

# Virus Hepatitis C

De la hepatitis NA-NB ... fins la eradicació

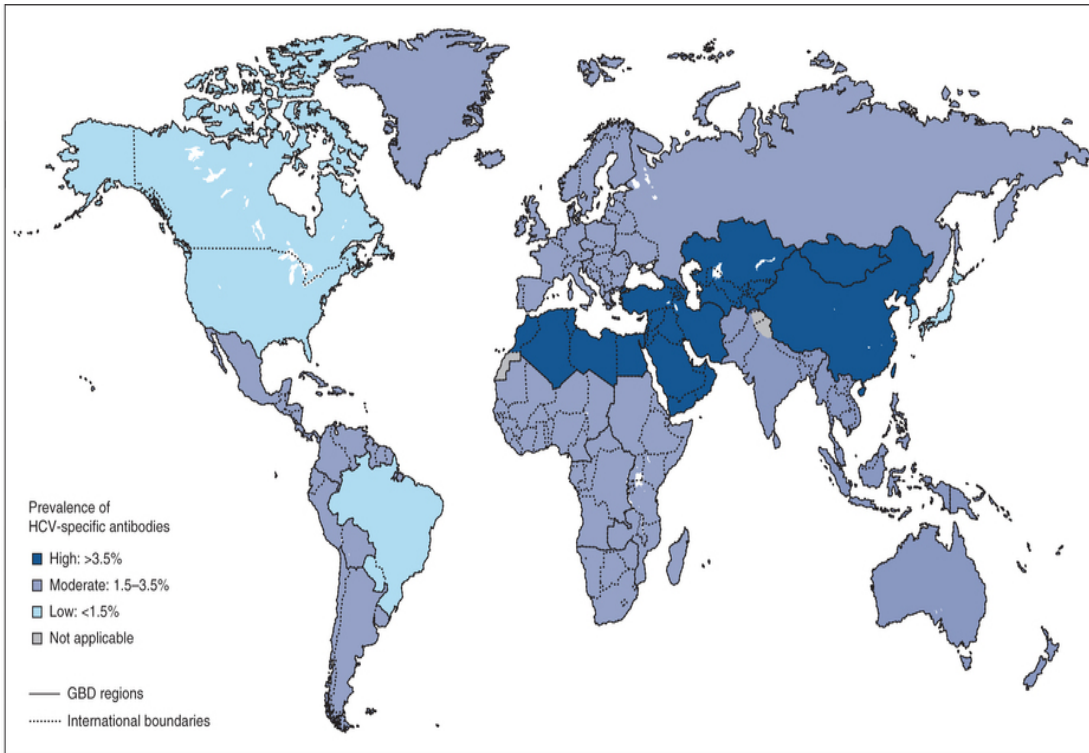
**CURS de DIGESTIU (2019) - Acadèmia C.M. del V.O.**

**Presentació: Dr. Joaquim RIGAU**

*Unitat Ap.Digestiu – Hepatologia  
Servei de Medicina i Especialitats*

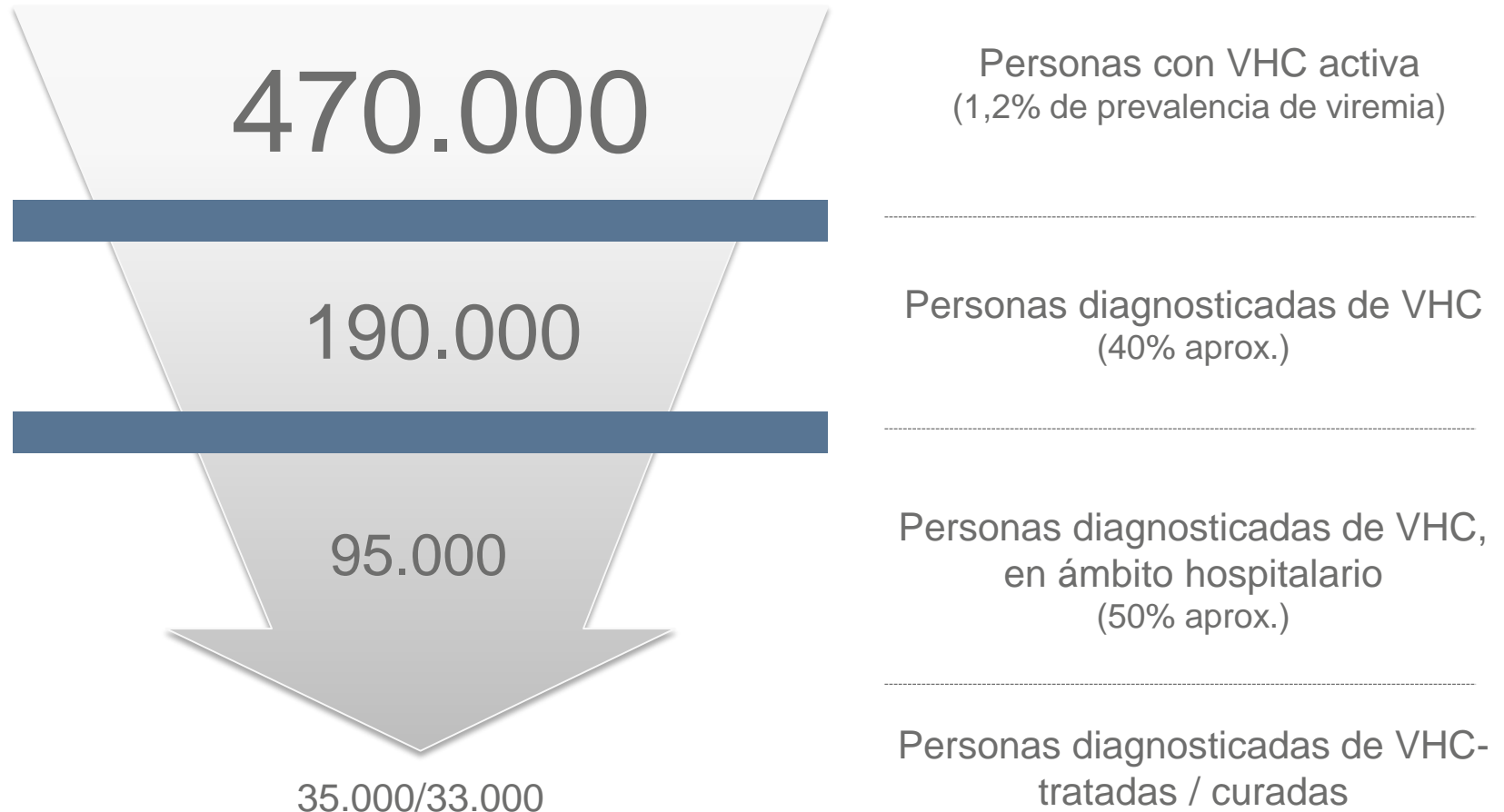
**Hosp. Gral. Universitari de Granollers**

