



CAMFiC
societat catalana de medicina
familiar i comunitària

Curs malalties infeccioses

Camfic

20 d'octubre de 2022

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 2022

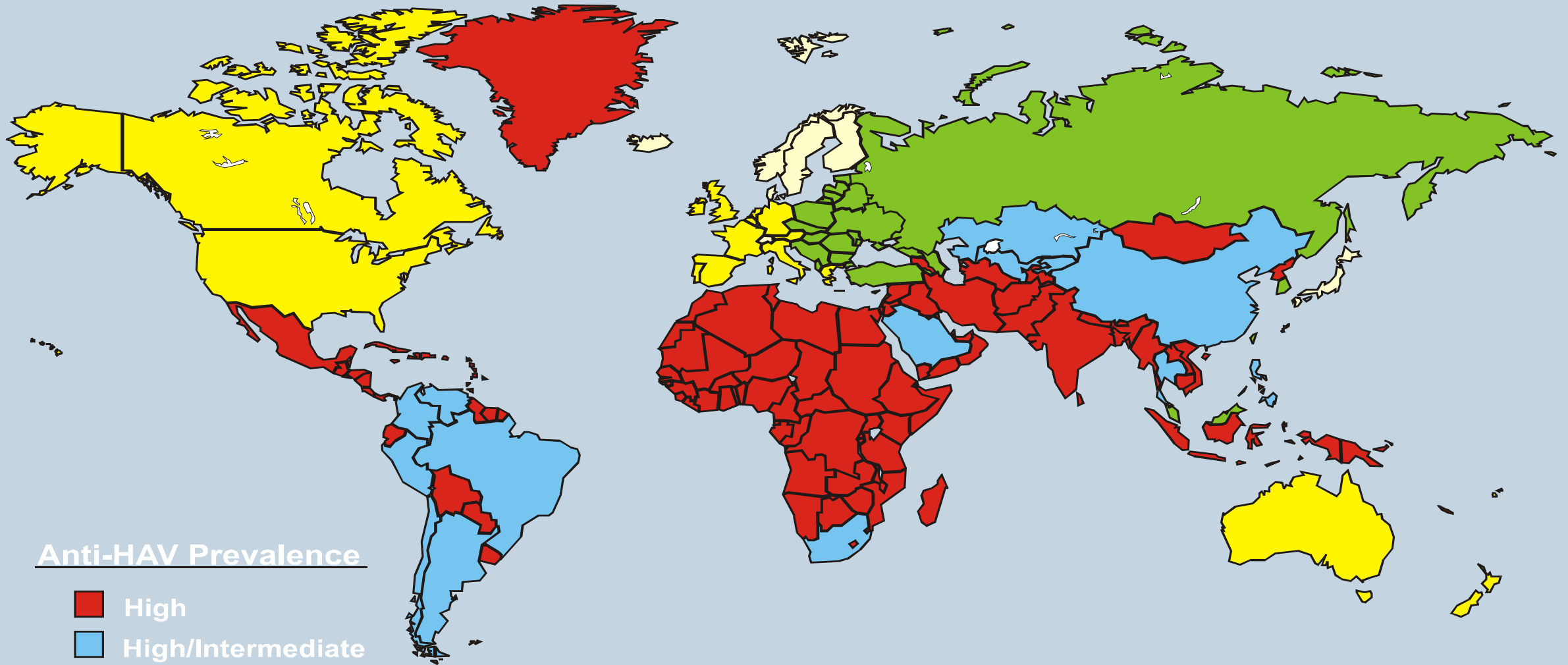


	Diftèria Tètanus Tosferina	Poliomielitis	Malaltia per <i>Haemophilus influenzae b</i>	Hepatitis B	Malaltia per meningococ	Hepatitis A	Xarampió Rubeòla Parodititis	Infecció pel virus del papil·loma humà	VariceHa	Grip	Malaltia per pneumococ	Herpes zòster
2 mesos	Hexavalent				Contra el meningococ B						Contra el pneumococ conjugada	
4 mesos	Hexavalent				Contra el meningococ C conjugada	Contra el meningococ B					Contra el pneumococ conjugada	
11 mesos	Hexavalent										Contra el pneumococ conjugada	
12 mesos					Contra el meningococ C conjugada	Contra el meningococ B	Triple vírica					
15 mesos						Contra l'hepatitis A			Contra la variceHa			
3 anys							Triple vírica		Contra la variceHa			
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 variceHa ³			
14 anys	Td											
Embarassades	dTpa ⁵									Contra la grip		
40 anys	Td											
A partir de 60 anys										Contra la grip cada any		
65 anys	Td										Contra el pneumococ conjugada ⁶	Contra l'herpes zòster
80 anys											Contra l'herpes zòster	

- 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, 6 i 18 mesos rebran una dosi de **dTpa**.
- 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.
- Vacuna contra l'hepatitis A (HA) i vacuna contra la variceHa (V)**: Només es vacunaran als 11-12 anys els infants no vacunats o parcialment vacunats (la pauta vacunal consta de dues dosis).
- Vacuna contra el virus del papil·loma humà (VPH)**: Es vacunaran les noies i els nois amb dues dosis.
- 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.
- Vacuna contra el pneumococ conjugada**: La vacuna recomanada als 65 anys és la vacuna contra el pneumococ conjugada 20 valent (Pr20).

HEPATITIS A

Distribució geogràfica de la infecció per VHA



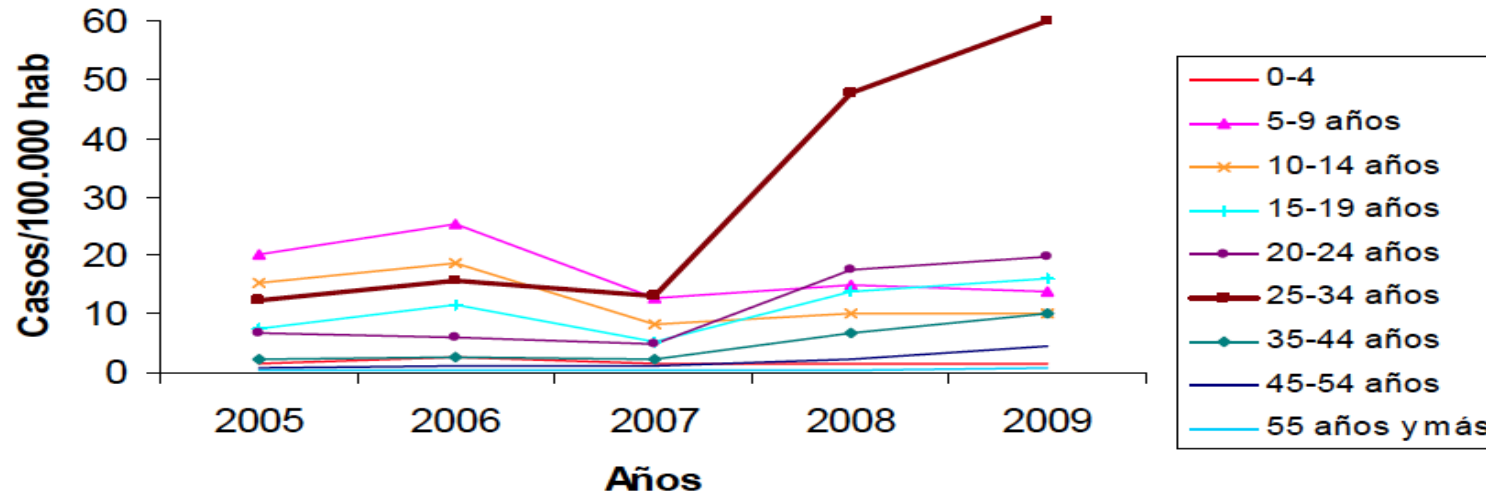
Anti-HAV Prevalence

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

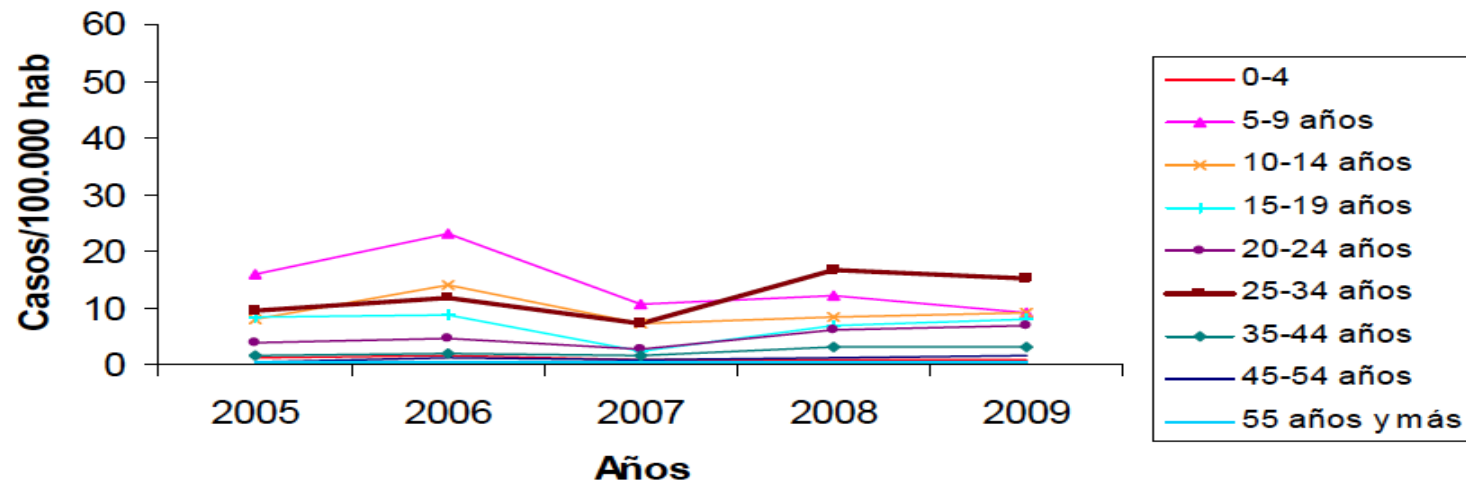
Fuente: Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Atlanta, US ⁽²⁾

