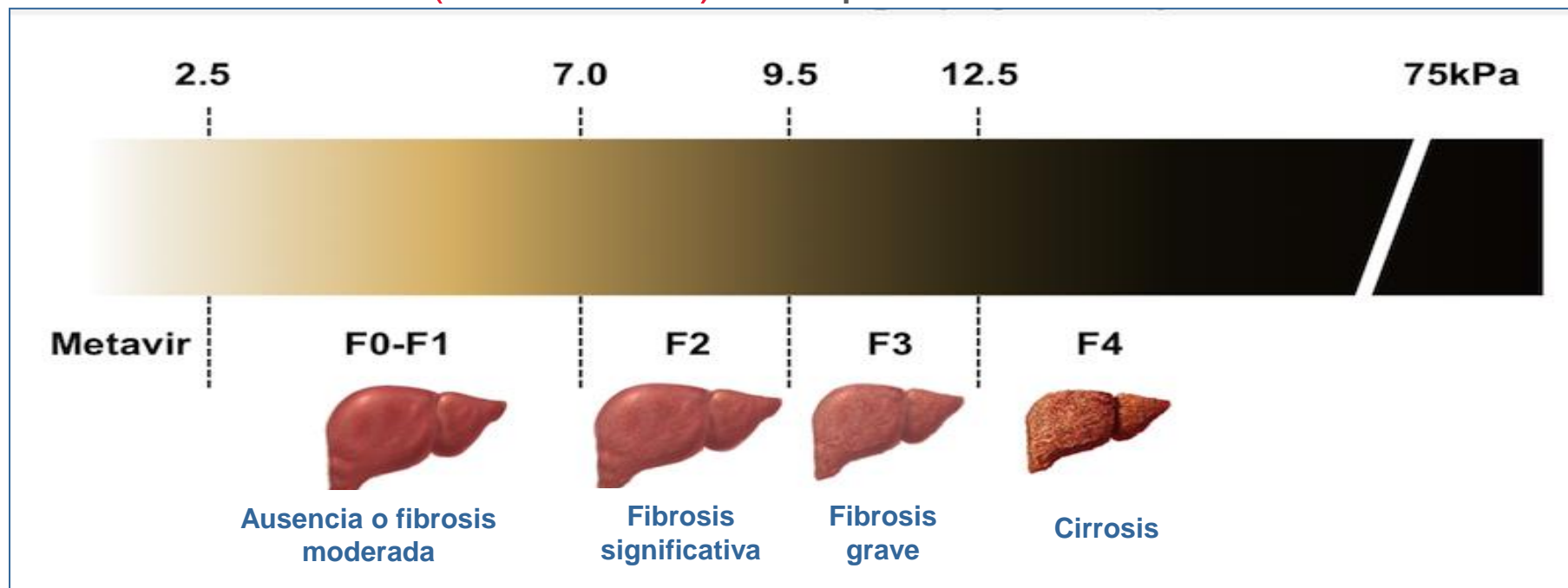
- El risc de **descompensació** augmenta des d'un 5% (1^{er} any) a un 30% (10 anys) a partir del diagnòstic de cirrosi¹⁵
- La **taxa de supervivència** en pacients amb cirrosi descompensada als 5 anys és del 50%¹⁵

Imagen extraída de: HCV Guidance App: Hepatitis C course of illness. Disponible en: <https://hcv.guidelinecentral.com/toolbox/patient-resources/course-of-illness-hep-c/>. Acceso: junio 2018.

