

HEPATITIS VIRICAS

Senador Morán Sánchez



MSD en colaboración con la Sociedad de Aparato digestivo de la Región de Murcia tienen el placer de invitarle al

I CURSO DE ACTUALIZACION EN HEPATOLOGIA DE LA REGION DE MURCIA

20 abril , 25 mayo y 22 de junio de 2018
16.00h Marla Center Murcia



HEPATITIS VIRICAS

- Hepatitis viricas agudas
- Hepatitis cronica VHB
- Hepatitis cronica VHC
- Hepatitis Delta

CONCEPTO

- INFLAMACION AGUDA DEL PARENQUIMA HEPATICO CON VARIABILIDAD CLINICA, ANALITICA Y DE SEVERIDAD
- SU DIAGNOSTICO SE BASA EN DATOS CLINICOS, ANALITICOS, SIENDO SU TRATAMIENTO ESPECIFICO DEPENDIENTE DE LA ETIOLOGIA
- ESPECTRO CLINICO AMPLIO: LEVE-IHA

ETIOLOGIA

- VIRICAS
- FARMACOS
- TOXICAS
- AUTOINMUNE
- DEPOSITO
- VASCULARES
- EMBARAZO

HEPATITIS VIRICAS

- ENFERMEDAD INFECCIOSA
- CLINICA Y LESIONES HISTOLOGICAS IDENTICOS
- NECROSIS E INFLAMACION HEPATOCELULAR

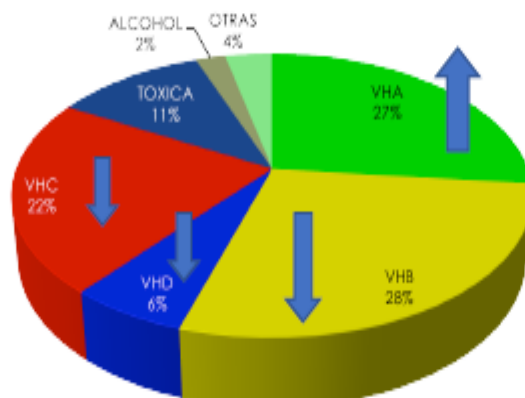
HEPATOTROPOS

VHA
VHB
VHC
VHD
VHE

NO HEPATOTROPOS

VEB
CMV
VHS
VVZ
PB19

Virus	Tipo	Fuente	Vías de Contagio			
			Oro fecal	Sexual	Parenteral	Vertical
Virus A	RNA	Hombre	Habitual	Excepcional	Excepcional	Excepcional
Virus B	DNA	Hombre	Excepcional	Muy Frecuente	Frecuente	Frecuente
Virus C	RNA	Hombre	Excepcional	Excepcional	Frecuente	Poco frecuente
Virus D	RNA	Hombre	Excepcional	Poco Frecuente	Frecuente	Poco frecuente
Virus E	RNA	Zoonosis	Habitual	Excepcional	Ocasional	Excepcional

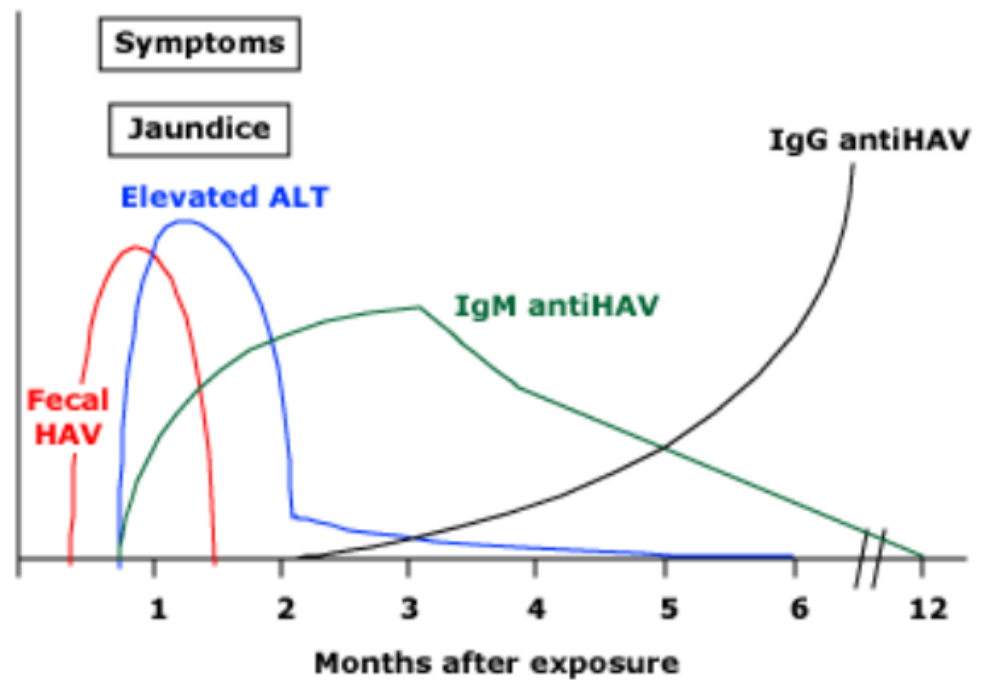
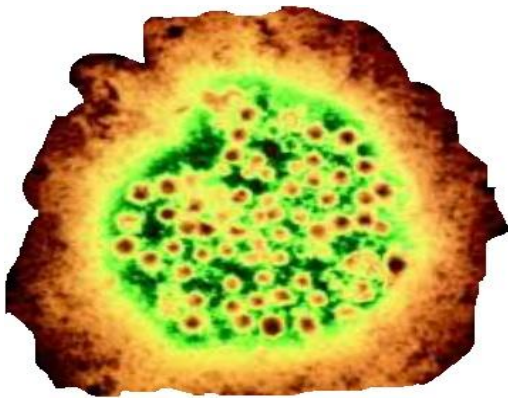


Del Olmo JA. Changing prevalence, clinical features, and outcome of acute hepatitis in Spain (1982-2003)

J Gastroenterol Hepatol. 2006 Jun;21(6):982-7.

VHA

- HEPARNVIRUS
- BILIS
- FECAL-ORAL
- NO PORTADORES



Fecal-Oral (Paises subdesarrollados)

Person to person contact (10%)

Homosexual contact

Contact with contaminated food or water

Raw or undercooked shellfish (oysters, clams,
mussels)

Foods contaminated by infected food
handlers

Persons in daycare centers

Persons in institutions

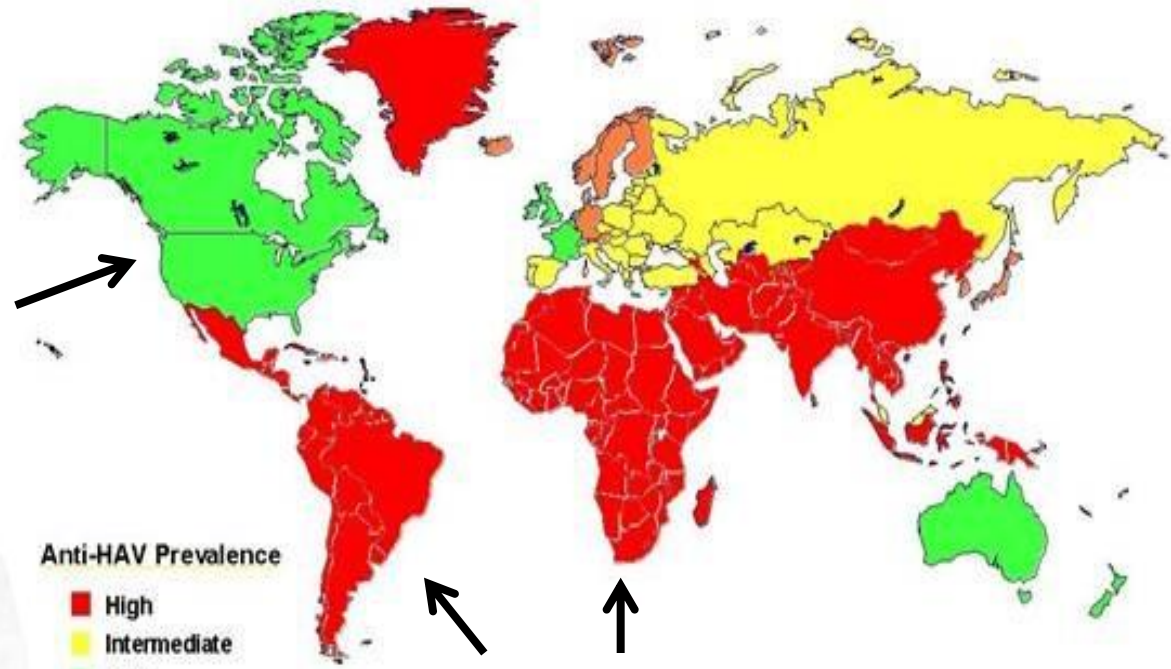
Military personnel

Transmission through blood transfusions

Transmission via intravenous drug use

No identifiable risk factor

Geographic Distribution of HAV Infection



MOLUSCOS
GUARDERIAS

- Fecal-Oral (Países subdesarrollados)
- Person to person contact (10%)
- Homosexual contact
- Contact with contaminated food or water
- Raw or undercooked shellfish (oysters, clams, mussels)
- Foods contaminated by infected food handlers
- Persons in daycare centers
- Persons in institutions
- Military personnel
- Transmission through blood transfusions
- Transmission via intravenous drug use
- No identifiable risk factor

AGUA CONTAMINADA

VHB

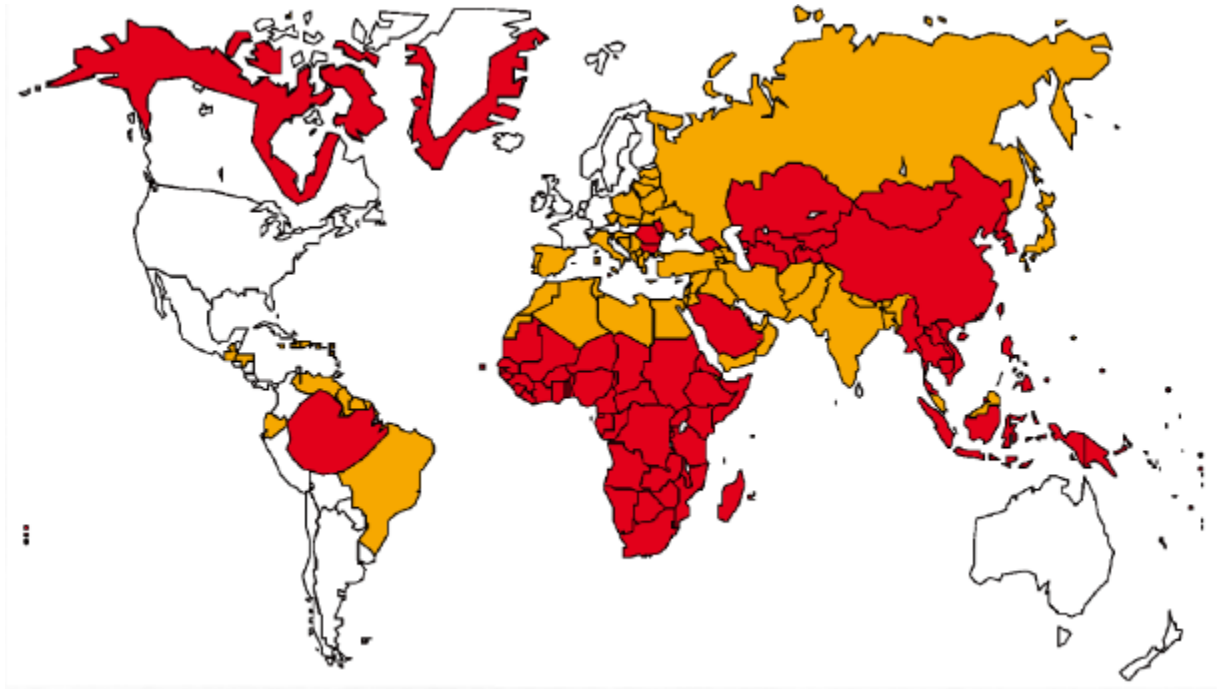
- TRANSMISION VIA PERINATAL Y SEXUAL

90 % TRANSMISION
PERINATAL SIN PROFILAXIS

CONDUCTAS DE RIESGO

POSTRANSFUSIONAL

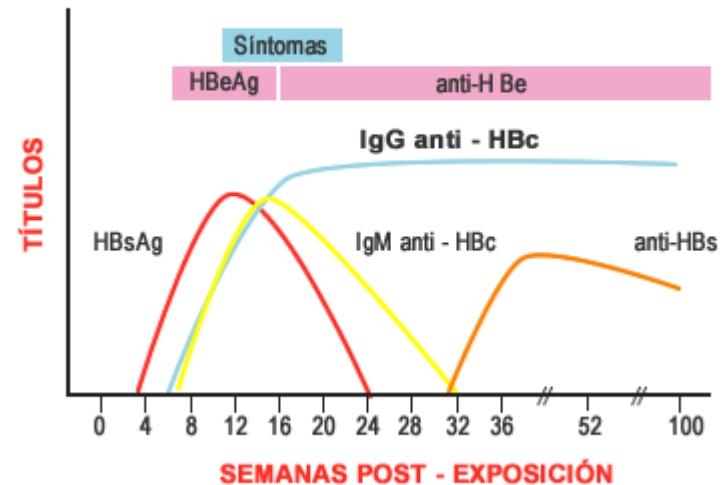
VHB



VHB

- Antígeno de superficie:
HBsAg
- Anticuerpos frente a
HBsAg: **anti-HBs**
- Anticuerpos frente a
antígeno core: **anti-HBc
(total)**
- Anticuerpos IgM frente
al antígeno core: **IgM
anti-HBc**

Marcadores serológicos **HEPATITIS B AGUDA**



INTERPRETACIÓN DE LOS MARCADORES DEL VHB

HBsAg antiHBc antiHBs	negativo negativo negativo	susceptible	
HBsAg antiHBc antiHBs	negativo positivo positivo	inmunidad debida a infección natural	
HBsAg antiHBc antiHBs	negativo negativo positivo	vacunación	
HBsAg antiHBc IgM antiHBc antiHBs	positivo positivo positivo negativo	infección aguda	
HBsAg antiHBc IgM antiHBc	positivo positivo negativo negativo	infección cronica	antiHBs

HEPATITIS D

- VIRUS DEFECTIVO A VHB(Precisa Hbs Ag)
- RNA(virus mas pequeño)
- COINFECCION/SUPERINFECCION

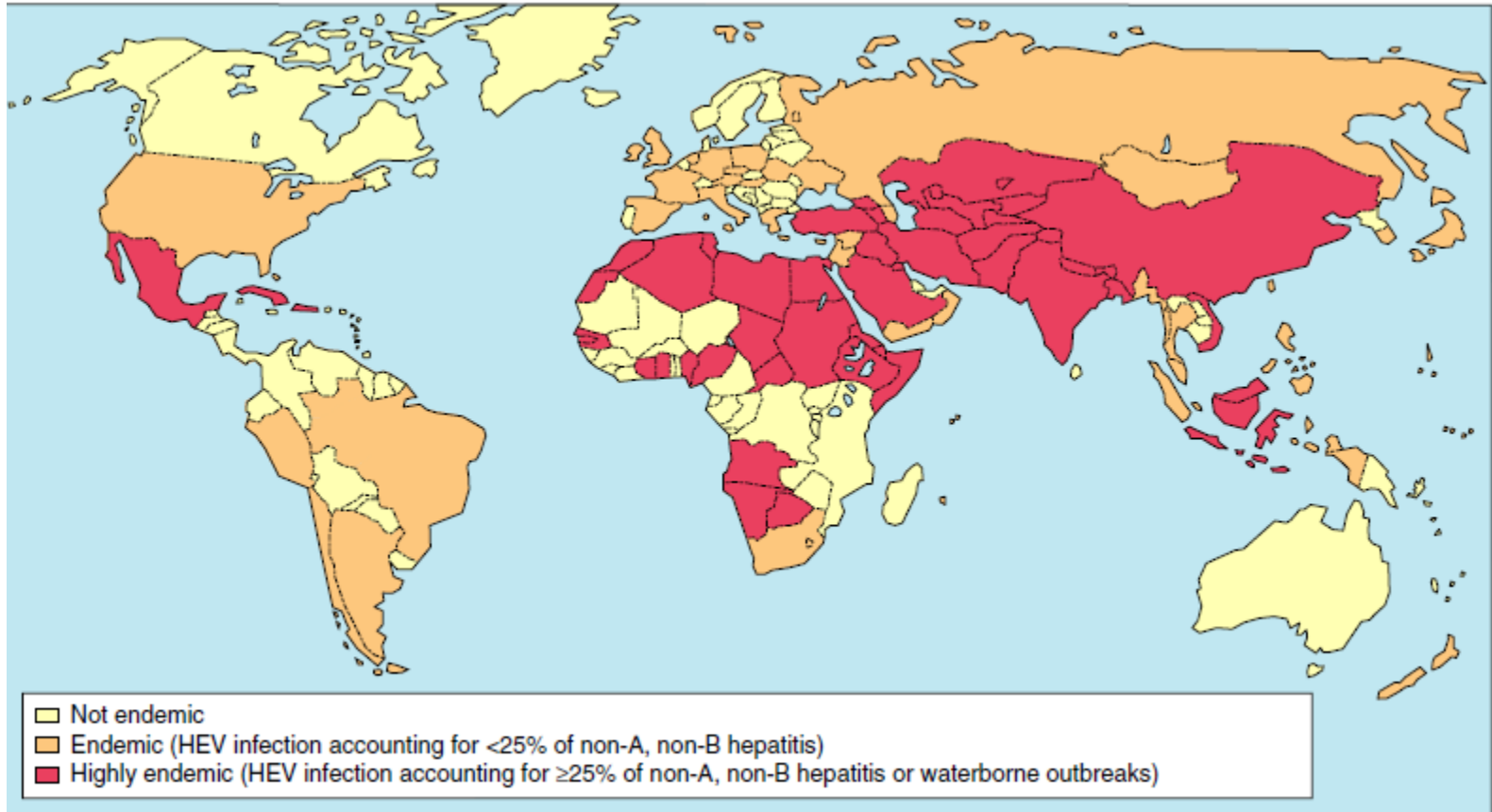
CLINICAMENTE INDISTINGUIBLE HB/BUEN PRONOSTICO(IHA EN ADVP)

- SUPERINFECCION

BROTOS HEPATITIS AGUDA EN PORTADORES CRONICOS DE VHB
CRONIFICA EN LA MAYOR PARTE DE LOS PACIENTES

- TTO:PEG

HEPATITIS E



- FECAL-ORAL
- IHA EN GESTANTES
- ZONOSIS
- TTO CON RBV

Question?	Take home message
Which patients should be tested for HEV?	<ol style="list-style-type: none"> 1. ALT \geq300 IU/L (all patients) 2. ALT/ALP ratio \geq2 (all patients) 3. Suspected drug induced liver injury 4. Severe acute liver injury (all patients)
How should we test for HEV?	<ol style="list-style-type: none"> 1. Anti-HEV IgM should be the initial serological test of choice 2. If IgM positive, HEV RNA by PCR in serum or stool should be used to confirm active infection 3. HEV RNA by PCR should be the initial test of choice in immunosuppressed patients
How long should I treat HEV infection with ribavirin for?	<ol style="list-style-type: none"> 1. For chronic HEV infection, the initial course of ribavirin therapy should be for 3 months 2. If the patient is immunosuppressed, eg, is a solid organ transplant recipient, consider a trial of a reduction in immunosuppression in the first instance

Characteristic	Genotype 1+2	Genotype 3+4
Species specificity	Restricted to humans	Zoonotic
Geography	Developing world	Developing and developed world
Pattern of spread	Epidemic and sporadic	Sporadic
Mode of transmission	Faecal-oral spread (contaminated water)	Contaminated food products (eg, pork). Blood products. Solid organ transplantation
Age distribution	More common amongst adolescents and young adults	More common amongst older adults
Sex distribution	Affects males and females equally	More common in males
Chronic infection	Not recognised	Now recognised, common in immunosuppressed patients
Therapy	None	Ribavirin, peginterferon
Mortality	High amongst pregnant women	Higher amongst older adults