Incidència a Espanya

Hombres



Mujeres



HEPATITIS E

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

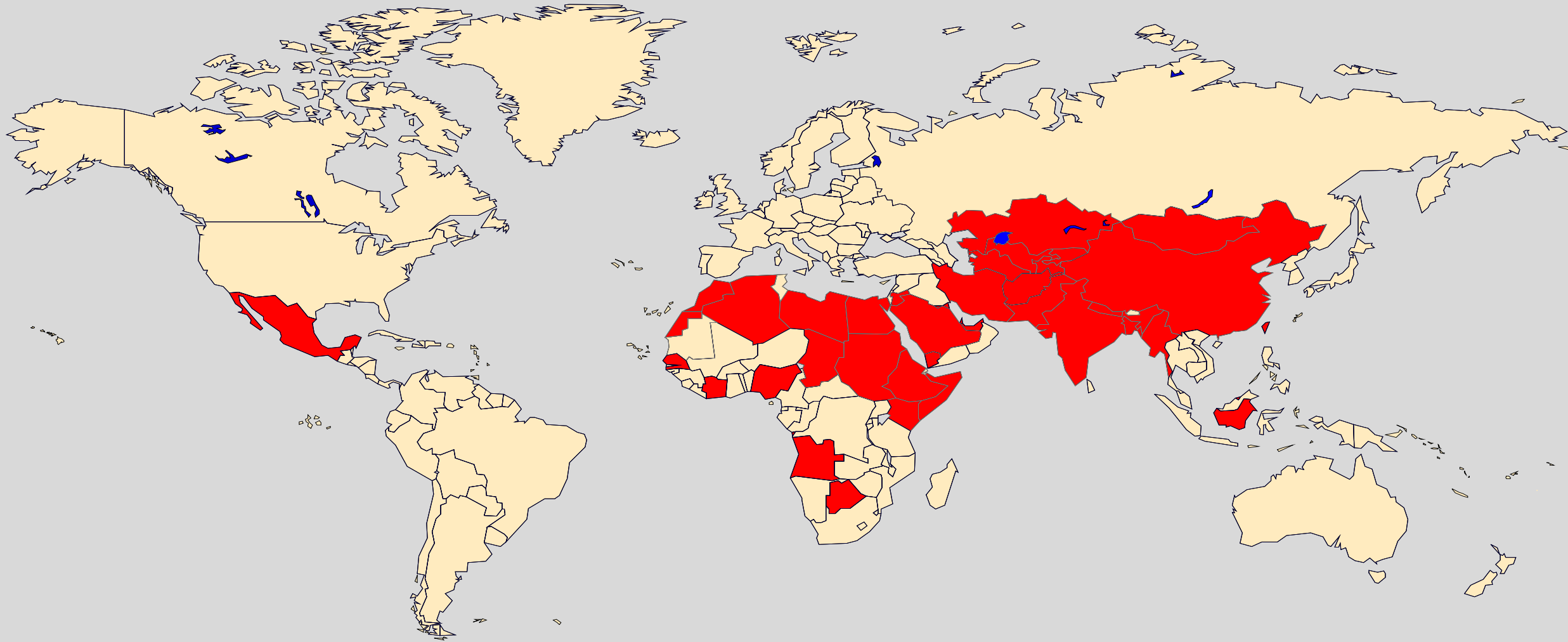


Trabajadores barren la plaza Hanumandhoka Durbar en Katmandú (Nepal). | EFE

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
- ❑ Risc 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

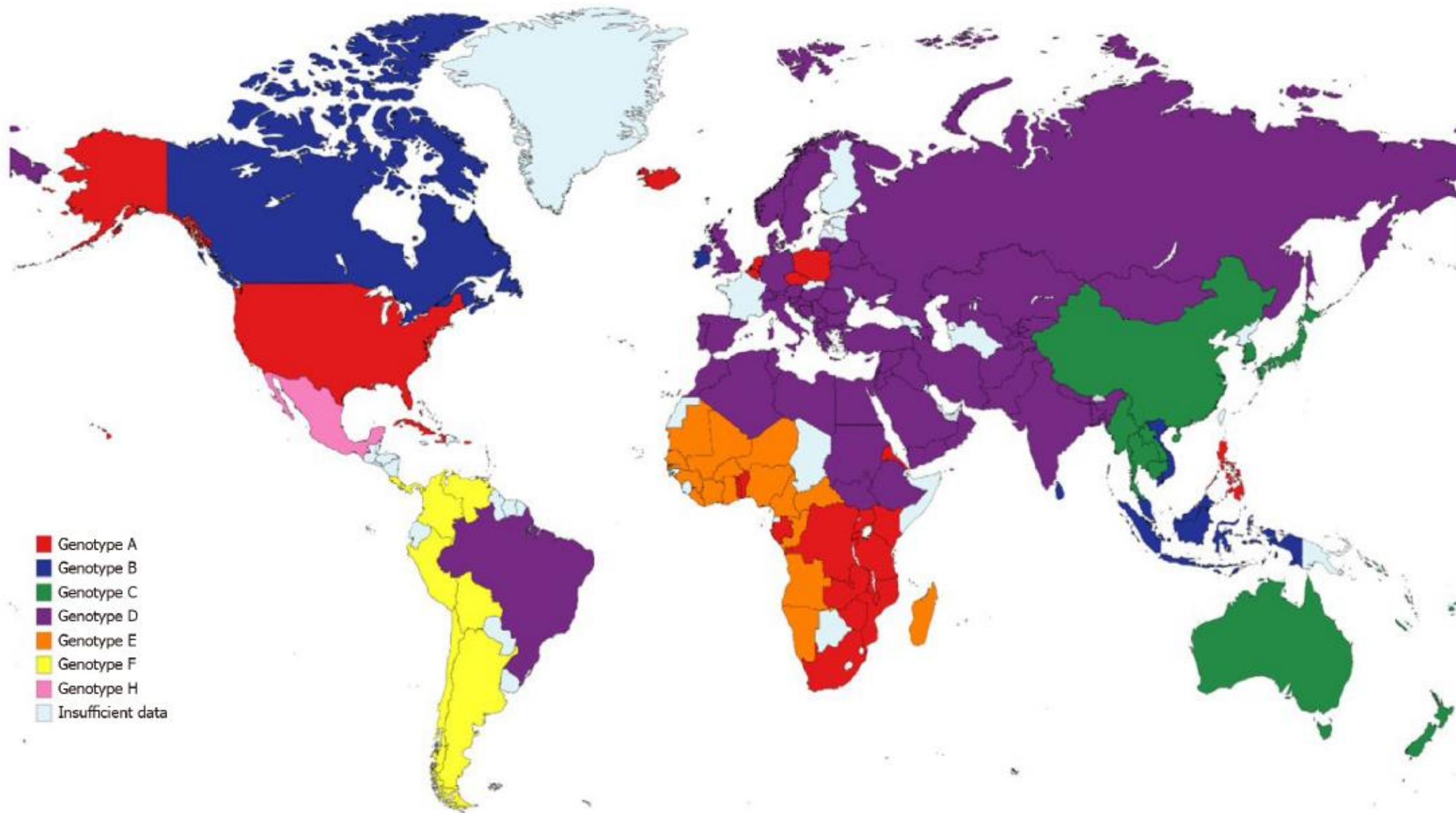


Figure 1 Global geographic distribution of most common hepatitis B virus genotypes per country.

