

# Curs malalties infeccioses

## CAMFiC

**16 d'octubre de 2023**

## **HEPATITIS VIRALS**

**Docent : Albert Boada Valmaseda**

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

## características

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

**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 2023



	Difteria Tètanus Tosferina	Poliomielitis	Malaltia per <i>Haemophilus influenzae</i> b	Hepatitis B	Malaltia per meningococ	Hepatitis A	Xarampió Rubeòla Paroditis	Infecció pel virus del papil·loma humà	Varicel·la	Grip	Malaltia per pneumococ	Herpes zòster
2 mesos		Hexavalent			Contra el meningococ B						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 conjugada tetravalent (ACWY)				Triple vírica			
15 mesos						Contra l'hepatitis A			Contra la varicel·la	Contra la grip cada any (de 6 a 59 mesos)		
3 anys								Triple vírica	Contra la varicel·la			
6 anys	DTPa-PI <sup>1</sup>					Contra l'hepatitis A						
11-12 anys					Contra el meningococ conjugada tetravalent (ACWY) <sup>2</sup>	Contra l'hepatitis A <sup>3</sup>		Contra el virus del papil·loma humà <sup>4</sup>	Contra la varicel·la <sup>3</sup>			
14 anys	Td											
Embarassades	dTpa <sup>5</sup>									Contra la grip		
40 anys	Td											
A partir de 60 anys												
65 anys	Td									Contra la grip cada any	Contra el pneumococ conjugada <sup>6</sup>	Contra l'herpes zòster
80 anys												Contra l'herpes zòster

1. S'ha d'administrar la vacuna DTPa-PI als 6 anys d'edat als infants vacunats amb vacuna hexavalent als 2, 4 i 11 mesos. Els vacunats amb la pauta anterior, als 2, 4, 8 i 18 mesos rebran una dosi de dTpa.

2. **Contra el meningococ conjugada tetravalent (MACWY):** Es vacunaran els adolescents d'11-12 anys d'edat que no hagin rebut cap dosi de la vacuna 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 repesca 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 les noies i els nois amb dues dosis.

5. S'ha d'administrar la vacuna dTpa a les embarassades, en cada embaràs, al més aviat possible a partir de la setmana 27 de gestació.

6. **Vacuna contra el pneumococ conjugada:** La vacuna recomanada als 65 anys és la vacuna contra el pneumococ conjugada 20 valent (Pn20).



# HEPATITIS A

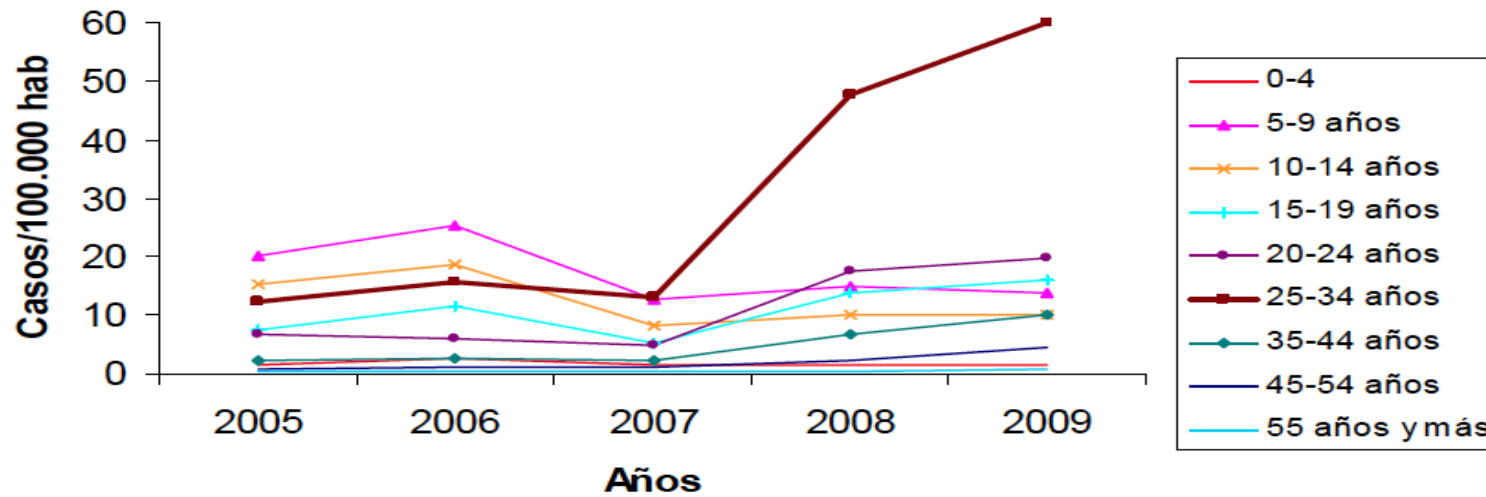
---

# Distribució global del VHA

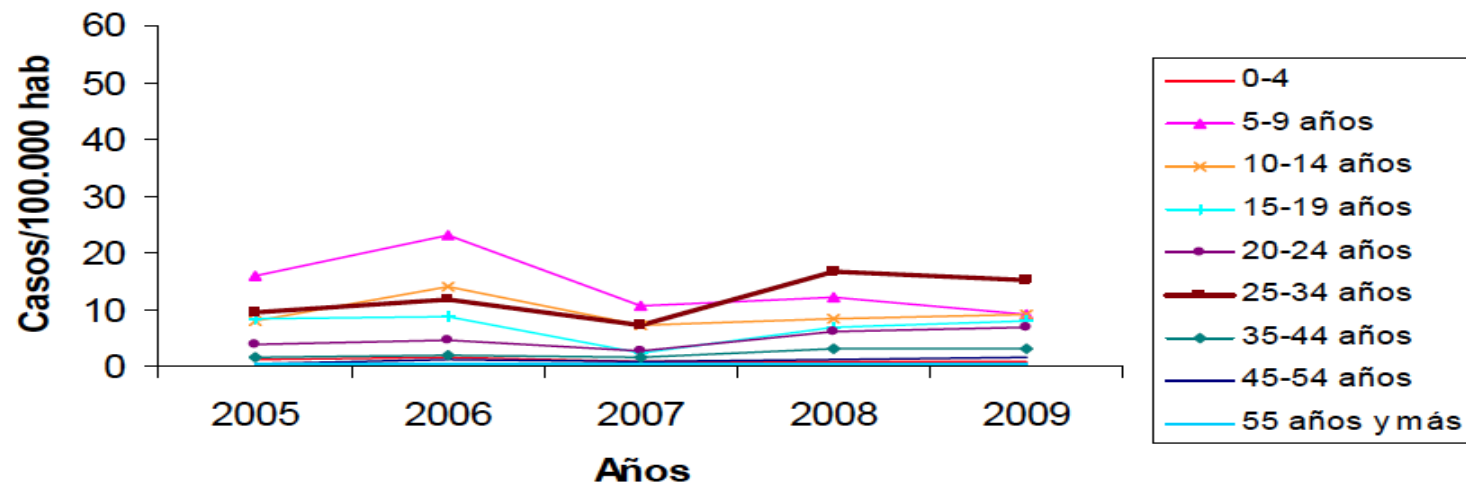


# Incidència a Espanya

## Hombres



## Mujeres

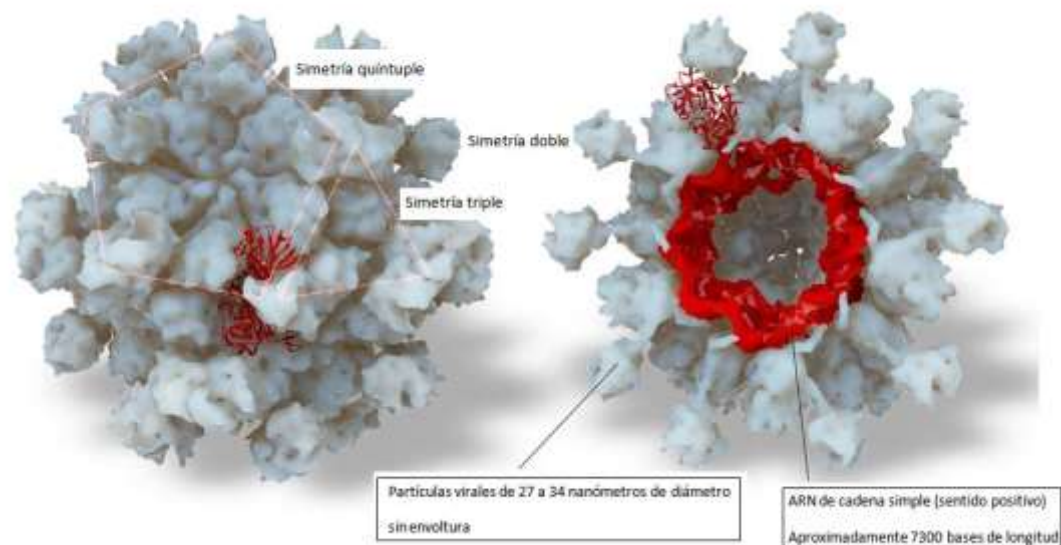






# HEPATITIS E

Estructura de la partícula viral causante de la hepatitis E



# Importància del problema VHE

## □ Genotips 1 i 2

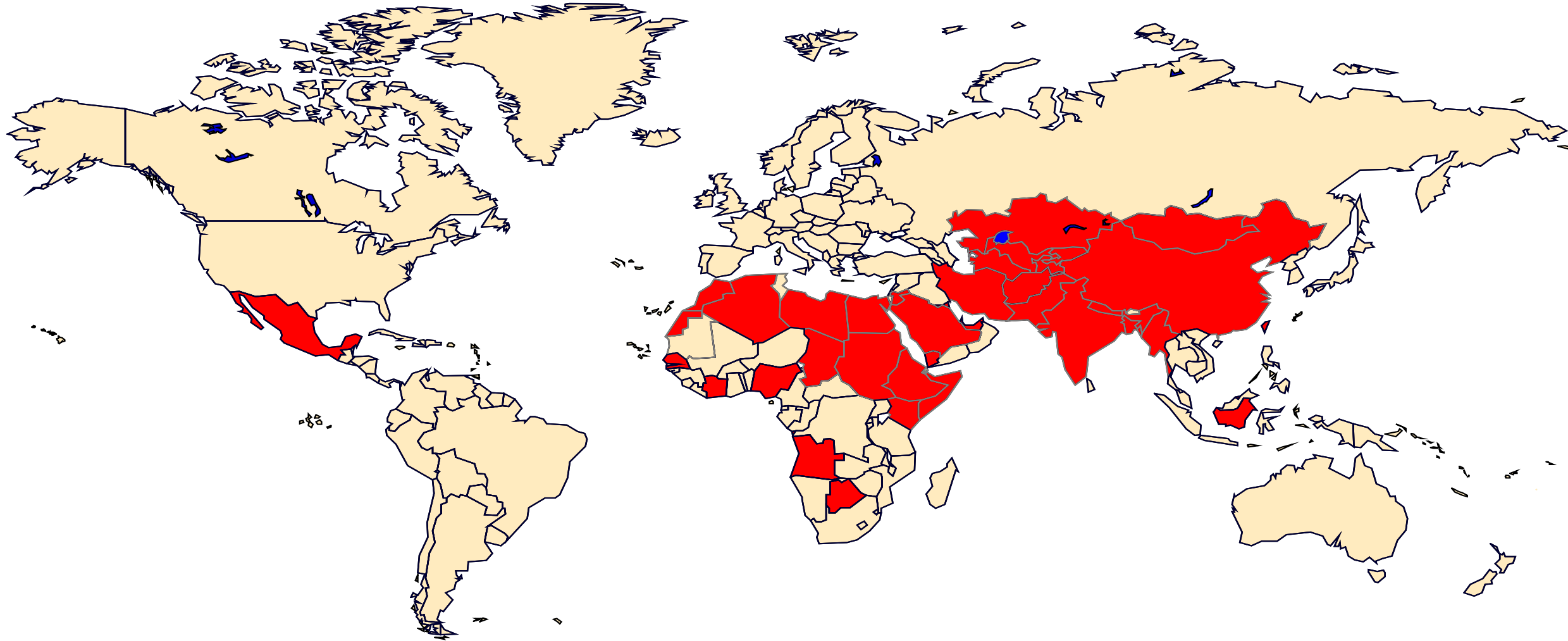
3 milions de casos simptomàtics → 70.000 persones moren  
països desenvolupats → brots d'hepatitis aguda epidèmics  
compte → hepatopatia crònica, gestació, immunodepressió

# Importància del problema VHE

## □ Genotips 3 i 4

endèmica → 2 milions afectats → zoonosis: porc  
home/dona va ser de 3/1 → mitjana d'edat de 63 anys  
IgG anti-VHE → 7.3 %