Diagnostico de Hepatitis Aguda VHC versus Hepatitis cronica VHC

- Seguro

- Seroconversión serológica

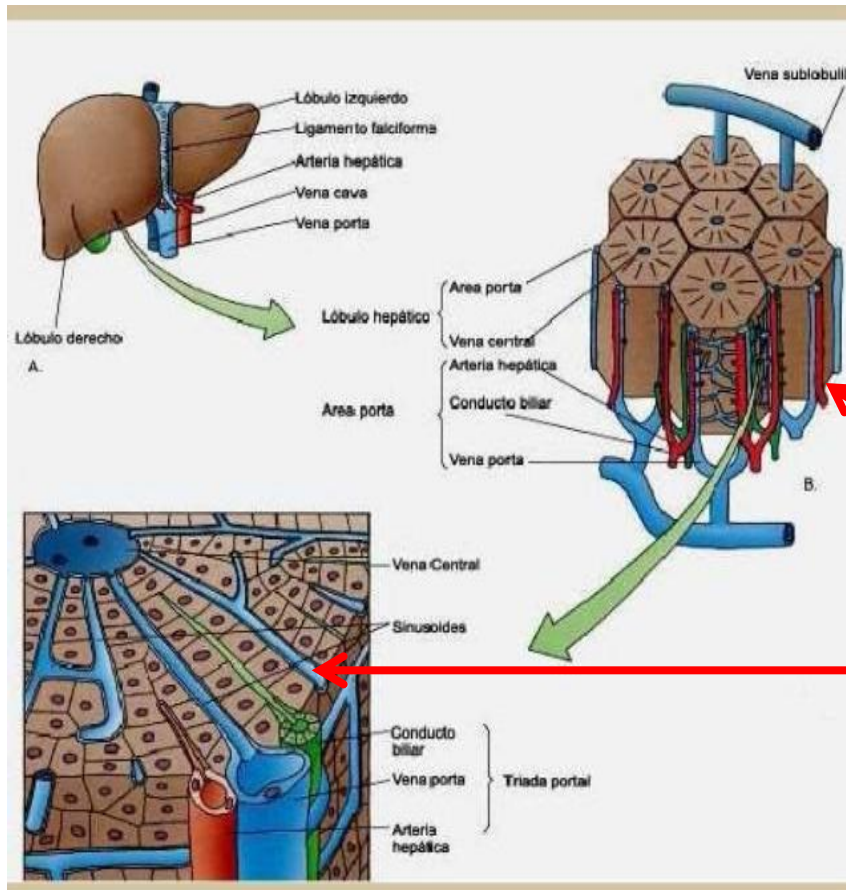
- Probable

- Contacto con material infectante (30 días previos), elevación de GPT y detección de anti VHC con RNA VHC positivo

- Posible

- Elevación de GPT importante > 500 ui con detección de Anti-HCV (puede faltar en inmunodeprimidos y RNA VHC positivo

ANATOMIA PATOLOGICA



- INESPECIFICA
- INFILTRADO LINFOCITARIO EN E.PORTA
- HP DE CELULAS DE KUPFFER EN SINUSOIDE
- AREAS DE NECROSIS

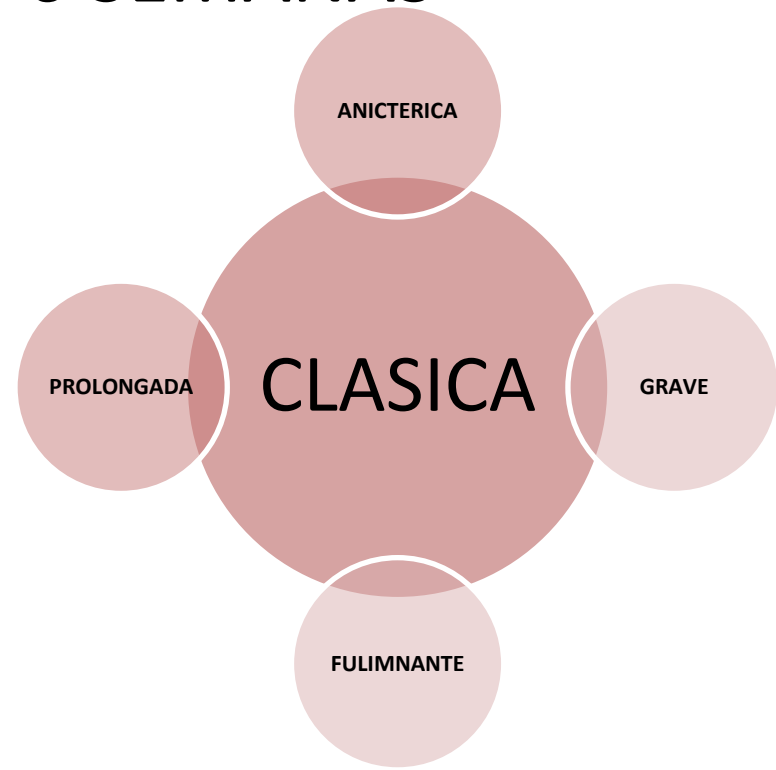
VIRUS HEPATOTROPOS

TABLA 1. Los virus de la hepatitis

Características	VHA	VHB	VHC	VHD	VHE	VHG
Género	Picornavirus	Hepadnavirus	Flavivirus	Virus satélite	Picornavirus	Flavivirus
Tamaño (nm)	27	42	30-60	35-37	32-34	?
Ácido Nucleico	RNA	DNA	RNA	RNA	RNA	RNA
Trans.fecal-oral	sí	-	-	-	sí	-
Trans.prenteral	rara	sí	sí	sí	?	sí
Período incubación	15-45	30-180	15-160	21-140	15-60	15-160
Hepatitis crónica (frecuencia)	no	1-90%	más 90%	sí	no	sí
Hepatitis fulminante	0,1 %	< 1 %	< 0,1 %	> 17%	10-20 % (gestantes)	< 1 %
Riesgo hepatoma	no	sí	sí	sí	no	posible

CLINICA

- INESPECIFICA
- PRODRAMOS VARIABLE HASTA ICTERICIA
- PERIODO ICTERICO 2- 6 SEMANAS
- CONVALECENCIA



PRONOSTICO

- VHA Y VHE NO CRONIFICAN
- VHB 5 %
- VHC 50-70%

BUEN PRONOSTICO: 95 %

Profilaxis

- **Medidas Generales**

- **Virus A**

- Vacuna frente virus A (Havrix)
- Indicaciones
 - Contactos con casos (similar a IG¹)
 - Viajes a zonas endémicas

- **Virus B**

- Inmunoglobulina anti-HB + Vacuna
 - Tras contacto con VHB
- Vacuna
 - Personal de riesgo
- Antivirales+inmunoglobulina anti-HB+ Vacuna
 - En Hijos de madres VHB positivo con alta carga viral ²
- Antivirales
 - Profilaxis de reactivación en inmunodeprimidos

TRATAMIENTO

- TRATAMIENTO DE SOSTEN
- VHA Y VHE NO ESPECIFICO
- VHB SOLO TRATAMIENTO EN:

SOLO EN IHA Y EN CASOS GRAVES(INR 1.5/Bb 10)
DURACION: 3 MESES O HASTA ACLARAR HBsAg
EN EL RESTO NO MEJORA LA SUPERVIVENCIA

- VHC.

TRATAR CON AAD 12-24 SEMANAS
PRIMERAS 12 SEMANAS
MAYOR RVS QUE EN CRONICA



INSUFICIENCIA HEPATICA

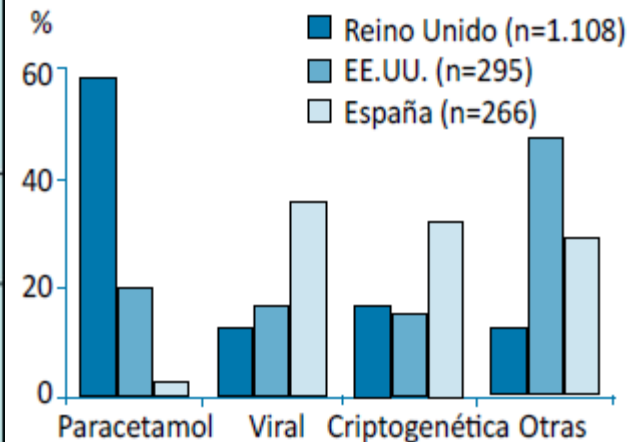
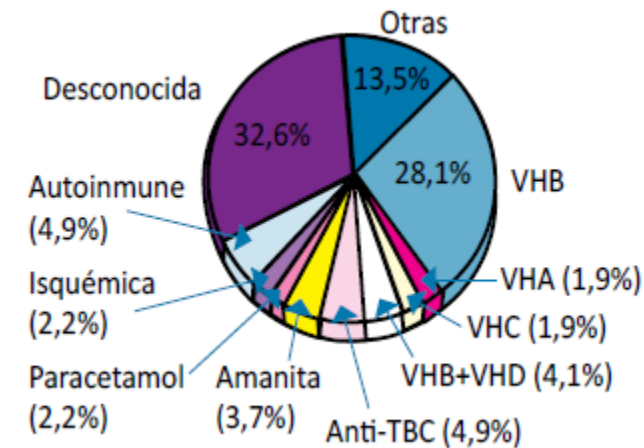
- SE ASIENTA SOBRE HIGADO SANO(W,HAI)
- ICTERICIA+ENCEFALOPATIA+ALT.COAG
- ALTERACION COAGULACION:INR,FV
- 1.4/100000 HAB.
- INTERVALO ICTERICIA-ENCEFALOPATIA

FULMINANTE: MENOS DE DOS SEMANAS
SUBFULMINANTE: 2-8 SEMANAS

HIPERAGUDO 0-7 DIAS
AGUDO 8-28 DIAS
SUBAGUDO 28-72 DIAS

ETIOLOGIA

Causa	Características
Virus hepatitis	B** (+ frec España); A (buen pronóstico); B+D; C (2%); E (+ frec India, embarazadas)
Otros virus	CMV, HSV, HZV, EBV, Toga like, TTV Virus, Paramixovirus
Indeterminada	1/3 de casos de IHAG . Mujeres de edad avanzada Causa + frec de FHA en niños
Fármacos	Paracetamol* (+ frec Reino Unido, fines suicidas. Dosis de riesgo: > 8 g; <u>paracetamol + OH: tóxico a dosis terapéuticas</u>); Isoniacida; RFM; Flutamida, Disulfiram, AINEs, ATB, estatinas,
Tóxicos	Éxtasis, Cocaína, Prod herboristería, Setas(A. phalloides)..
Otras	Budd-Chiari, Hep.Isquémica, Wilson, Hep. Autoimmune, Gestación, LFM, Golpe calor, Sepsis Fallo hepático tras Tx hepático/hepatectomía...



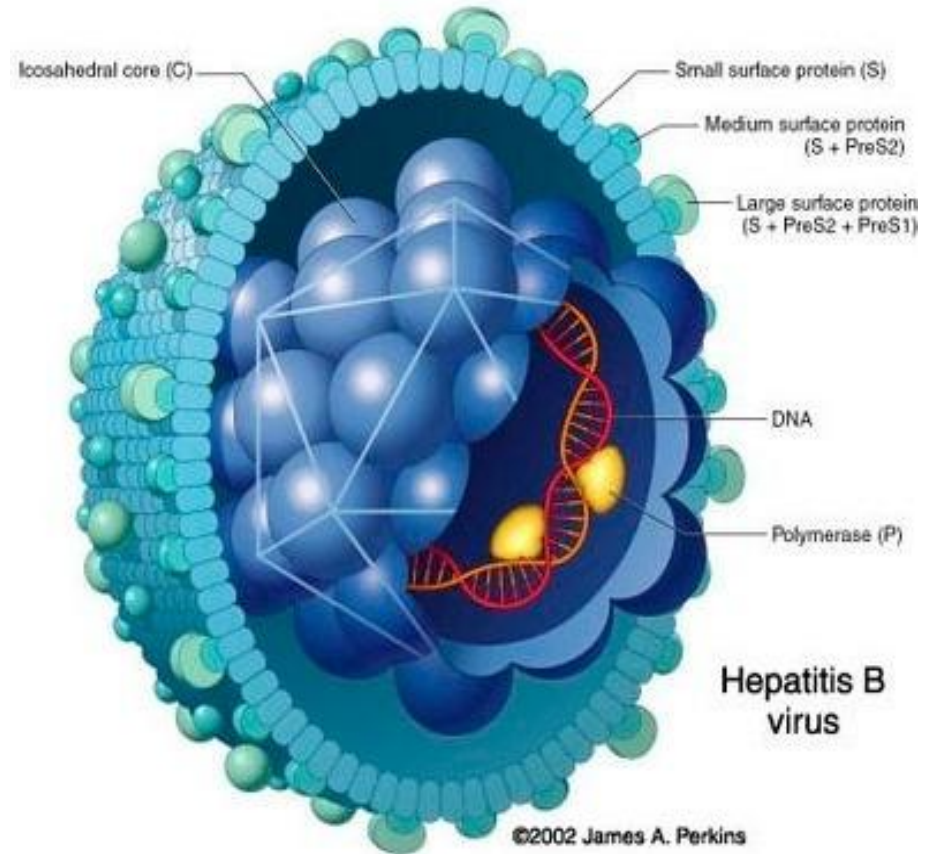
HEPATOPATIAS CRONICAS VIRALES

ETIOLOGIA

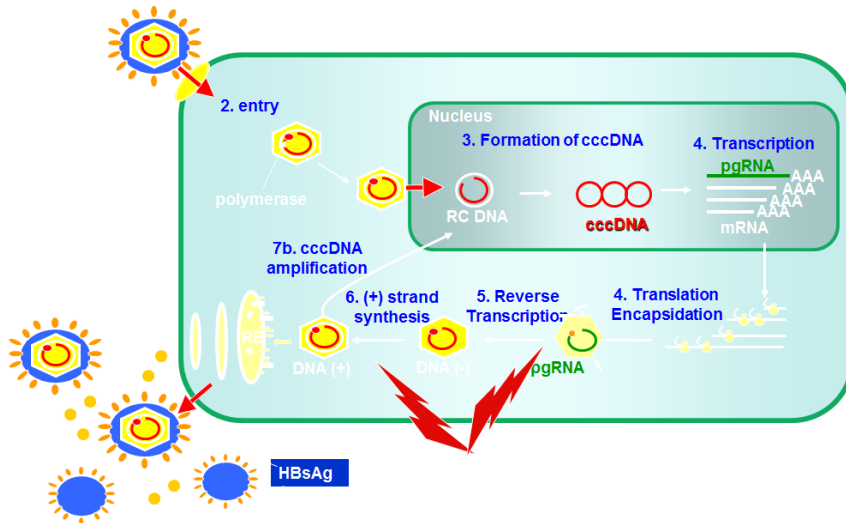
- VHA
- VHB
- VHC
- VHD
- VHE

VHB

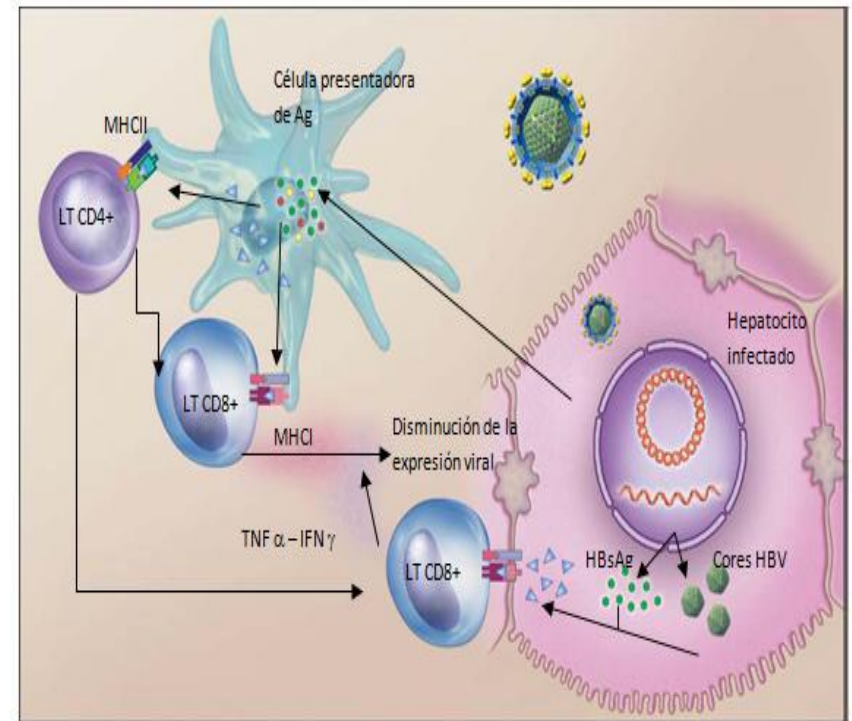
- HEPADNAVIRIDAE
- HBs Ag: 1965
- HBc Ag
- Hbe Ag
- DNA
- GENOTIPOS A-H
- RESERVORIO HUMANO



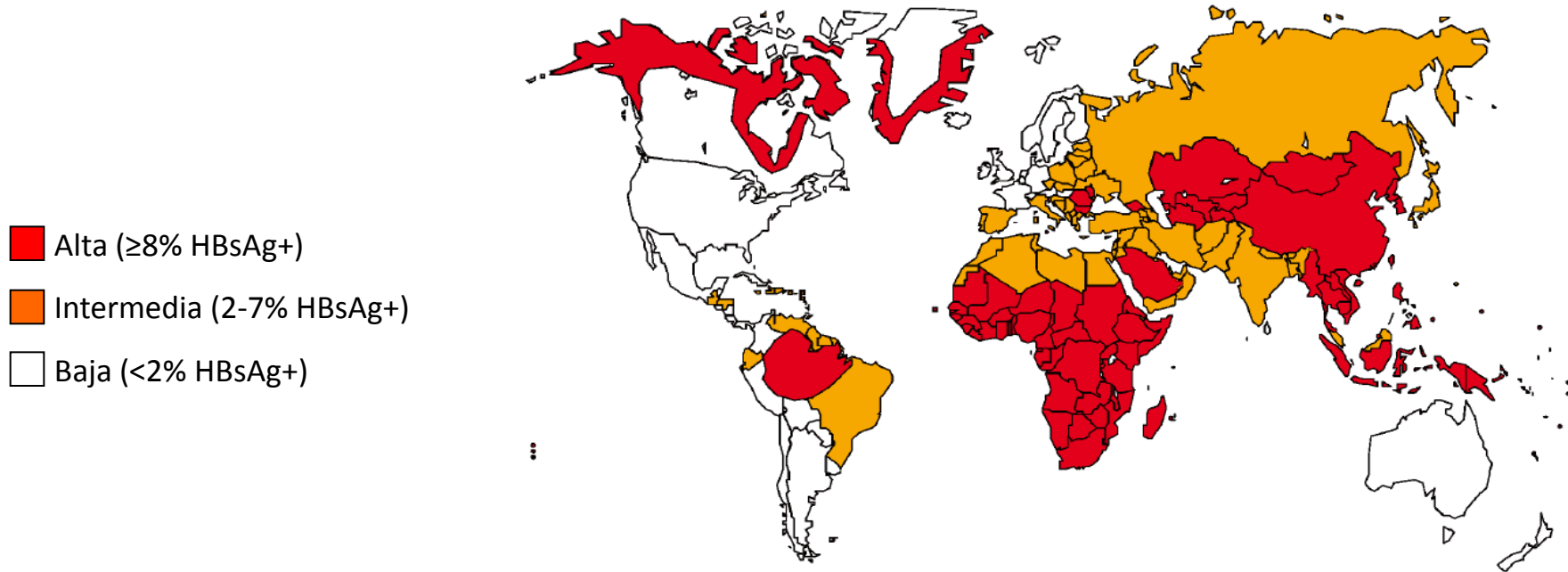
VHB



NO ES CITOPATICO PER SE
DAÑO INMUNIDAD CELULAR



EPIDEMIOLOGIA



- Informe OMS de 2001 : España **prevalencia intermedia (2-7%)**

	Infección crónica	Infección pasada	Vía de transmisión	Edad al contagio
■ Alta	$\geq 8\%$	40-90%	Perinatal, horizontal	0-2 años
■ Intermedia	2-7%	16-55%	Horizontal, Sex, Parent	2-20 años
 Baja	< 2%	4-15%	Sexual, Parenteral	>15 años

ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS EN POBLACIÓN GENERAL ESPAÑOLA

Estudio	Año o período	Población (n) y área geográfica	Marcadores	Resultado (prevalencia)
Salleras 1992	1989	Población adulta (661), CATALUÑA	HBsAg, anti-HBs	-HBsAg: 1,5% (IC95%: 1,0–2,1) -anti-HBs: 15,6% (IC95%: 13,9–17,3)
García-Fulgueiras 1996	1992-1993	Población adulta, (2.194), MURCIA	HBsAg, anti-HBc	-HBsAg: 0,9% (IC95%: 0,7–1,2) -anti-HBc: 10,2% (IC95%: 8,6–11,8)
Solà 2002	1994-1996	Población general, (2.194), comarcas de CATALUÑA	HBsAg, DNA VHB, ALT/AST	-HBsAg: 1,69% (IC del 95%, 1,62-1,76). -ADN-VHB detectable: 12% -Transaminasas normales: 71%
Pachón 1998	1996	Población general, (3.932), toda ESPAÑA	HBsAg, anti-HBs, anti-HBs	-anti-HBc: 4,5% (sólo estos se analizaban); HBsAg: 0,8% ; anti-HBs: 3,1%
Domínguez 2000	1996	Población general (2.142), CATALUÑA	HBsAg, anti-HBc	-HBsAg: 1,2% (IC95%: 0,7–1,7) -anti-HBc: 9,1% (IC95%: 7,9–10,3)
Salleras 2007	2002	Población general (2.620), CATALUÑA	HBsAg, anti-HBc	-HBsAg: 0,7% (IC95%: 0,4–1,0) -anti-HBc: 8,7% (IC95%: 7,6–9,8)
López-Izquierdo 2007	2003	Población general (364), VALLADOLID CIUDAD	HBsAg, anti-HBs, anti-HBc	-HBsAg: 0,0% -anti-HBs: 9,6% -anti-HBc: 8,2%

En españoles autóctonos la prevalencia de HBsAg+ se sitúa en torno al 0,7% (siendo quizá menor aún).