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%

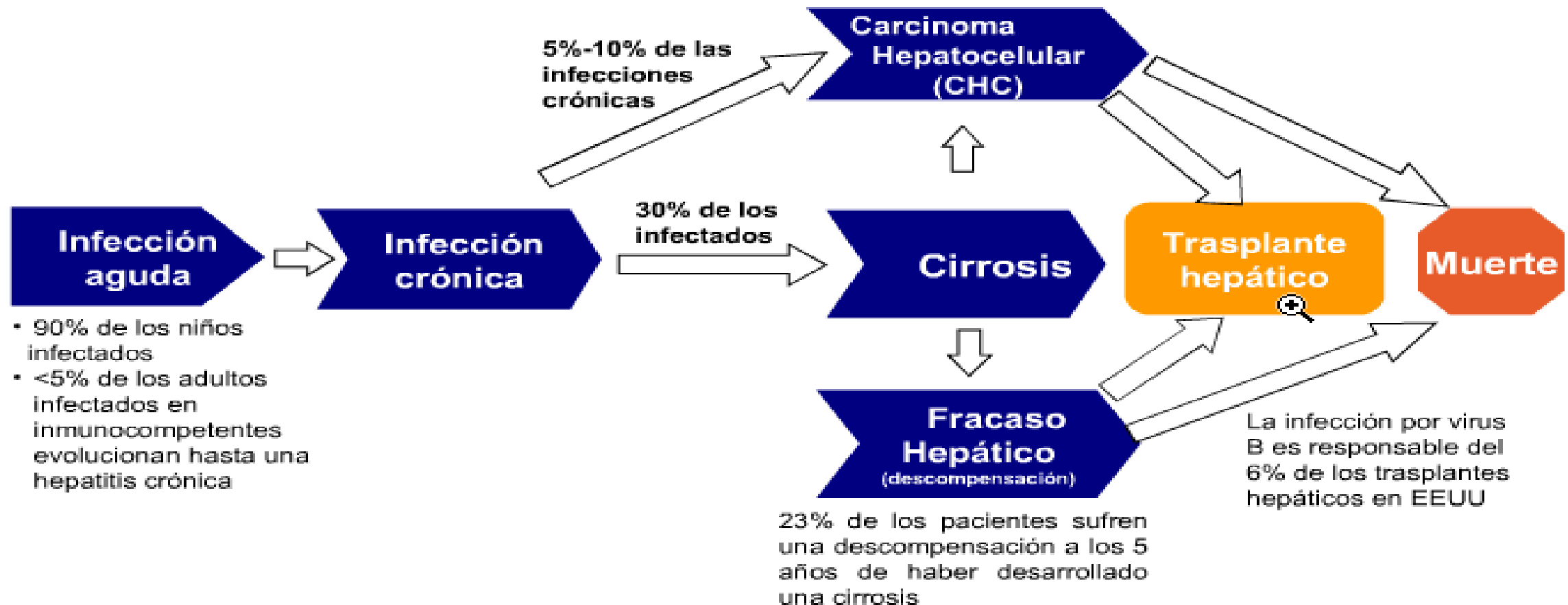
RECUPERACIÓ 95 %

SEROLOGÍA

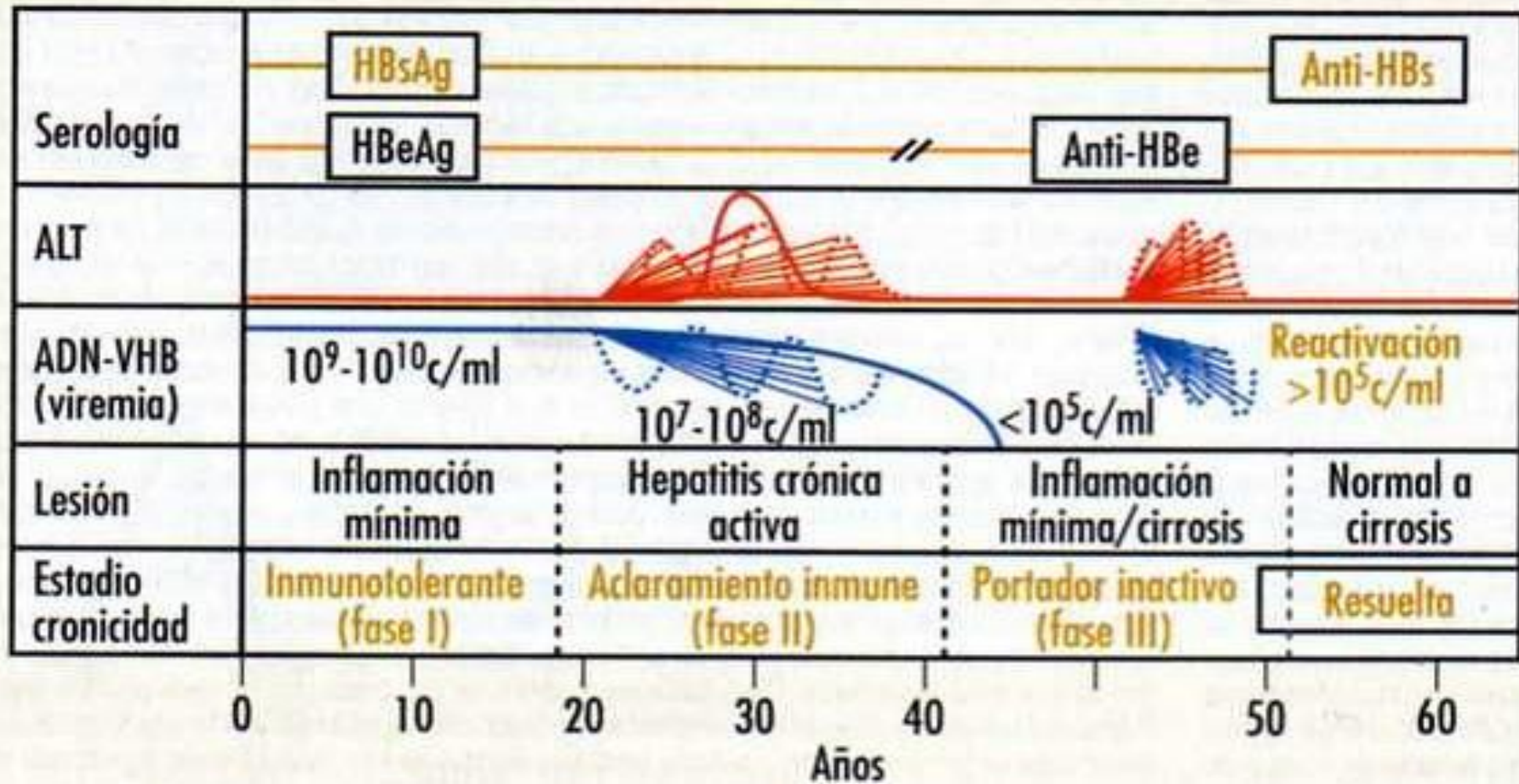
cròniques

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

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 ^[61]	European Association for the Study of the Liver ^[63]	Asian Pacific Association for the study of Liver Diseases ^[62]
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)

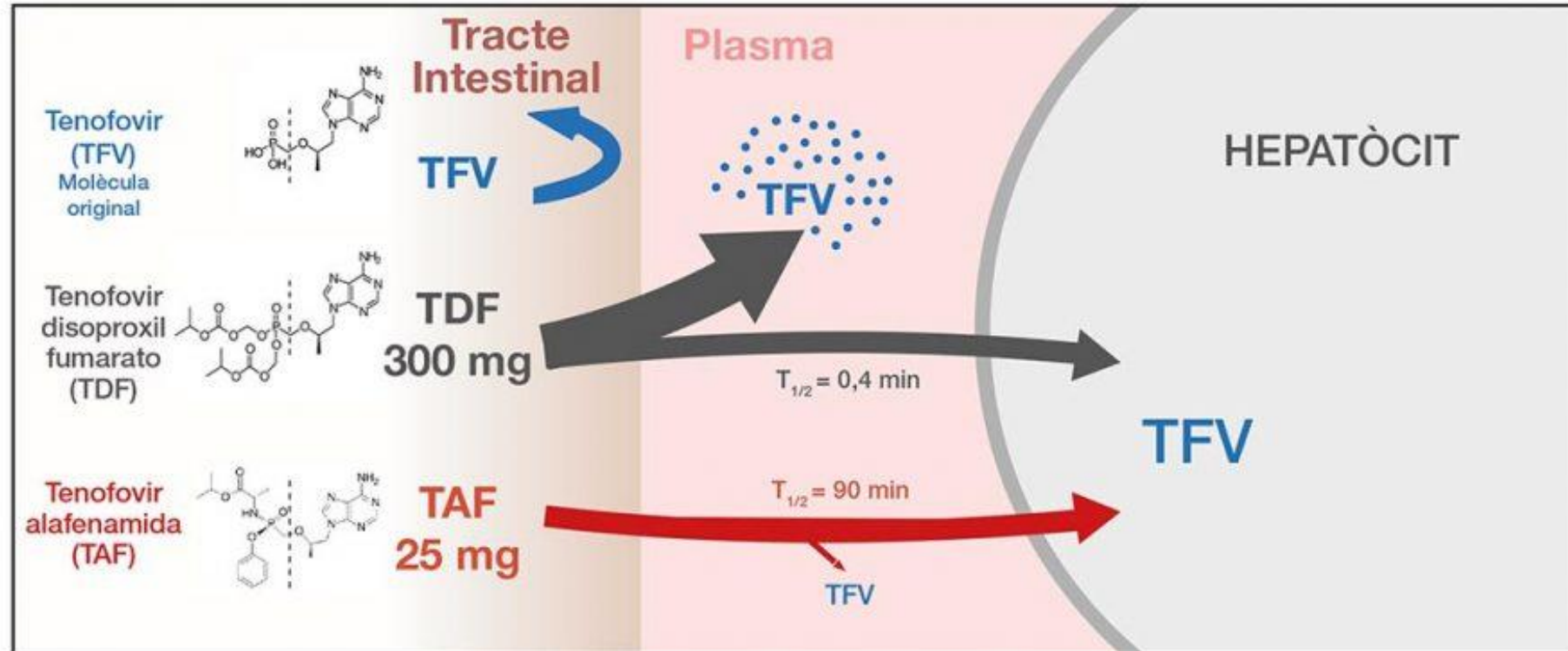
ALT: Alanine aminotransferase; HBV: Hepatitis B virus; HBeAg: Hepatitis B e antigen; ULN: Upper limit of normal.

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

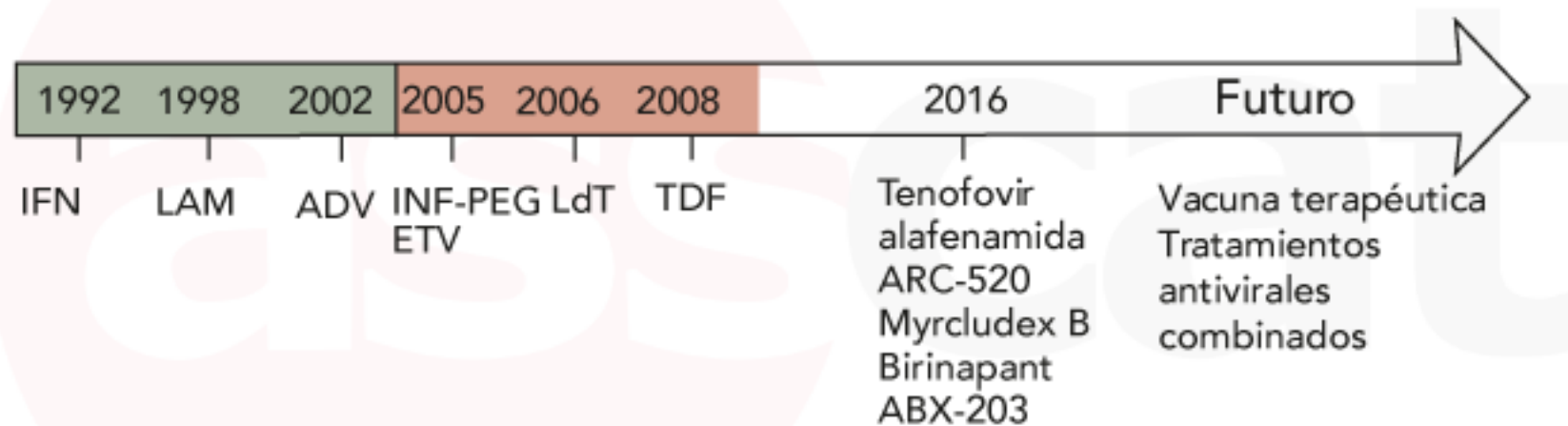
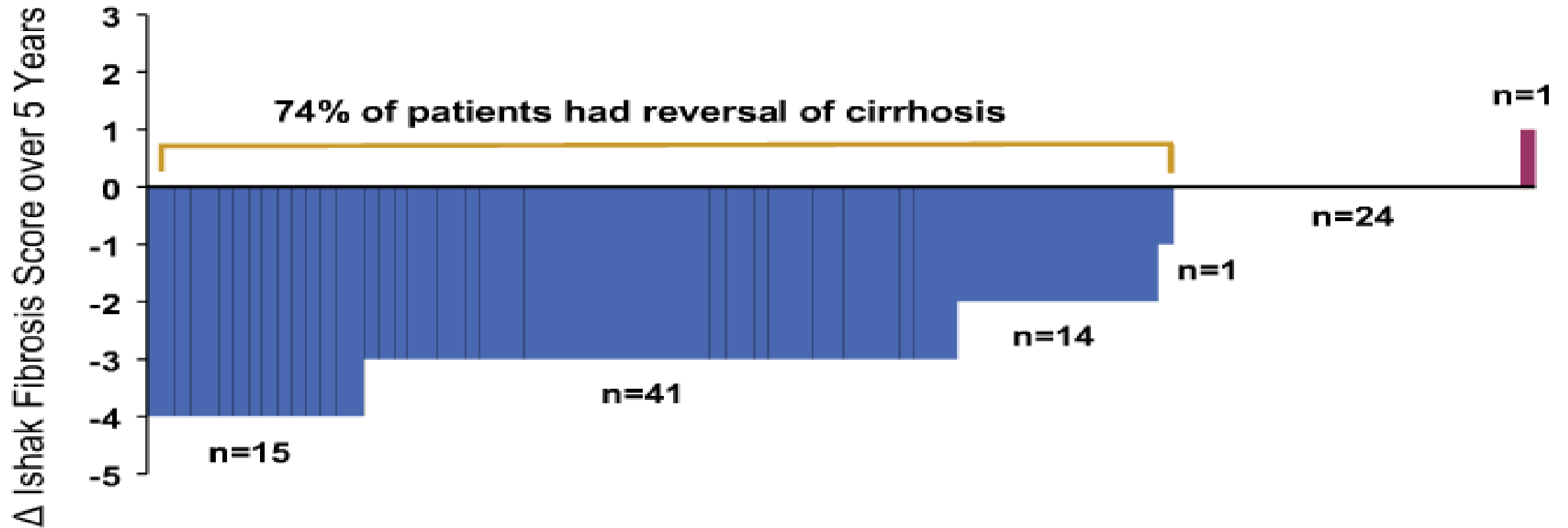


Figura 3. Abreviaciones: IFN, interferón; LAM, lamivudina; ADV, adefovir; INF-PEG, interferón pegilado; ETV, entecavir; LdT, telbivudina; TDF, tenofovir disoproxil fumarato. Están en estudio varios medicamentos novedosos. Tenofovir alafenamida (TAF) se halla en estudio de fase III para tratamiento de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