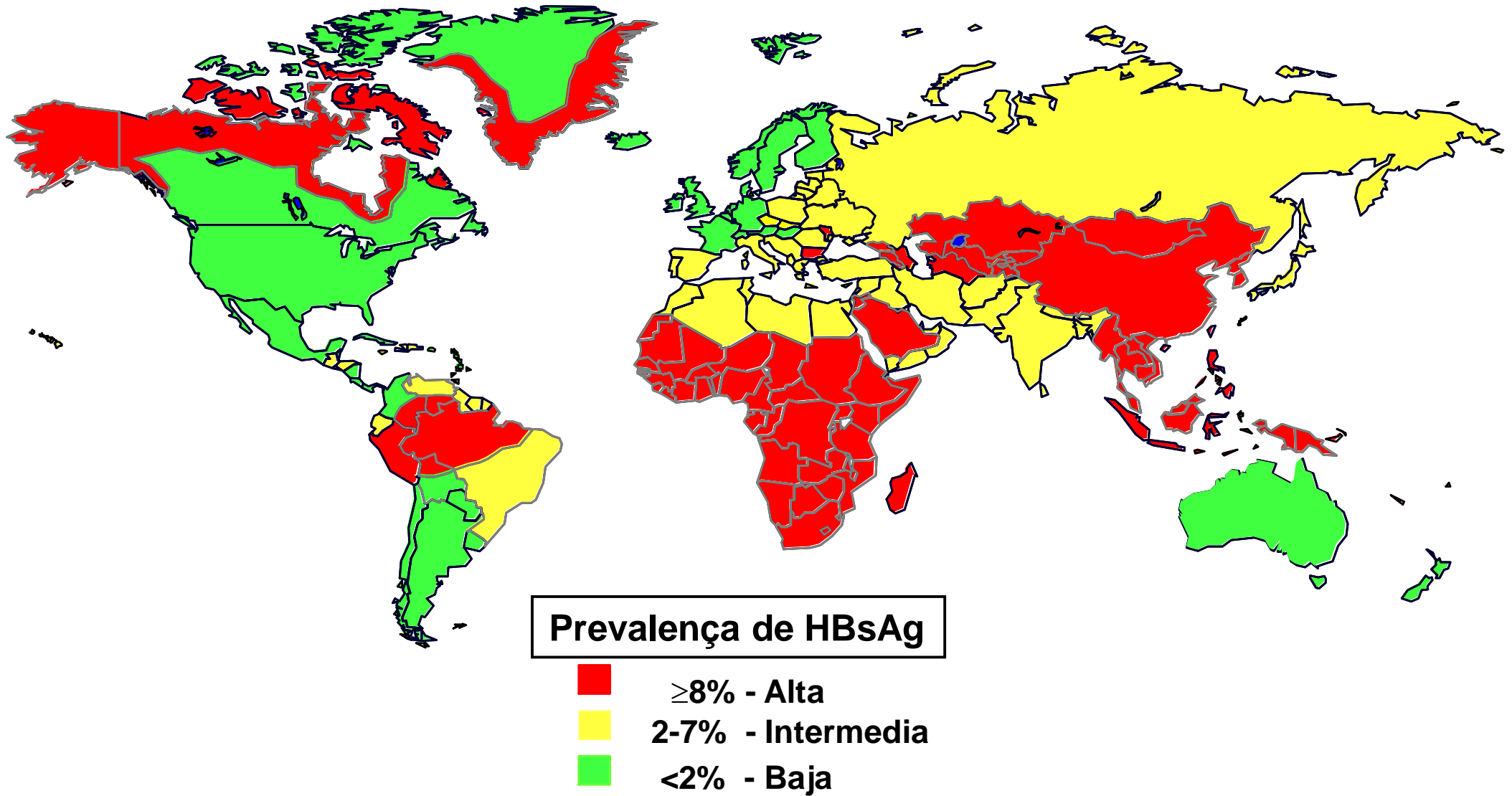
# *Distribución geográfica de la infección por el VHE*



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

# HEPATITIS B

# Distribució geogràfica VHB



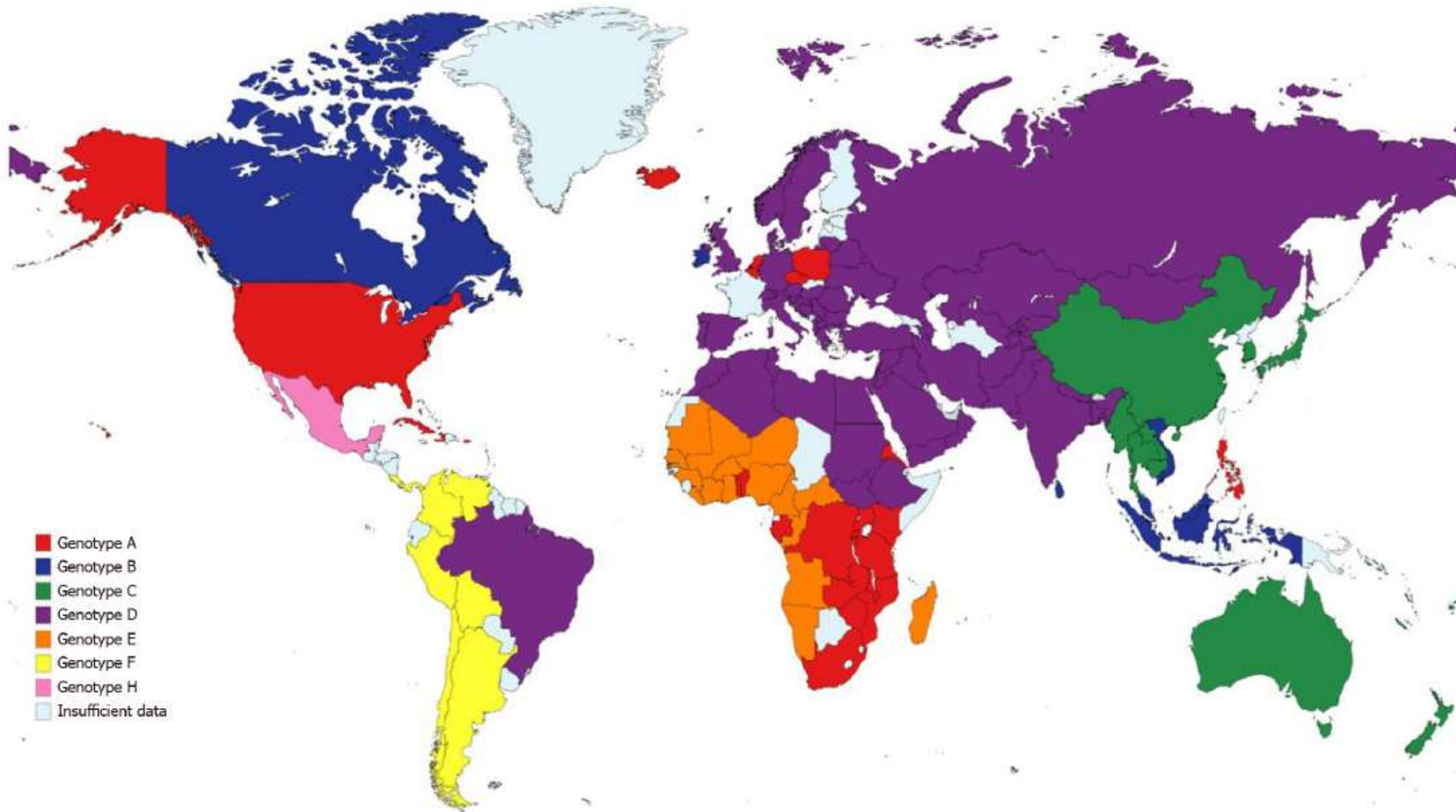


Figure 1 Global geographic distribution of most common hepatitis B virus genotypes per country.

**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 HORIZONTAL**
  - 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%**

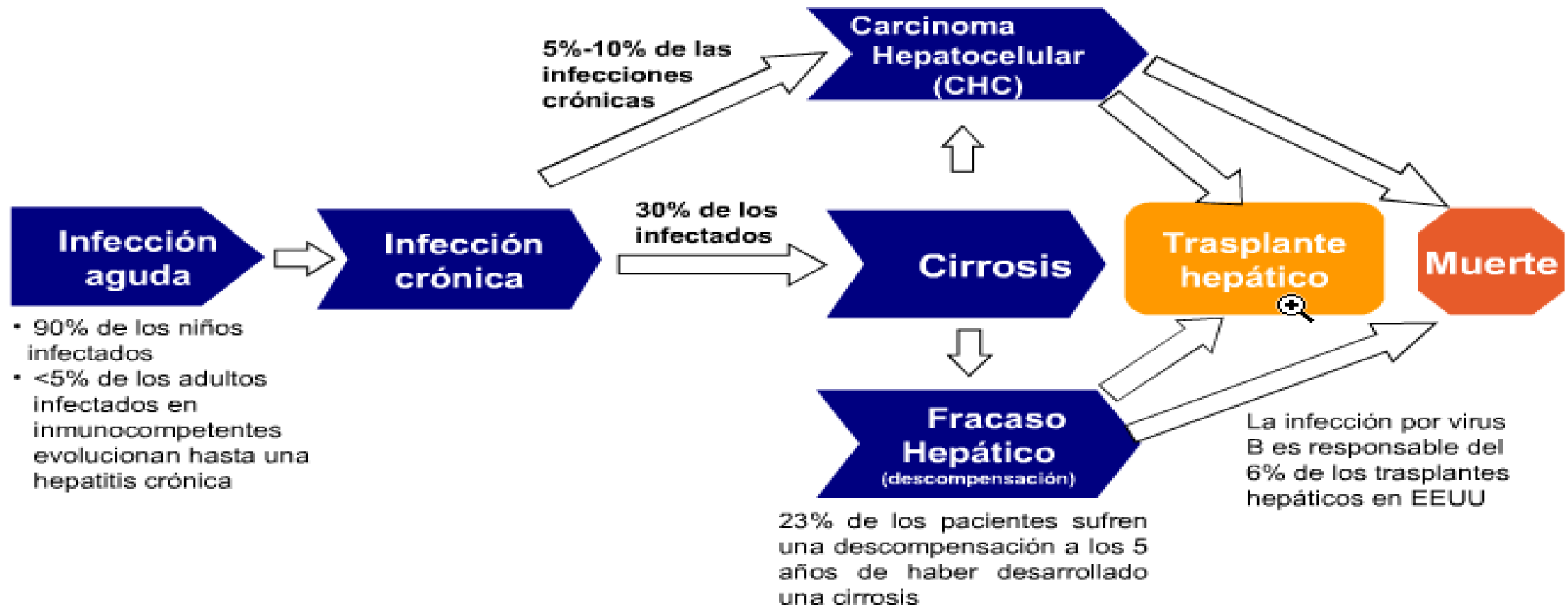
**RECUPERACIÓ 95 %**

# SEROLOGÍA

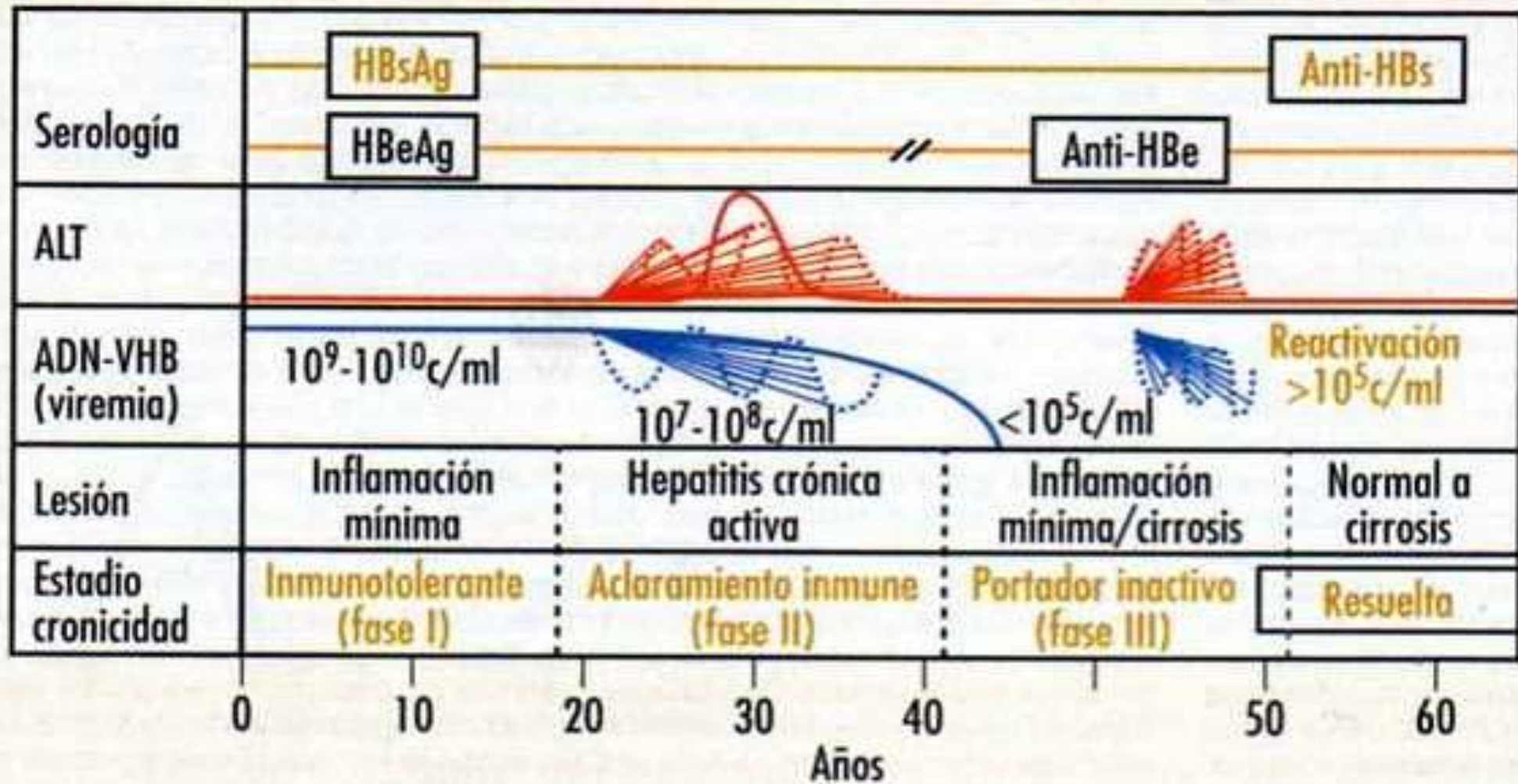
## cròniques

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
<b>Tractament</b>	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