Un de cada 3 trasplantaments hepàtics a Espanya són deguts al VHC¹⁰

Valoració del pacient: la fibrosi hepàtica

- Avaluar grau de fibrosi per conèixer l'evolució del dany hepàtic
- Per Fibroscan® (no invasivo) o biòpsia³⁰



Fibroscan® es propiedad de la empresa Echosens

mètodes no invasius per avaluar la fibrosi hepàtica

- Altres mètodes **no invasius** per **avaluar la fibrosi hepàtica**^{31,32}
 - ✓ Basats en paràmetres analítics convencionals, senzills i fàcils d'aplicar
 - ✓ Permet realitzar una primera aproximació al grau de fibrosi hepàtica a APiC
 - ✓ Més usats: **APRI y FIB-4**

$$\text{APRI}^{31} = \frac{\text{AST (UI/L)} / \text{LSN AST (UI/L)} \times 100}{\text{N}^{\circ} \text{ DE PLAQUETAS (x 10}^9\text{/L)}}$$

$$\text{FIB-4}^{32} = \frac{\text{Edad (años)} \times \text{AST (UI/L)}}{\text{N}^{\circ} \text{ DE PLAQUETAS (x 10}^9\text{/L)} \times \text{ALT (UI/L)}}$$

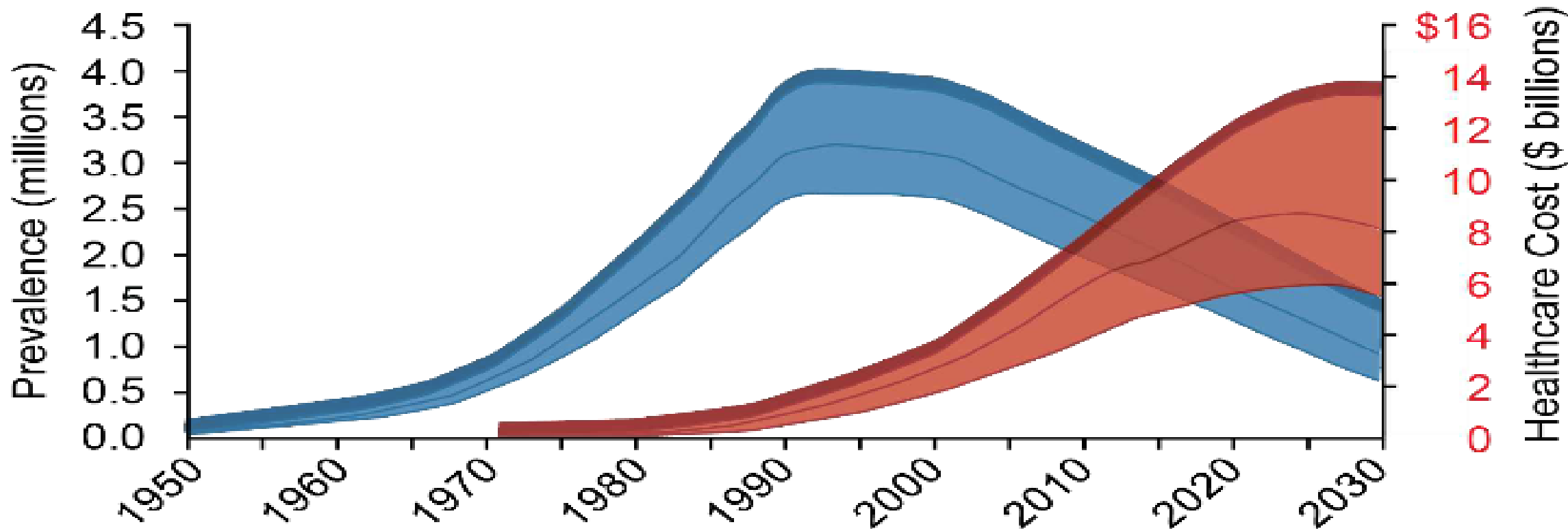
AST: Aspartato aminotransferasa (medido en UI/L); LSN: Límite superior normal; ALT: Alanina aminotransferasa (medido en UI/L)

31. Wai CT, et al. Hepatology. 2003;38(2):518-26. 32. Vallet-Pichard A, et al. Hepatology. 2007;46(1):32-6.

Factores asociados a la progresión de la fibrosis

Factores virales	Factores del huésped	Factores externos
<p>Carga viral Genotipo Quasispecies</p>	<p>Edad de la infección Duración de la infección Sexo Estado inmunológico Susceptibilidad genética Co-infección por otros virus</p> <p>Esteatosis Enfermedades asociadas</p>	<p>Ingesta de alcohol Dieta Tabaco Cannabis Fármacos Contaminantes ambientales</p>