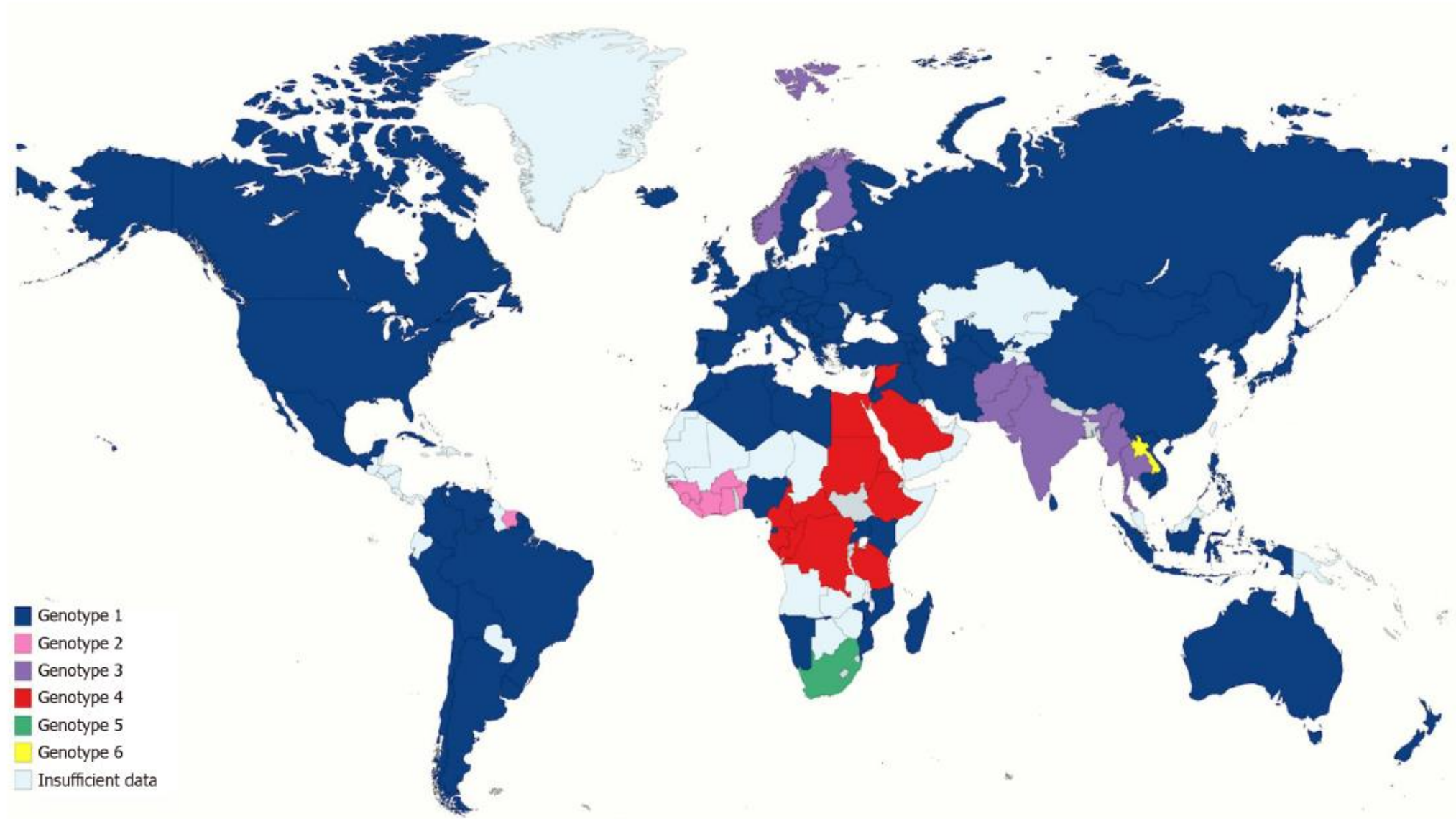


Figure 3 Global geographic distribution of most common hepatitis C virus genotype per country.

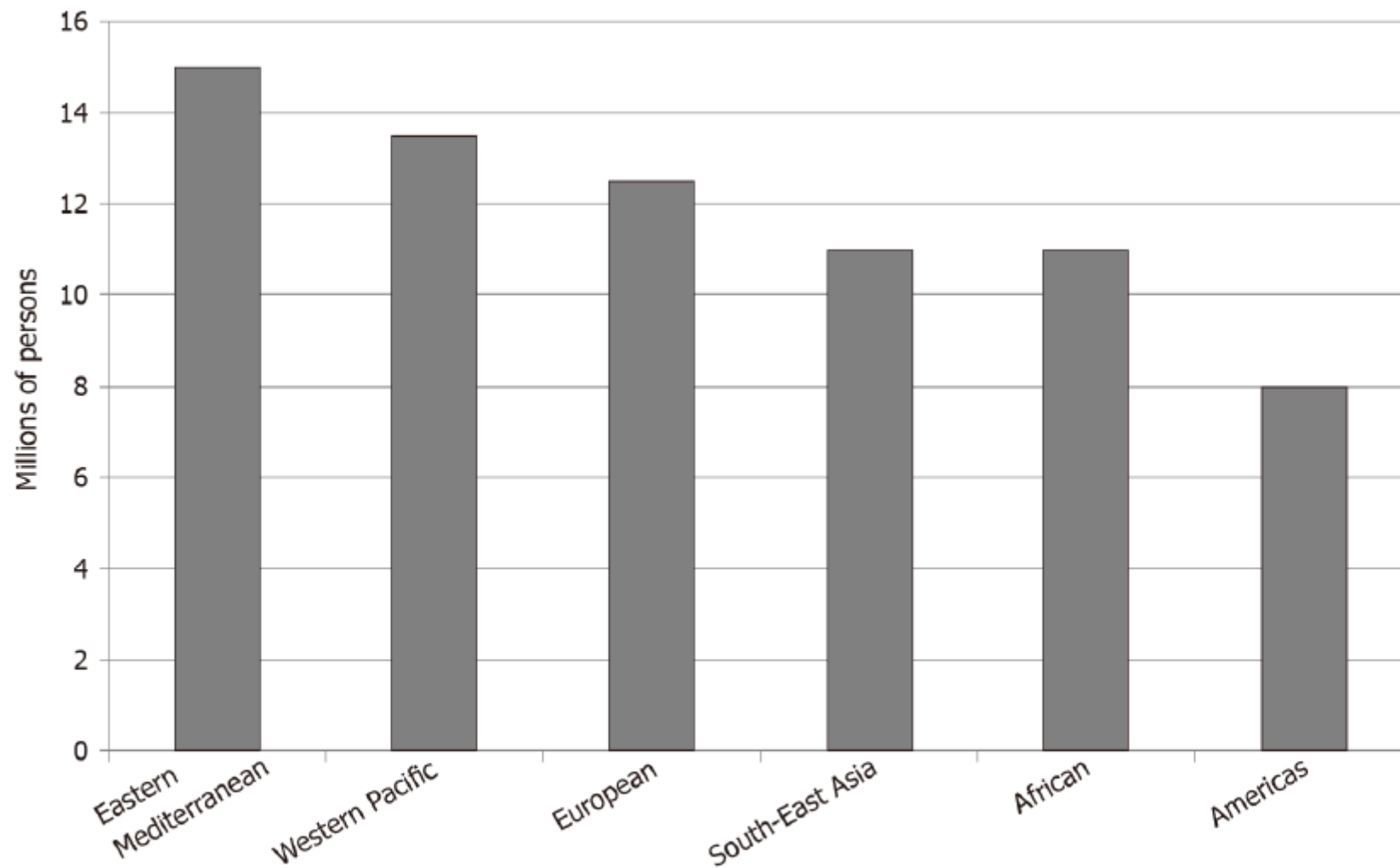
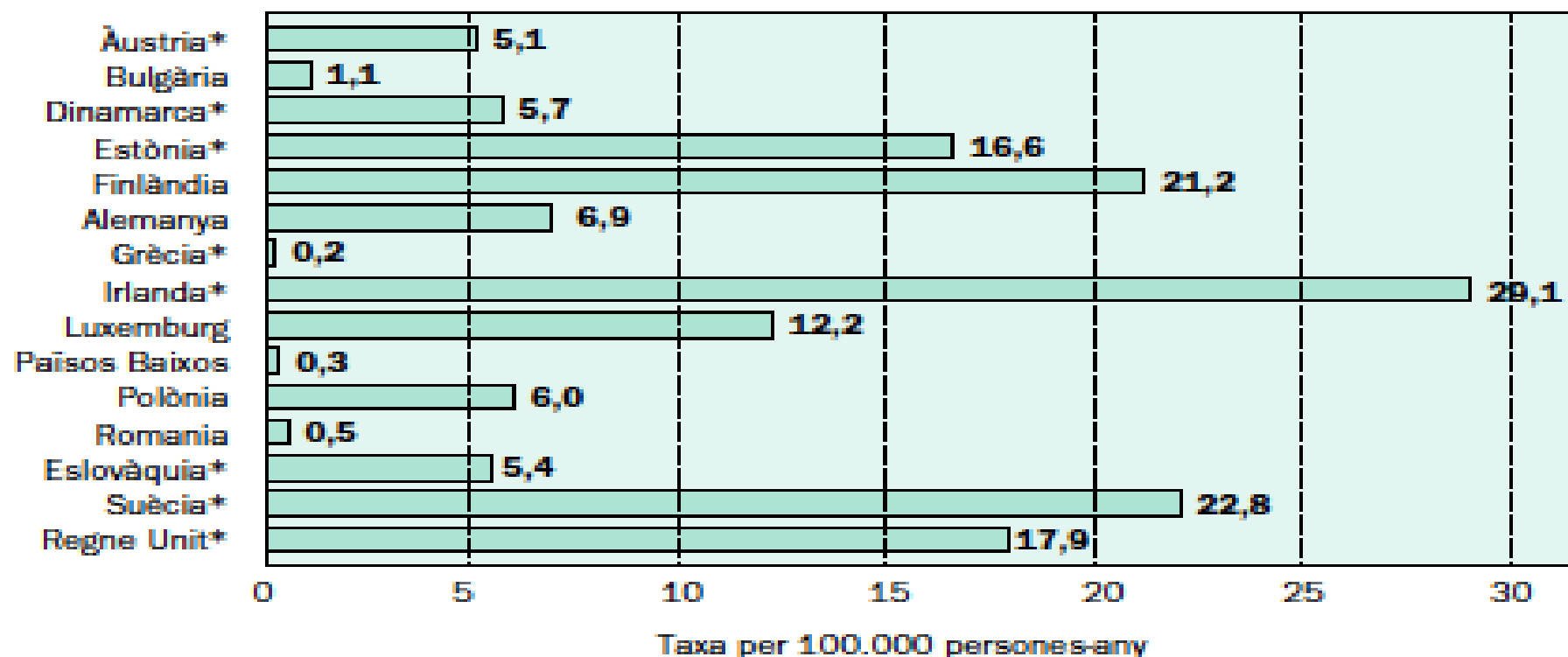


Figure 2 World Health Organization estimated chronic hepatitis C infection prevalence worldwide per region in 2015.