**Table 2 Treatment criteria in patients with chronic hepatitis B virus and immune active phase per society guidelines**

Criteria	American Association for the Study of Liver Disease <sup>[61]</sup>	European Association for the Study of the Liver <sup>[63]</sup>	Asian Pacific Association for the study of Liver Diseases <sup>[62]</sup>
ALT	≥ 2 times ULN – males 35 U/L, females 25 U/L	> 1 time ULN – 40 U/L	> 2 times ULN – 40 U/L
HBV DNA viral load	> 2000 IU/mL if HBeAg negative or > 20000 IU/mL if HBeAg positive	> 2000 IU/mL, regardless of HBeAg status	> 2000 IU/mL if HBeAg negative or > 20000 IU/mL if HBeAg positive
Degree of liver fibrosis/inflammation	Liver biopsy with moderate-severe inflammation or advanced liver fibrosis (F3-F4). Liver elastography or serum markers showing advanced liver fibrosis (F3-F4)	Liver biopsy, liver elastography or non-invasive testing consistent with moderate-severe fibrosis (F3-F4)	Liver biopsy with moderate-severe inflammation or advanced liver fibrosis (F3-F4). Fibroscan or serum markers showing advanced liver fibrosis (F3-F4)

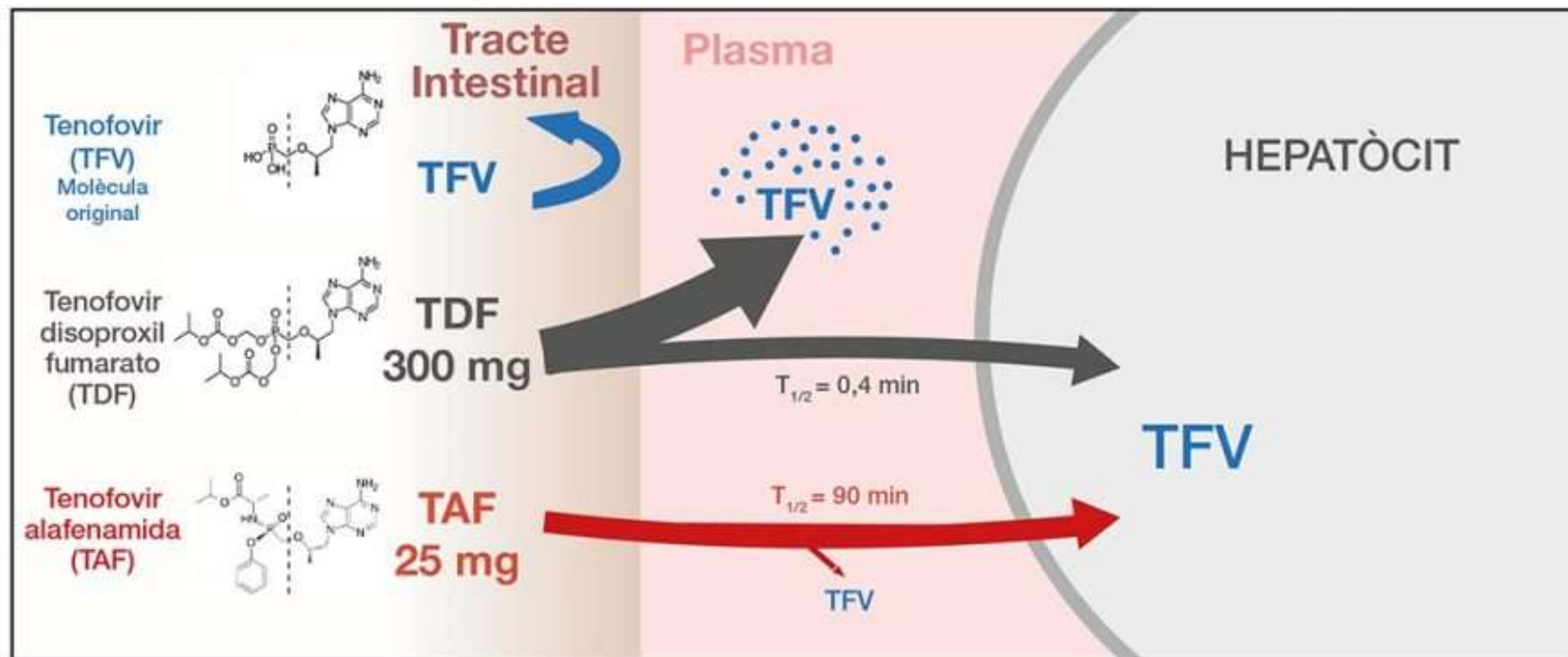
ALT: Alanine aminotransferase; HBV: Hepatitis B virus; HBeAg: Hepatitis B e antigen; ULN: Upper limit of normal.

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 (+)**

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

**ETV**

**TDF**

**Se deben considerar fármacos de elección**

## Evolución de la terapia anti-VHB

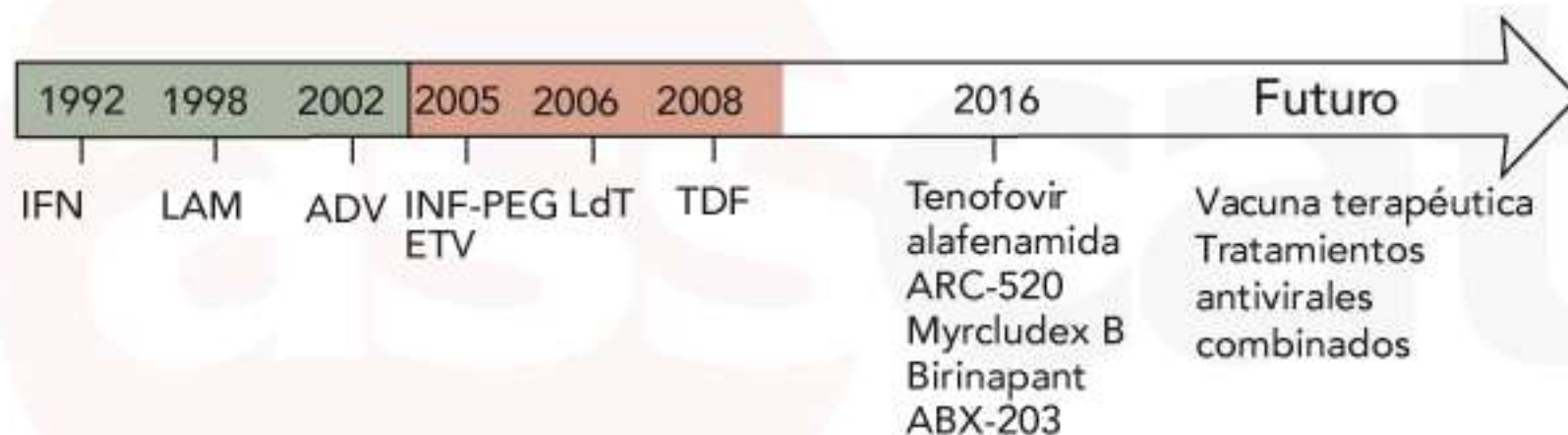
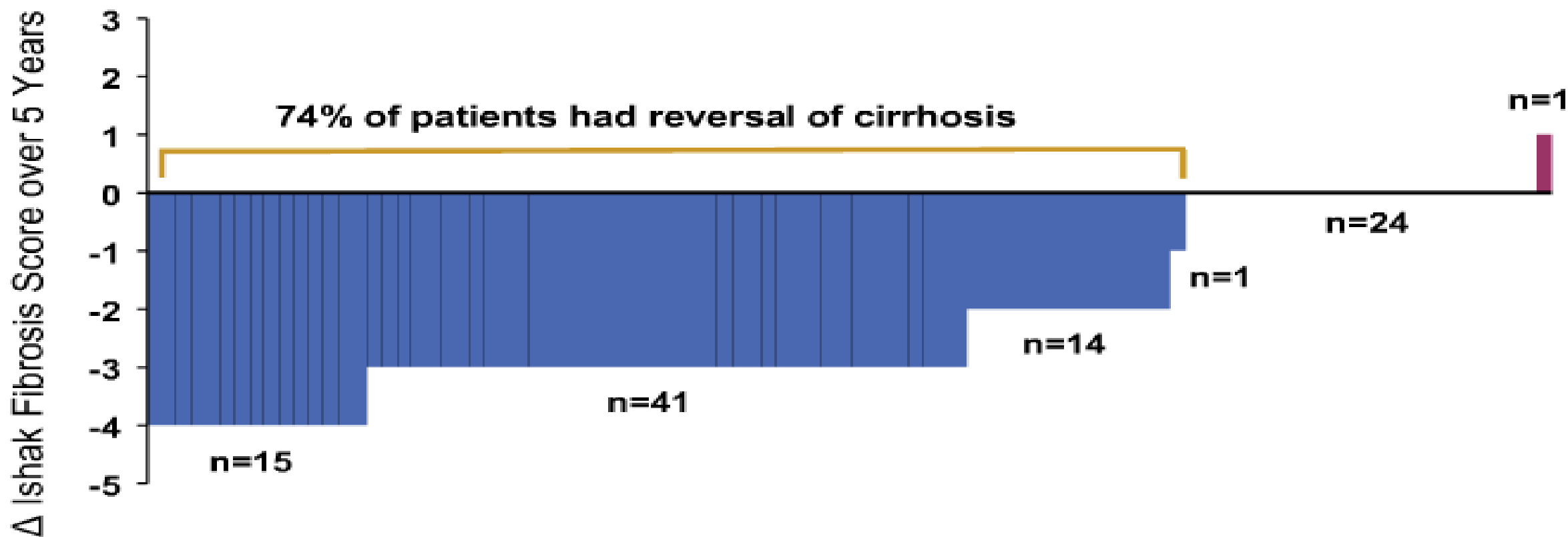


Figura 3. Abreviaciones: IFN, interferón; LAM, lamivudina; ADV, adefovir; INF-PEG, interferón pegilado; ETV, entecavir; LdT, telbivudina; TDF, tenofovir disoproxil fumarato. Están en estudio varios medicamentos novedosos. Tenofovir alafenamida (TAF) se halla en estudio de fase III para tratamiento de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

- Reversió de la cirrosi en 96 pacients amb cirrosi inicial després de 5 anys de tractament amb antiviral oral (TDF).