## Hepatitis C: Historia y Epidemiología



- **NANB - VHC:** 1988 (Leuven – Bélgica - EASL): M.Houghton (Chiron Labs) / López-Talavera (VH) / Bradley (CDC) / Choo (LA)
- **Mundial:** 170-180 millones de personas infectadas por VHC
- **Europa,** 8.5 millones de personas (muchas no diagnosticadas)
- **España,** afecta > de 470.000 personas
- **Mortalidad mundial:** 1,75 millones
- Es la principal causa de muerte por infección en nuestro país

# Hepatitis C: España



## VHC: datos

En Europa, hasta un 70% de casos de hepatocarcinoma son atribuibles a VHC

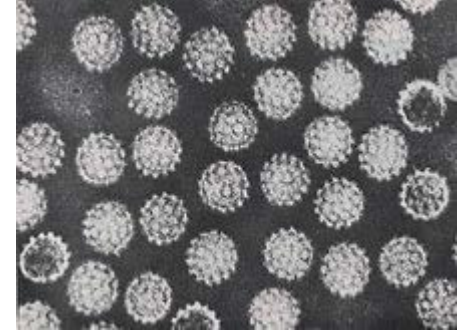
La mortalidad relacionada con enfermedad hepática en Europa puede incrementar un 130% en 2030

En pacientes infectados por VHC, la enfermedad hepática progresa sin signos o síntomas durante décadas

En 2010, el VHC supuso 7 veces más muertes que el VIH en Europa

Muchas personas no diagnosticadas están en riesgo de desarrollar complicaciones hepáticas tales como cirrosis y cáncer

## Hepatitis C: Virus y vías de contagio



- Virus ARN. Familia Flaviviridae
- Hepatotropo - ***NO SE INTEGRA EN GENOMA DEL HUÉSPED***
  - Altas opciones de CURACIÓN ( ≠ VHB / VIH)
- El contagio se produce principalmente por vía parenteral (transfusiones, material contaminado no desechable,...)
- Más infrecuente por vía **sexual**, o **vertical** (no hay transmisión por lactancia materna), por consumo de drogas vía **intranasal** y por contactos **percutáneos** inadvertidos intrafamiliares)

# PLAN ESTRATÉGICO PARA EL ABORDAJE DE LA HEPATITIS C EN EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

21 de mayo de 2015

## Grupos de elevado riesgo de infección por VHC

### Grupos de elevado riesgo de infección por VHC

- Usuarios de drogas inyectadas y esnifadas



- Pacientes tratados con productos sanguíneos antes de 1990



- Pacientes expuestos a infección nosocomial por hepatitis C
- Convivientes con pacientes de hepatitis C crónica

- Personas con tatuajes o piercings, y expuestas a procedimientos que utilicen instrumental punzante sin los controles higiénico-sanitarios adecuados (acupuntura y mesoterapia)




- Hijos de madres con infección por VHC



- Profesionales sanitarios expuestos a procedimientos que supongan riesgos biológicos

### Cribado

- Pacientes en hemodiálisis
- Hombres que tienen relaciones sexuales de riesgo con hombres 
- Pacientes infectados con VIH, VHB o TBC
- Personas internas en Instituciones Penitenciarias

# Hepatitis C: Pruebas diagnósticas

## Diagnóstico

### Anti-VHC negativo

- Es muy improbable que la persona haya estado expuesta a VHC
- Si existe sospecha de exposición en los 6 meses previos, considere repetir la prueba o realizar el test ARN-VHC

### Anti-VHC positivo

- **El paciente ha estado expuesto a VHC**
- **Es necesario confirmar el diagnóstico de hepatitis C crónica mediante el test ARN-VHC**

La prueba ARN-VHC es necesaria para confirmar el diagnóstico

### NO ARN-VHC no detectado

- El paciente ha estado expuesto al VHC, pero la infección no es crónica
- Entre un 15-25% de pacientes aclaran espontáneamente el VHC
- Estos pacientes no necesitan más evaluación médica para la infección por el VHC

### SÍ ARN-VHC detectado

- El **especialista** realizará al paciente **pruebas adicionales y evaluación** del tratamiento
- Dichas pruebas incluyen:
  - test cuantitativo de carga viral
  - genotipado del virus
  - biopsia y/o prueba elastográfica para determinar la progresión de la enfermedad