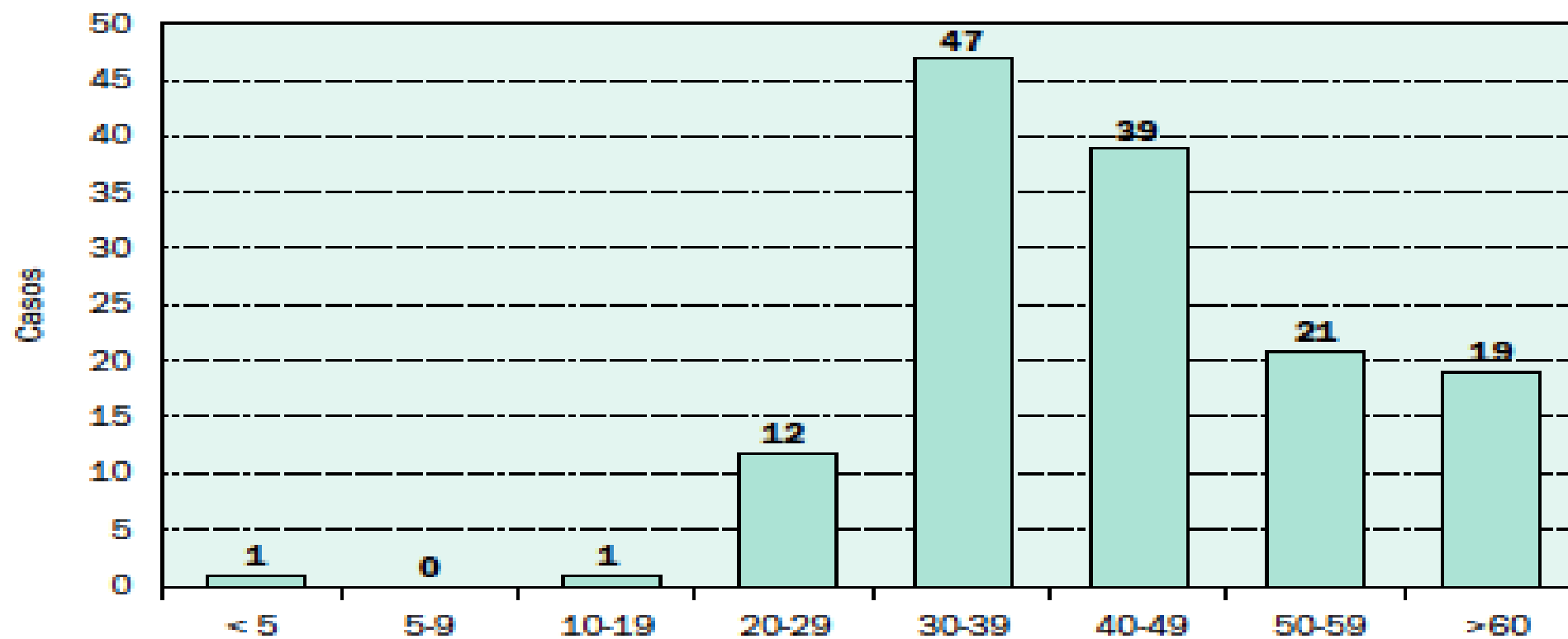
Taxes d'incidència notificades a la Unió Europea i a l'Àrea Econòmica Europea en diversos països, 2007-2012



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

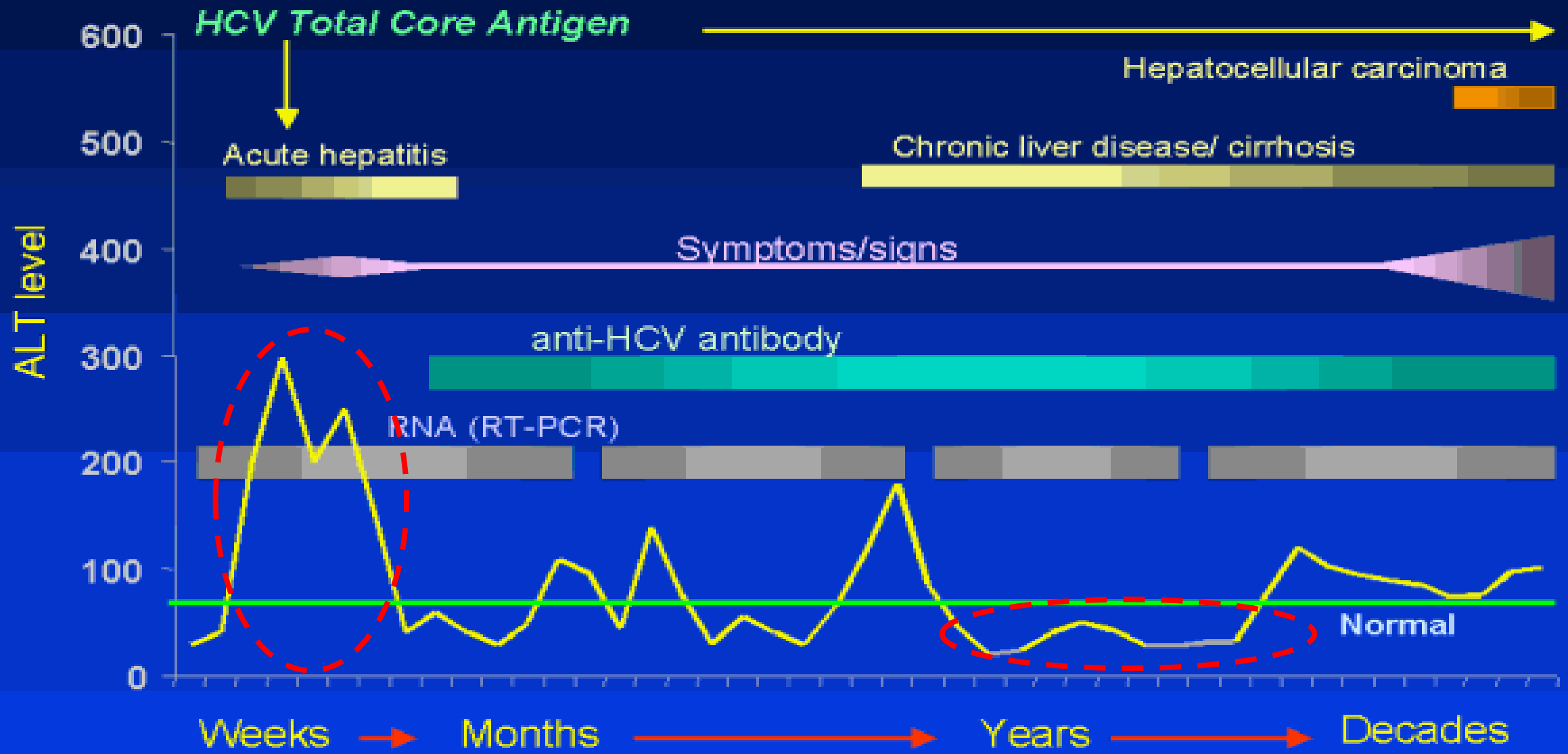
Font: ECDC. Hepatitis B and C surveillance in Europe 2012. Estocolm: ECDC; 2014