# HEPATITIS C



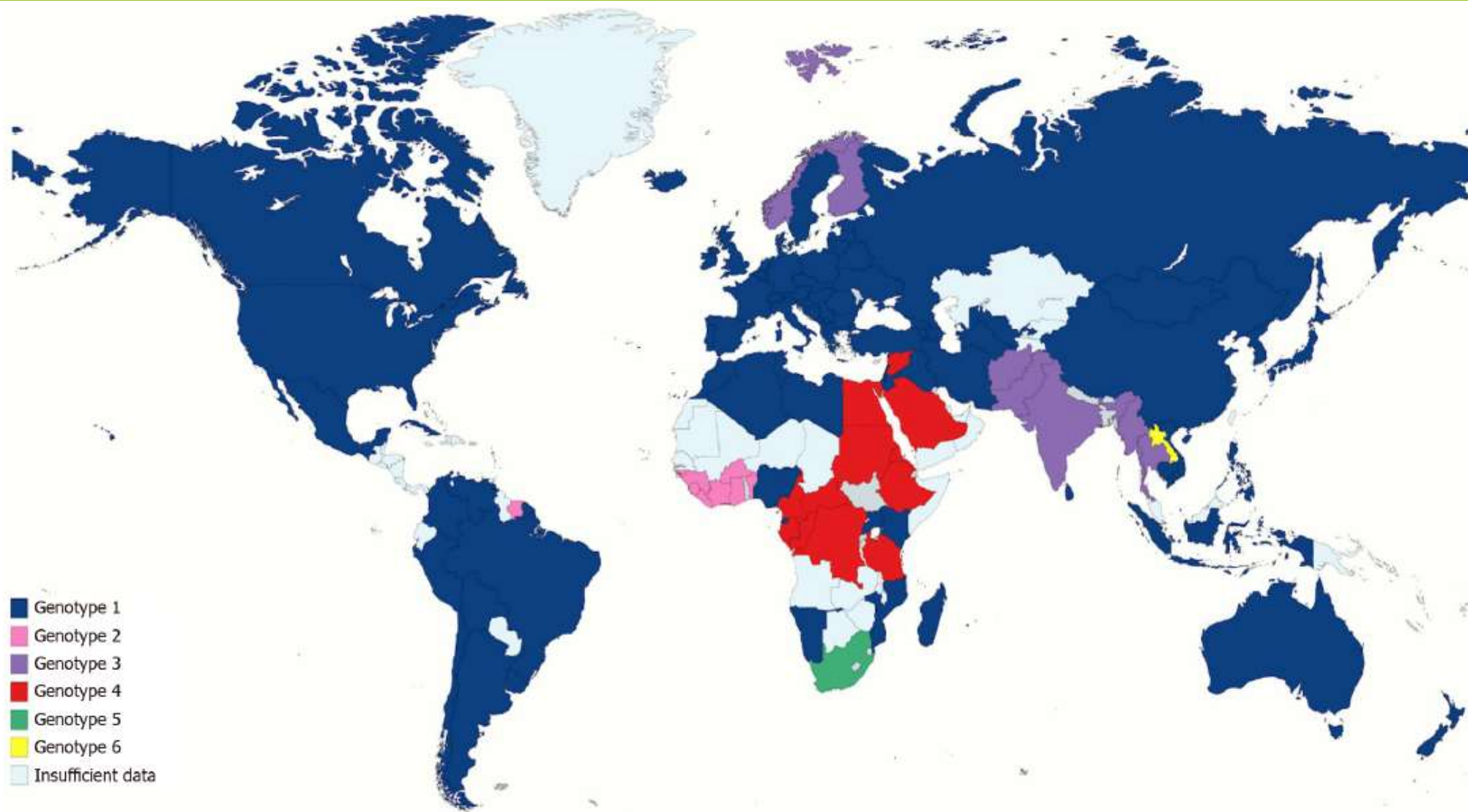


Figure 3 Global geographic distribution of most common hepatitis C virus genotype per country.

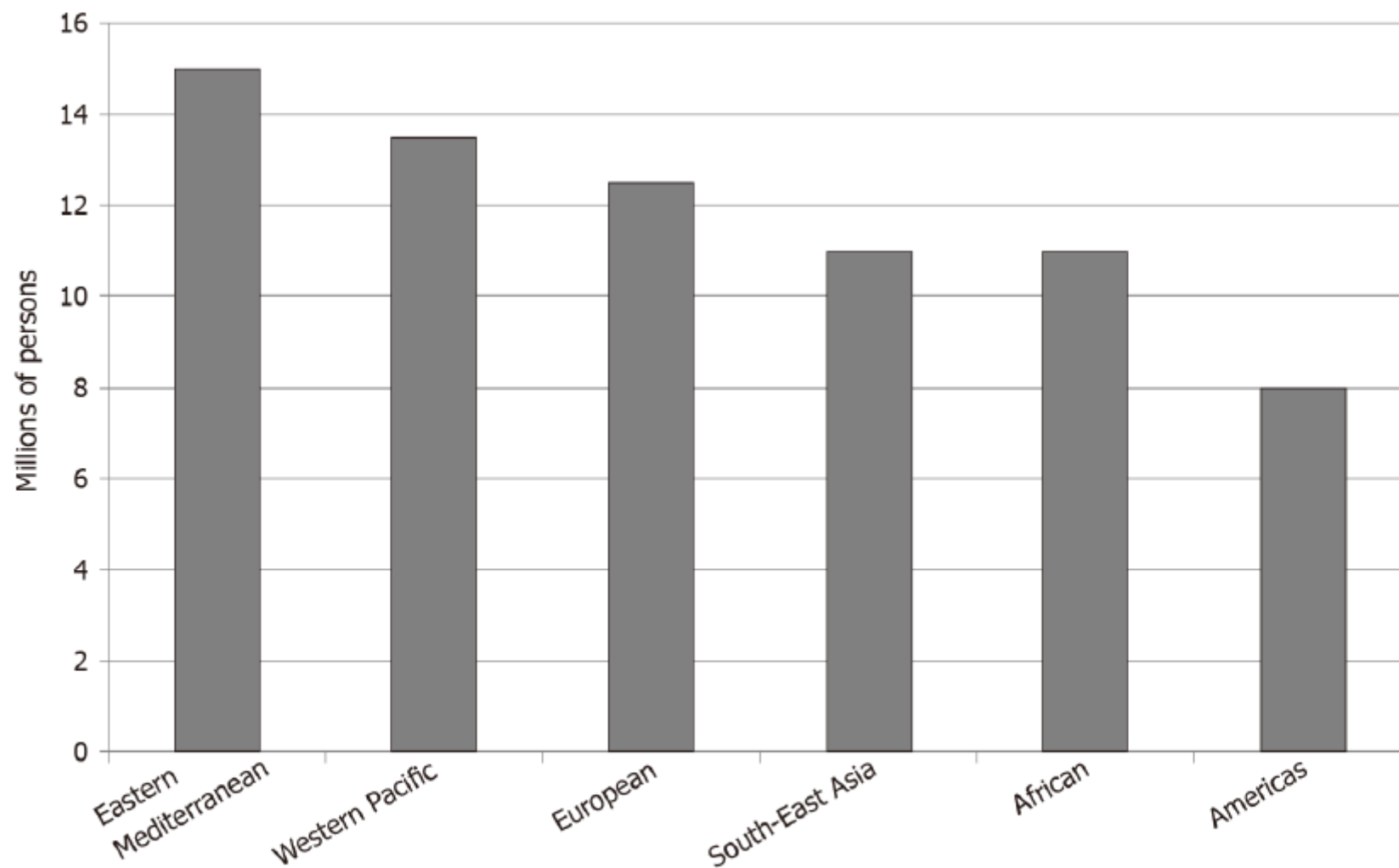
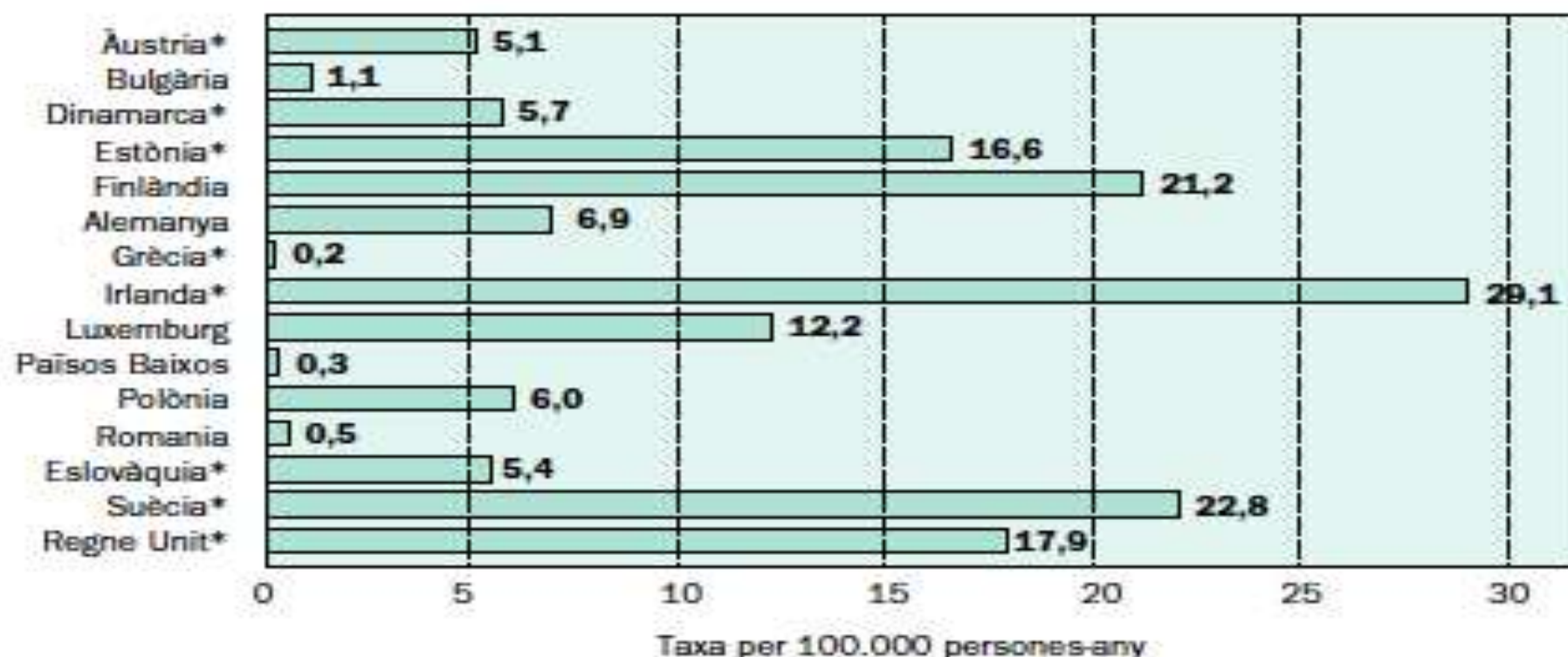


Figure 2 World Health Organization estimated chronic hepatitis C infection prevalence worldwide per region in 2015.



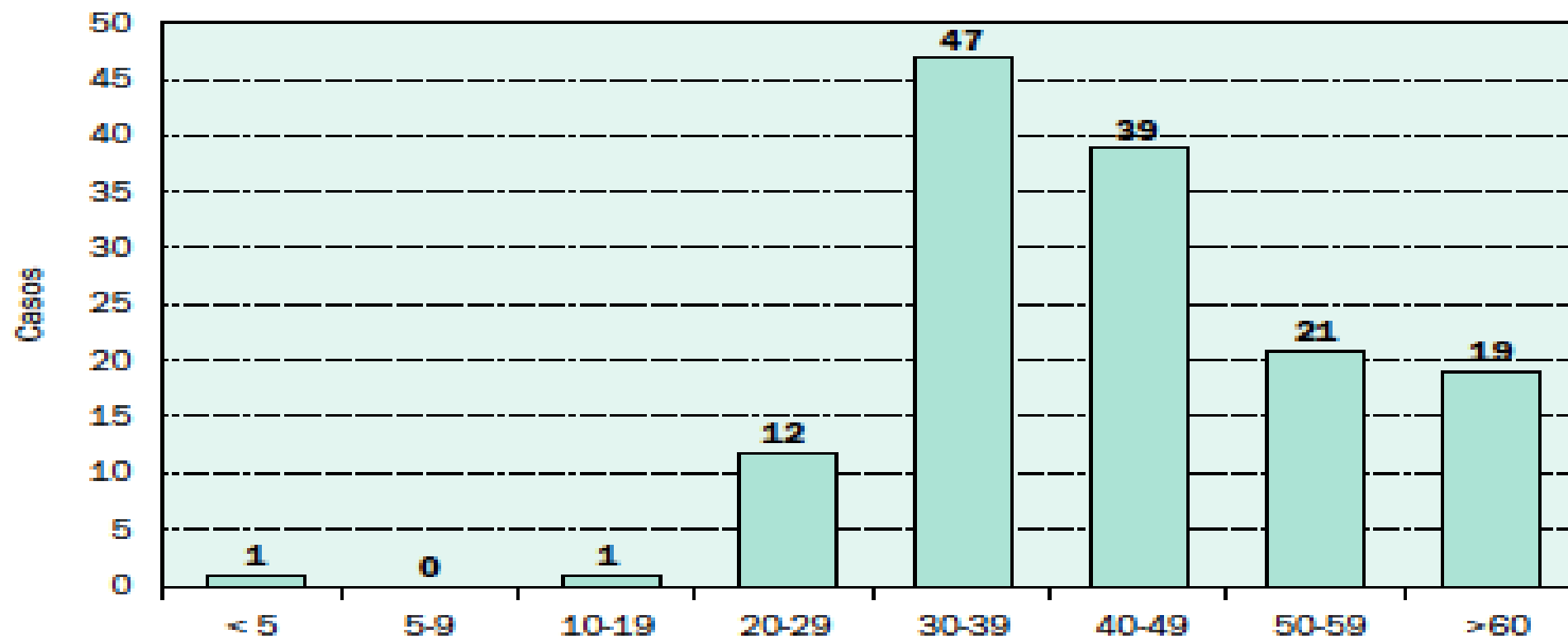
## Figura 4. Taxes d'incidència notificades a la Unió Europea i a l'Àrea Econòmica Europea en diversos països, 2007-2012