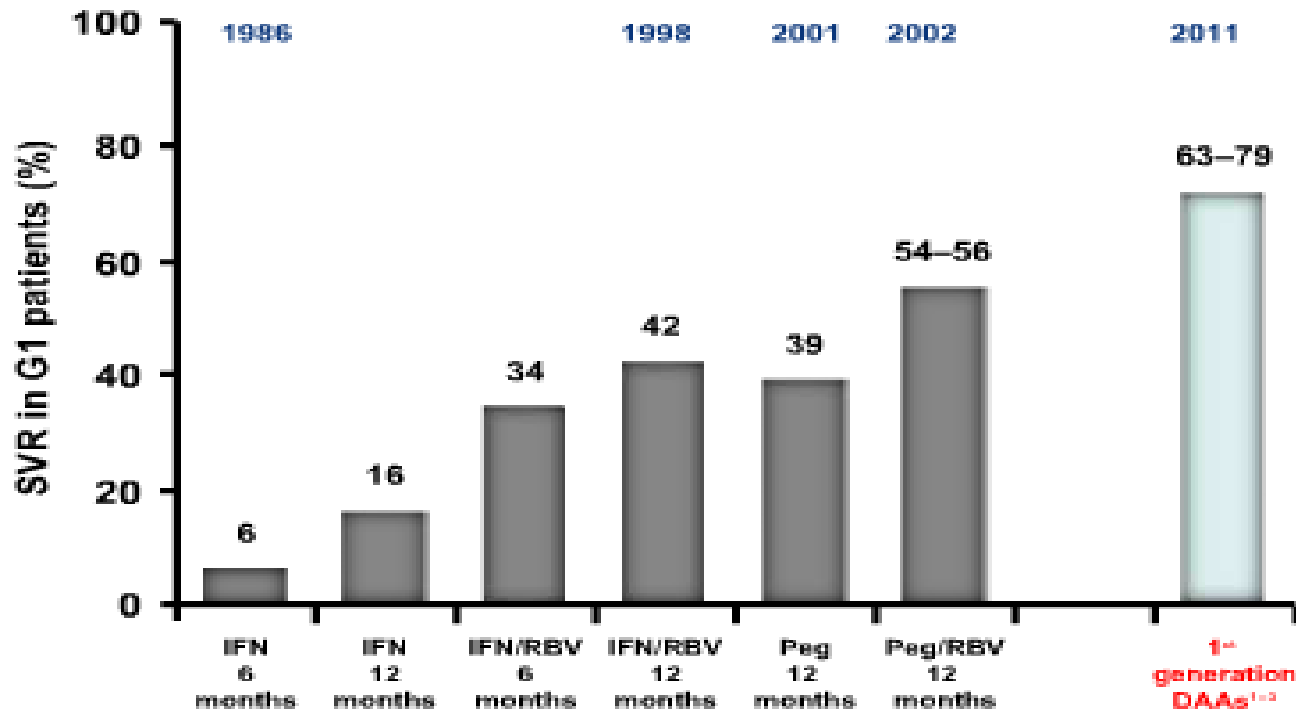
Los costes sanitarios están incrementándose debido a la progresión del paciente con infección por VHC a enfermedad hepática más avanzada



La población con infección por VHC está envejeciendo
La enfermedad hepática grave asociada con el VHC tendrá un mayor impacto en el sistema sanitario a medida que envejece la población infectada

Tratamiento HC. Donde estamos?