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

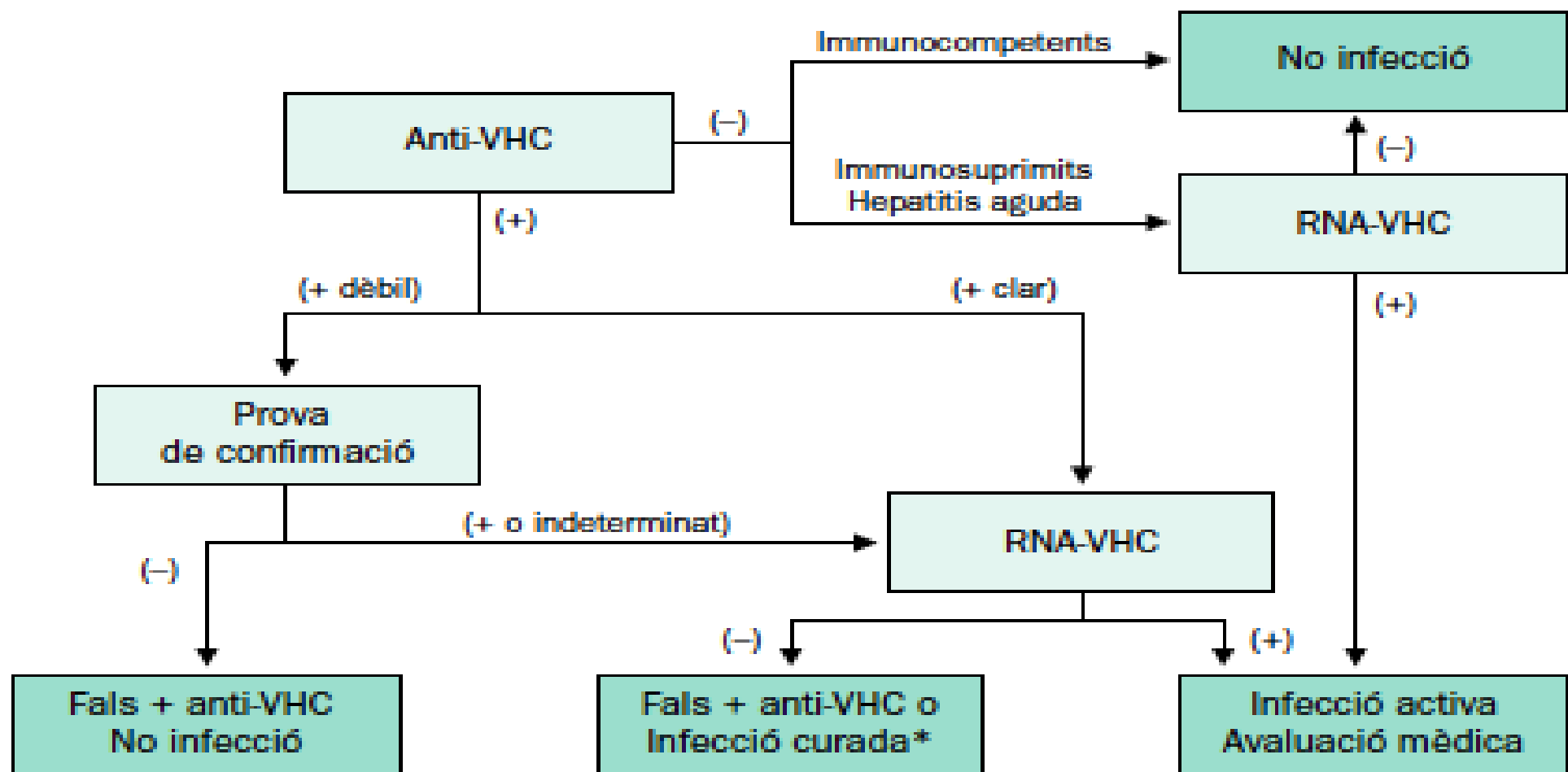


*Dades provisionals

Natural History of HCV Infection

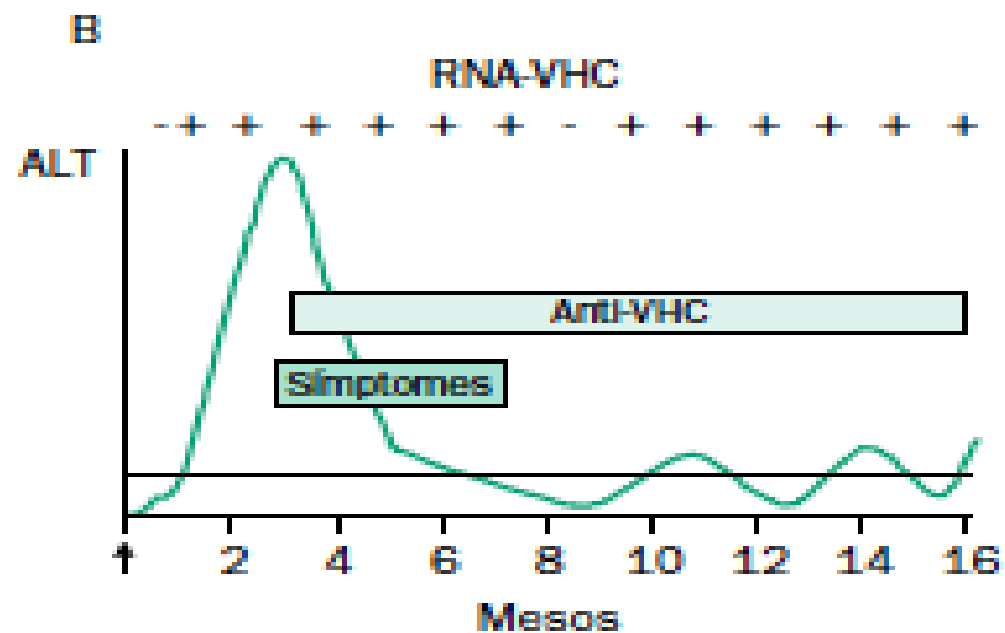
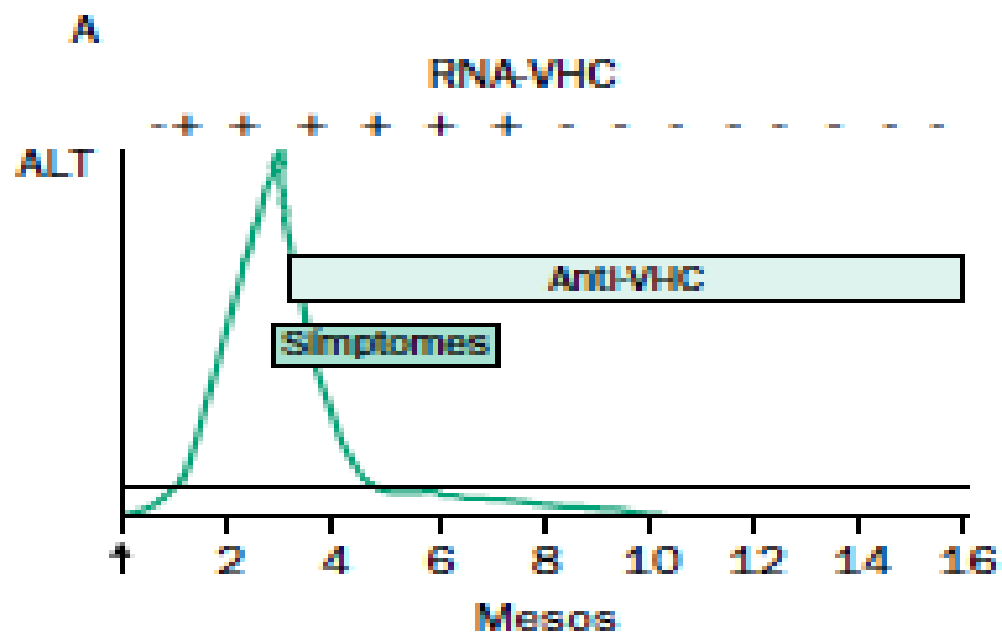