## Hepatitis C: Kits de diagnóstico rápido

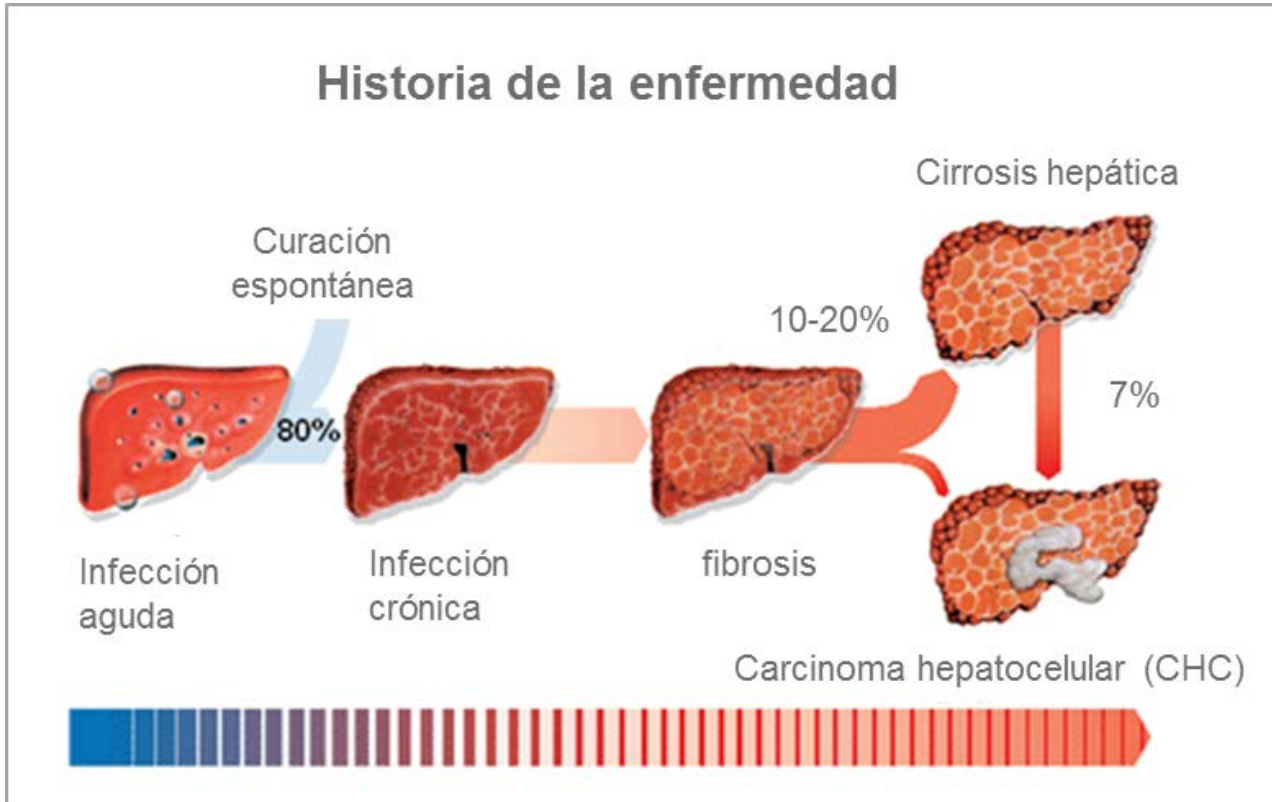
### OraQuick® HCV Rapid Antibody Test

- Detección rápida de Ac-VHC en fluidos orales, punción digital, sangre, suero y plasma
  - Sensibilidad : 93-95%
  - Especificidad : 97-98%
  - (VPP > 99%; VPN > 96%)





# Hepatitis C: Evolución natural de la enfermedad



\* Riesgo **descompensación** aumenta desde un 5% (1<sup>er</sup> año) - 30% (10 años) a partir del diagnóstico de **cirrosis**