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

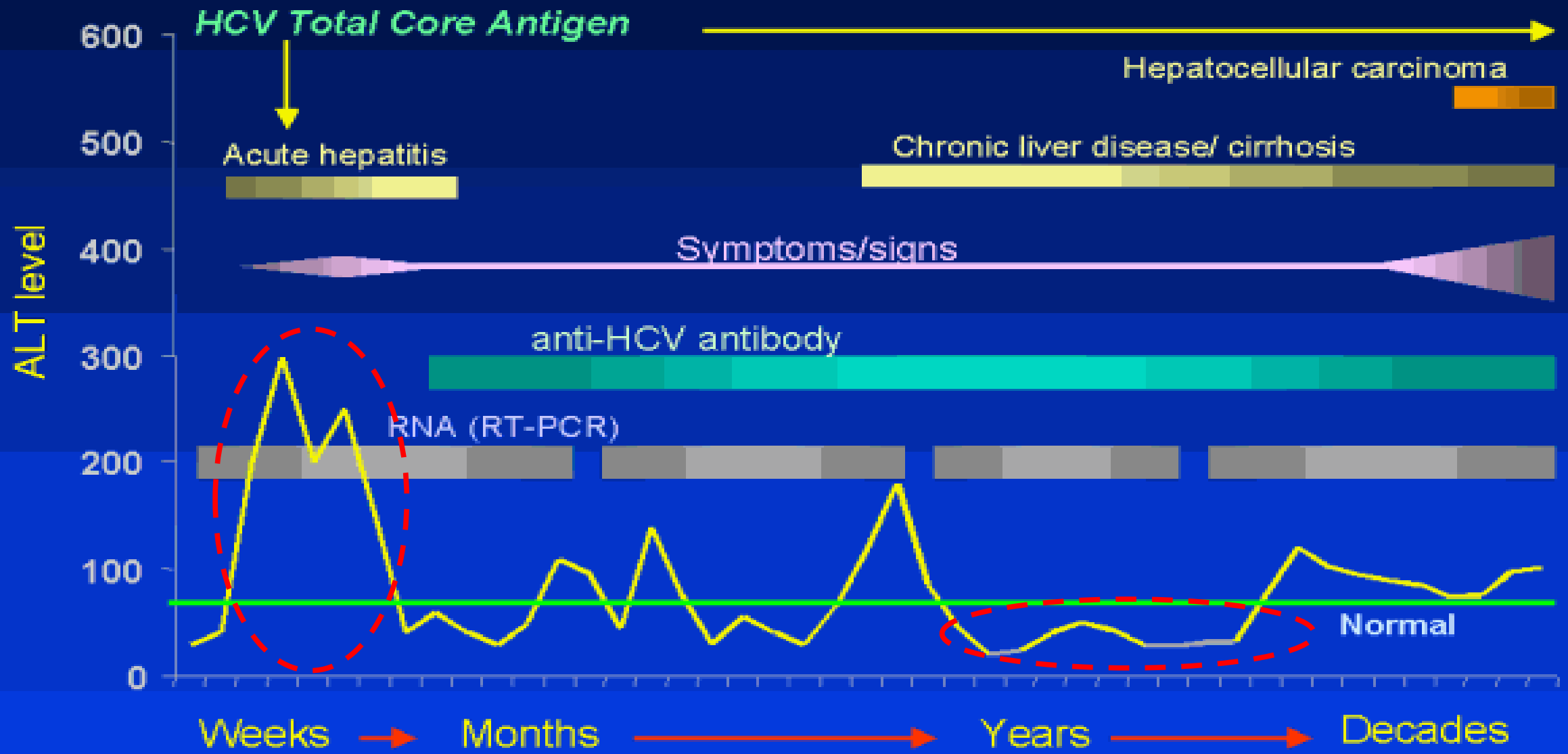
Font: ECDC. Hepatitis B and C surveillance in Europe 2012. Estocolm: ECDC; 2014

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

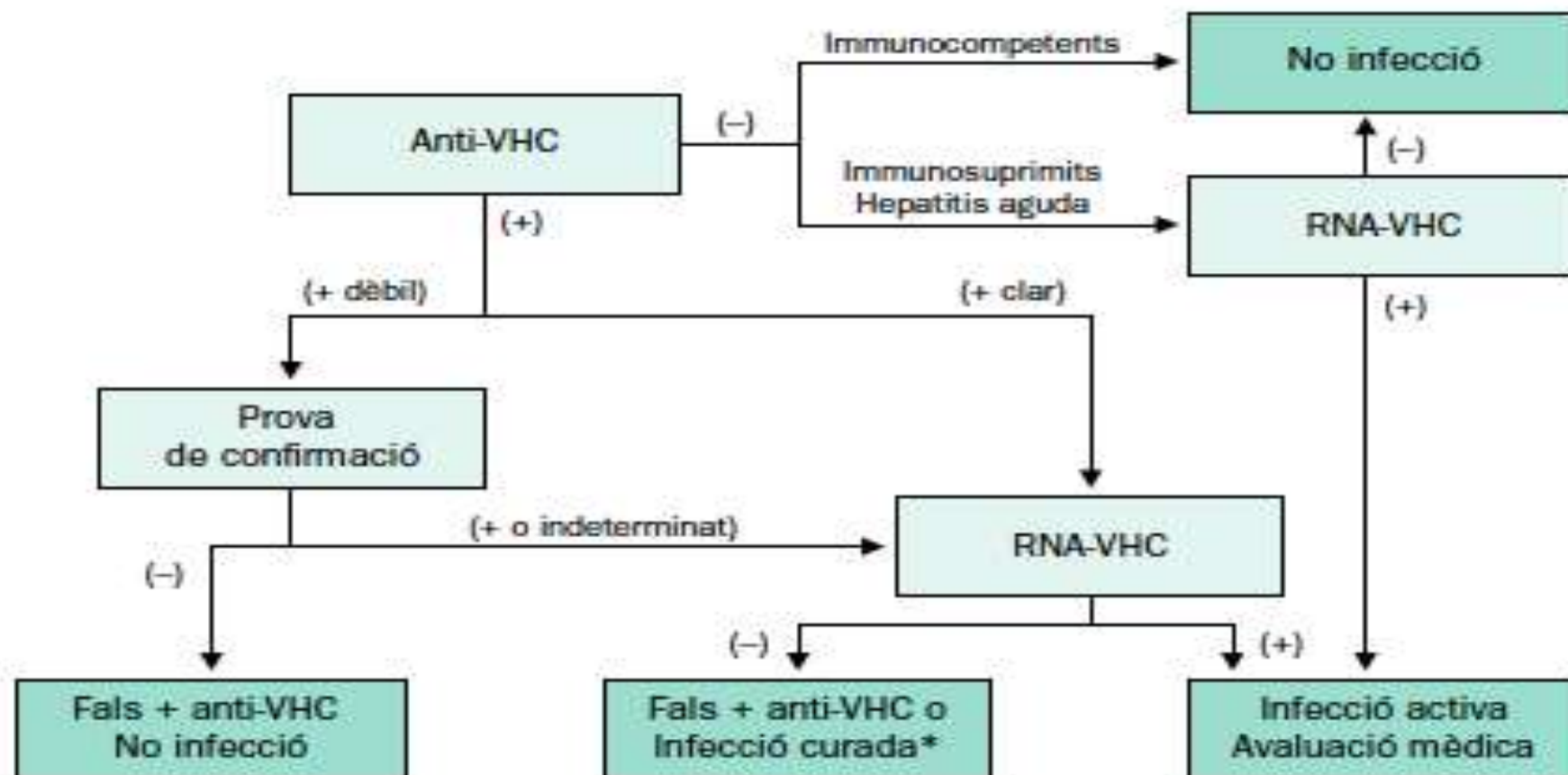


\*Dades provisionals

# Natural History of HCV Infection

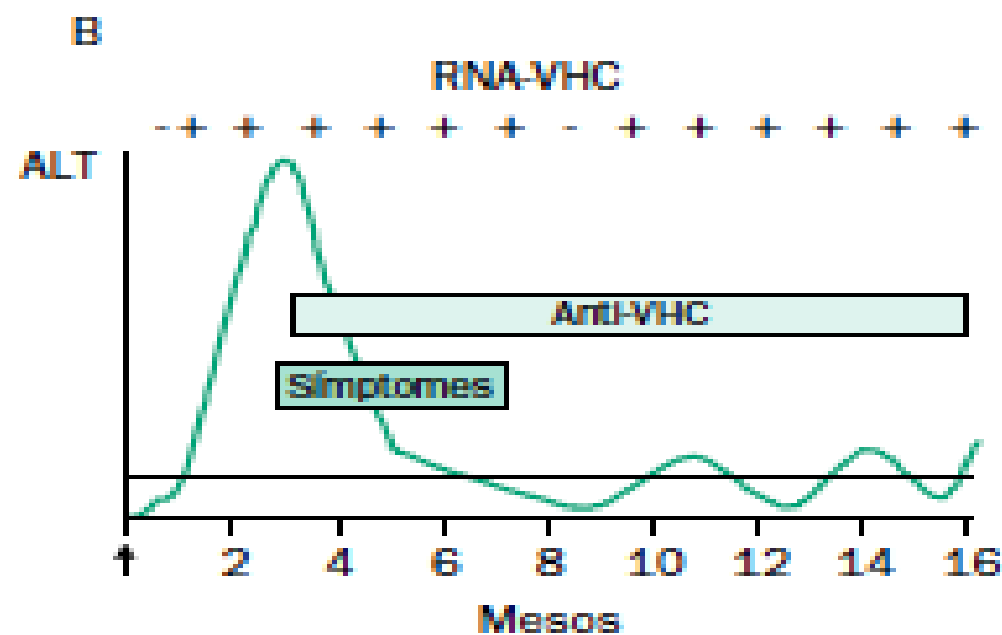
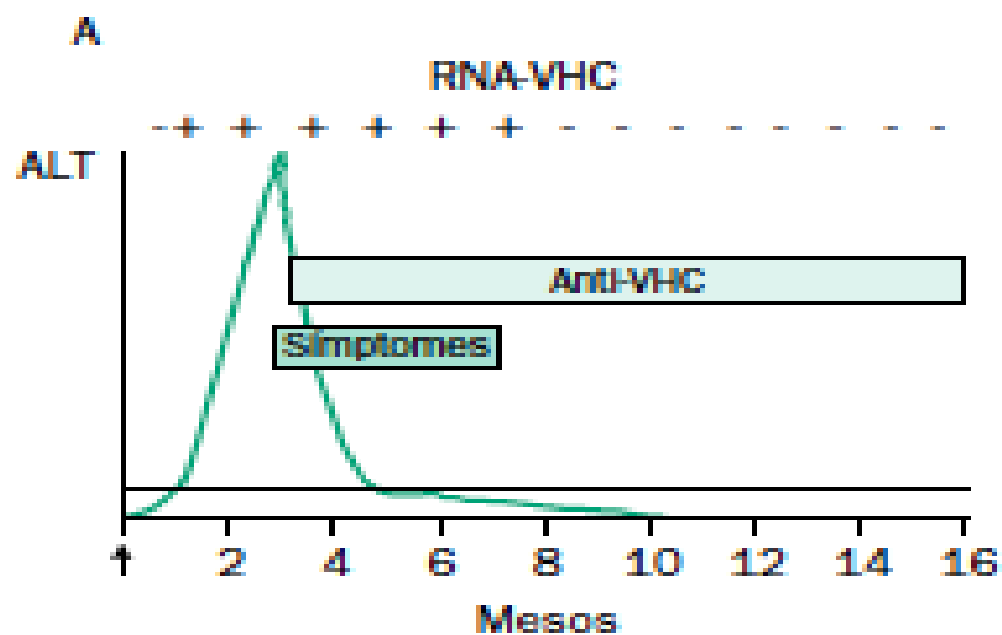