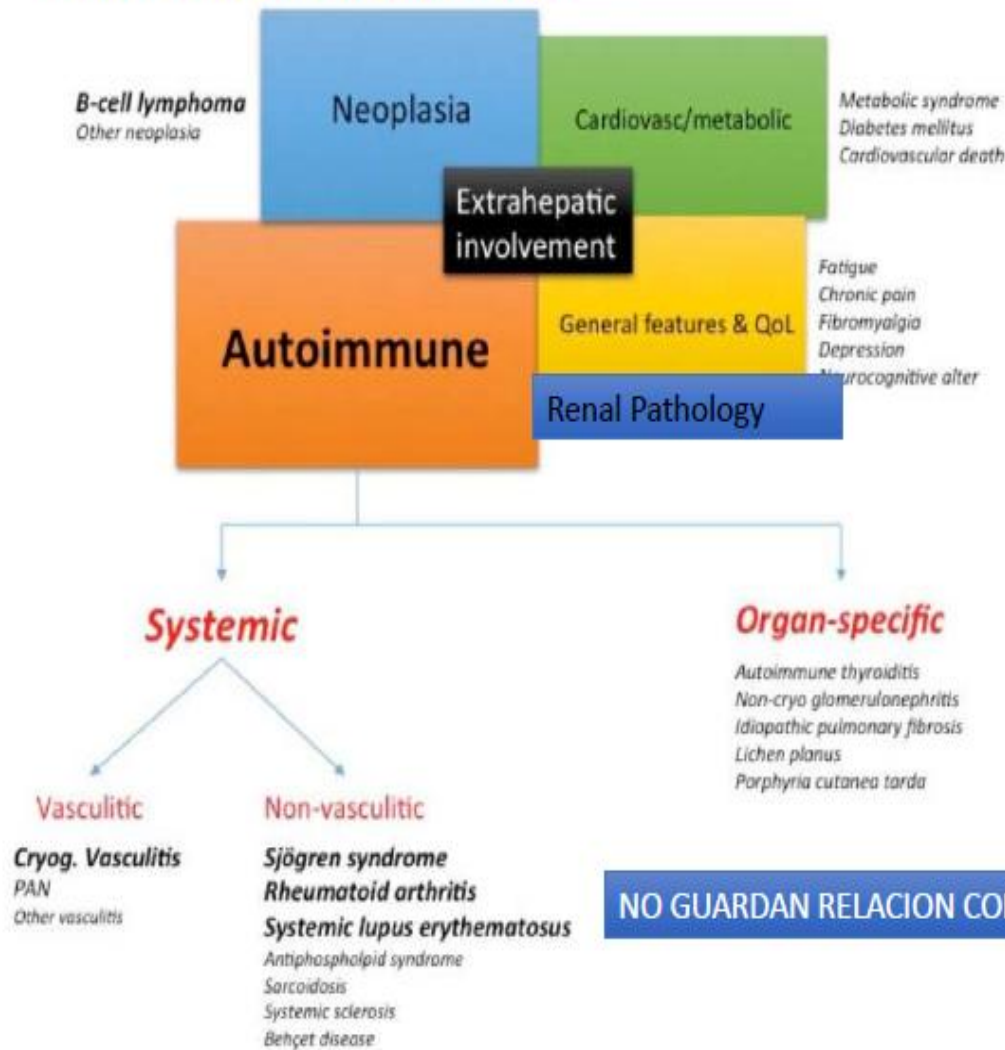
CLINICA

- HEPATITIS AGUDA
- 30-50 % ICTERICIA EN ADULTOS
- ASINTOMATICO EN NIÑOS Y EDADES TEMPRANAS
- CIRROSIS Y COMPLICACIONES

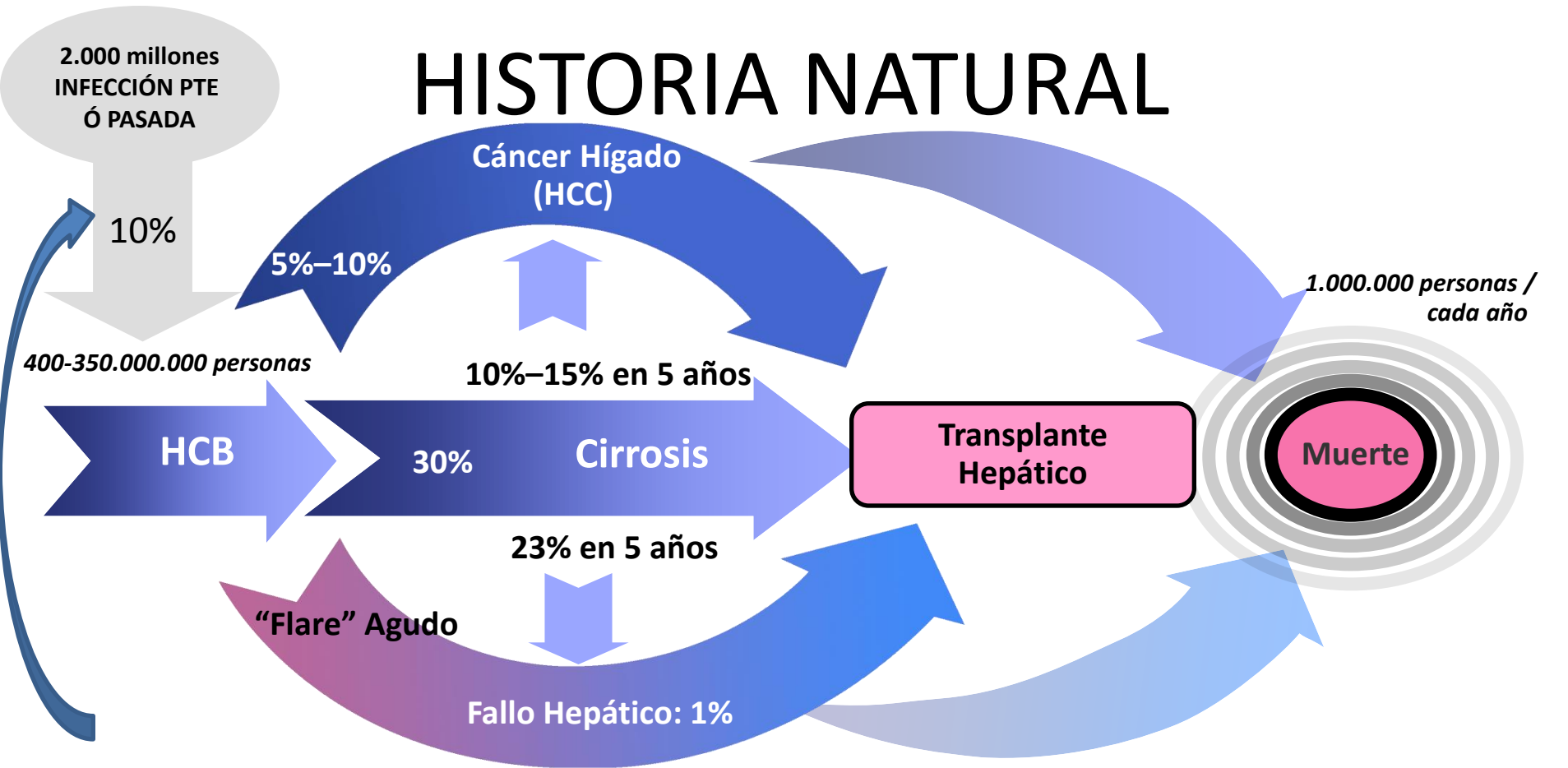
MANIFESTACIONES EXTRAHEPATICAS

- 10-20% DE LOS PACIENTES
- PAN: 50% TIENEN VHB
- GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA

MANIFESTACIONES EXTRAHEPATICAS



HISTORIA NATURAL



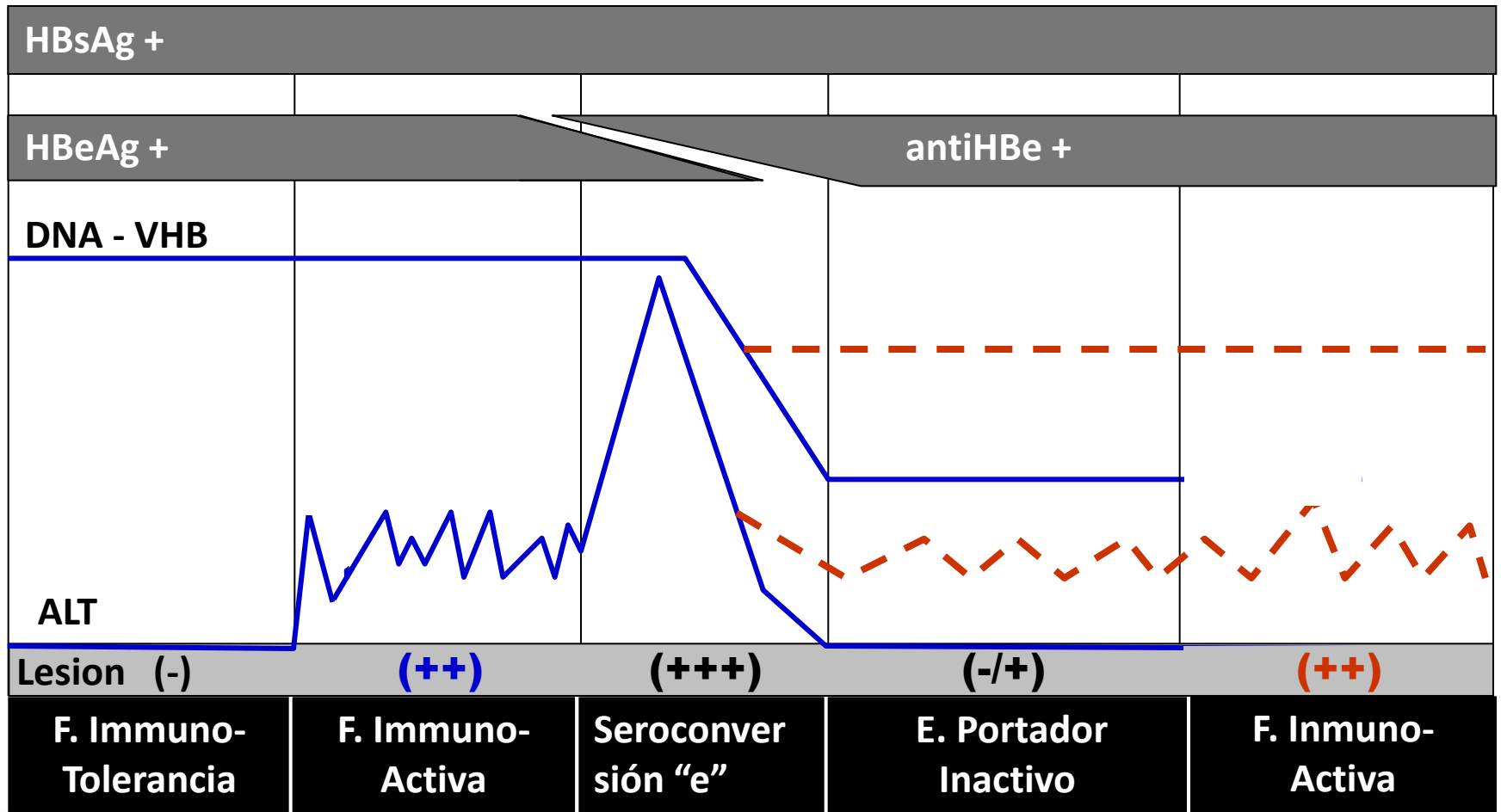
NIÑOS Y RECIEN NACIDOS: 50% CRONIFICAN
5% DE ADULTOS CRONIFICAN

~15%–40% de los individuos con Hepatitis Crónica progresarán a Cirrosis y enfermedad hepática terminal¹

Fattovich G, et al. Semin Liver Dis. 2003;23:47-58.
Fattovich G, et al. Gastroenterology. 2004;127:S35-S50.
Fattovich G, et al. Hepatology. 1995;21:77-82.

Torresi J & Locarnini S. Gastroenterology. 2000;118:S83-S103.
Perrillo RP, et al. Hepatology. 2001;33:424-432.

FASES INFECCION CRONICA



(15% anual)

Hepatitis Resuelta:
HBsAg - /antiHBs +
DNA - (1% anual)

Hepatitis Crónica B
HBeAg (-)

DNA > 20000
CONSUMO OH
SEXO MASCULINO
EDAD > 50

Hepatitis Crónica B
HBeAg (+)

VHB

HC HBe +

- ASIATICO
- SEROCONVERSION 70%
- BUEN PRONOSTICO
- CIRROSIS 2-6%/AÑO

HC HBe -

- AREA MEDITERRANEA
- MUTACIONES PRECORE
- MENOS CURACION ESPONT.
- CIRROSIS 8-10%/AÑO



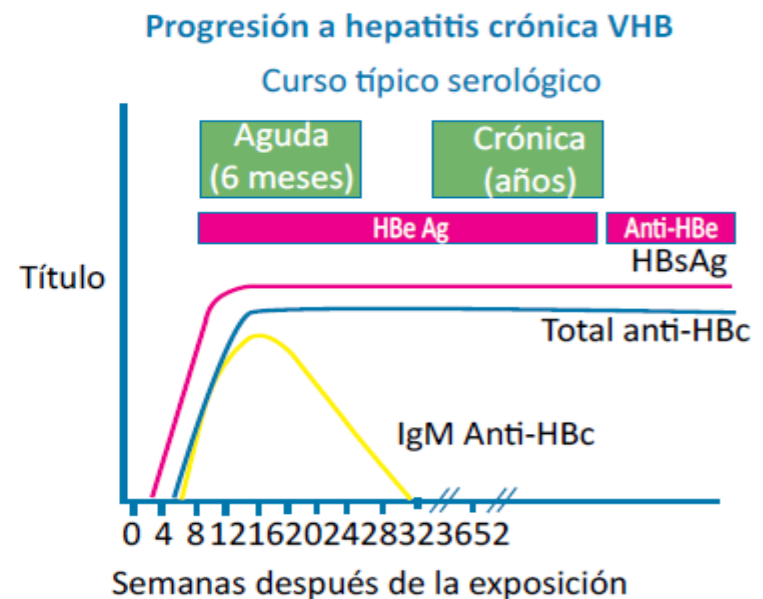
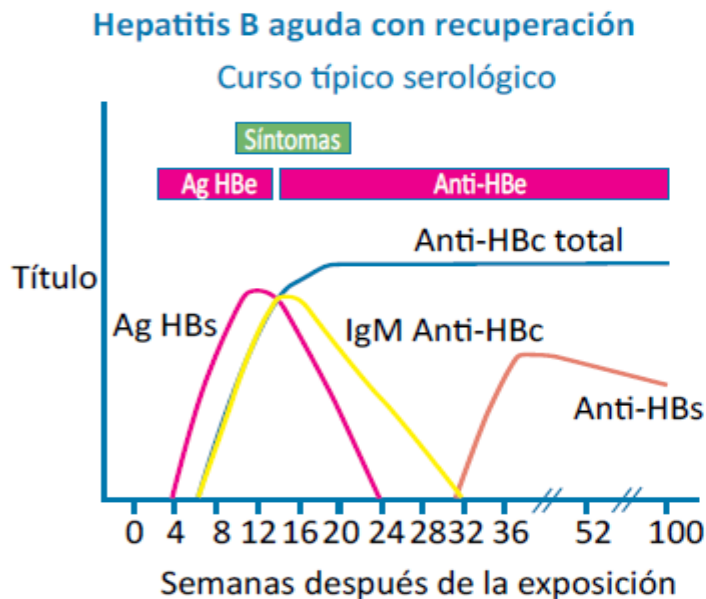
PORTADOR ASINTOMATICO

DNA > 20000
CONSUMO OH
SEXO MASCULINO
EDAD > 50

- DNA BAJO
- TRANSAMINASAS BAJAS
- BUEN PRONOSTICO

DIAGNOSTICO SEROLOGICO

- Antígeno de superficie: **HBsAg**
- Anticuerpos frente a HBsAg: **anti-HBs**
- Anticuerpos frente a antígeno core: **anti-HBc (total)**
- Anticuerpos IgM frente al antígeno core: **IgM anti-HBc**
- Antígeno e/ Ac contra el Ag e



HBsAg antiHBc antiHBs	negativo negativo negativo	susceptible	
HBsAg antiHBc antiHBs	negativo positivo positivo	inmunidad debida a infección natural	
HBsAg antiHBc antiHBs	negativo negativo positivo	vacunación	
HBsAg antiHBc IgM antiHBc antiHBs	positivo positivo positivo negativo	infección aguda	
HBsAg antiHBc IgM antiHBc	positivo positivo negativo negativo	infección cronica	antiHBs

HBsAg antiHBc antiHBs	negativo negativo negativo	susceptible	
HBsAg antiHBc antiHBs	negativo positivo positivo	inmunidad debida a infección natural	
HBsAg antiHBc antiHBs	negativo negativo positivo	vacunación	
HBsAg antiHBc IgM antiHBc antiHBs	positivo positivo positivo negativo	infección aguda	
HBsAg antiHBc IgM antiHBc	positivo positivo negativo negativo	infección cronica	antiHBs

HBsAg antiHBc antiHBs	negativo negativo negativo	susceptible	
HBsAg antiHBc antiHBs	negativo positivo positivo	inmunidad debida a infección natural	
HBsAg antiHBc antiHBs	negativo negativo positivo	vacunación	
HBsAg antiHBc IgM antiHBc antiHBs	positivo positivo positivo negativo	infección aguda	
HBsAg antiHBc IgM antiHBc	positivo positivo negativo negativo	infección cronica	antiHBs

HBsAg antiHBc antiHBs	negativo negativo negativo	susceptible	
HBsAg antiHBc antiHBs	negativo positivo positivo	inmunidad debida a infección natural	
HBsAg antiHBc antiHBs	negativo negativo positivo	vacunación	
HBsAg antiHBc IgM antiHBc antiHBs	positivo positivo positivo negativo	infección aguda	
HBsAg antiHBc IgM antiHBc	positivo positivo negativo negativo	infección cronica	antiHBs

HBsAg antiHBc antiHBs	negativo negativo negativo	susceptible	
HBsAg antiHBc antiHBs	negativo positivo positivo	inmunidad debida a infección natural	
HBsAg antiHBc antiHBs	negativo negativo positivo	vacunación	
HBsAg antiHBc IgM antiHBc antiHBs	positivo positivo positivo negativo	infección aguda	
HBsAg antiHBc IgM antiHBc	positivo positivo negativo negativo	infección cronica	antiHBs

HBsAg antiHBc antiHBs	negativo negativo negativo	susceptible	
HBsAg antiHBc antiHBs	negativo positivo positivo	inmunidad debida a infección natural	
HBsAg antiHBc antiHBs	negativo negativo positivo	vacunación	
HBsAg antiHBc IgM antiHBc antiHBs	positivo positivo positivo negativo	infección aguda	
HBsAg antiHBc IgM antiHBc	positivo positivo negativo negativo	infección crónica	antiHBs

HBsAg antiHBc antiHBs	negativo negativo negativo	susceptible	
HBsAg antiHBc antiHBs	negativo positivo positivo	inmunidad debida a infección natural	
HBsAg antiHBc antiHBs	negativo negativo positivo	vacunación	
HBsAg antiHBc IgM antiHBc antiHBs	positivo positivo positivo negativo	infección aguda	
HBsAg antiHBc IgM antiHBc	positivo positivo negativo negativo	infección crónica	antiHBs