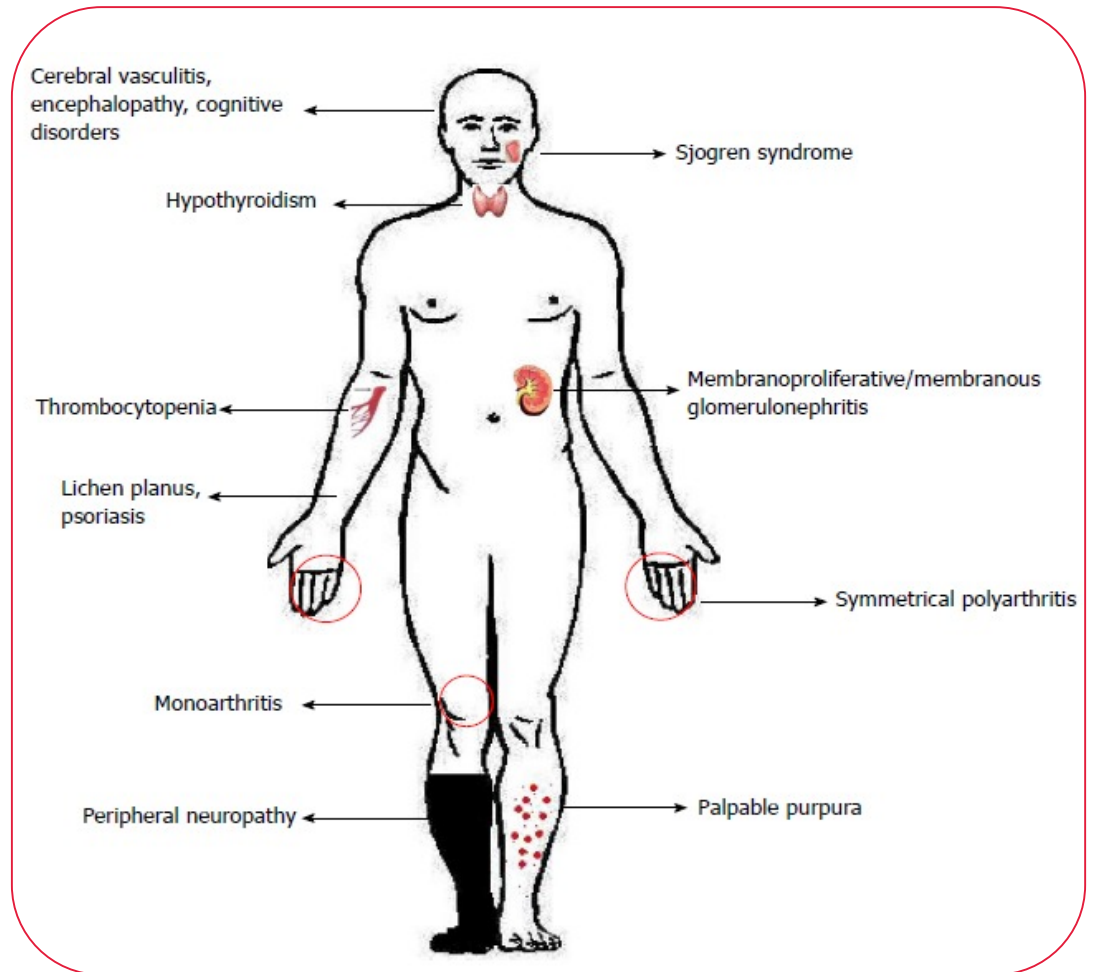
\* **Supervivencia** en pacientes con cirrosis descompensada: 50% (2-5 años)

Uno de cada tres trasplantes hepáticos en España son debidos al VHC

# Hepatitis C: Manifestaciones extra-hepáticas. Relevancia

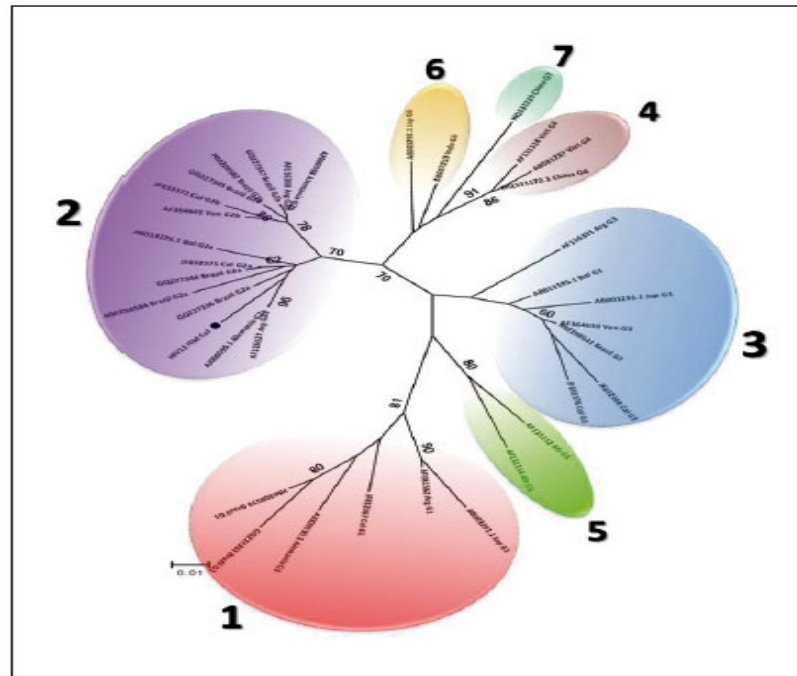
- La relación entre VHC crónica y síndromes inmunológicos relacionados ha sido ampliamente reportada

- Existe un elevado número de manifestaciones clínicas que afectan a diferentes sistemas y órganos como la piel, riñones, sistema nerviosos central y periférico, sistema musculoesquelético y glándulas endocrinas