**Figura 15. Algoritme per al diagnòstic d'Infecció pel VHC**



\*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



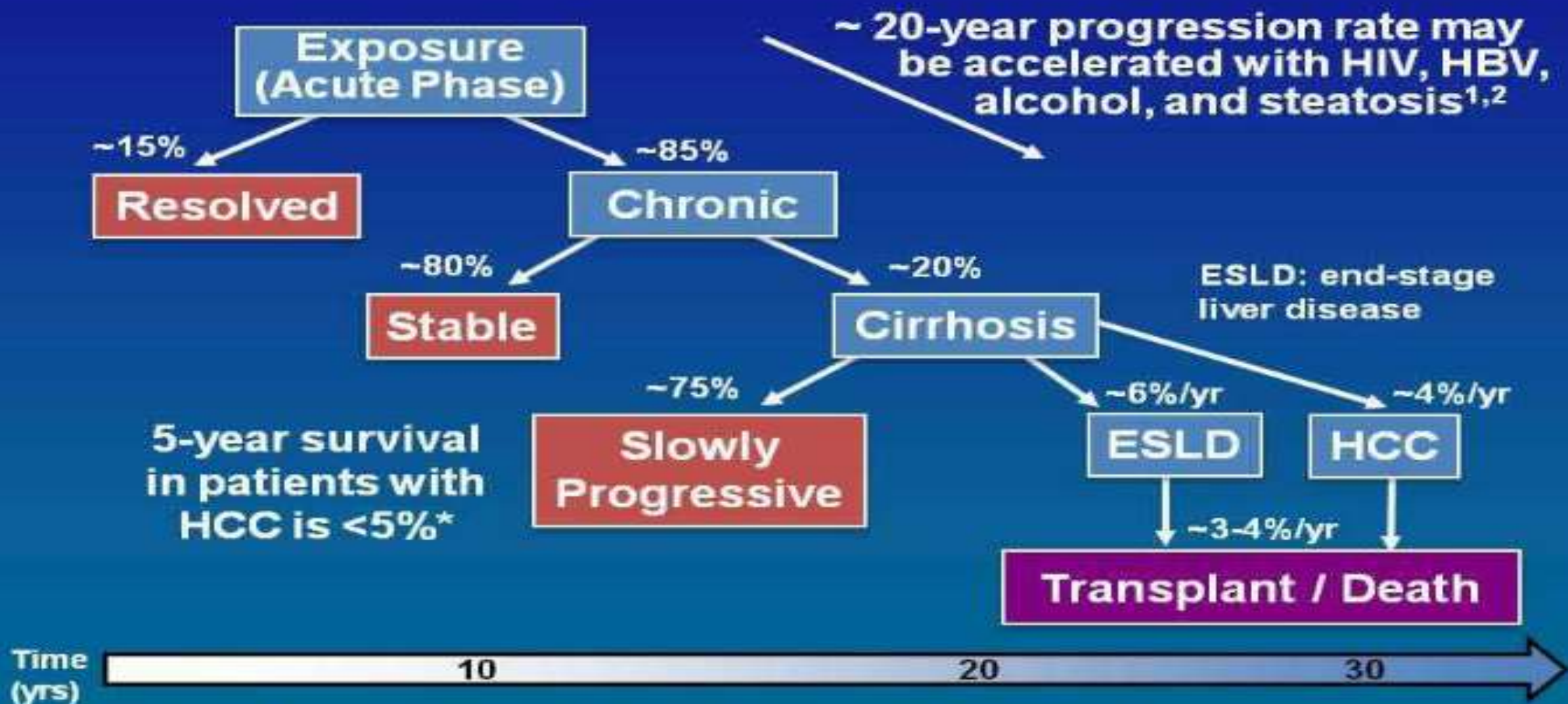
# Diagnòstic sospita Hepatitis cròniques virals

## Cóm 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
-

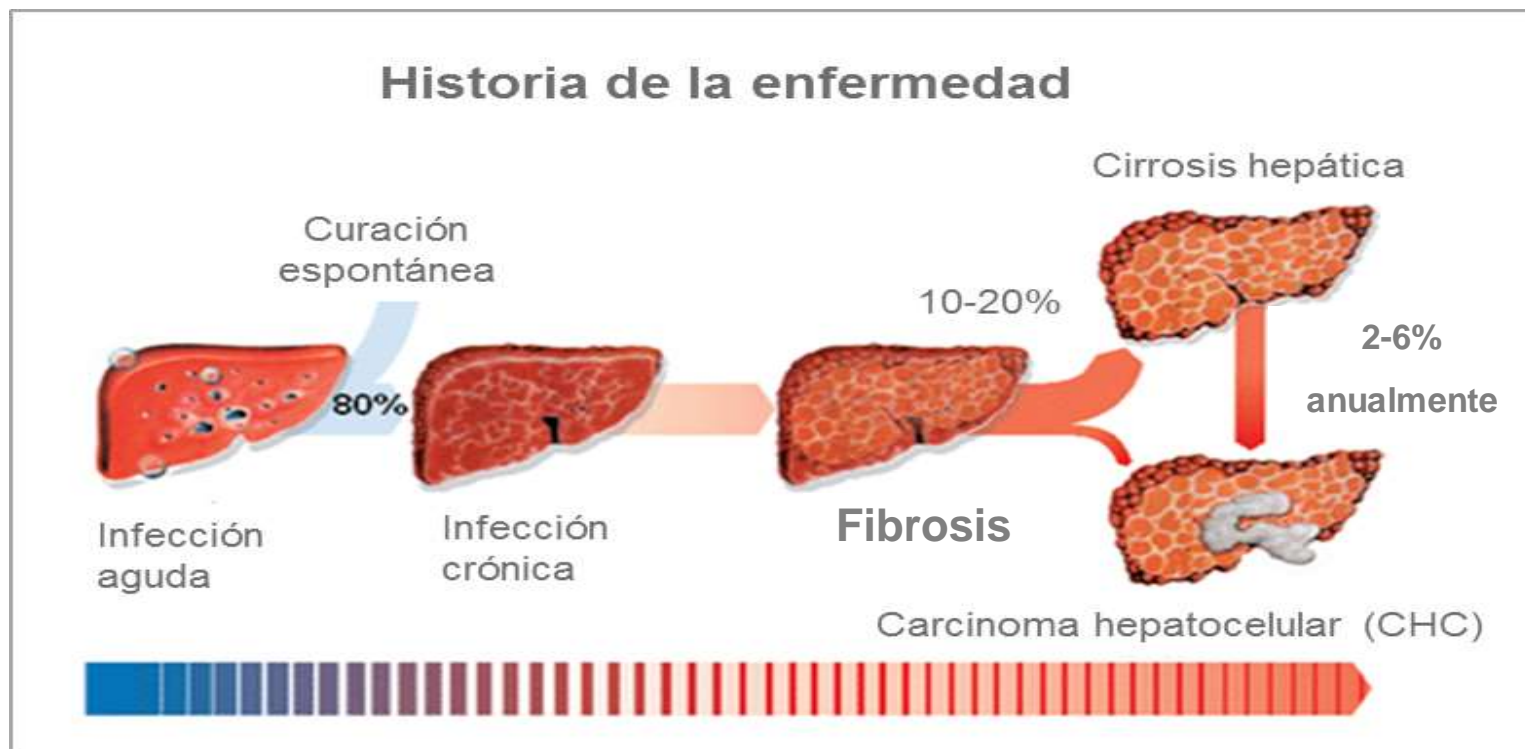
# Natural history of HCV infection



\*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:<sup>14</sup>



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

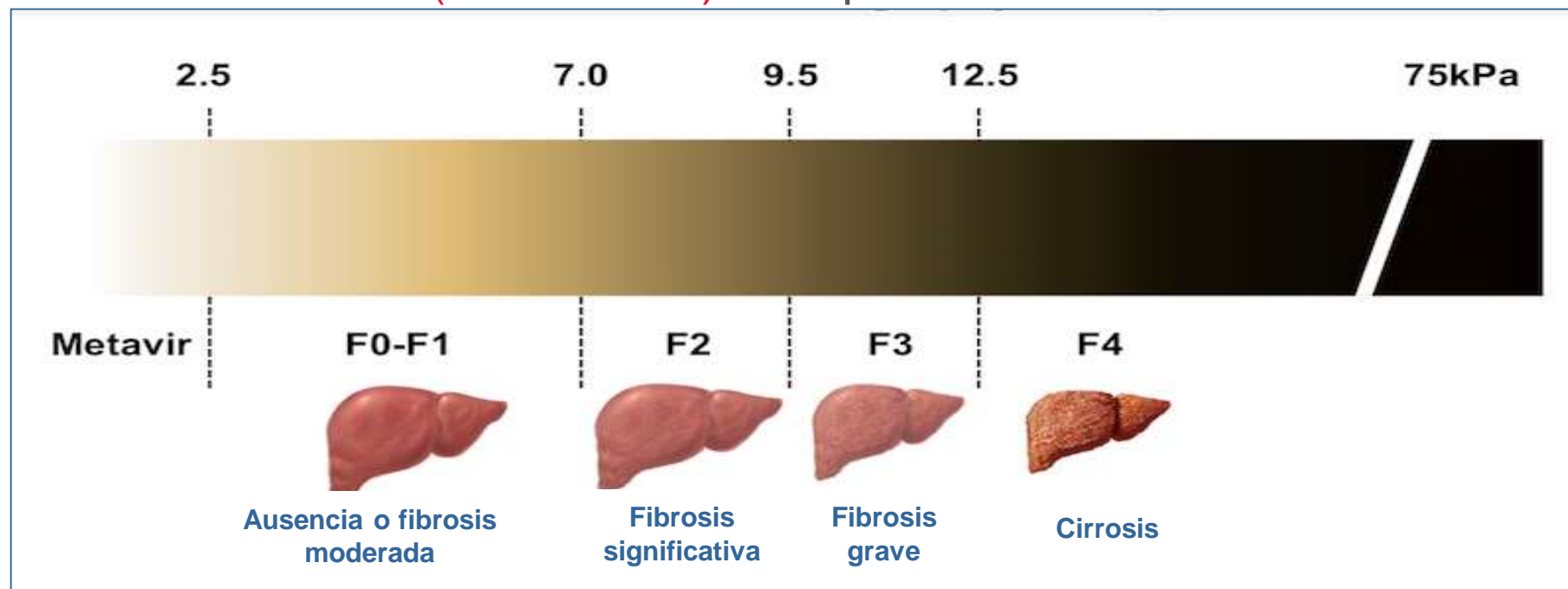
Imagen extraída de: HCV Guidance App: Hepatitis C course of illness. Disponible en: <https://hcv.guidelinecentral.com/toolbox/patient-resources/course-of-illness-hep-c/>. Acceso: junio 2018.

**Un de cada 3 trasplantaments hepàtics a Espanya són deguts al VHC<sup>10</sup>**



# Valoració del pacient: la fibrosi hepàtica

- Avaluar grau de fibrosi per conèixer l'evolució del dany hepàtic
- Per Fibroscan® (no invasivo) o biòpsia<sup>30</sup>



Fibroscan® es propiedad de la empresa Echosens

# Mètodes no invasius per avaluar la fibrosi hepàtica

- Altres mètodes **no invasius** per **avaluar la fibrosi hepàtica**<sup>31,32</sup>
  - ✓ 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**

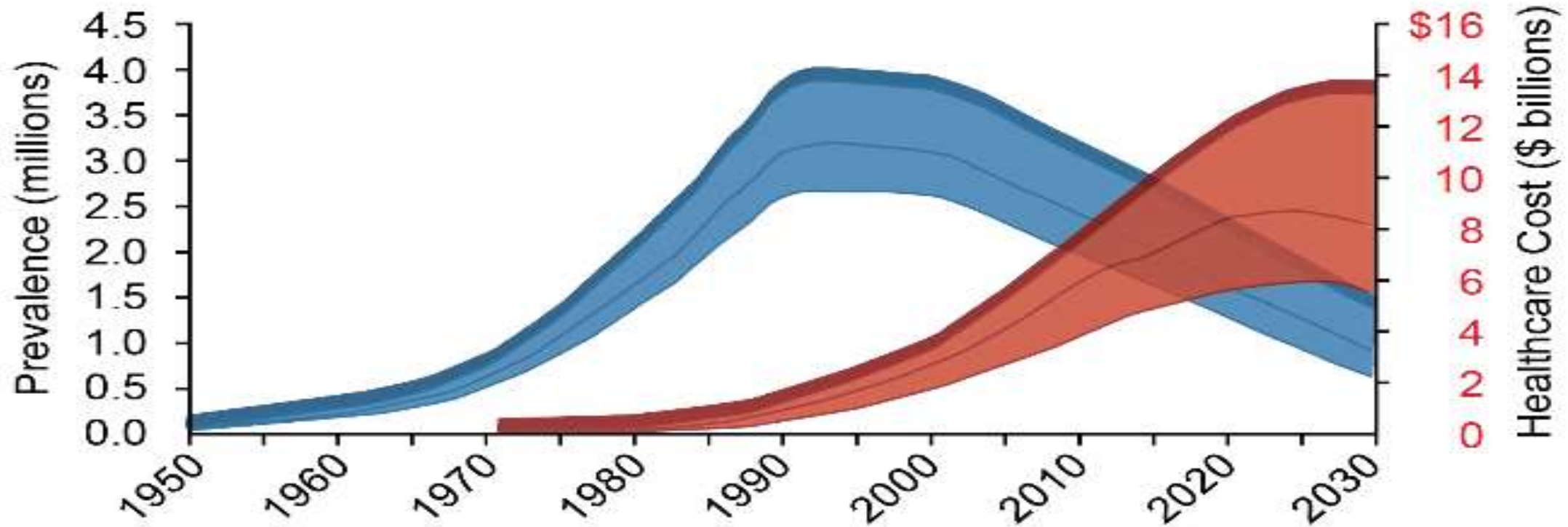
$$\text{APRI}^{31} = \frac{\text{AST (UI/L)} / \text{LSN AST (UI/L)} \times 100}{\text{N}^{\circ} \text{ DE PLAQUETAS (x 10}^9\text{/L)}}$$