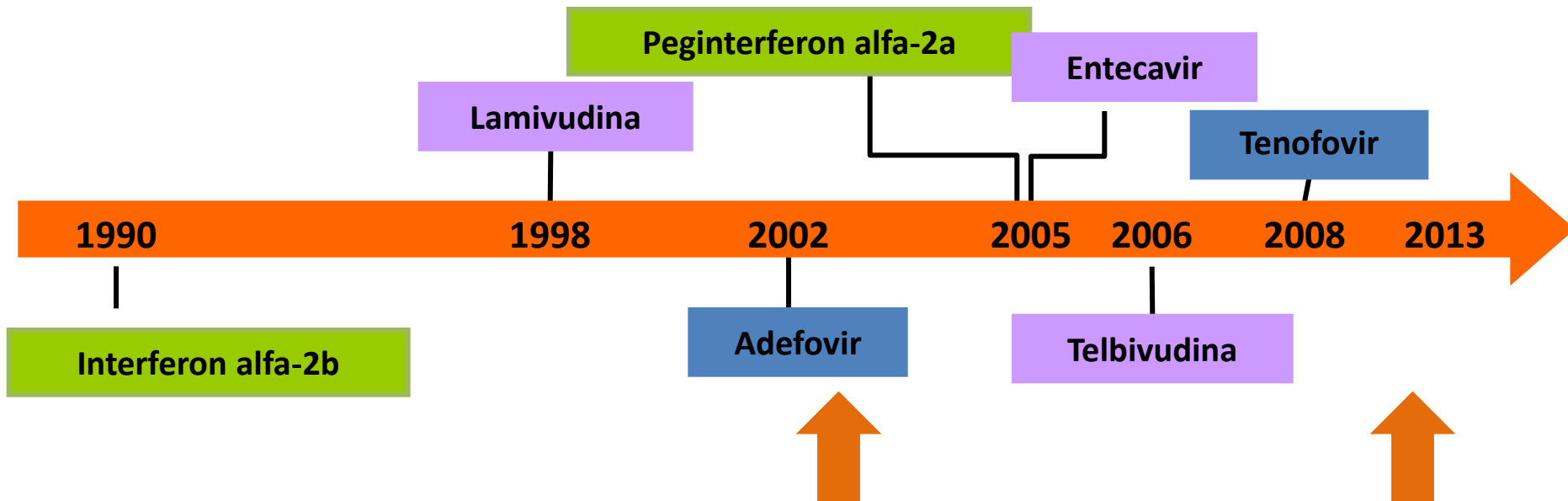
TRATAMIENTOS APROBADOS PARA VHB

Interferones:

- ✓ Interferón alfa (IFN α) estándar
- ✓ Interferón pegilado alfa (PEG-IFN α)

Análogos de nucleótidos o nucleósidos:

- ✓ Lamivudina.
- ✓ Adefovir.
- ✓ Entecavir.
- ✓ Telvibudina
- ✓ Tenofovir



- Potencia antiviral
- Resistencia
- Seguridad
- Coste-eficacia

EASL VHB
Consensus
Statement

EASL VHB
Guidelines



Inmunomoduladores: INTERFERONES

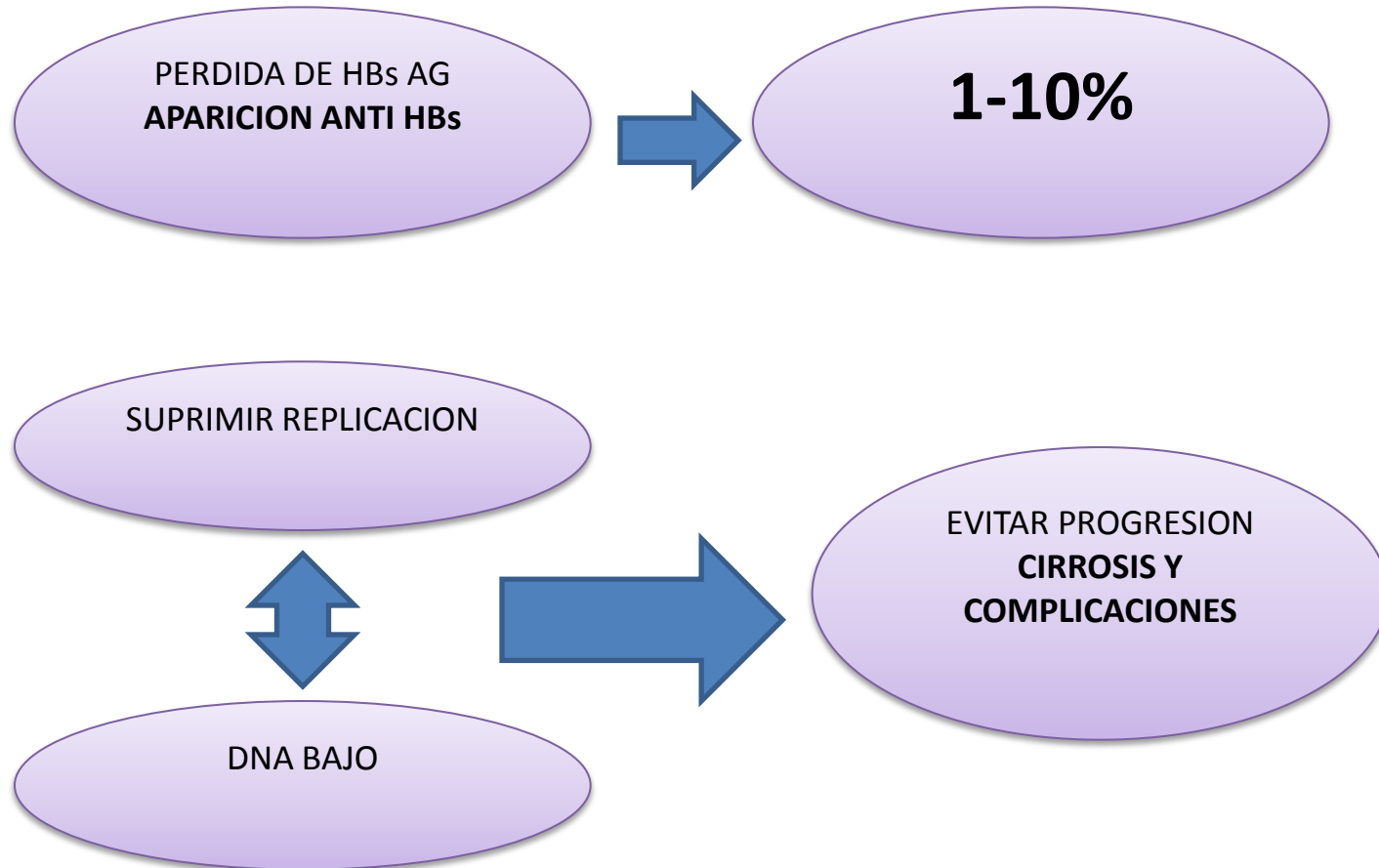


AVOs: ANÁLOGOS NUCLEÓSIDOS



AVOs: ANÁLOGOS NUCLEÓTIDOS

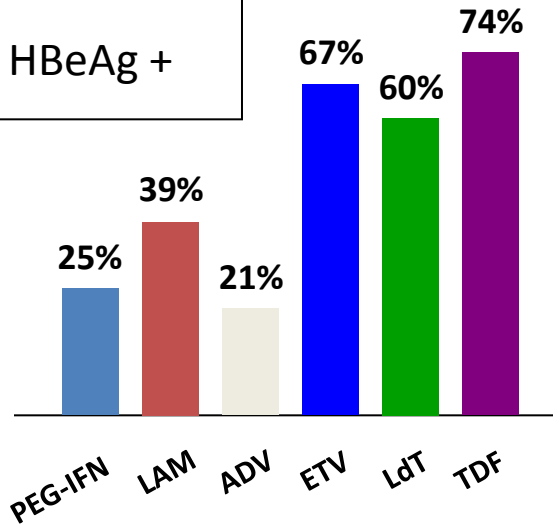
TRATAMIENTO



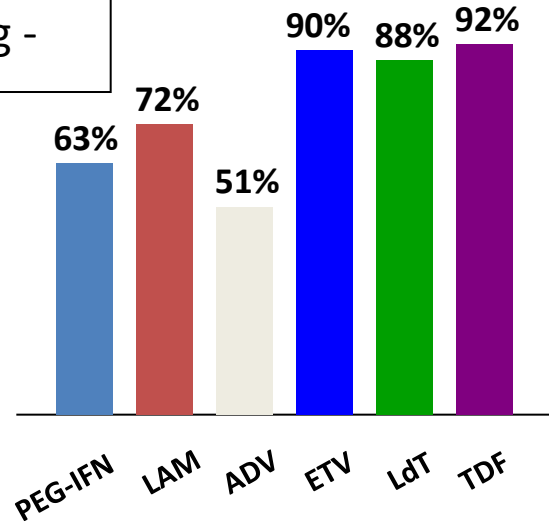
TRATAMIENTO VHB

RESPUESTA VIROLÓGICA (DNA-VHB indetectable a 1 año)

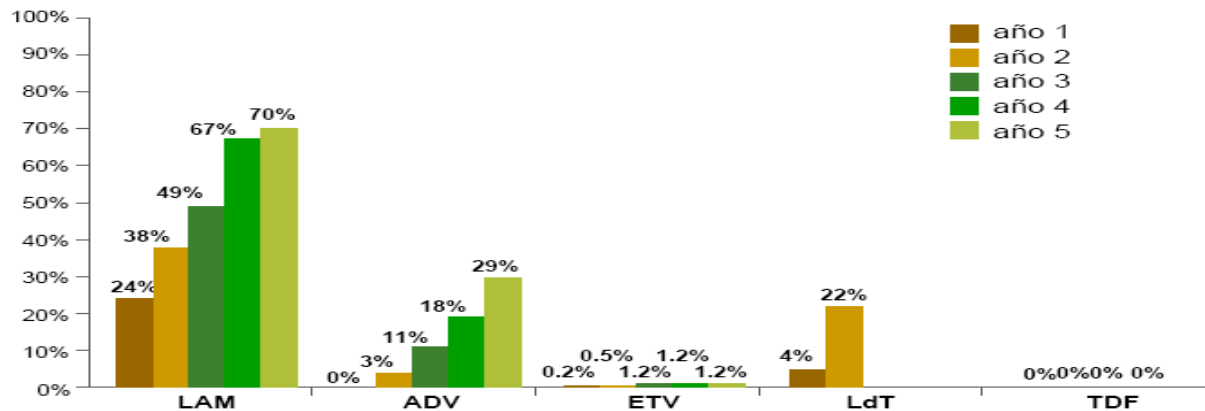
HBeAg +



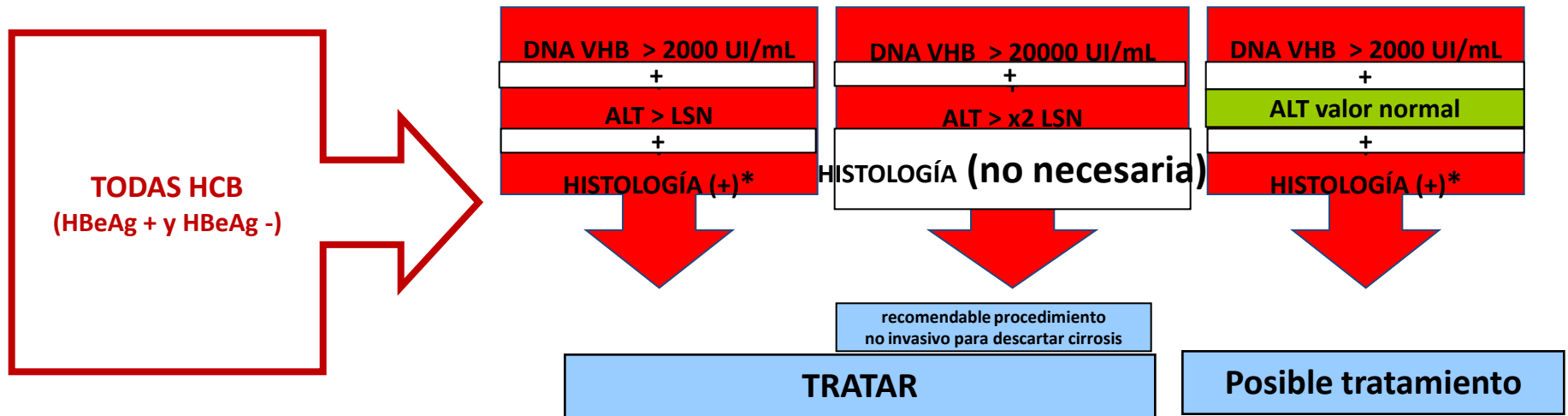
HBeAg -



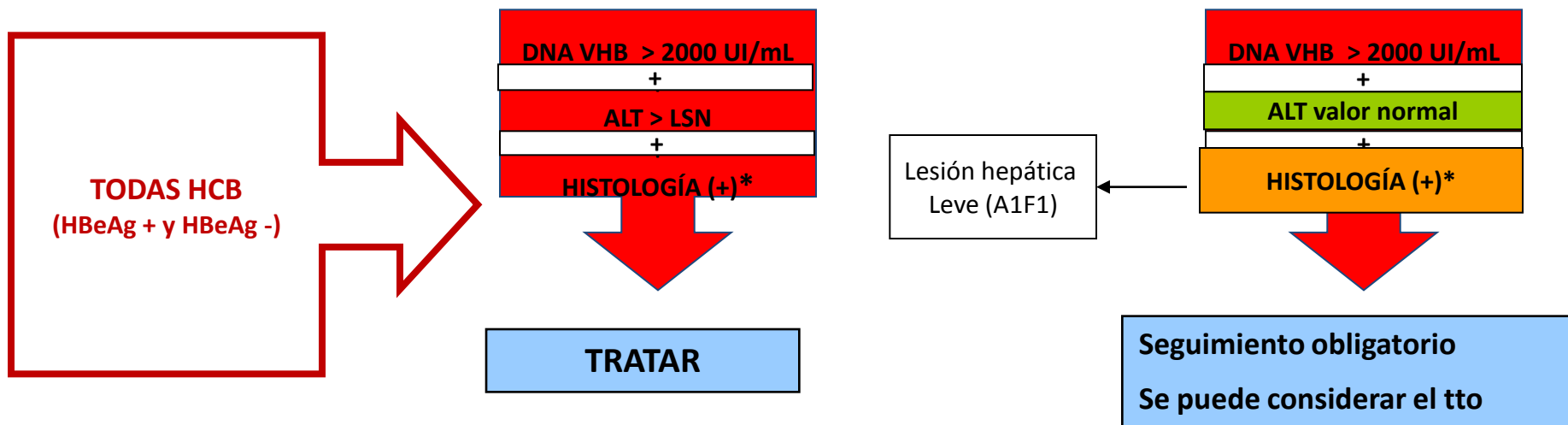
INCIDENCIA ACUMULADA RESISTENCIAS



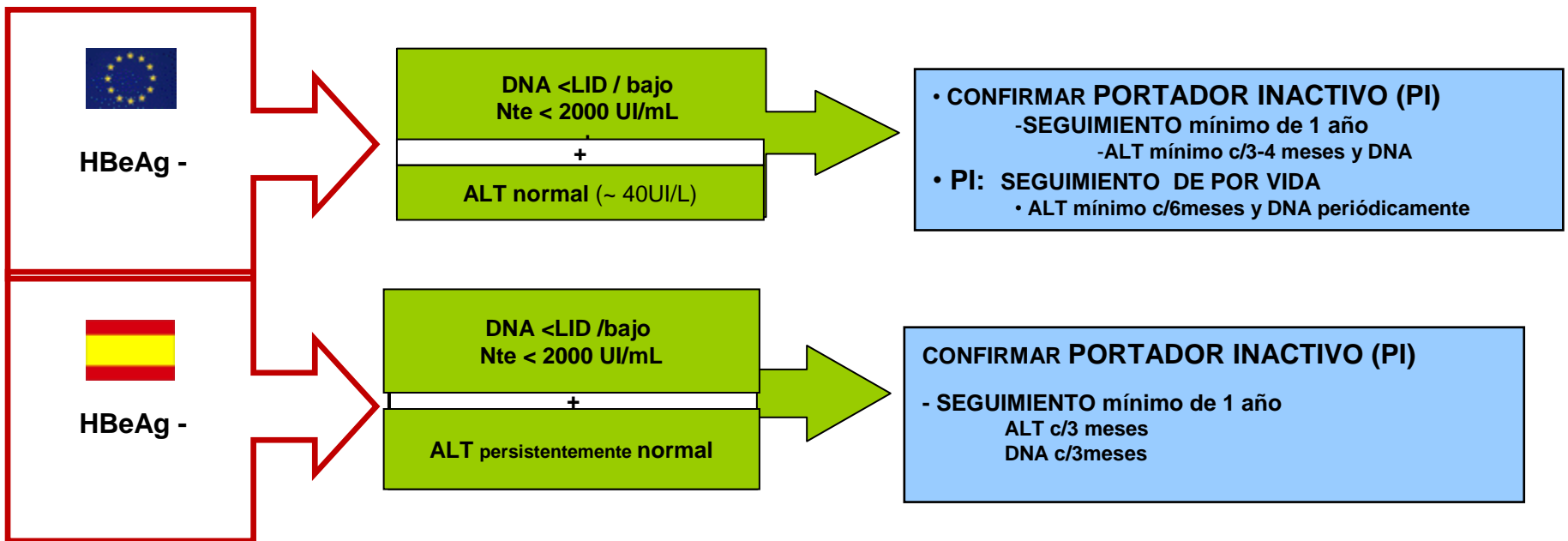
Guía EASL: Indicaciones de tratamiento



Guía AEEH: Indicaciones de tratamiento

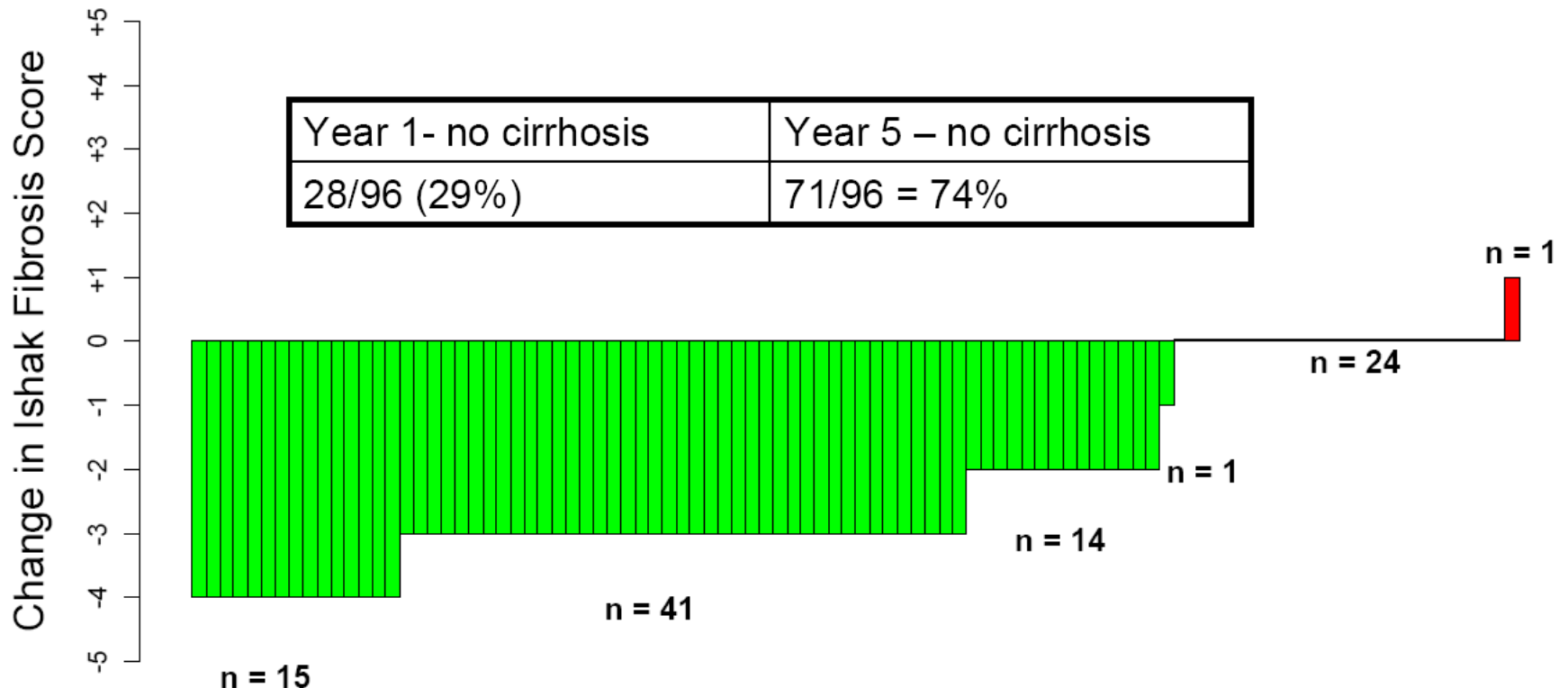


Guías 2012: Portadores inactivos

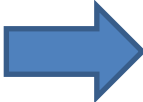


REVERSION FIBROSIS

- El **74%** (71/96) de los pacientes con **cirrosis inicial** presentaron **reversión de la misma** (Ishak fibrosis score <5) a los 5 años, y el **73%** (70/96) presentó **descensos de ≥ 2 puntos**.