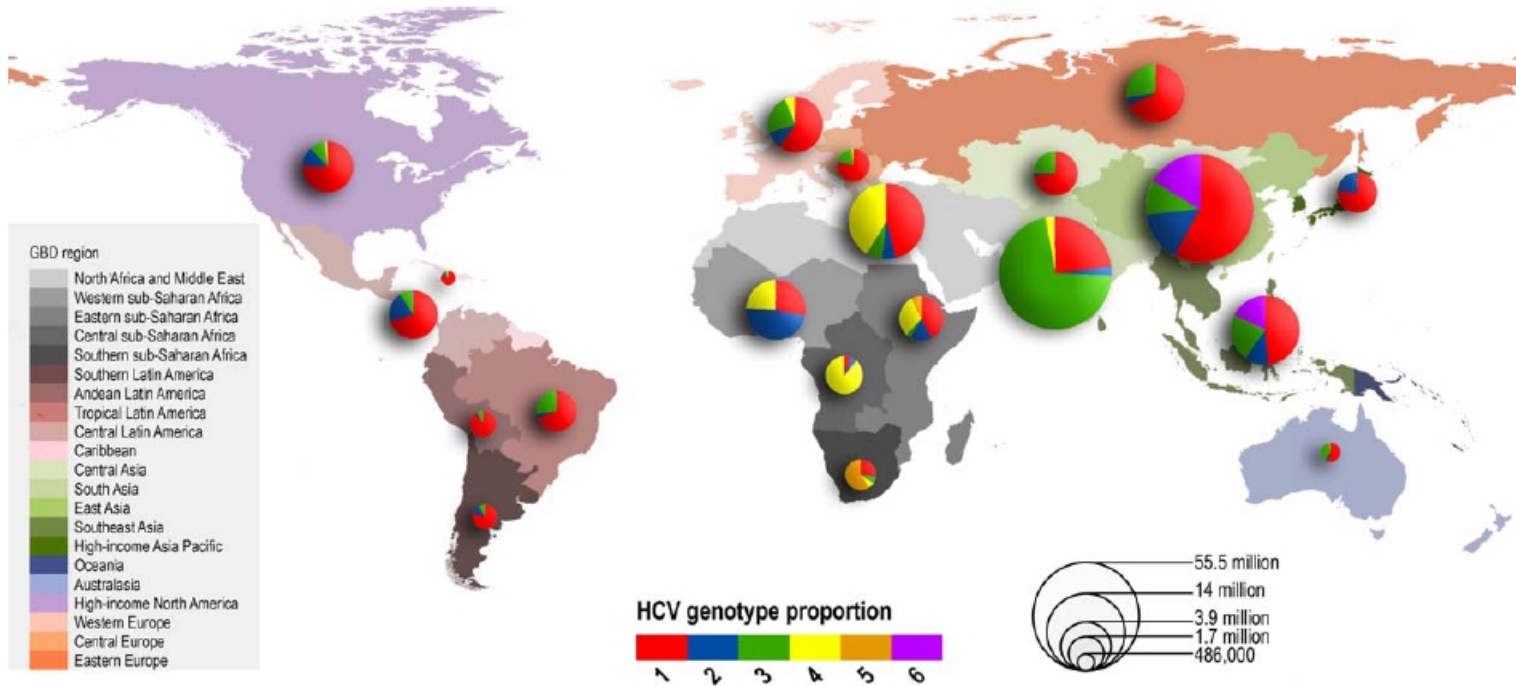


## Hepatitis C: Genotipos

- El virus de la Hepatitis C distingue entre **7 genotipos** diferentes y cada uno, con varios **subtipos** (67)
- El genotipo ***affectaba*** a la decisión terapéutica y a la eficacia de los fármacos



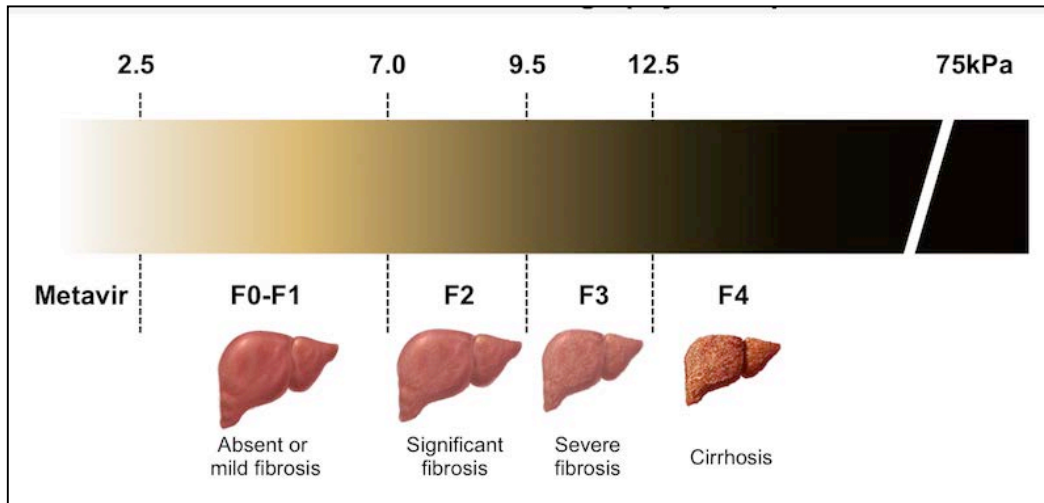
# Hepatitis C: Genotipos



En **España**: los más frecuentes son el **GT1** (70%) (1a) 26%  
(1b) 44% / **GT3** (20%) / **GT4** (8%) / **GT2** (2%) / **Otros** (2%)