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

# 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>

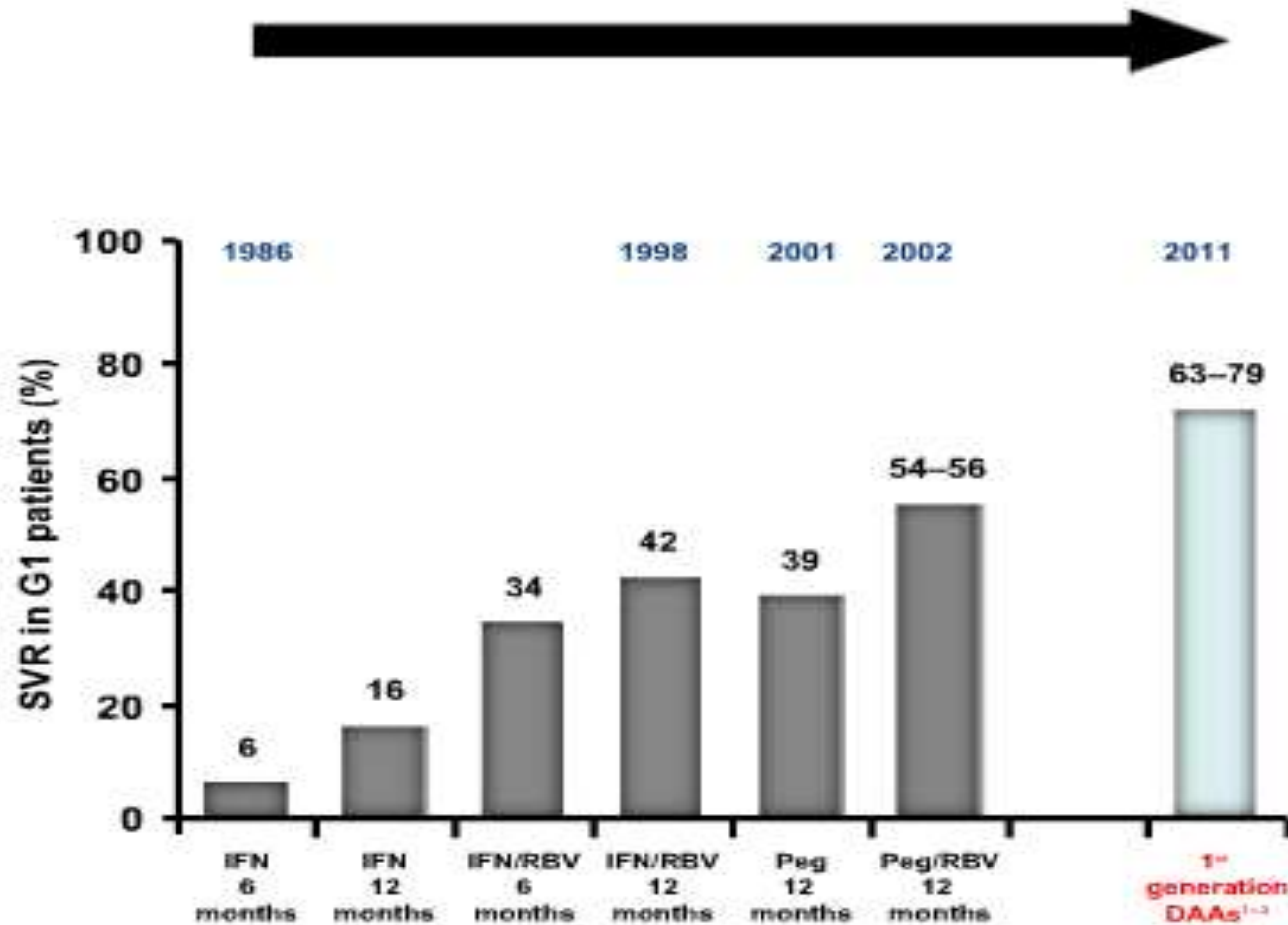
# Els costos sanitaris s'estan incrementen a causa de la progressió del pacient amb infecció per VHC a malaltia hepàtica més avançada



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

# Tractament HC. On estem?

## Milestones in therapy of chronic HCV



18 months' knowledge

More than 110,000 patients  
have been treated with TVR  
worldwide<sup>4</sup>



2014

2<sup>nd</sup> generation DAAs<sup>4</sup>  
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 setmanes (mitjana 12 setmanes)
- 👉 Combinar 2/3 fàrmacs en 1 comprimit
- 👉 Tractament individualitzat segons genotip (no pangeno-típics) / pangeno-típics
- 👉 Afegir ribavirina en alguns casos de malaltia avançada
- 👉 Efectes adversos molt poc freqüents (náusees, insomni, cefalea, astènia)
- 👉 Interaccions amb fàrmacs d'ús habitual (fins a 63%)