Algoritme per al diagnòstic d'infecció pel VHC



*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

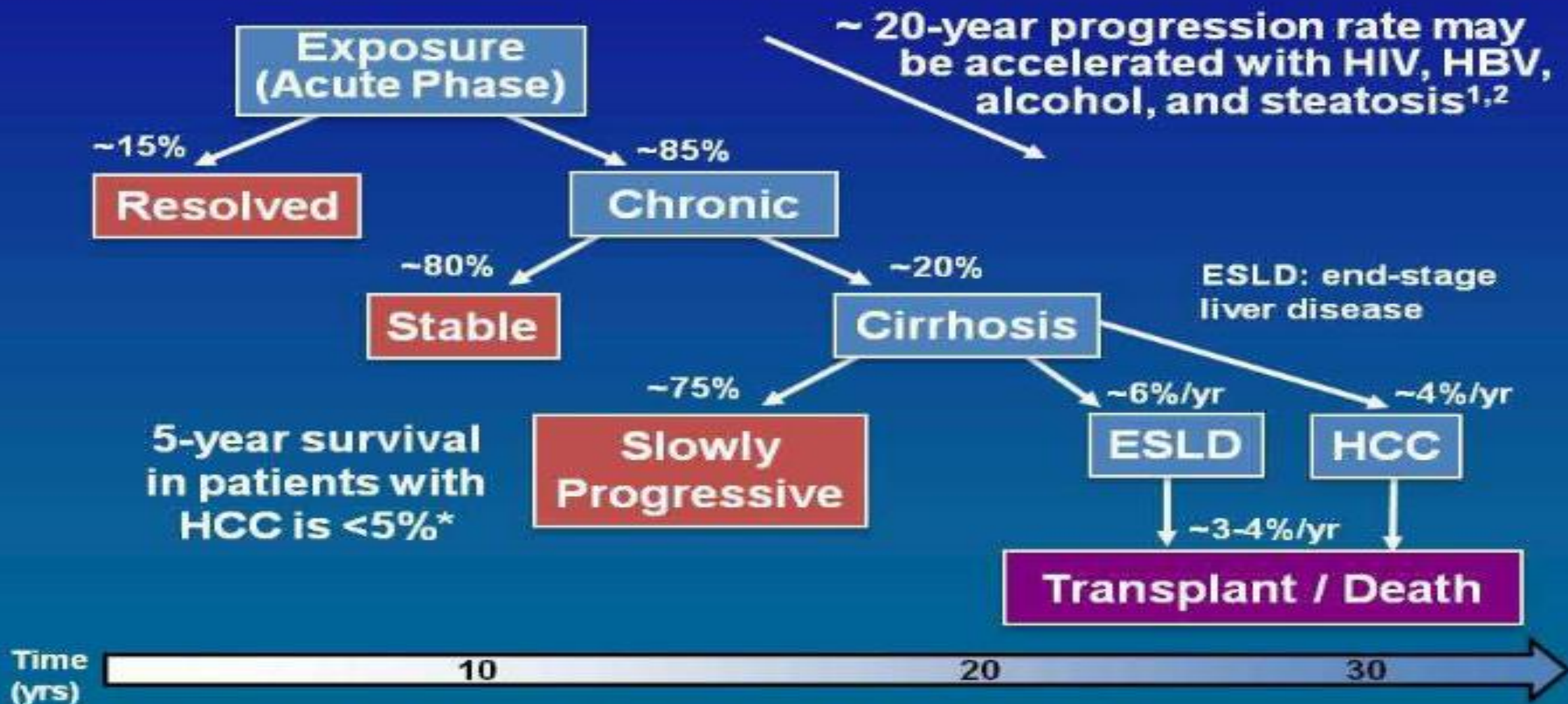


Diagnòstic sospita Hepatitis cròniques virals

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
-

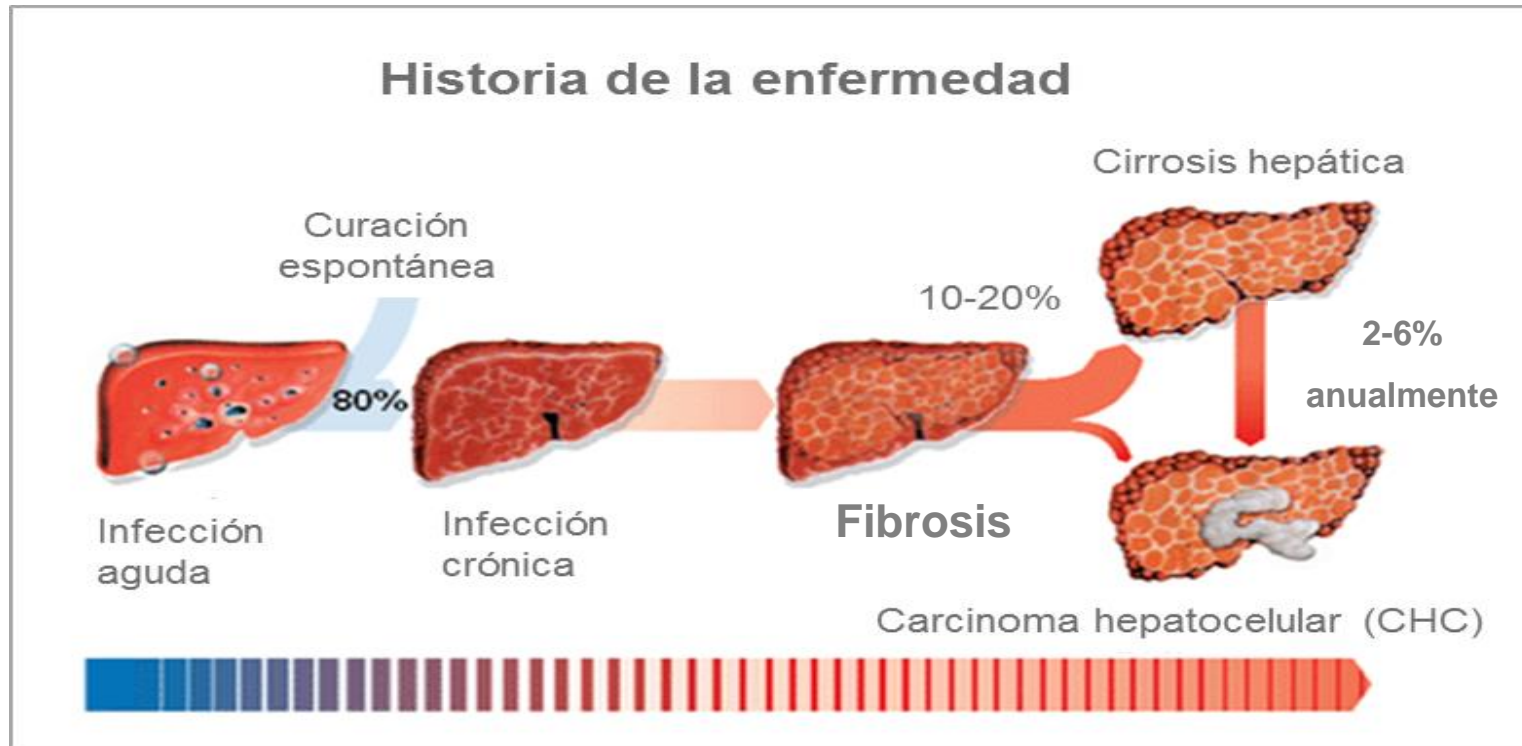
Natural history of HCV infection



*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:¹⁴



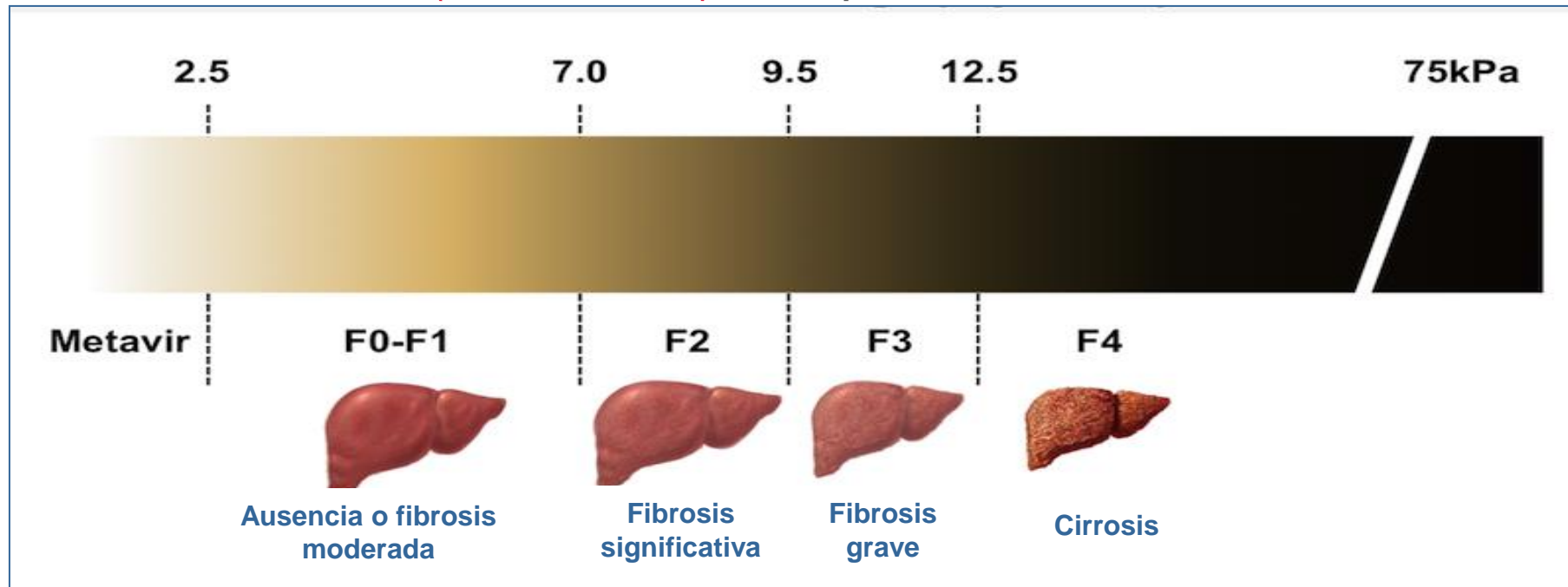
- El **risc de descompensació** augmenta des d'un 5% (1^{er} any) a un 30% (10 anys) a partir del diagnòstic de cirrosi¹⁵
- La **taxa de supervivència** en pacients amb cirrosi descompensada als 5 anys és del 50%¹⁵

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 trasplantes hepáticos a España
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**

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

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

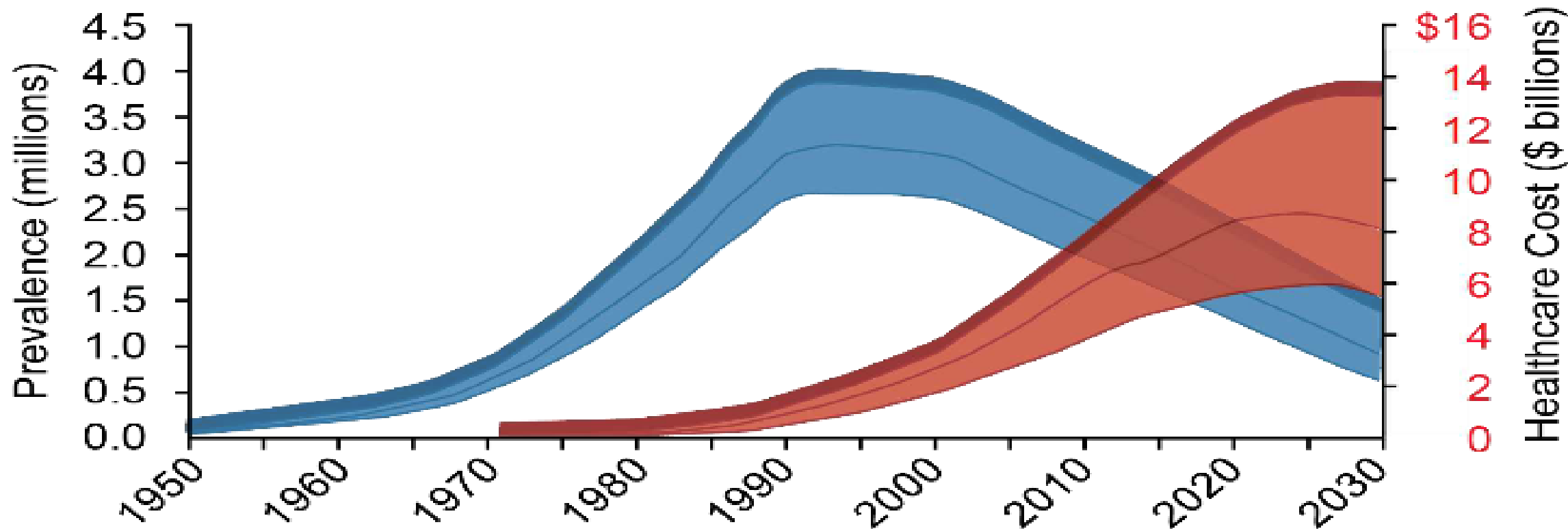
AST: Aspartato aminotransferasa (medido en UI/L); LSN: Límite superior normal; ALT: Alanina aminotransferasa (medido en UI/L)

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>

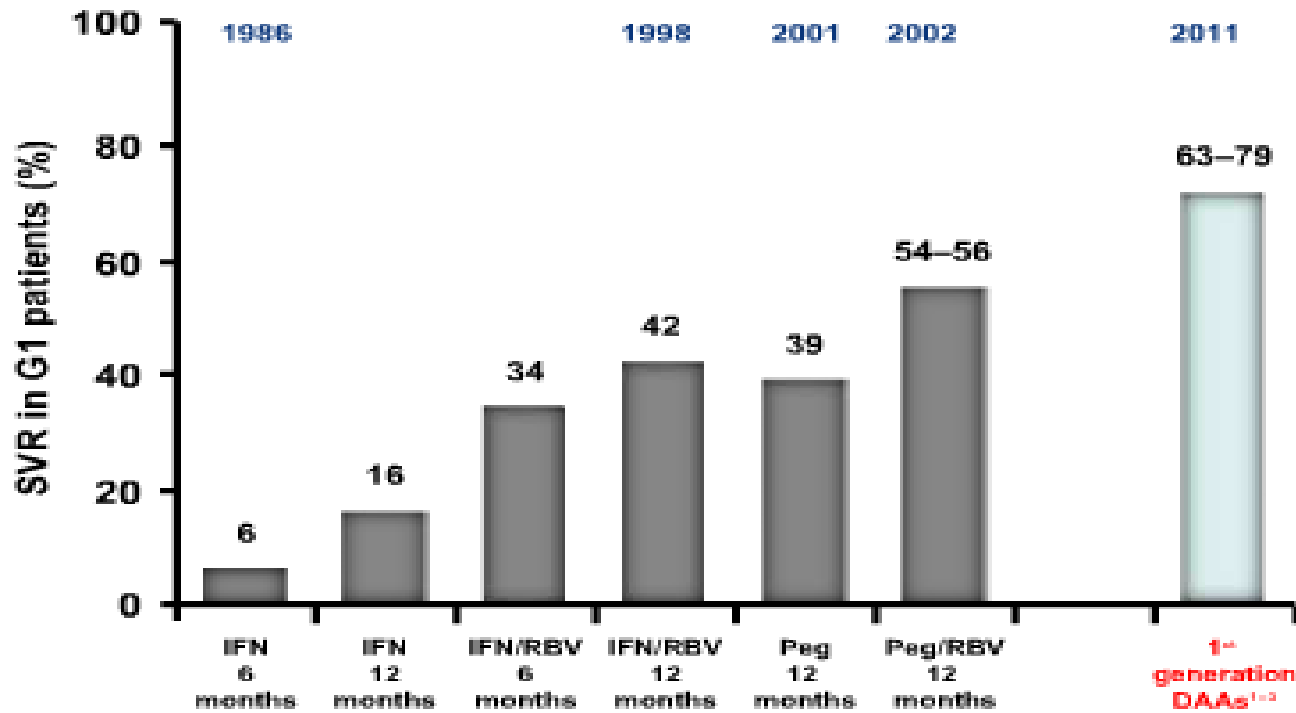
Los costes sanitarios están incrementándose debido a la progresión del paciente con infección por VHC a enfermedad hepática más avanzada



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 en 1 comprimit
- 👉 Tractament individualitzat segons genotip (no pangenotípics) / pangenotípics
- 👉 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%

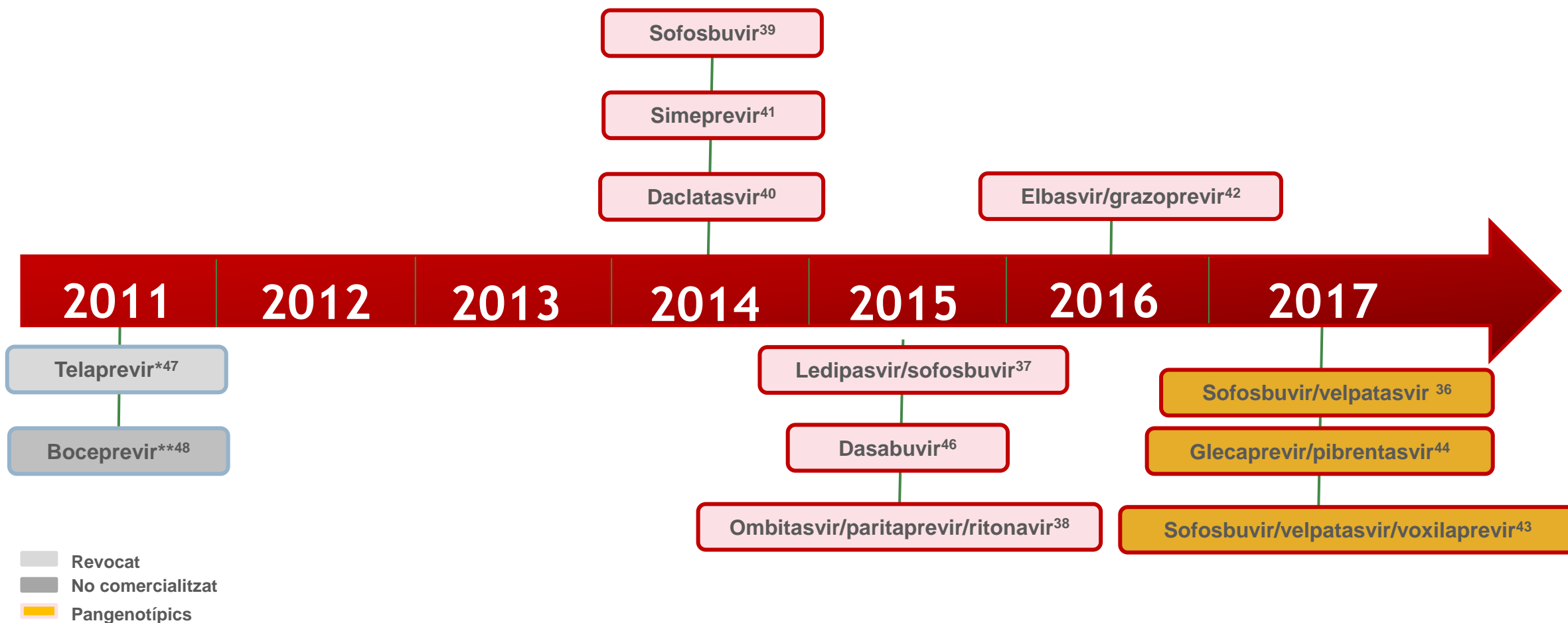
85-90%

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.