## Fibroscan / Elastografía (Eco)

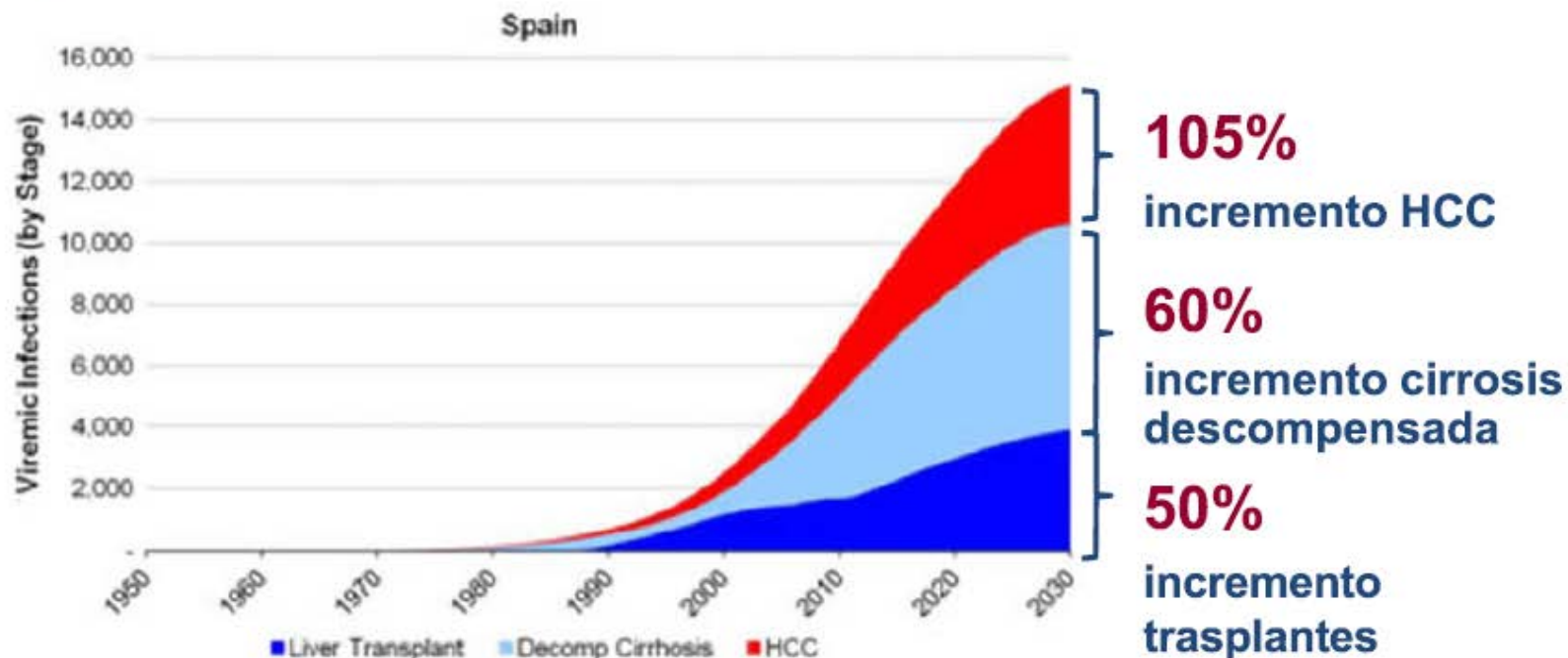
- El **grado de fibrosis** (F0-F4) ayuda a determinar el estado evolutivo de la hepatopatía
- Se evalúa mediante **Fibroscan / Elastografía (Eco)** o biopsia (PBH)- índice de fibrosis
- **Cálculos matemáticos sencillos: FIB-4** (edad – ALT i AST - plaquetas) / APRI



# Consecuencias clínicas de la hepatitis C

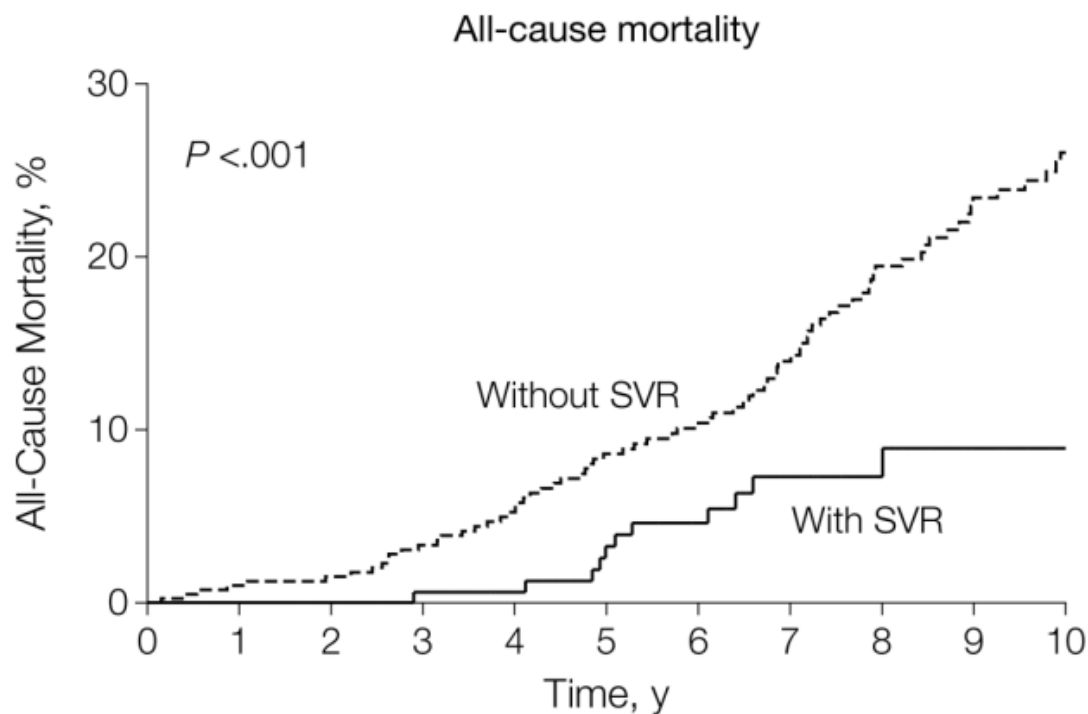
## Morbi-mortalidad

- Evolución del número de trasplantes, casos de cirrosis descompensada y CHC en el tiempo



## Association Between Sustained Virological Response and All-Cause Mortality Among Patients With Chronic Hepatitis C and Advanced Hepatic Fibrosis