PROFILAXIS

- VACUNACION 1983  RN 2003
- 3 DOSIS: 1,3,6 MESES
- Gammaglobulina IM tras parto mas vacunacion

CRIBADO

Inmigrantes, familias con niños adoptados de países endémicos
Usuarios de drogas por vía intravenosa (actual o pasada)
Múltiples compañeros sexuales (homo o heterosexuales)
Homosexuales masculinos
Pacientes que necesitan terapia inmunosupresora
Pacientes sometidos a hemodiálisis
Transaminasas elevadas por causa desconocida
Recién nacidos de madres HBsAg +
Convivencia con individuos HBsAg+
Trabajadores sanitarios en contacto con sangre o
Infección VIH ó VHC
Mujeres embarazadas

PROFILAXIS REACTIVACIÓN VHB

Alto riesgo > 10%

HBsAg +/- anti HBc + ó
HBsAg - / anti HBc +

-Pacientes en tto con F que deplecionan linfocito B (ej: Rituximab)

PROFILAXIS ANTIVIRAL DURANTE AL MENOS 12 m DESPUES DE FINALIZAR TERAPIA INMUNOSUPRESORA

HBsAg + / anti HBc +

-Pacientes en tto con derivados de antraciclinas.
-Pacientes en tto con dosis moderadas de corticoides (10-20 mg/día Prednisona o equivalentes) ó dosis altas (> 20 mg/día Prednisona) durante al menos 4 semanas

PROFILAXIS ANTIVIRAL DURANTE AL MENOS 6 m DESPUES DE FINALIZAR TERAPIA INMUNOSUPRESORA

Bajo riesgo < 1 %

HBsAg +/- anti HBc + ó
HBsAg - / anti HBc +

-Pacientes en tto con dosis bajas de corticoides (<10 mg/día Prednisona o equivalente) durante al menos 4 semanas

HBsAg - / anti HBc +

-Pacientes en tto con inmunosupresores clásicos (ej: Azatioprina)
-Pacientes en tto con corticoides intraarticulares o con alguna dosis de corticoides orales diaria durante no más de 1 semana

NO ES NECESARIO EL USO DE PROFILAXIS ANTIVIRAL DE FORMA RIITINARIA

Riesgo moderado 1-10% %

HBsAg +/- anti HBc + ó
HBsAg - / anti HBc +

-Pacientes en tto con anti-TNF alfa
-Pacientes en tto con otros Acs monoclonales (ej: Natalizumab)
-Pacientes en tto con inhibidores tirosin-kinasa

PROFILAXIS ANTIVIRAL DURANTE AL MENOS 6 m DESPUES DE FINALIZAR TERAPIA INMUNOSUPRESORA

-Pacientes en tto con dosis bajas de corticoides (< 10 mg/día Prednisona) durante al menos 4 semanas

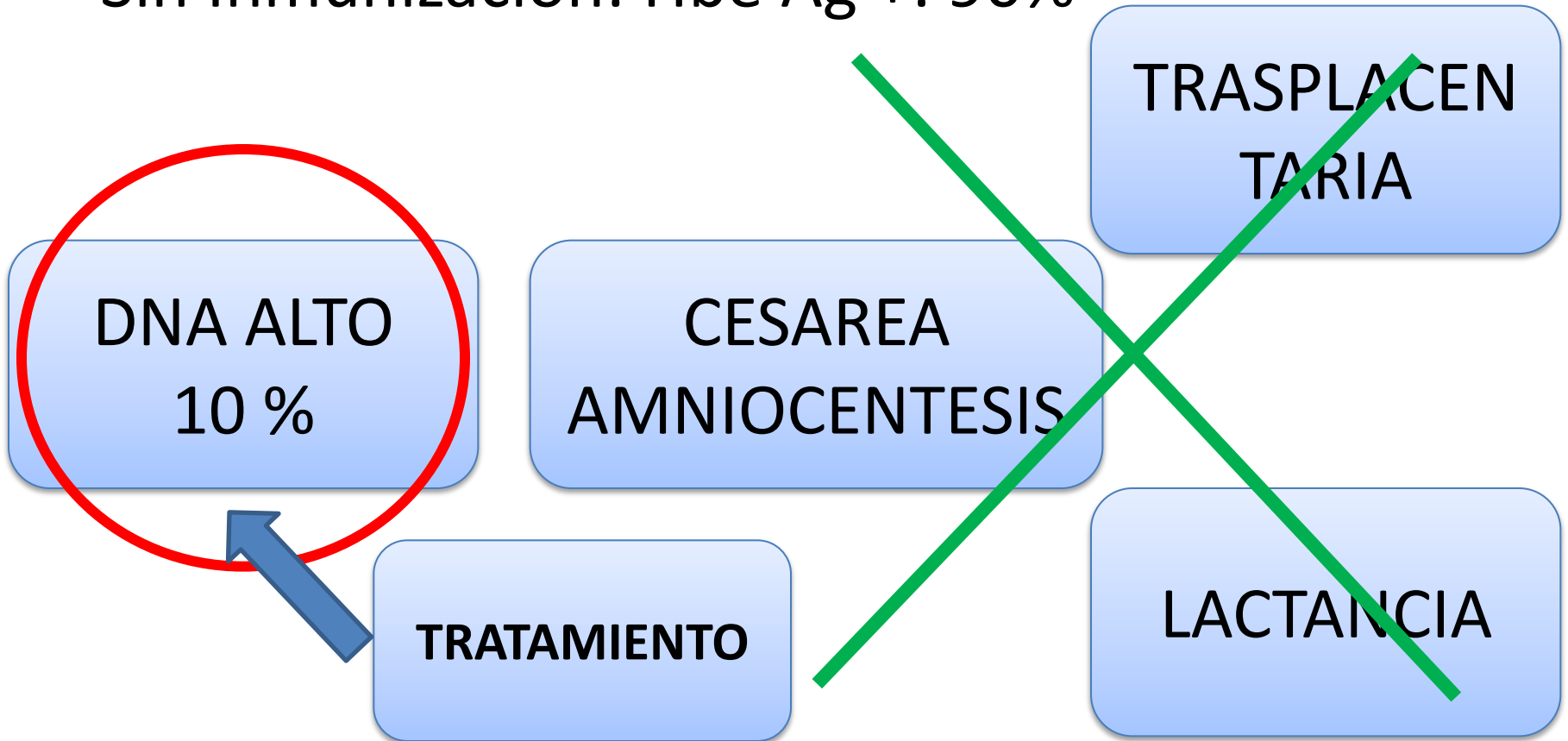
HBsAg + / anti HBc +

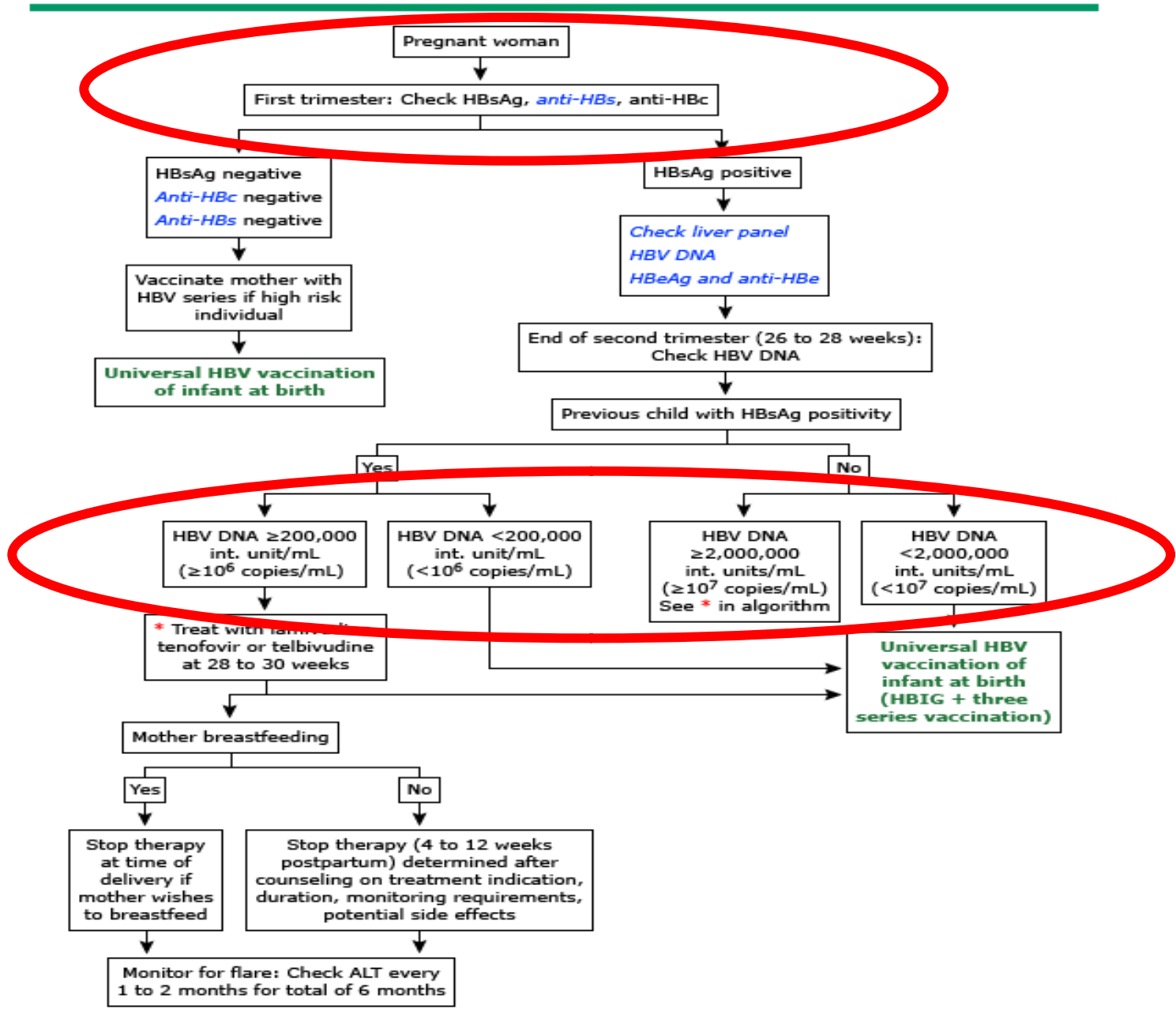
-Pacientes en tto con dosis moderadas o altas de corticoides durante al menos 4 semanas
-Pacientes en tto con derivados de antraciclinas

HBsAg - / anti HBc +

TRANSMISION PERINATAL

- Inmunizacion activa y pasiva: < 5%
- Sin Inmunizacion: Hbe Ag +: 90%





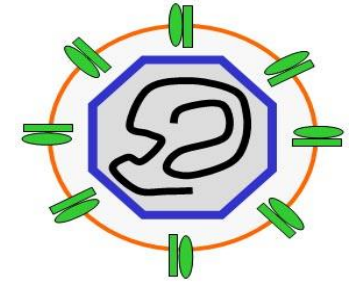
TRATAMIENTO VHB

- PRECISAN DE BUENA INDICACION(Confusión)
- SON TTO CRONICOS” DE POR VIDA”
- BUENA TOLERANCIA
- “ENCERRAMOS “ AL VIRUS NO LO CURAMOS
- PACIENTES CON ESTADO DE PORTADOR
PRECISAN DE EVITAR INMUNOSUPRESION
- REGRESION DE CIRROSIS DEMOSTRADA

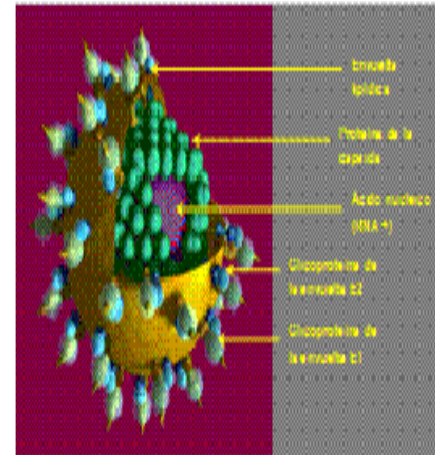
VHD

- PRECISA DEL VHB. 15 MILLONES PERSONAS
- CONINFECCION: MAS GRAVE ,AGUDA
- SOBREENFECCION: CRONIFICA
- DXO SEROLOGICO
- TTO CON PEG

VHC



- Descubierta en 1989, Hepatitis no A/no B.
- Virus con envoltura, una hebra de ARN.
- La diversidad genética permite clasificar al VHC: 6 genotipos (1-6) , >30 subtipos (a...h) y cuasiespecies.
- Cuasiespecies – variantes genéticas del VHC en un mismo individuo-.
- Importancia –cuasiespecies-, dificultad para generar una vacuna.



Familia Flaviviridae, Genero Hepacivirus

Virus con envuelta, núcleo-cápsida y genoma de RNA monocatenario de sentido positivo (9.6 Kb) que codifica para una proteína de 3000 aa

-~1x10¹² viriones/día

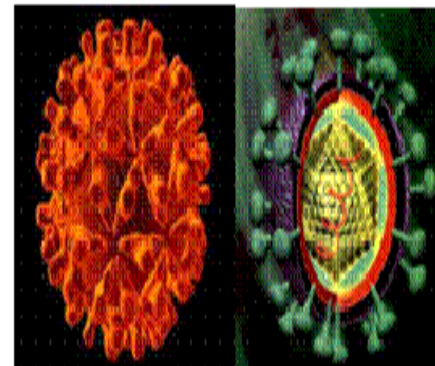
-RNA polimerasa con alta tasa de error

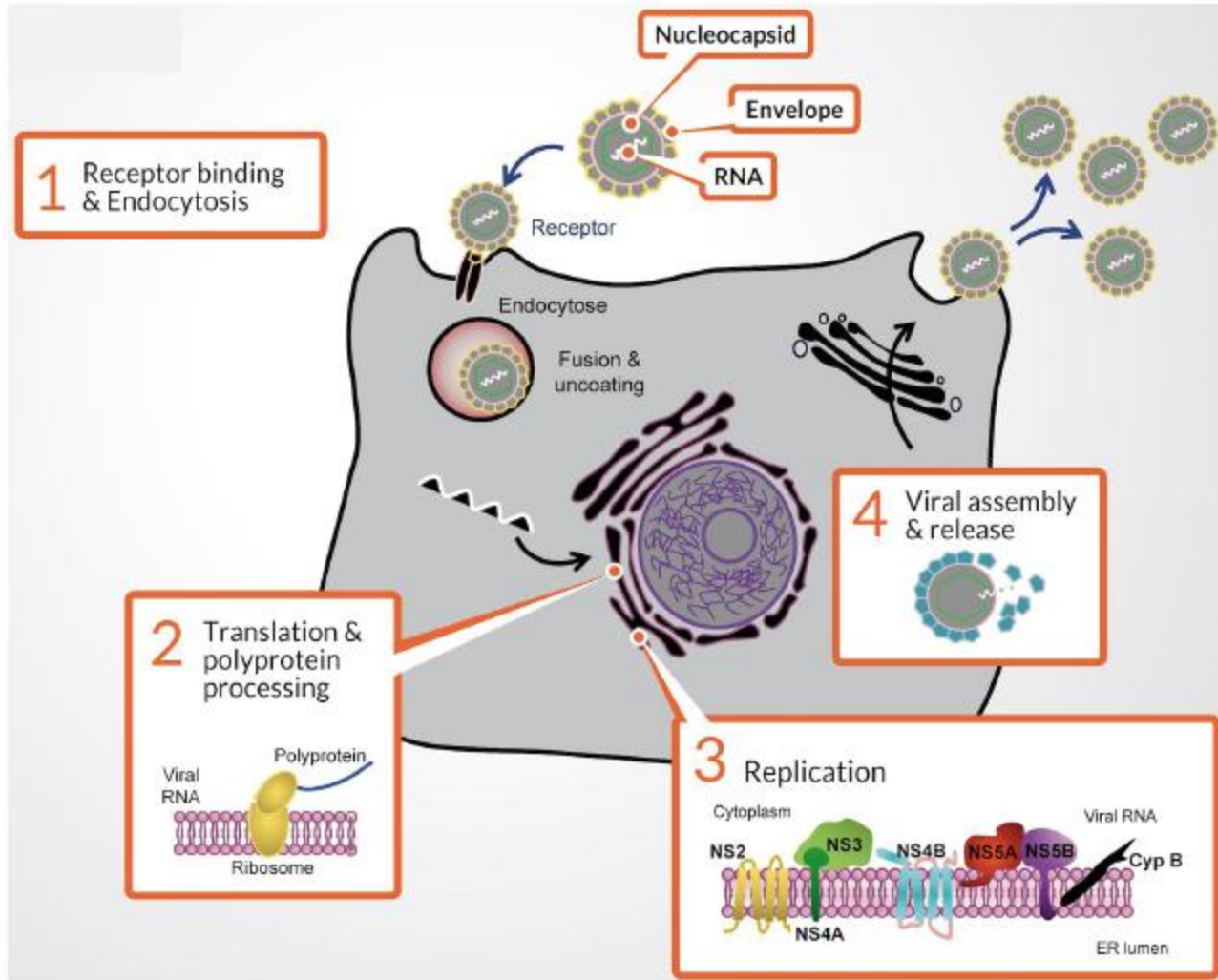
-Existen como quasi-especies

-Posible erradicación

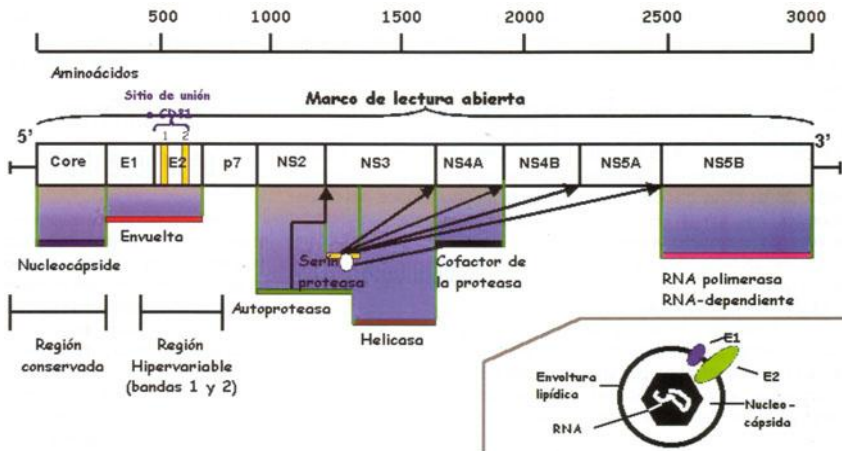
-Replicación hepática

-Replicación extrahepática (células B, monocitos, etc.)