Milestones in therapy of chronic HCV



18 months' knowledge

More than 110,000 patients have been treated with TVR worldwide⁴



2014

2nd generation DAAs⁴
SOF
SMV

G1: genotype 1
PI: protease inhibitor

1. Telaprevir EU SmPC
2. Poordad F, et al. N Engl J Med 2011;364:1195-206
3. AASLD guidelines. Hepatology 2004;39:1147-71
4. Janssen Press Release 1 November 2013
5. AASLD Hepatitis C Guidelines. 2014; www.HCVguidelines.org

Fàrmacs antivirals d'acció directa (AAD) per VHC

- 👉 Respostes virals sostingudes (RVS) > 95% en hepatitis crònica VHC.
- 👉 Diferents dianes terapèutiques:
 - ❖ Inhibidors de la proteasa NS3/NS4 (acaben en previr)
 - ❖ Inhibidors polimerasa NS5B (acaben en buvir)
 - ❖ Inhibidors complexe NS5A (acaben en asvir)
- 👉 Duració: 8-24 semanas (media 12 semanas)
- 👉 Combinar 2/3 fàrmacs de diferents famílies en 1 comprimit
- 👉 Tractament individualitzat segons genotip (no pangentotípics) / pangentotípics
- 👉 Afegir ribavirina en alguns casos de malaltia avançada
- 👉 Efectes adversos molt poc freqüents (nàusees, insomni, cefalea, astènia)
- 👉 Interaccions amb fàrmacs d'ús habitual (hasta 63%)

Evolución del tratamiento antiviral VHC

Eficacia clínica

6-16%

34-42%

39%

63-66%

69-75%

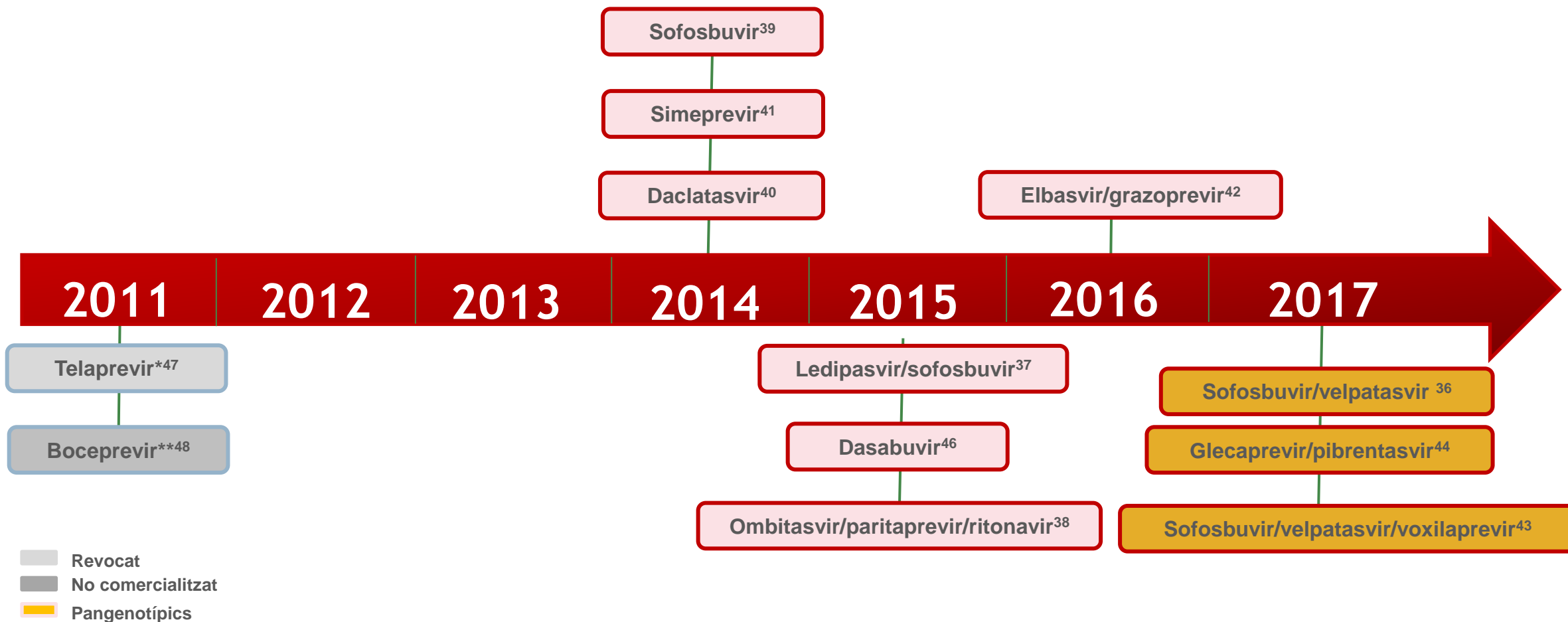
85-90%

90-100%



(7) Kamal SA. Advances in Treatment of Hepatitis C. En: Allam N (Editor). Advances in Treatment of Hepatitis C and B (Libro en línea). Rijeka: InTech; 2017. Disponible en: <https://goo.gl/nNHJsd>