# Evolución del tratamiento antiviral VHC

## Eficacia clínica

6-16%

34-42%

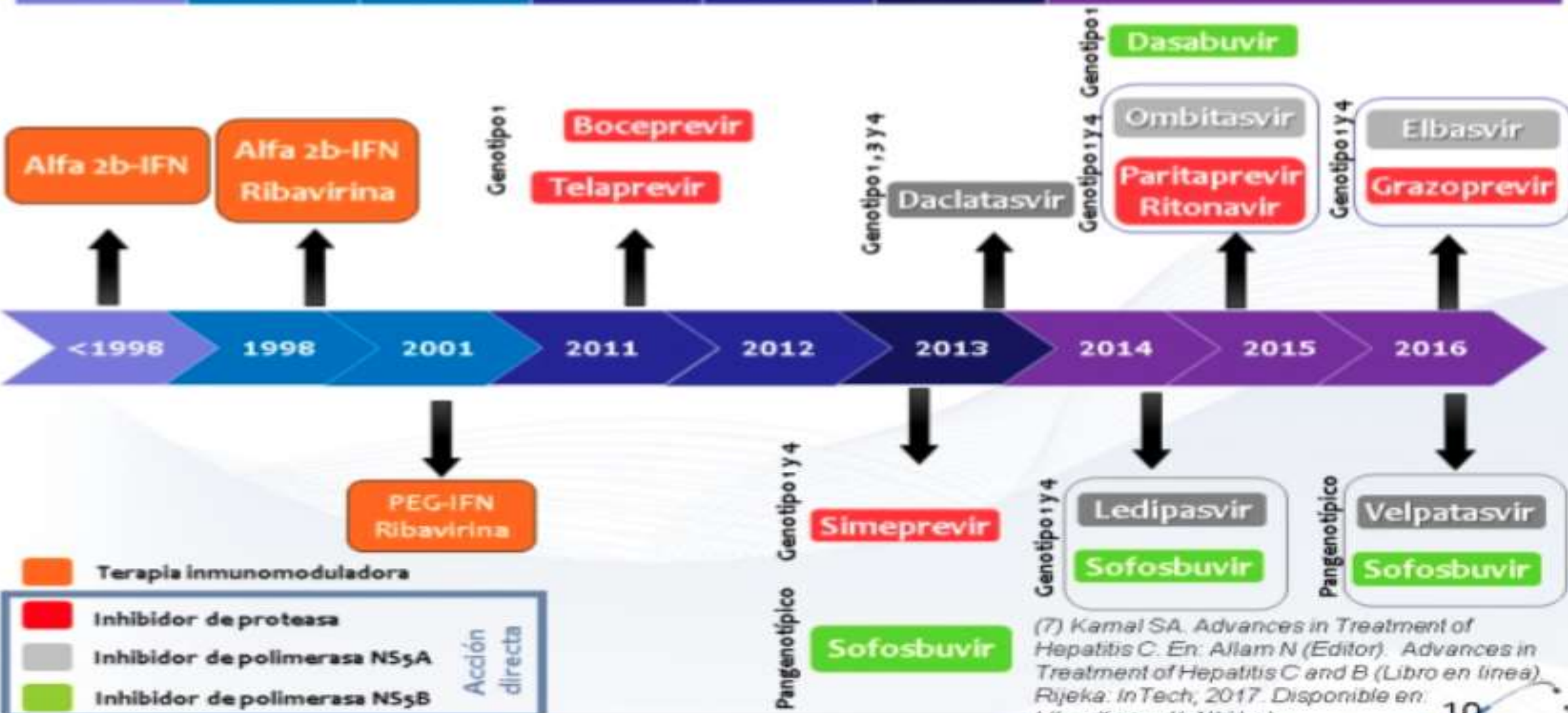
39%

63-66%

69-75%

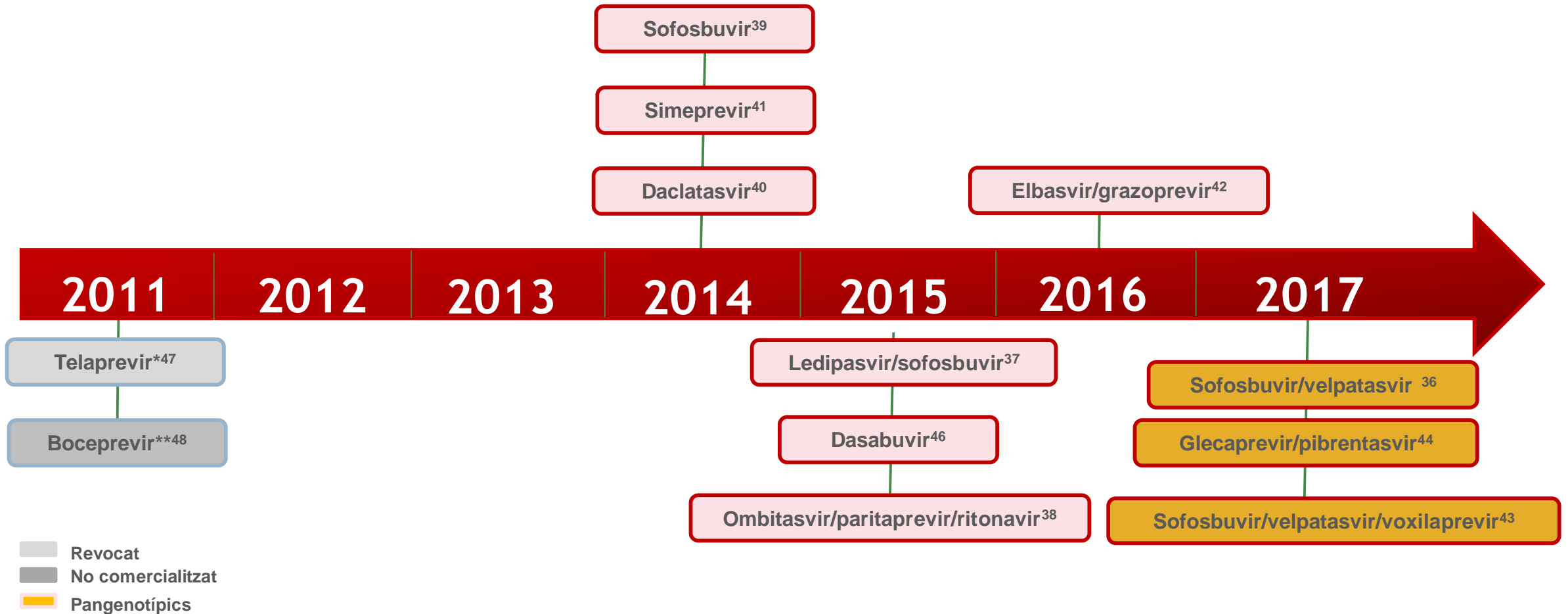
85-90%

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/vNHJsd>

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



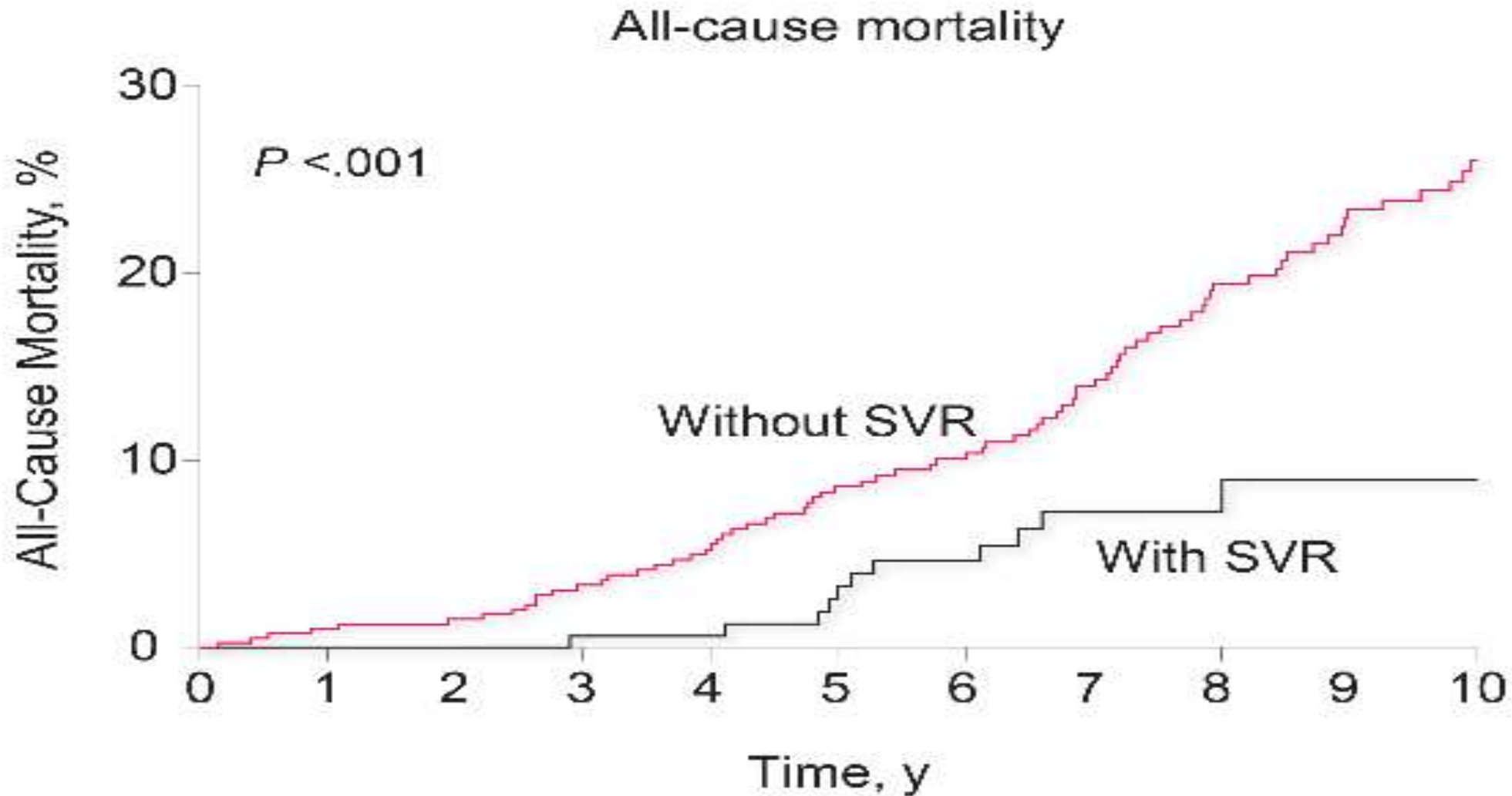
36. Ficha Técnica Epclusa<sup>®</sup>, junio 2018. 37. Ficha Técnica de Harvoni<sup>®</sup>, julio 2018. 38. Ficha Técnica Viekirax<sup>®</sup>, propiedad de Abbvie. Acceso: agosto 2018. 39. Ficha Técnica Sovaldi<sup>®</sup>, agosto 2018. 40. Ficha Técnica Daklinza<sup>®</sup>, propiedad de Bristol-Myers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



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

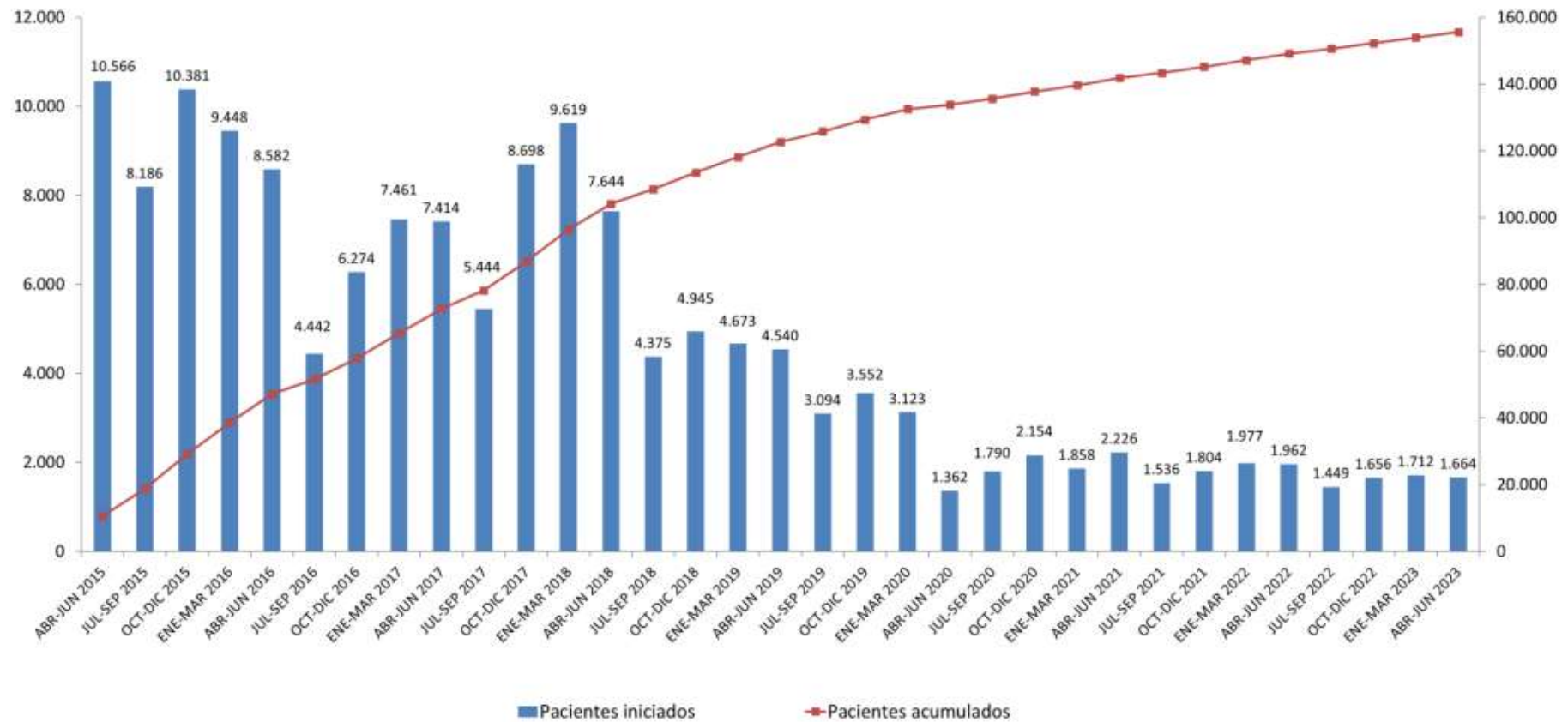
Producto	Presentación	Posología
Interferón pegilado $\alpha$ 2a o 2b	180, 135 o 90 $\mu$ g (PegIFN- $\alpha$ 2a) y 50 $\mu$ g por 0.5 ml (PegIFN- $\alpha$ 2b)	Una inyección subcutánea semanal
Ribavirina	200 mg	<75 kg: 1000 mg/d en dos dosis (VO) >75kg: 1200 mg/d en dos dosis (VO)
Sofosbuvir	400 mg	1 comprimido/día (VO)
Simeprevir	150 mg	1 comprimido/día (VO)
Daclatasvir	60 mg	1 comprimido/día (VO)
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	75 mg/50 mg/12.5 mg	2 comprimidos/día (VO)
<u>Dasabuvir</u>	250 mg	1 comprimido dos veces al día (VO)
Sofosbuvir/ledipasvir	400 mg/90 mg	1 comprimido/día (VO)
Grazoprevir/elbasvir	100 mg/50 mg	1 comprimido/día (VO)
Sofosbuvir/velpatasvir	400 mg/100 mg	1 comprimido/día (VO)

# La RS s'associa amb una reducció de la mortalitat per les causes

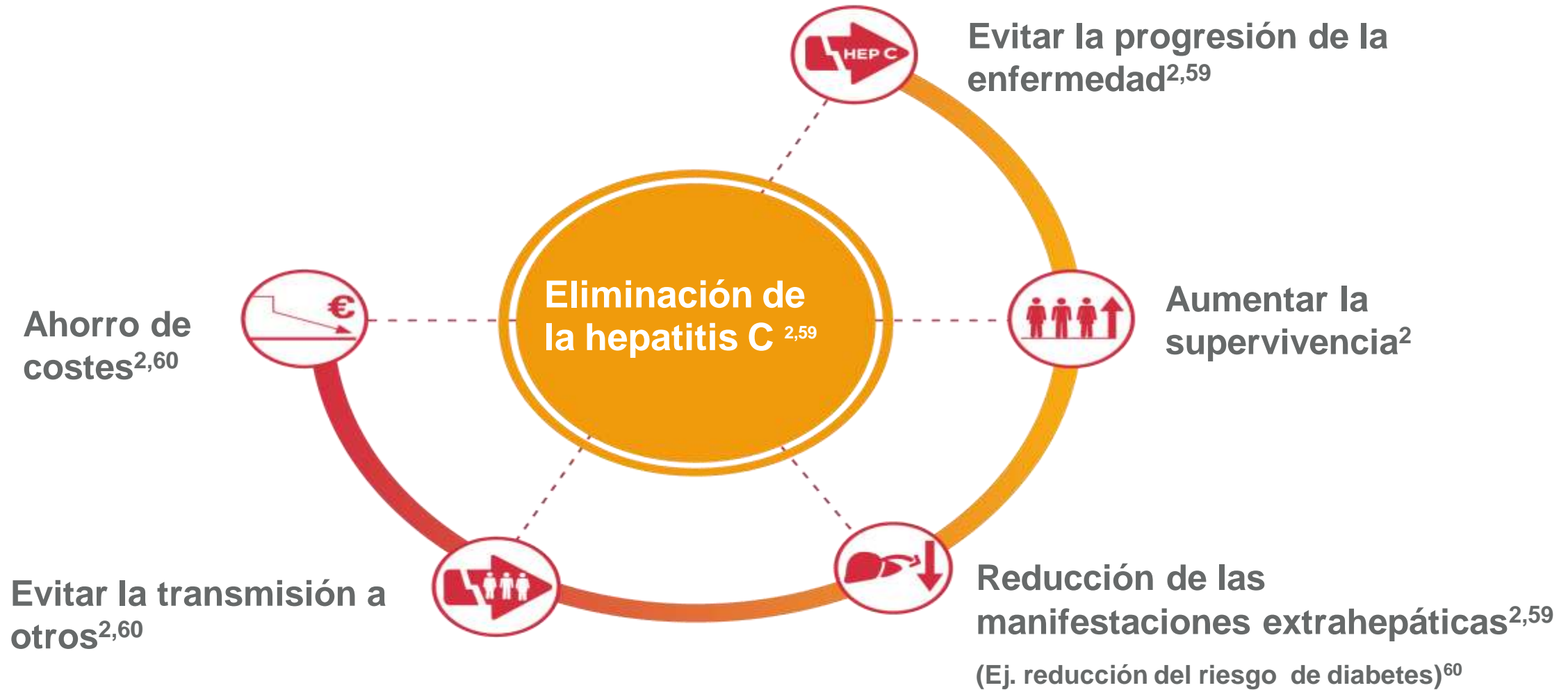


# Pacients que inicien tractament mensualment des de l'inici del PEAHC (Abril 2015- Juliol 2023)

Media de 4.715 pacientes inician tratamiento/ trimestre



# Múltiples beneficios del tratamiento antiviral de l'hepatitis C



# Seguiment clínic dels pacients amb hepatitis crònica VHC, post tractament

## 👨‍⚕️ Seguimiento en Atención Hospitalaria tras RVS:

- ❖ **Fibrosis avanzada (F3) o cirrosis (F4):** para el diagnóstico precoz del carcinoma hepatocelular (ecografía abdominal y analítica semestral).
- ❖ **Cirrosis compensada, sin varices esofágicas** al inicio del tratamiento: no realizar controles endoscópicos tras la RVS.

## 👨‍⚕️ Seguimiento en Atención Primaria tras RVS:

- ❖ **Sin fibrosis avanzada (F0-F2) ni factores de riesgo de reinfección:** no seguimiento
- ❖ **Persisten conductas/situaciones de riesgo:** Control de reinfección (ARN-VHC/anual)
- ❖ **Promover hábitos y estilos de vida saludables** para evitar la reinfección y en enfermos para reducir la progresión de la enfermedad.
- ❖ **Vacunaciones recomendadas hepatitis crónica VHC:** Hepatitis A y B, gripe, neumococo.

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

## Objetivos específicos de actuación desde Atención Primaria:<sup>52</sup>

- 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 Hepatología<sup>2</sup>

**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

**Gràcies per la vostra atenció**