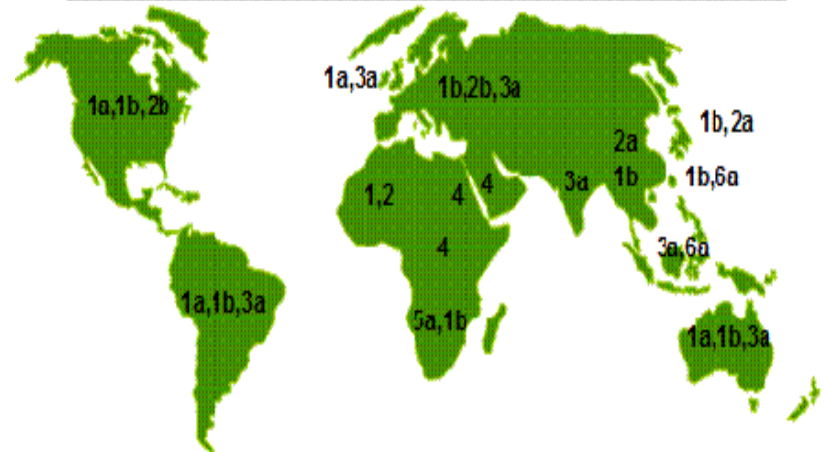
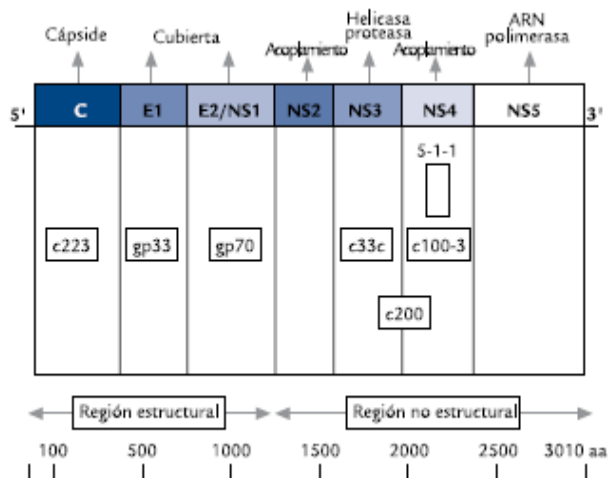


PATOGENIA

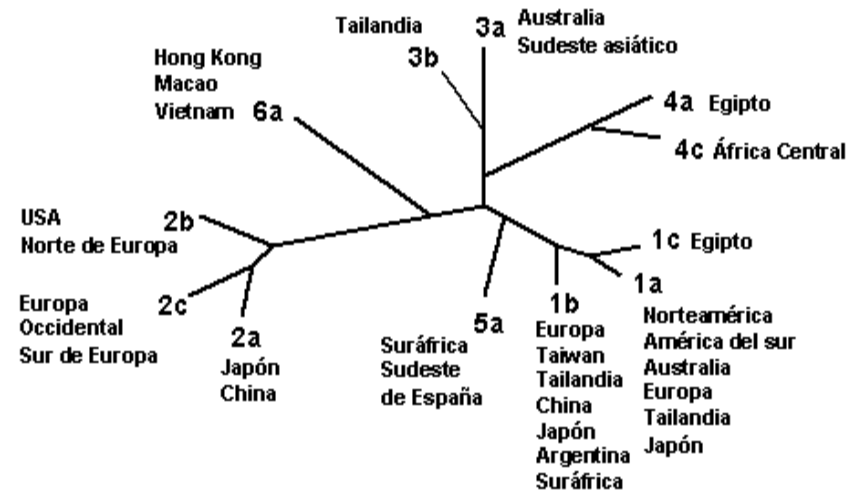
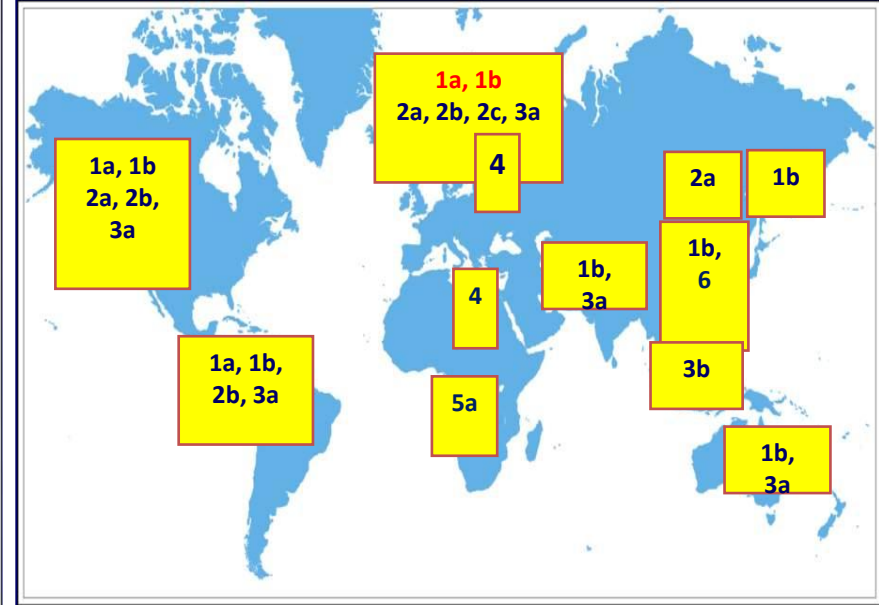
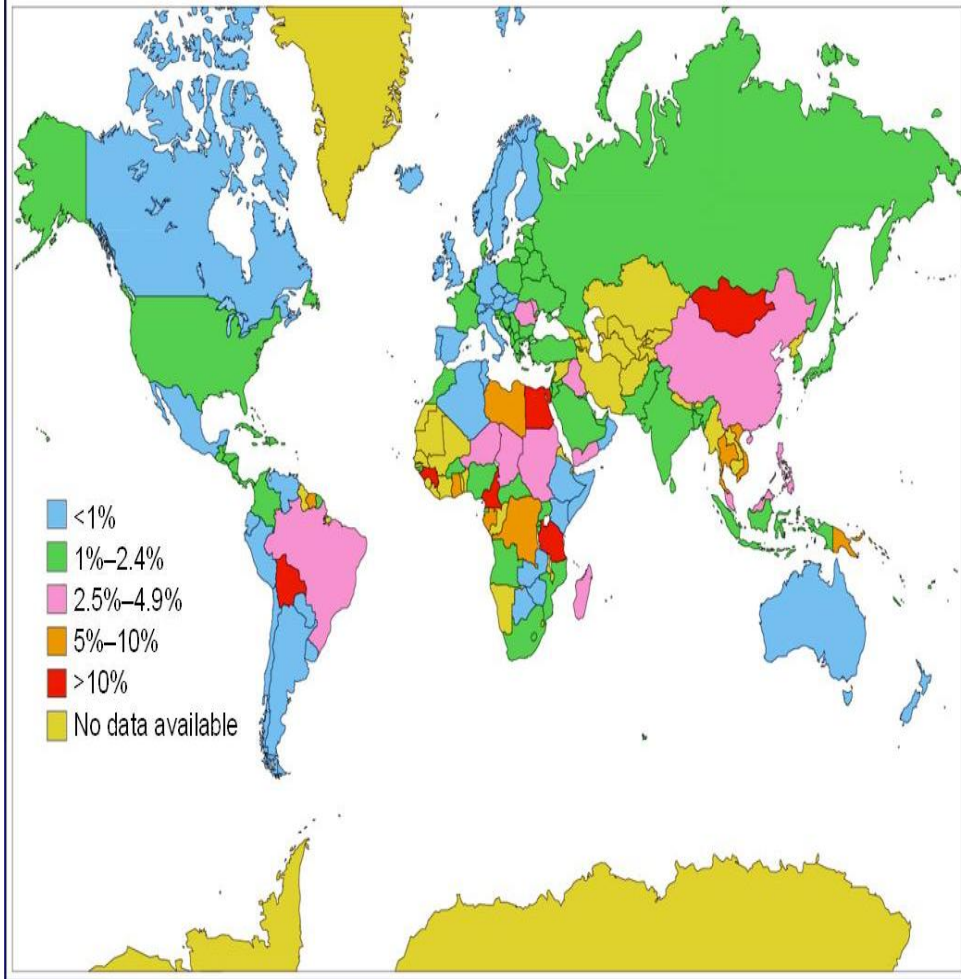


Genotipos y Cuasiespecies

Termino	Definición	Similitud Nucleótidos
Genotipo	Heterogeneidad entre diferentes virus	66% - 69%
Subtipo	Virus estrechamente relacionados dentro de cada genotipo	77% - 80%
Cuasiespecies	Complejo de variantes genéticas dentro de un individuo	91% - 99%



DISTRIBUCION

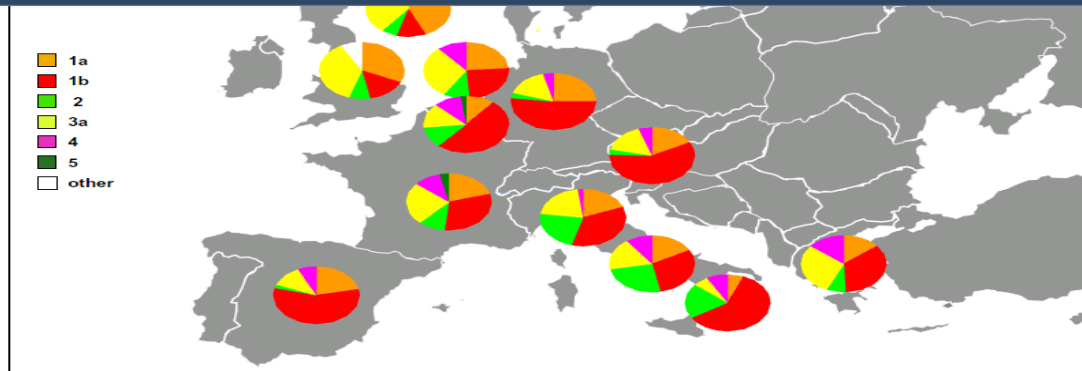


PREVALENCIA EN ESPAÑA

- Genotipo 1: responsable de aproximadamente el 60-70% de las infecciones, seguido por el G3 (20-30%) y a más distancia los G2/G4.
- El 10% de los pacientes infectados por VHC, están coinfectados con VIH.

En España

~ 700.000 pacientes con hepatitis C crónica

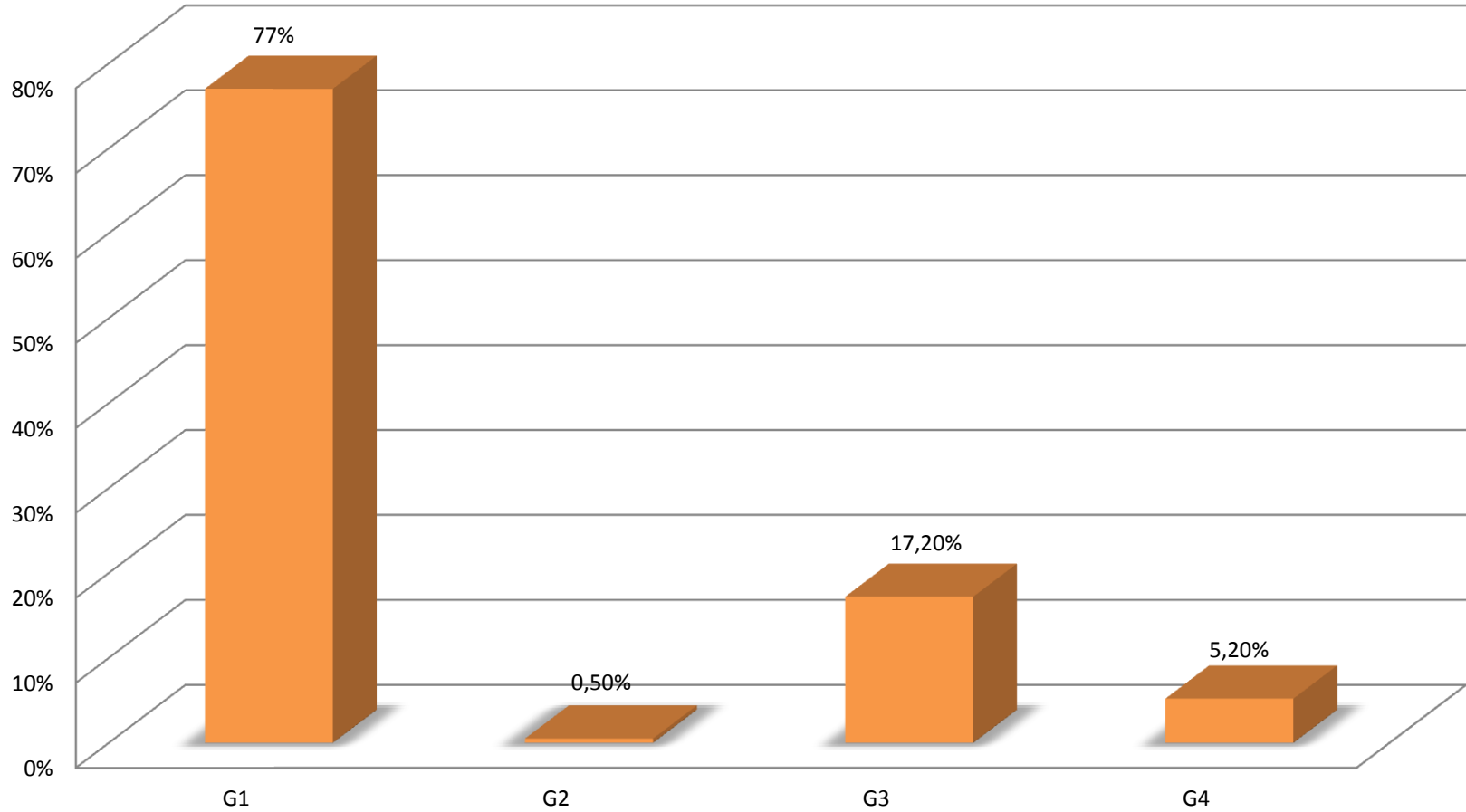


Country	Income classification	Most prevalent genotypes	Anti-HCV* (%)	No. infected
China	Upper-middle	1,2,6	2.2	29,791,212
India	Lower-middle	1,3	1.5	18,216,960
Egypt	Lower-middle	4	14	11,826,360
Indonesia	Lower-middle	1,2	3.9	9,436,986
Pakistan	Lower-middle	3	5.9	9,422,402
Russia	Upper-middle	1,3	4.1	5,796,498
USA	High	1,2,3	1.8	5,367,834
Democratic Republic of Congo	Low	4	6.4	4,010,240
Nigeria	Lower-middle	1,2	2.1	3,323,439
Japan	High	1,2	2.4	3,058,008
Cameroon	Lower-middle	1,2,4	13.8	2,754,204
Brazil	Upper-middle	1,3	1.4	2,609,670
Uganda	Low	1,4	6.6	2,230,536
Philippines	Lower-middle	1	2.2	1,932,854
Italy	High	1,2	3.2	1,923,136
Ukraine	Lower-middle	1	4.0	1,864,840
Uzbekistan	Lower-middle	1,3	6.5	1,774,955
Turkey	Upper-middle	1	2.2	1,549,108
Ethiopia	Low	1,2,4	1.9	1,500,734
Thailand	Upper-middle	1,3,6	2.2	1,499,058
World's Population			2-3%	160-180 million

Sources: Lavanchy 2011⁶ & Alberti & Negro 2011⁹ Income classifications from The World Bank, 2013.

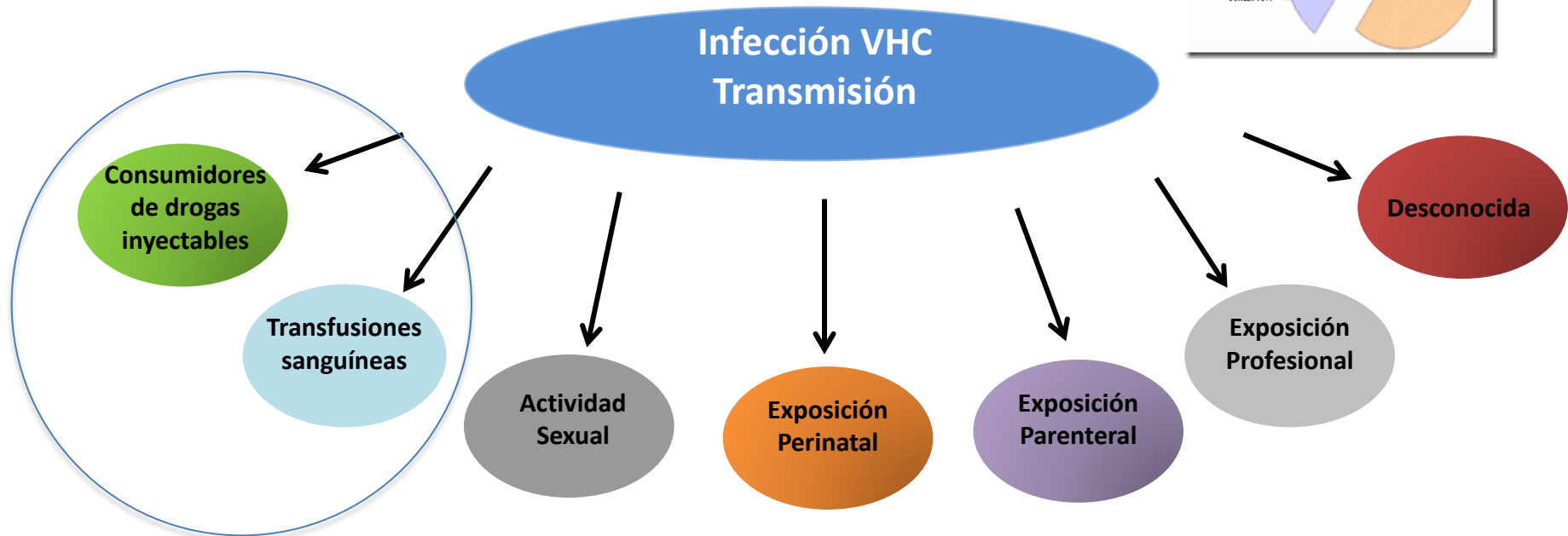
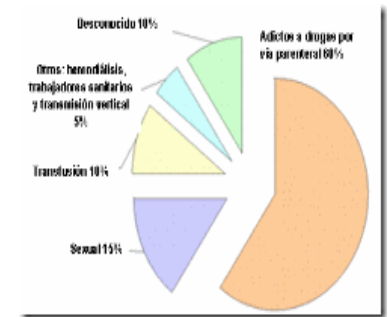
*Prevalence of antibody to HCV

GENOTIPOS



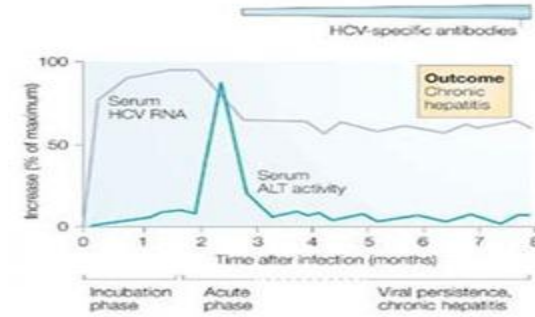
HEPATITIS C

- Más del 85% hepatitis aguda VHC cronifican.
- En el 80% de los casos no manifiestan síntomas o son inespecíficos.
- La transmisión del virus VHC a otros:



EVOLUCION

d Hepatitis C (chronically evolving)



Hepatitis aguda

En gran parte asintomática

Recuperación

**Resolución espontánea
15%**

**Hepatitis crónica
85%**

Fatiga, malestar, depresión, falta de energía o resistencia

Hepatitis Crónica

**Mínimamente progresiva
75%**

**Cirrosis
25%**

Fase final enfermedad hepática

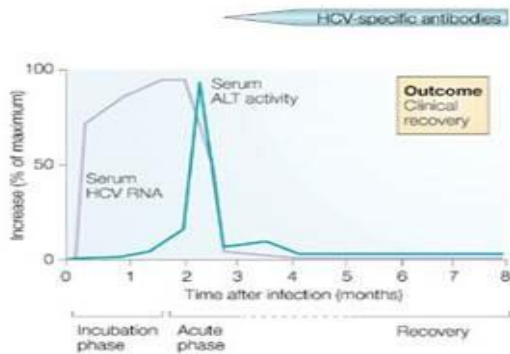
**Compensada
97% /año**

**Descompensada / CHH
1%-3% /año**

Muerte

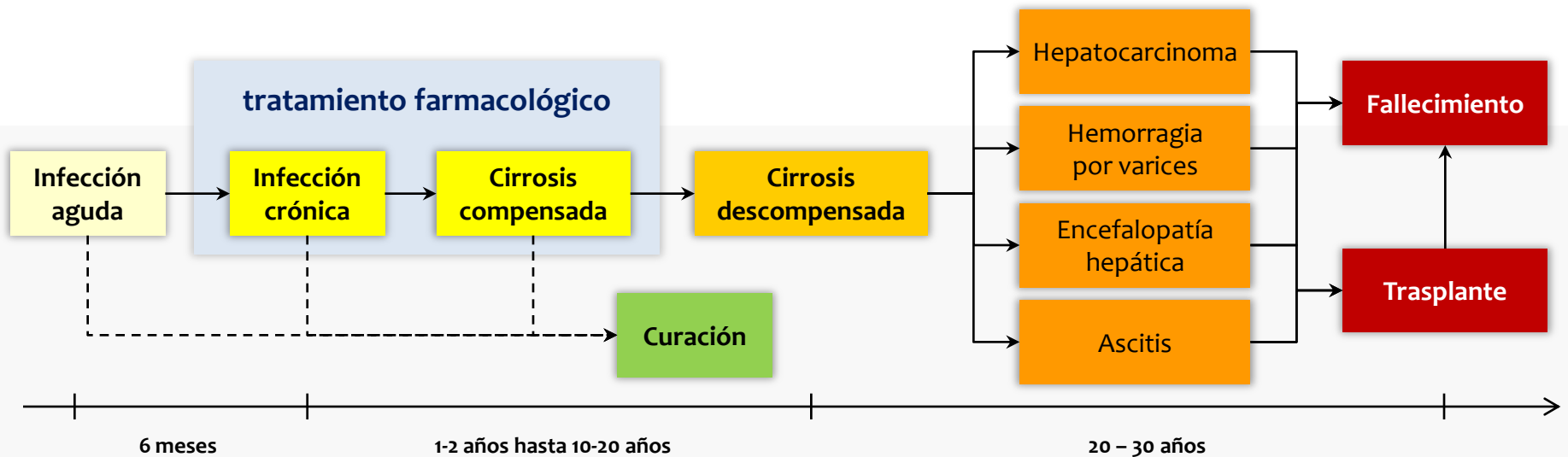
Hepatocarcinoma

c Hepatitis C (acute)