Nous fàrmacs pel tractament de la hepatitis C lliures de interferón: AADs (Antivirals d'Acció Directa)



36. Ficha Técnica Epclusa[®], junio 2018. 37. Ficha Técnica de Harvoni[®], julio 2018. 38. Ficha Técnica Viekirax[®], propiedad de Abbvie. Acceso: agosto 2018. 39. Ficha Técnica Sovaldi[®], agosto 2018. 40. Ficha Técnica Daklinza[®], propiedad de Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Acceso: agosto 2018. 41. Ficha Técnica Olysio[®], propiedad de Janssen-Cilag International NV. Acceso: agosto 2018. 42. Ficha Técnica Zepatier[®], propiedad de MSD. Acceso: agosto 2018. 43. Ficha Técnica Vosevi[®], junio 2018. 44. Ficha Técnica Maviret[®], propiedad de Abbvie. Acceso: agosto 2018. 46. Ficha Técnica Exviera[®], propiedad de Abbvie. Acceso: agosto 2018. 47. Ficha Técnica Incivo[®], propiedad Janssen-Cilag International N.V. Acceso: agosto 2018. 48. Ficha Técnica Victrelis[®], propiedad MSD. Acceso: agosto 2018.

Fàrmacs disponibles per la hepatitis C

sofosbuvir/ledipasvir

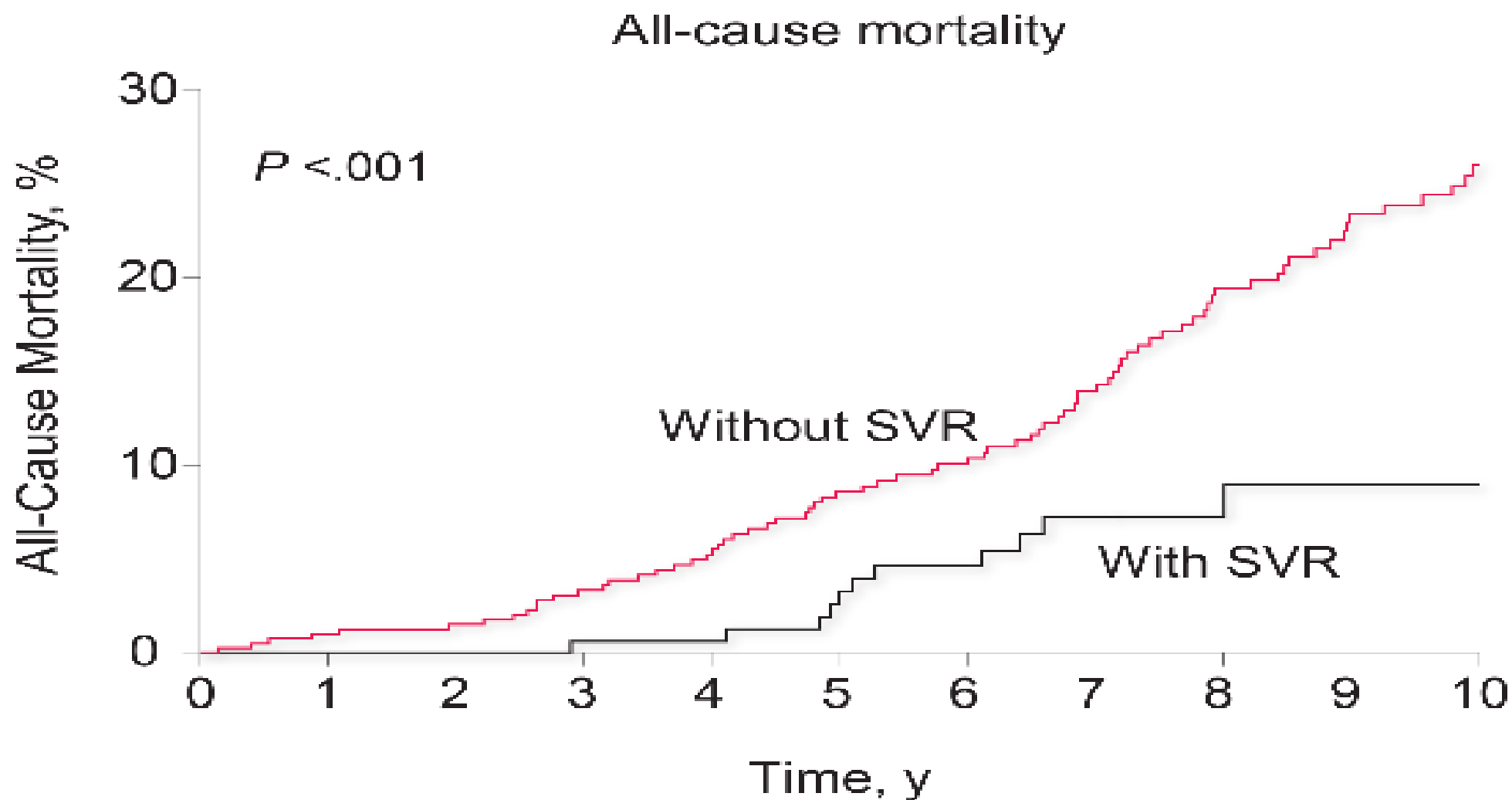
elbasvir/grazoprevir

sofosbuvir/ velpatasvir

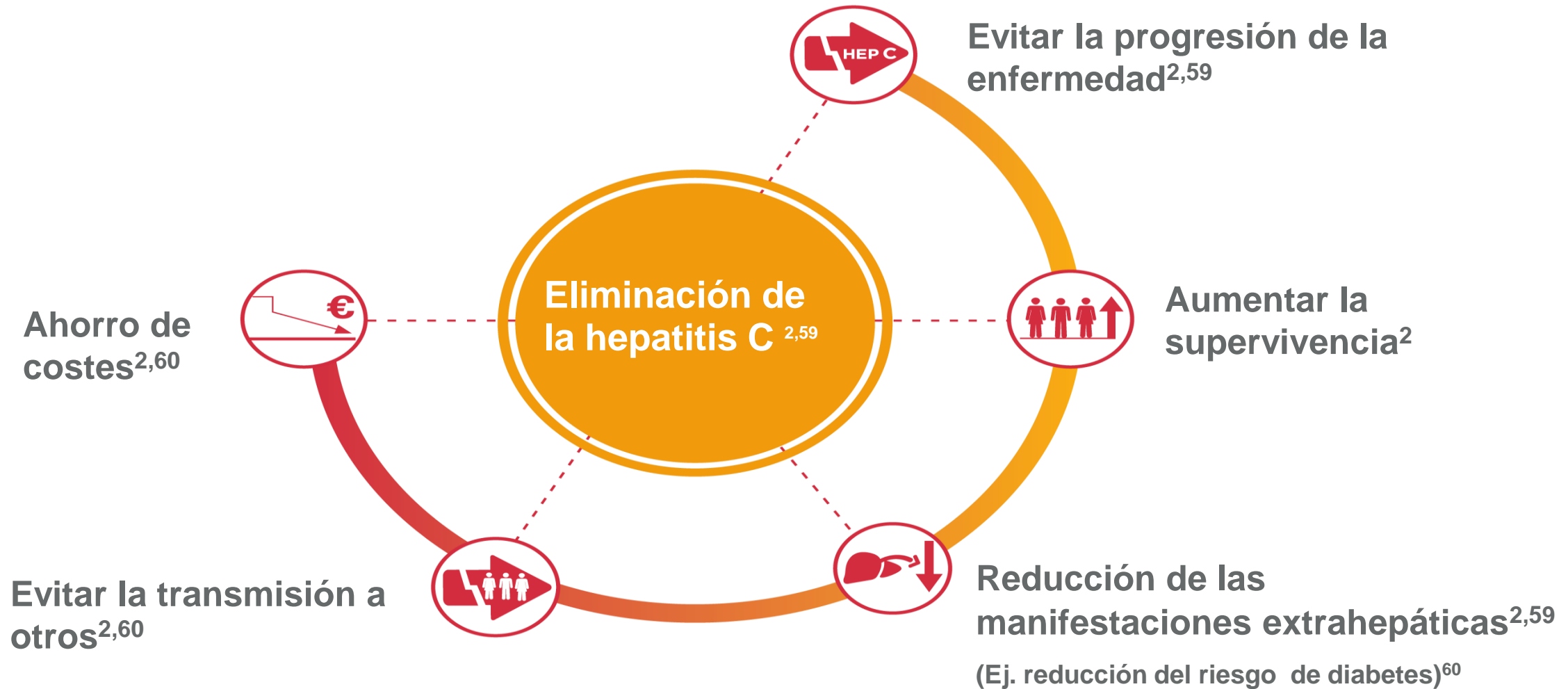
glecaprevir / pibrentasvir

sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir

La RVS se asocia con una reducción de la mortalidad por todas las causas



Múltiples beneficios del tratamiento antiviral de la hepatitis C



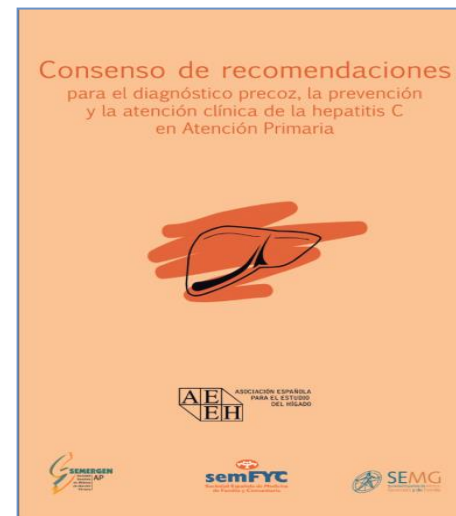
Seguiment clínic dels pacients amb hepatitis crònica VHC, post tractament

- **Seguiment a Atenció Hospitalària post RVS:**
 - ❖ **Fibrosis avançada (F3) o cirrosis (F4):** diagnòstic precoç del carcinoma hepatocelular (ecografia abdominal i analítica semestral).
 - ❖ **Cirrosis compensada, sense varius esofàgiques** a l'inici del tractament: no realitzar controls endoscòpics post la RVS.
- **Seguiment a Atenció Primària post RVS:**
 - ❖ **Sense fibrosis avançada (F0-F2) ni factors de risc de reinfecció:** no seguiment
 - ❖ **Persisteixen conductes/situacions de risc:** Control de reinfecció (ARN-VHC/anual)
 - ❖ **Promoure hàbits i estils de vida saludables** per evitar la reinfecció i en malalts per reduir la progressió de la malaltia
 - ❖ **Vacunacions recomenades hepatitis crònica VHC:** Hepatitis A i B, grip, pneumococ

2015: Plan estratégico para el abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud

Objetivos específicos de actuación desde Atención Primaria:⁵²

- Plan de **formación continuada** de los profesionales
- Promover el **diagnóstico precoz** en poblaciones prioritarias
- La **derivación** de pacientes desde Atención Primaria a especializada



Primer Consenso de las tres Sociedades de AP con la Sociedad de Hepatología²

13

QUADERNS DE SALUT PÚBLICA

**Guia
per a la prevenció
i el control
de l'hepatitis C**



C	E1	E2	p7	2	3	4 A	4B	5A	5B
---	----	----	----	---	---	--------	----	----	----

ACCESSIBLE AL CANAL SALUT/ GRATUÏT



CAMFiC
societat catalana de medicina
familiar i comunitària

Gràcies per la vostra atenció