Fármacos disponibles o de próxima comercialización para la hepatitis C en España.

Producto	Presentación	Posología
Interferón pegilado α 2a o 2b	180, 135 o 90 μ g (PegIFN- α 2a) y 50 μ g por 0.5 ml (PegIFN- α 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)
Dasabuvir	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)

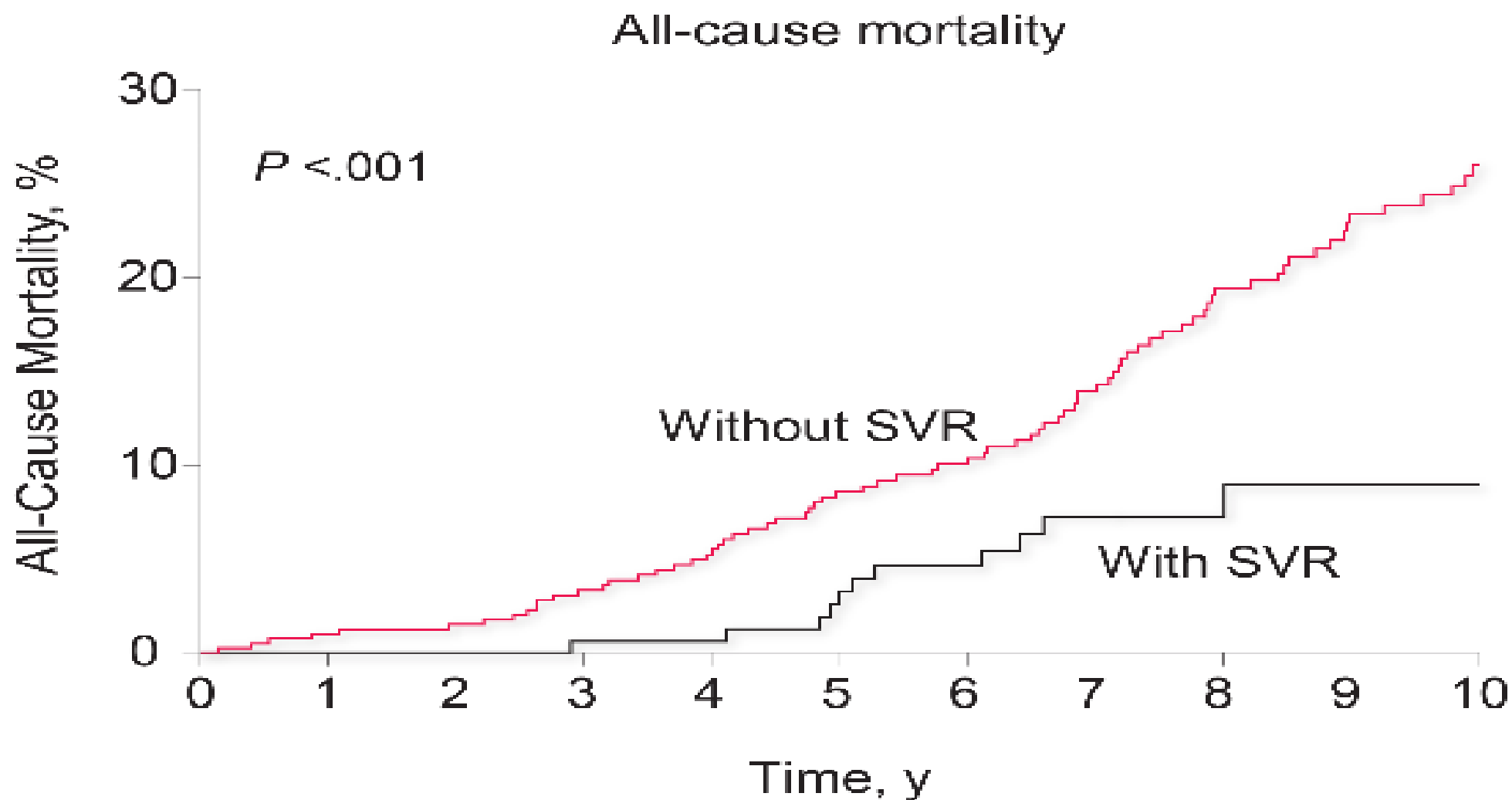
70 %

17 %

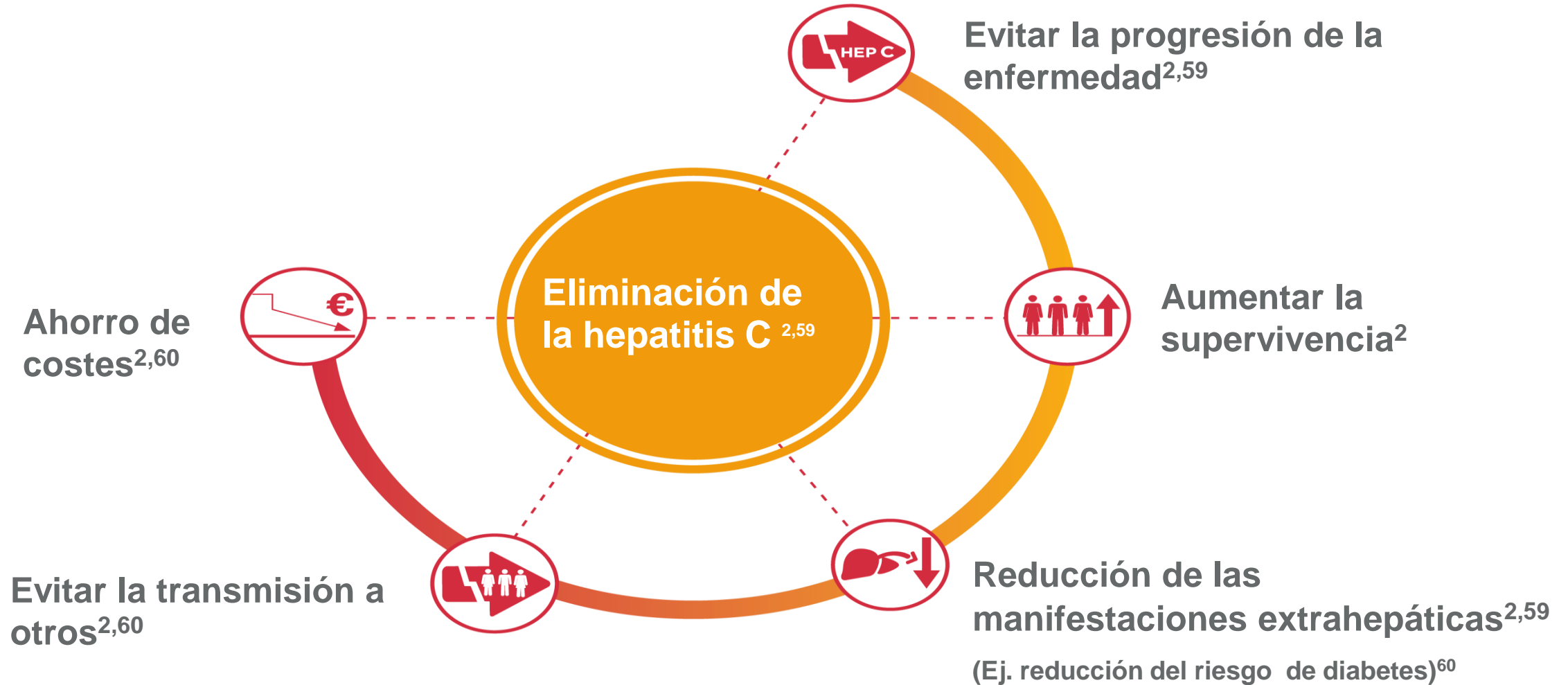
12 %

Genotipo	SOF/LDV	OBV/PTVr/DSV	OBV/PTVr	SOF+DCV	SOF+SMV	SOF+RBV	EBR/GZR	SOF/VEL
1a sin Cirrosis	8-12 s	12 s + RBV	---	12 s	12 s	---	12 s 16 s +RBV	12 s
1a Cirrosis	12-24 s 12s + RBV	24s +RBV	---	12 s +RBV	12s +RBV	---	12 s 16 s +RBV	12 s
1b sin cirrosis	8-12 s	8-12 s	---	12 s	12 s	---	12 S	12 s
1b Cirrosis	12-24 s 12s +RBV	12 s	---	12s +RBV	12 s + RBV	---	12 s	12 s
2 Sin Cirrosis	---	---	---	12 s	---	12 s	---	12 s
2 Con cirrosis	---	---	---	12 s	---	16 s	---	12 s
3 Sin cirrosis	---	---	---	12 s	---	---	---	12 s
3 Con cirrosis	---	---	---	12s+RBV 24 s+ RBV	---	---	---	12 s
4 sin cirrosis	12 s	---	12 s + RBV	12 s	12 s	---	12 s 16 s +RBV	12 s
4 Cirrosis	12 s + RBV	---	12 s + RBV	12 s+RVV 24 s	12 s + RBV	---	12 s 16 s + RBV	12 s

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

👉 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.

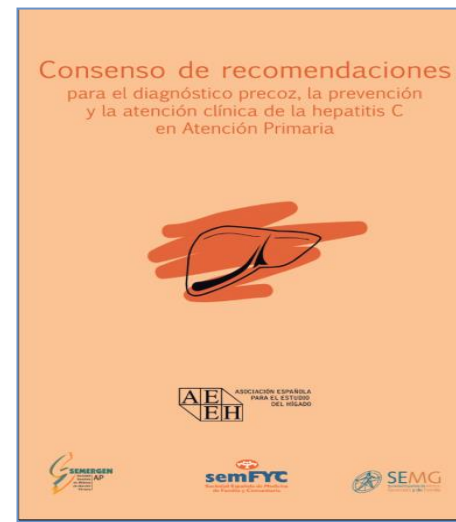
👉 Seguimiento en Atención Primaria tras RVS:

- ❖ **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: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