JAMA. 2012 ;308(24): 2584-2593. doi:10.1001/ JAMA. 2012.144878



No. at risk

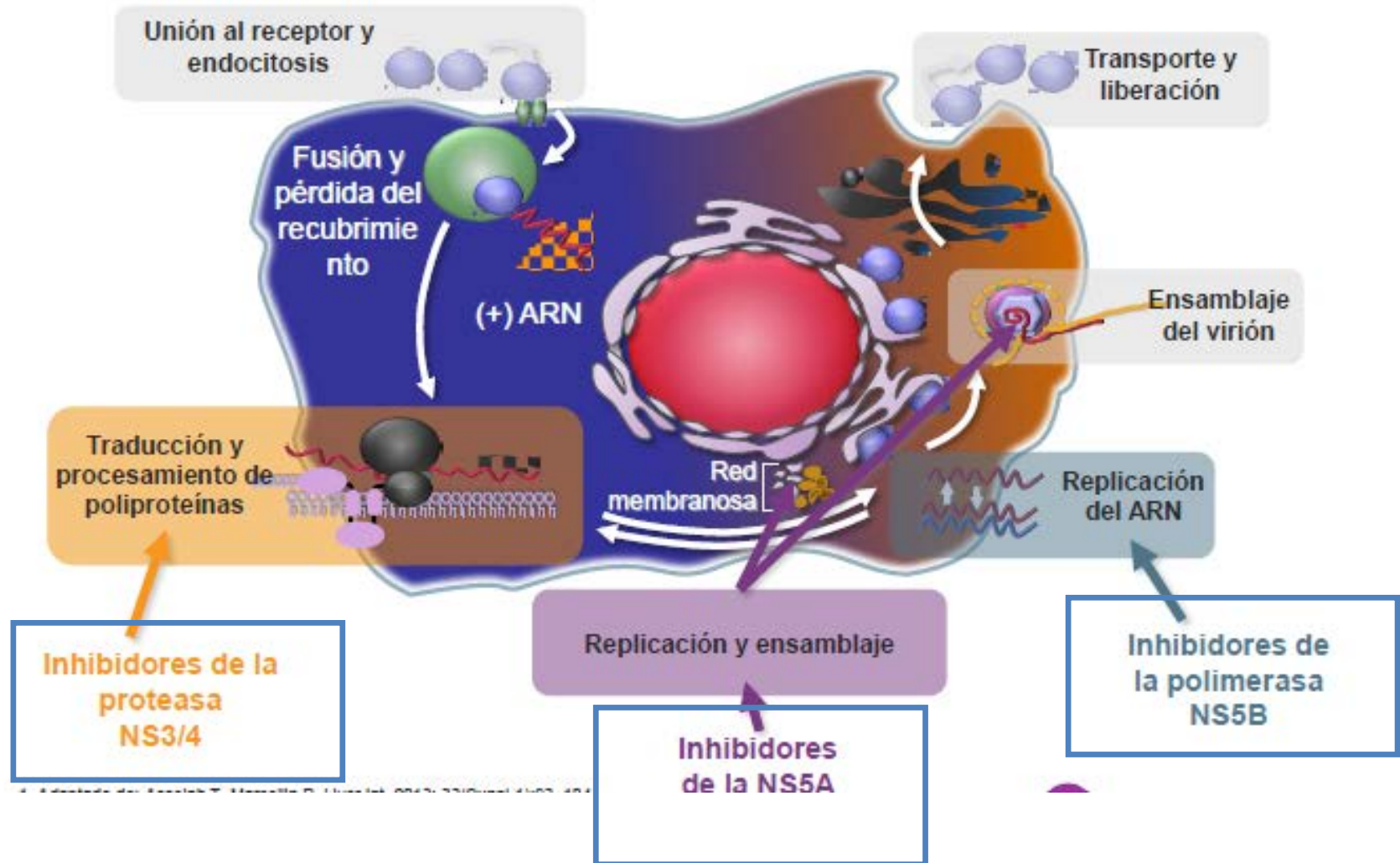
Without SVR	405	393	382	363	344	317	295	250	207	164	135
With SVR	192	181	168	162	155	144	125	88	56	40	28

\*La **curación**, o **RVS**, se define como VHC indetectable en sangre después de 12 o más semanas, tras finalizar el tratamiento

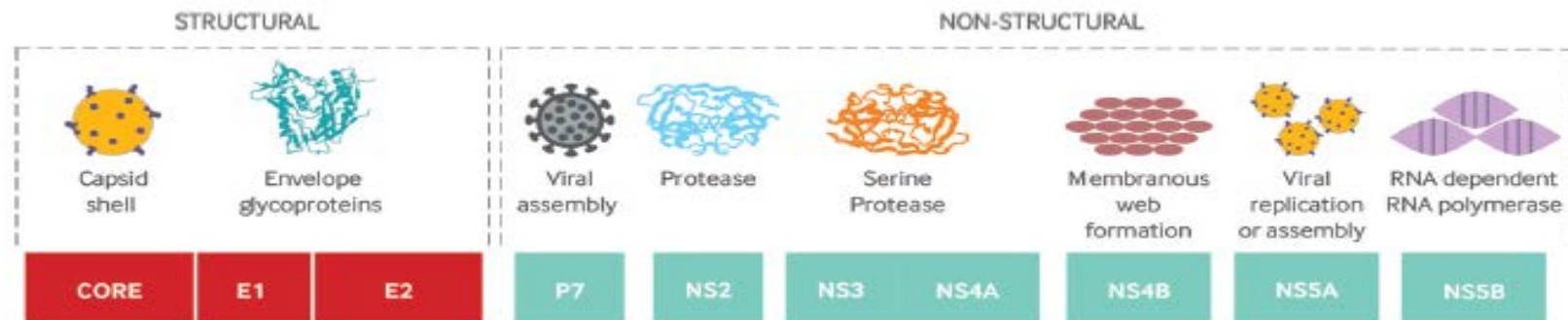




# Ciclo vital VHC



# Antivirales de Acción Directa



**-previr**

**-asvir**

**-buvir**

**Boceprevir**  
**Telaprevir**  
**Simeprevir**  
**Paritaprevir (ABT450)**  
 Asunaprevir  
**Elbasvir (MK-8742)**  
**Grazoprevir (MK-5172)**  
**Daclatasvir**  
**Ledipasvir (GS-5885)**  
**Ombitasvir (ABT-267)**