La tasa de progresión a cirrosis es de 8,1 por 1.000 pacientes/año

- **Es una enfermedad curable** cuya evolución natural conduce a **cirrosis**, estado a partir del cual se desarrollan el resto de complicaciones, con un importante **impacto económico** y en la **vida del paciente**



“El objetivo del tratamiento es erradicar la infección por el VHC con el fin de prevenir las complicaciones de la enfermedad hepática relacionada con el VHC, incluyendo necroinflamación, fibrosis, cirrosis, hepatocarcinoma, y la muerte.”¹

¹ EASL Clinical Practice Guidelines: Management of HCV infection; Modelo adaptado de *Enf Emerg* 2003;5(2):90-96 M. Buti y M. Casado, *Hoofnagle* 1997, *Thein* 2008, *Seef* 1997

DIAGNOSTICO

- ***Pruebas serológicas*** que detectan anticuerpos específicos frente al VHC (anti-VHC tipo IgG).
 - ELISA – screening-.
 - RIBA test confirmatorio.
 - No diferencia entre infección resuelta o activa.
 - Falsos negativos en inmunodeprimidos.
 - No son útiles hasta las 6-8 s de la infección.
- ***Detección de ARN viral***
- Diagnóstico de *infección*:
 - **Precoz** (al 3º día).
 - **Crónica**.
 - **Infección oculta** – tejido hepático-.
- Accidentes de trabajo.
- Monitorización respuesta tratamiento

MANIFESTACIONES EXTRAHEPATICAS

- CRIOGLOBULINEMIA MIXTA ESENCIAL
- AUTOANTICUERPOS
- GN MEMBRANOSA/MP
- VASCULITIS CUTANEA
- OTROS

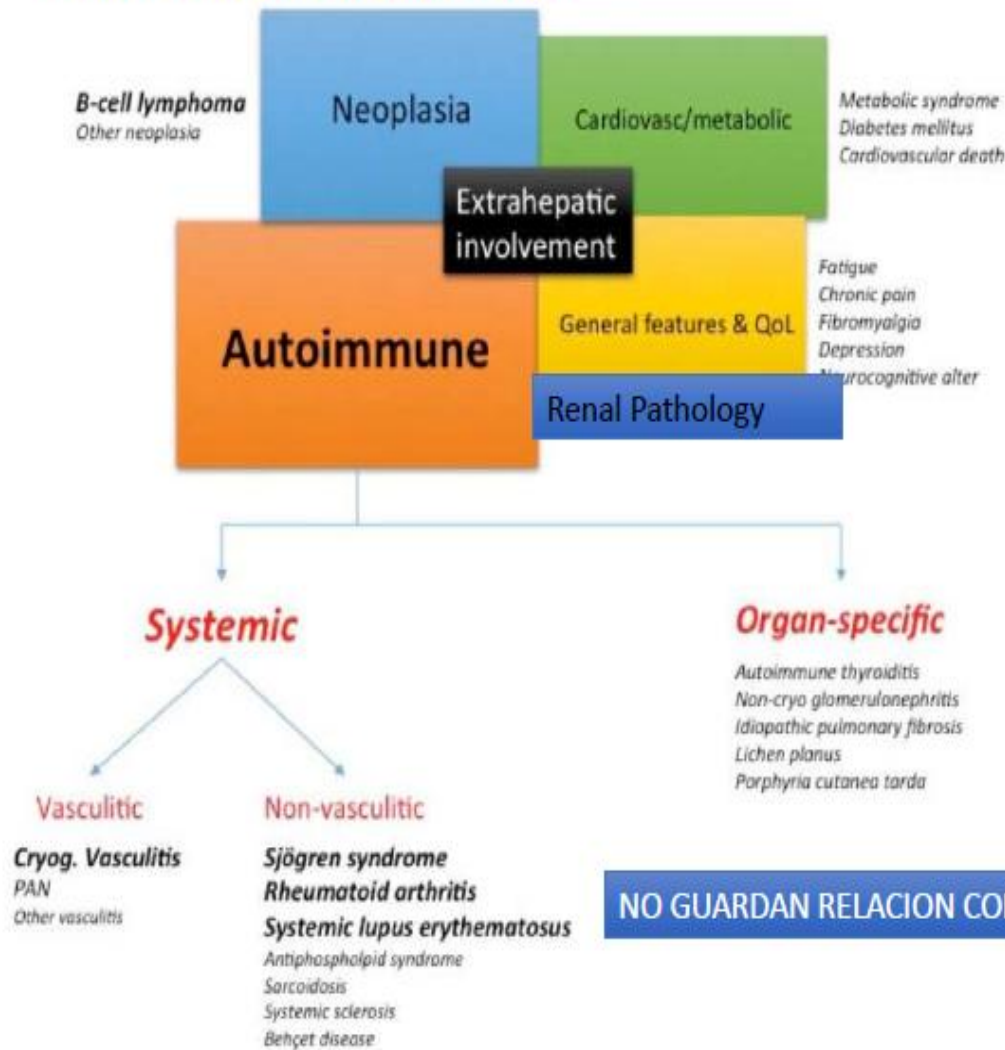
Relación causal probada

- Crioglobulinemia mixta esencial (CME)
- Glomerulonefritis asociada a CME:
 - Membranosa /- membranoproliferativa
- Vasculitis cutánea necrotizante asociada a CME
- Autoanticuerpos

Asociación probable o coincidental

- Hematológicas:
 - Linfoma no-Hodgkin de células B
 - Trombocitopenia idiopática
 - Anemia hemolítica
 - Síndrome antifosfolípido
 - Gammapatía monoclonal asociada a CME
- Renales:
 - Glomerulonefritis sin CME
- Dermatológicas:
 - Porfiria cutánea tarda
 - Liquen plano
 - Eritema multiforme
 - Eritema nudoso
 - Malacoplaquia / urticaria / prurito
- Endocrinológicas:
 - Tiroiditis autoinmune
 - Hipotiroidismo
 - Diabetes mellitus
- Oculares/salivales:
 - Sialoadenitis crónica linfocítica
 - Úlcera corneal de Mooren
 - Uveítis
- Musculoesqueléticas:
 - Debilidad muscular
 - Polimiositis/fibromialgia
 - Artralgias/artritis
 - Artritis reumatoide
- Pulmonares:
 - Fibrosis idiopática pulmonar
 - Vasculitis pulmonar asociada a CME
- Neurológicas:
 - Síndrome de Guillain-Barré
 - Leucoencefalopatía multifocal progresiva
- Miscelánea:
 - Poliarteritis nudosa
 - Síndrome de CRST
 - Lupus eritematoso sistémico

MANIFESTACIONES EXTRAHEPATICAS



EVALUACION FIBROSIS

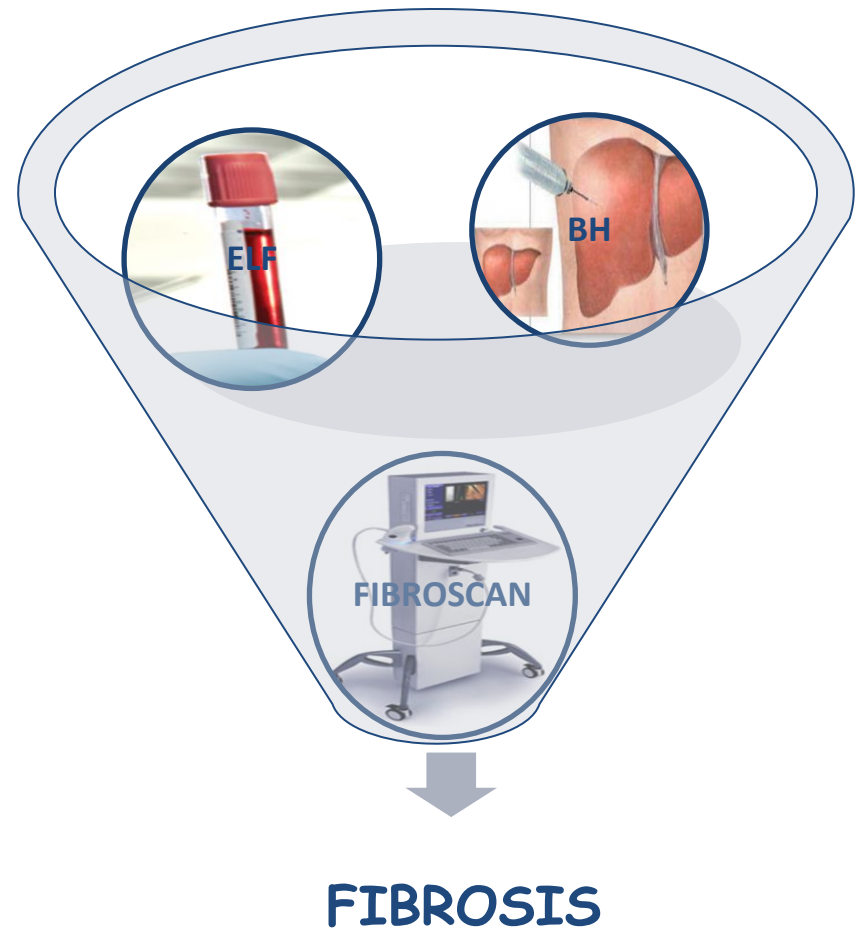
- Las enfermedades crónicas del hígado provocan fibrosis y más adelante cirrosis.
- **La Biopsia** (patrón oro) valoración fibrosis y nódulos de regeneración:
 - ↑ % de rechazos, morbilidad y mortalidad ocasional.

- › Permite asegurar el diagnóstico de hepatitis crónica y excluye o confirma la presencia de cirrosis
- › Define el tipo de hepatitis crónica, grado de inflamación y estadio de fibrosis (valor pronóstico)
- › Proporciona información sobre posible etiología y/o patogenia
- › Permite evaluar los efectos del tratamiento antiviral

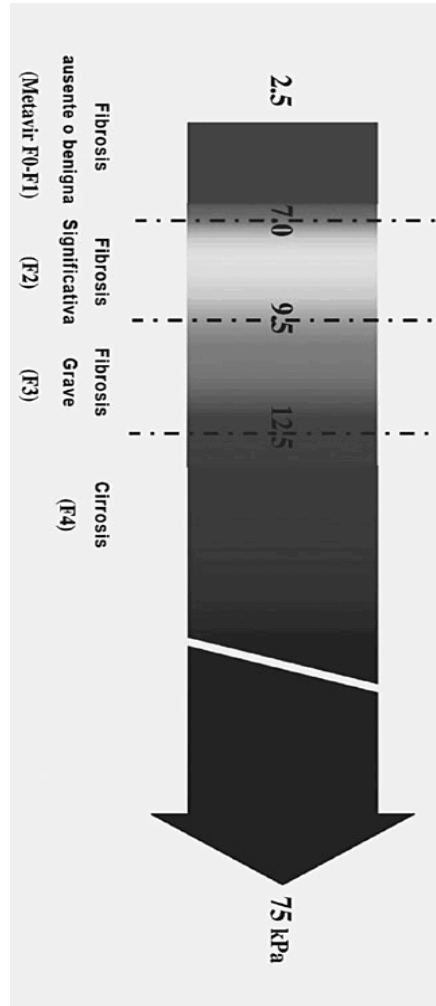
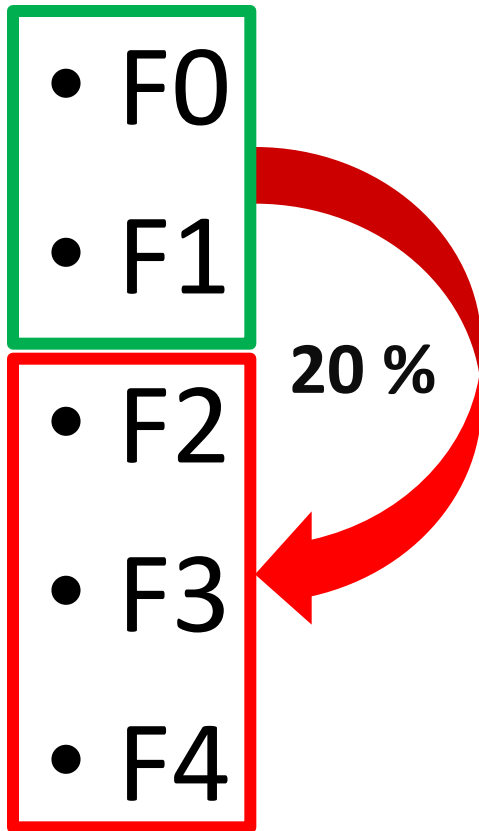
- Necesidad de un método alternativo:
- El **FibroScan**[®] mide la dureza del hígado y de este modo, cuantifica la fibrosis hepática de forma no invasiva e indolora.

FIBROSIS HEPATICA

- BIOPSIA HEPATICA
- FIBROSCAN
- MARCADORES INDIRECTOS:
APRI,FORNS
- MARCADORES DIRECTOS: ELF



NIVELES DE FIBROSIS



Cirrosis

1,5% año

HCC

86 /año

1,1% año

**Varices
esofágicas**

40 año

0,4% año

**Encefalopatía
hepática**

68 año

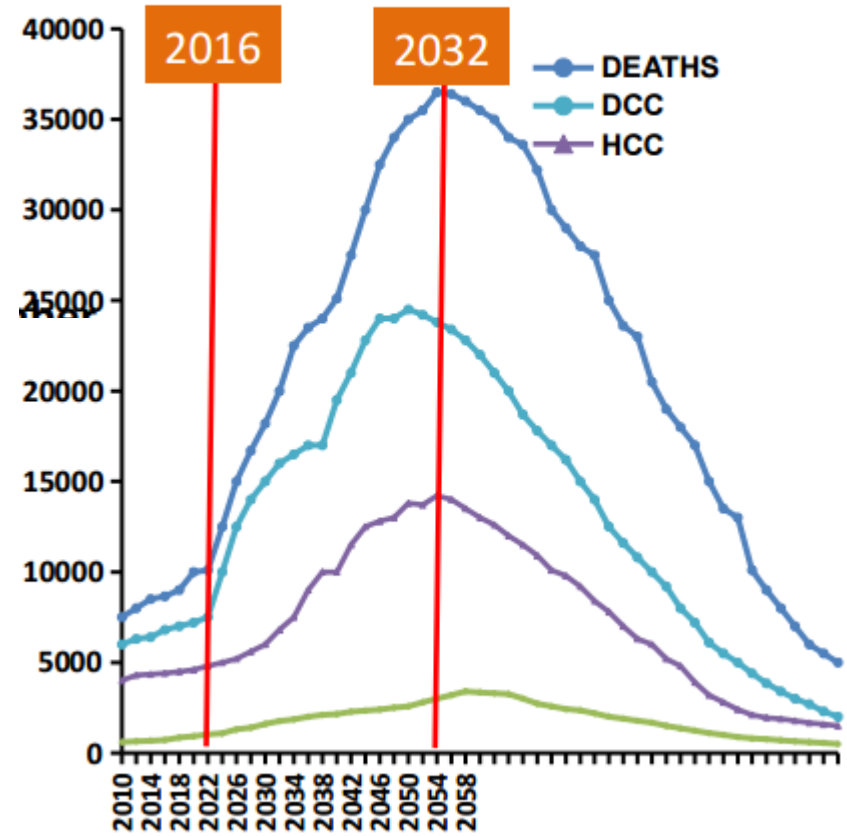
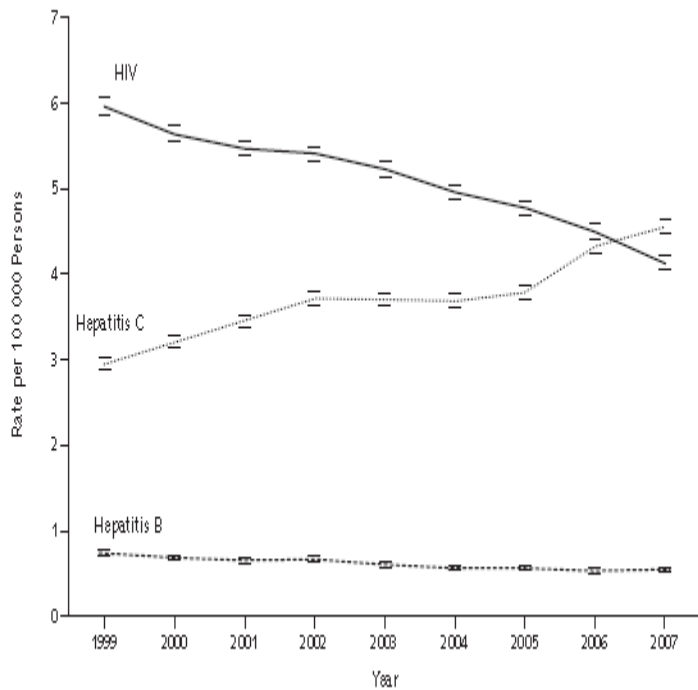
2,5% año

Ascitis

11 año

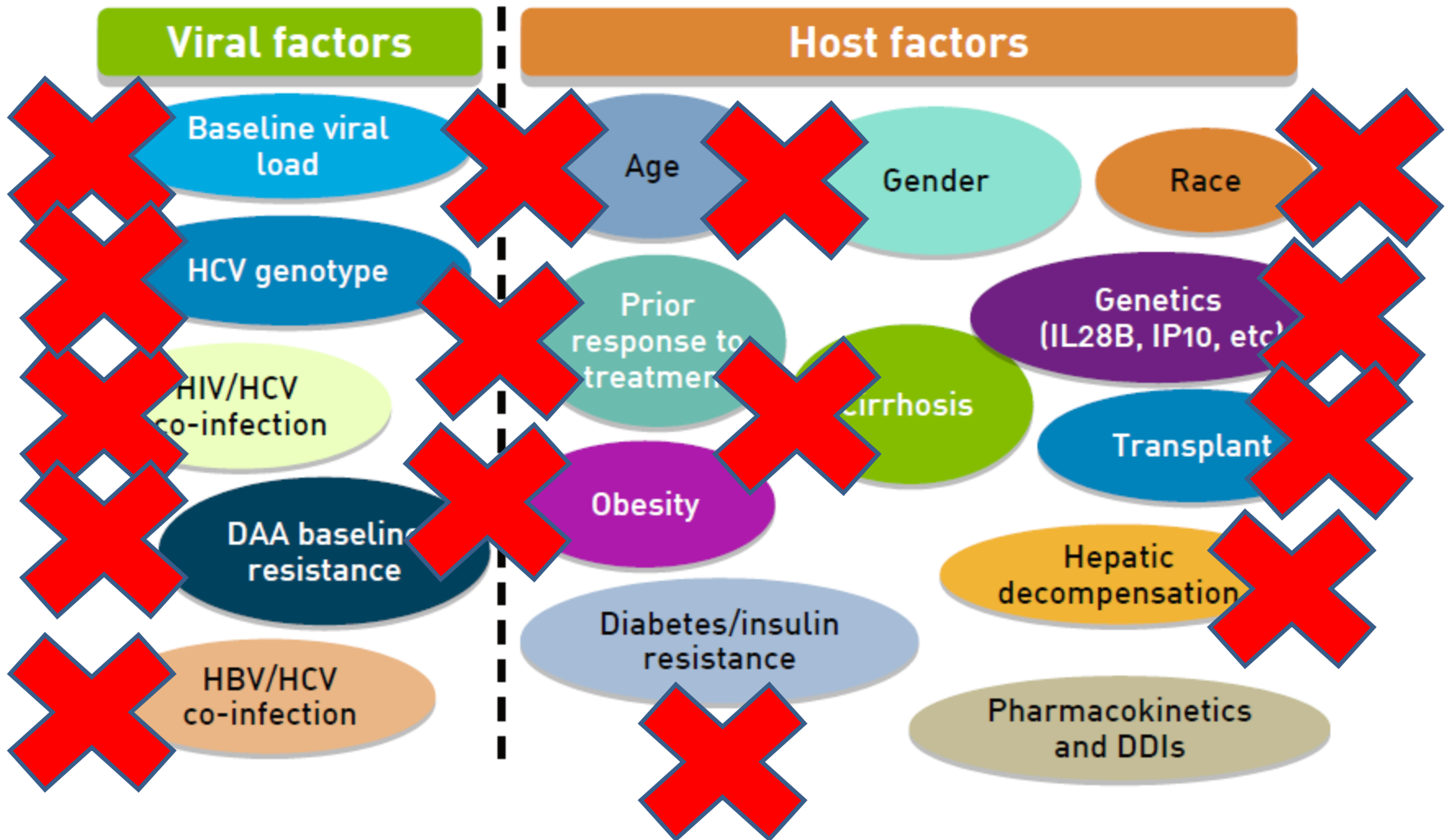
Muerte

MORTALIDAD POR VHC

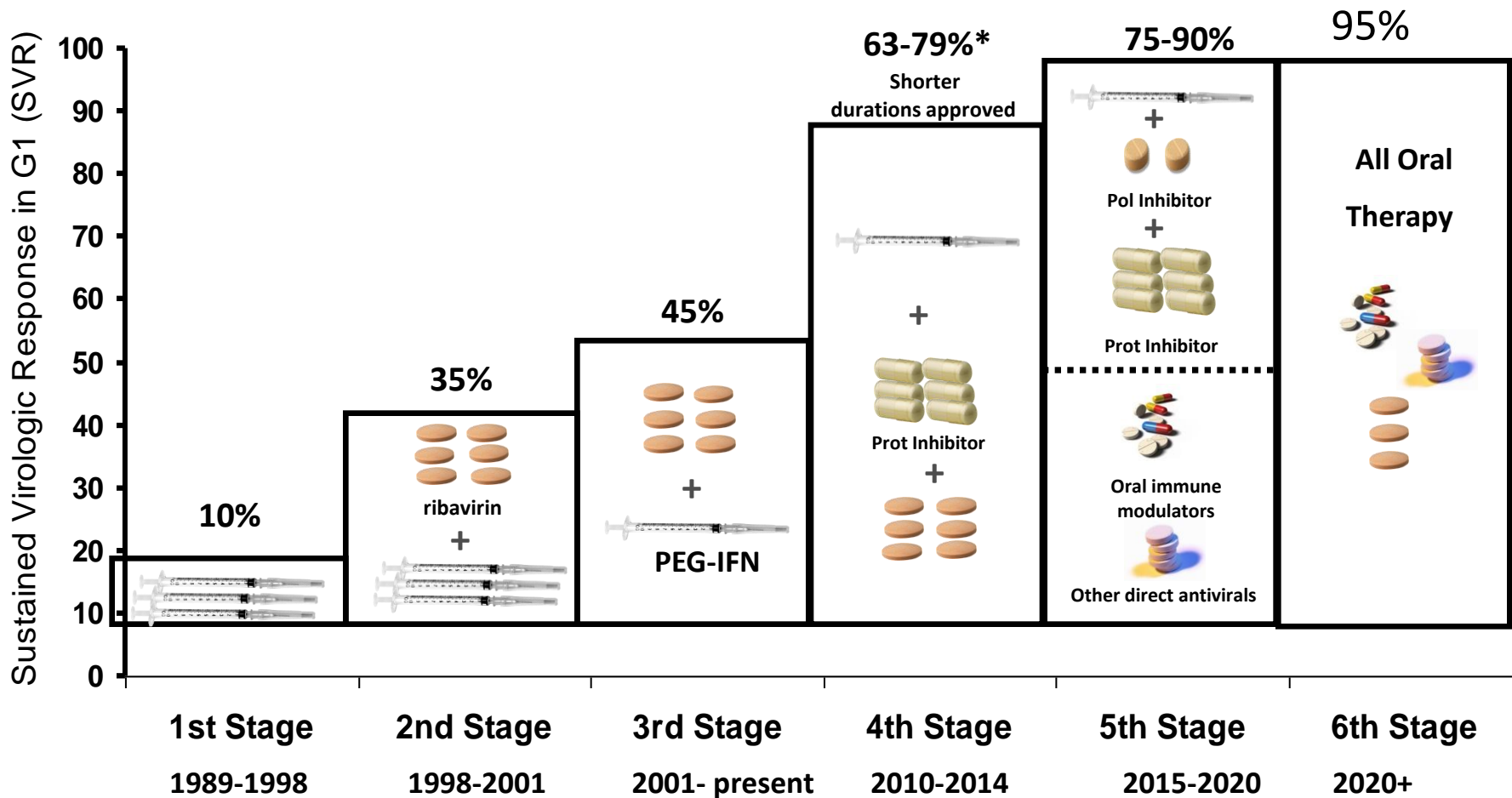


Ann Intern Med. 2012;156:271-278

Factors impacting response to HCV treatment: before 2015 after 2017



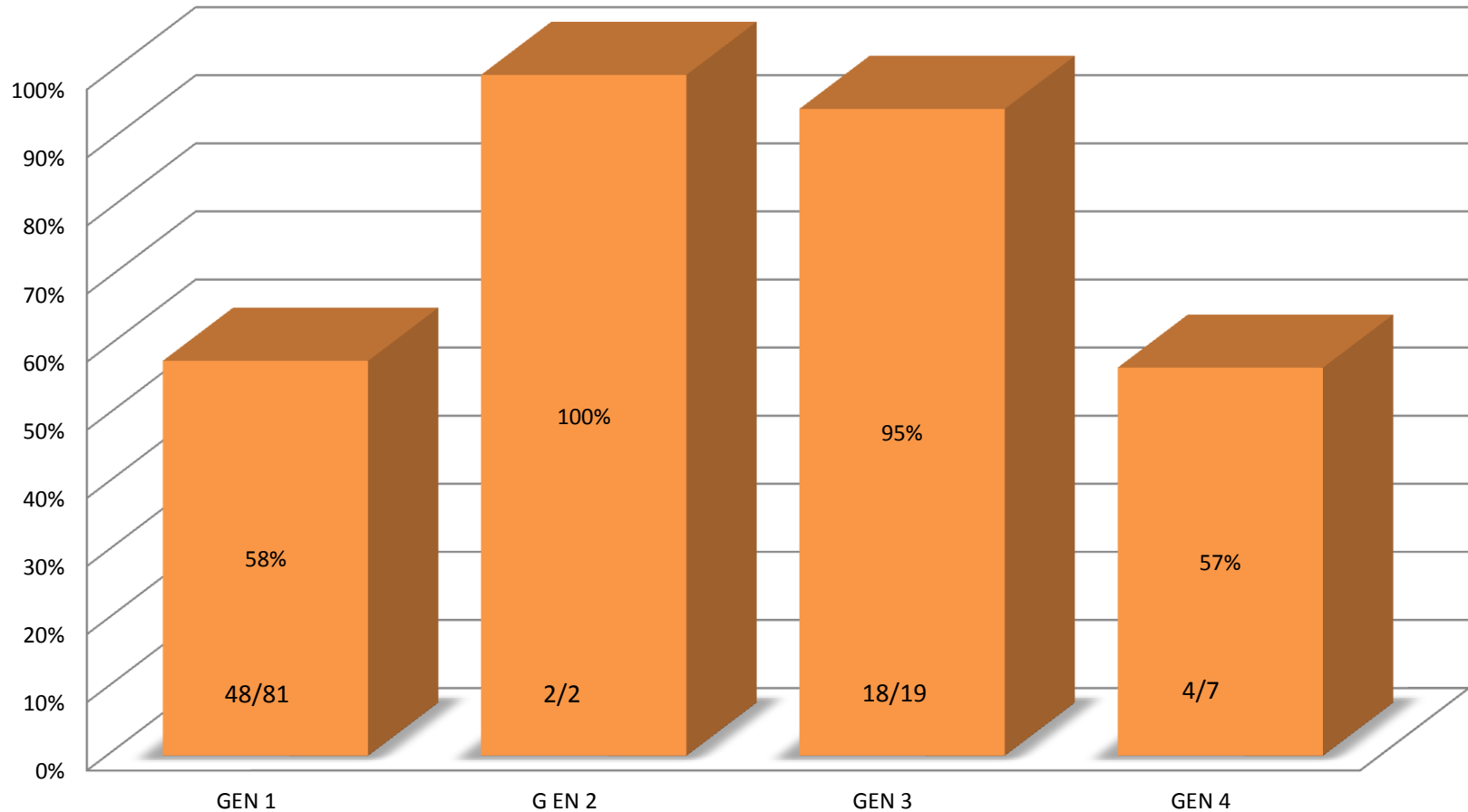
EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO DEL VHC



Buti M et al. A cost-effectiveness analysis of peginterferon alfa-2b plus ribavirin for the treatment of naïve patients with chronic hepatitis C. Aliment Pharmacol Ther. 2003 Mar 1; 17 85): 687-94

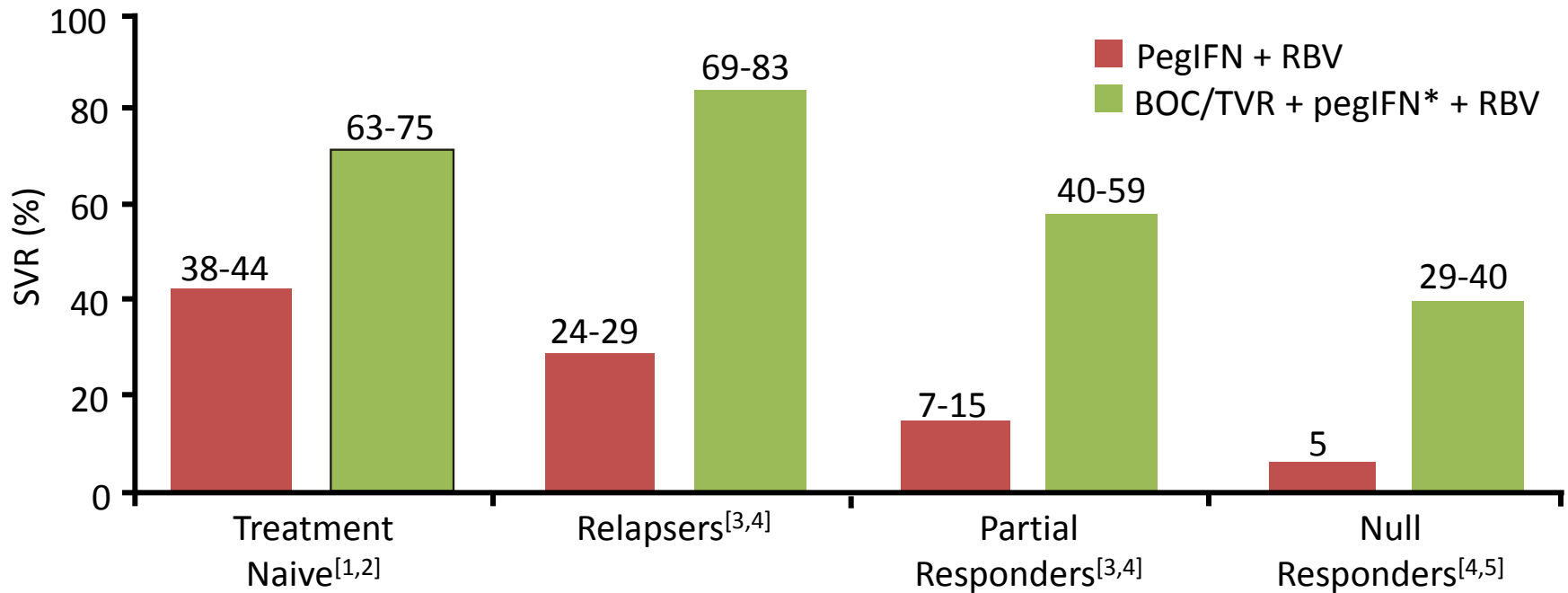
* Adaptado con FT de telaprevir y boceprevir en pacientes naïve

RESPUESTA POR GENOTIPOS(DT)



Moran S. Experiencia en una consulta monografica

TRIPLE THERAPIA



*BOC was administered with pegIFN- α 2b; TVR was administered with pegIFN- α 2a in these trials.

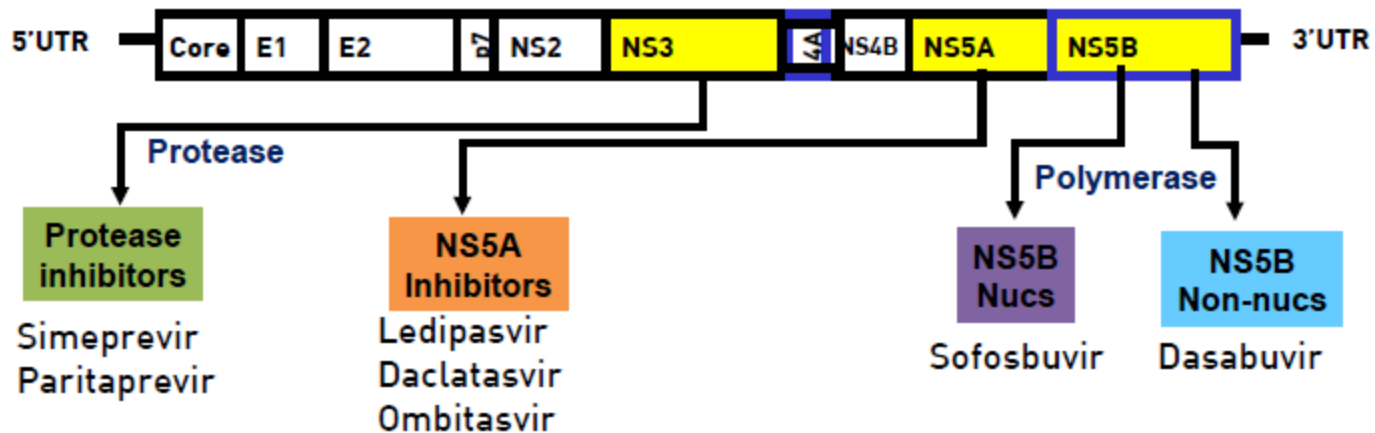
1. Poordad F, et al. N Engl J Med. 2011;364:1195-1206.
2. Jacobson IM, et al. N Engl J Med. 2011;364:2405-2416.
3. Bacon BR, et al. N Engl J Med. 2011;364:1207-1217.
4. Zeuzem S, et al. N Engl J Med. 2011;364:2417-2428.
5. Bronowicki JP, et al. EASL 2012. Abstract 11.

AAD

N = 167	
Sexo	
- Hombre	119 (71,3%)
- Mujer	48 (28,7%)
Edad	
	58 ± 11
Tipo de paciente	
- Naive	101 (60,5%)
- Intolerante a IFN	6 (3,6%)
- Relapser a PR	23 (13,8%)
- Relapser a AAD	7 (4,2%)
- Null a PR	24 (14,4%)
- Null a AAD	6 (3,6%)
Genotipo	
- 1A	45 (26,9%)
- 1B	80 (47,9%)
- 2	5 (3%)
- 3	24 (14,4%)
- 4	13 (7,8%)
Carga Viral Basal	3.861.385 (± 4.642.995)

RVS (N=149)	
- SI	141 (94,6%)
- NO	8 (5,4%)

Multiple Validated Drug Targets in 2015



	Regimens in Use	Direct Acting Antiviral Class
Current	PEG/RBV + sofosbuvir	NUC
	Sofosbuvir + RBV	NUC
	Sofosbuvir + simeprevir	NUC + PI
	Sofosbuvir + ledipasvir	NUC + NS5A Inhibitor
	Paritaprevir + Ombitasvir+ Dasabuvir +/- RBV	PI + NS5B + NNI
In EU	Sofosbuvir + daclatasvir	NUC + NS5A Inhibitor

2018

Farmaco	Inhibidor de Proteasa	Inhibidor de NS5	Inhibidor Polimerasa
Harvoni		Ledispavir	Sofosbuvir
Zepatier	Grazoprevir	Elbasvir	
Viekirax	Paritaprevir	Ombitasvir	
Exviera			Elbasvir
Epclusa		Velpatasvir	Sofosbuvir
Vosevi ¹	Voxilaprevir	Velpastavir	Sofosbuvir
Mavyret ¹	Glecaprevir	Pibrentasvir	

Fármaco	Genotipo 1	Genotipo 2	Genotipo 3	Genotipo 4	Genotipo 5/6
Harvoni	Green	Yellow	Yellow	Green	Green
Zepatier	Green	Red	Red	Green	Red
Viekirax/Exviera	Green	Red	Red	Red	Red
Viekirax	Green	Red	Red	Green	Red
Epclusa	Green	Green	Green	Green	Green
Vosevi ¹	Green	Green	Green	Green	Green
Mavyret ¹	Green	Green	Green	Green	Green

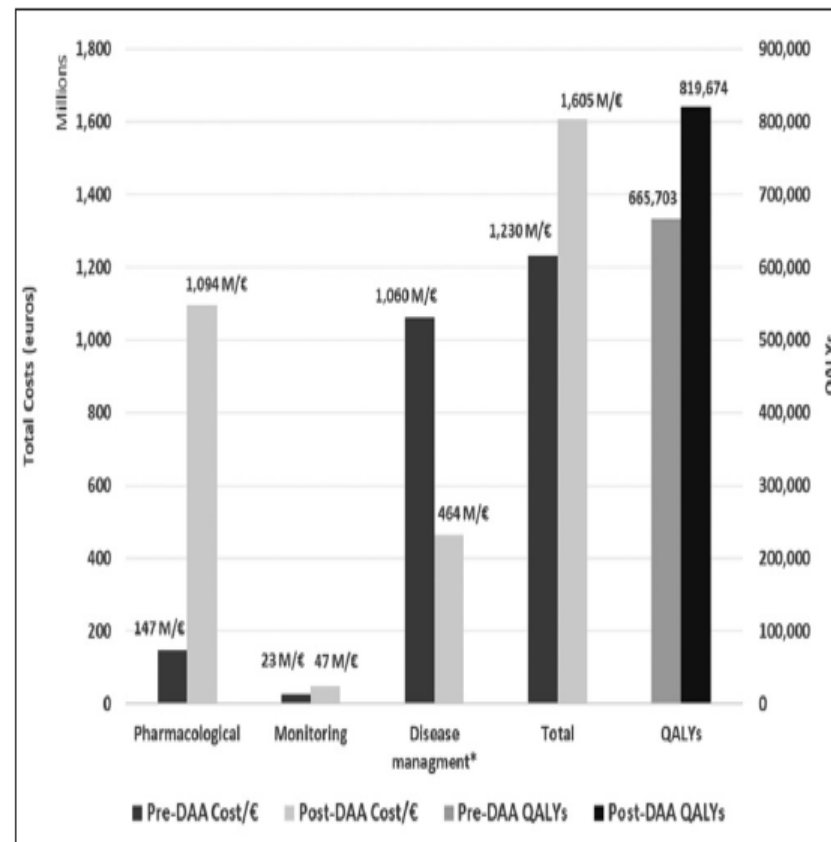
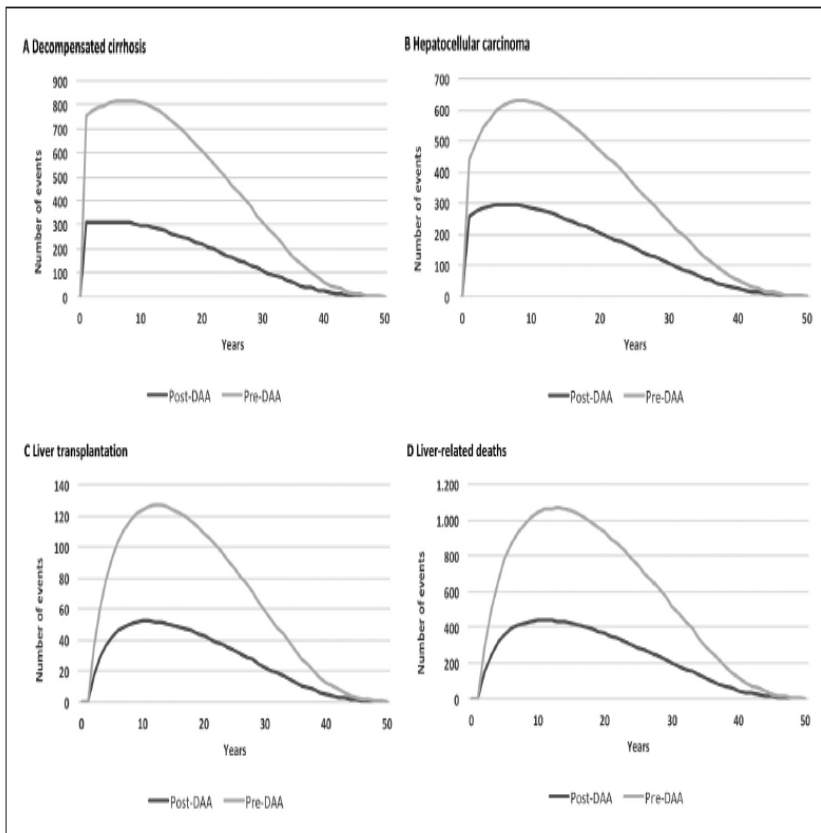


MINISTERIO DE SANIDAD,
SERVICIOS SOCIALES E
IGUALDAD

SECRETARÍA GENERAL DE SANIDAD Y
CONSUMO

**INFORME DE SITUACIÓN DEL PLAN ESTRATÉGICO
PARA EL ABORDAJE DE LA HEPATITIS C CRÓNICA
PRESENTADO AL CONSEJO INTERTERRITORIAL DEL
SNS**

JUNIO 2017





EASL

HCV ADVISOR