GS-5816  
 ACH-3102  
 Samatasvir  
 GSK2336805  
 PPI-668  
 GS-9451  
 GS-9256  
 Sovaprevir  
 ACH-2684

NI - Inhibidores nucleos(t)idos:  
**Sofosbuvir**  
 IDX20963  
 ACH-3422

NNI – Inhib no nucleosidos:  
**Dasabuvir (ABT-333)**  
 BMS-791325  
 GS-9669  
 PPI-383  
 TMC647055

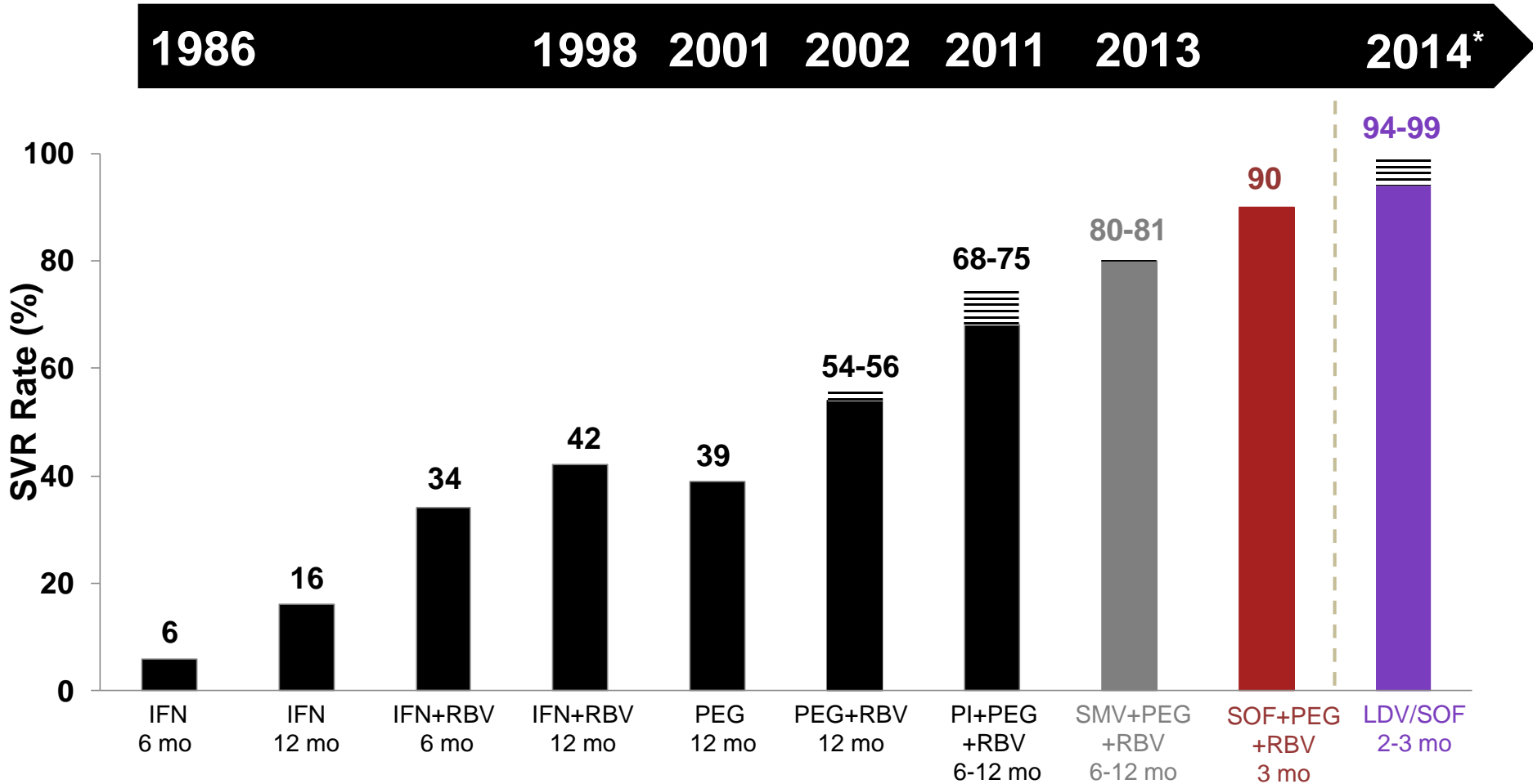
## Hepatitis C: (R) evolución en el tratamiento

- Hasta el **2011**, la duración del tratamiento llegaba o superaba el año, con tasas de eficacia < 50% en la mayoría de poblaciones
- Los **regímenes orales libres de interferón (AADs\*)** actualmente disponibles, han mostrado ratios de curación > al 95% en ensayos clínicos y en vida-práctica real
- Los nuevos tratamientos han mejorado el perfil de tolerabilidad, escasa interacción medicamentosa y muy pocos pacientes abandonan debido a efectos adversos

\*AADs – Antivirales de Acción Directa

# Tratamientos disponibles en el tiempo

## Incremento de la RVS en pacientes VHC - GT1

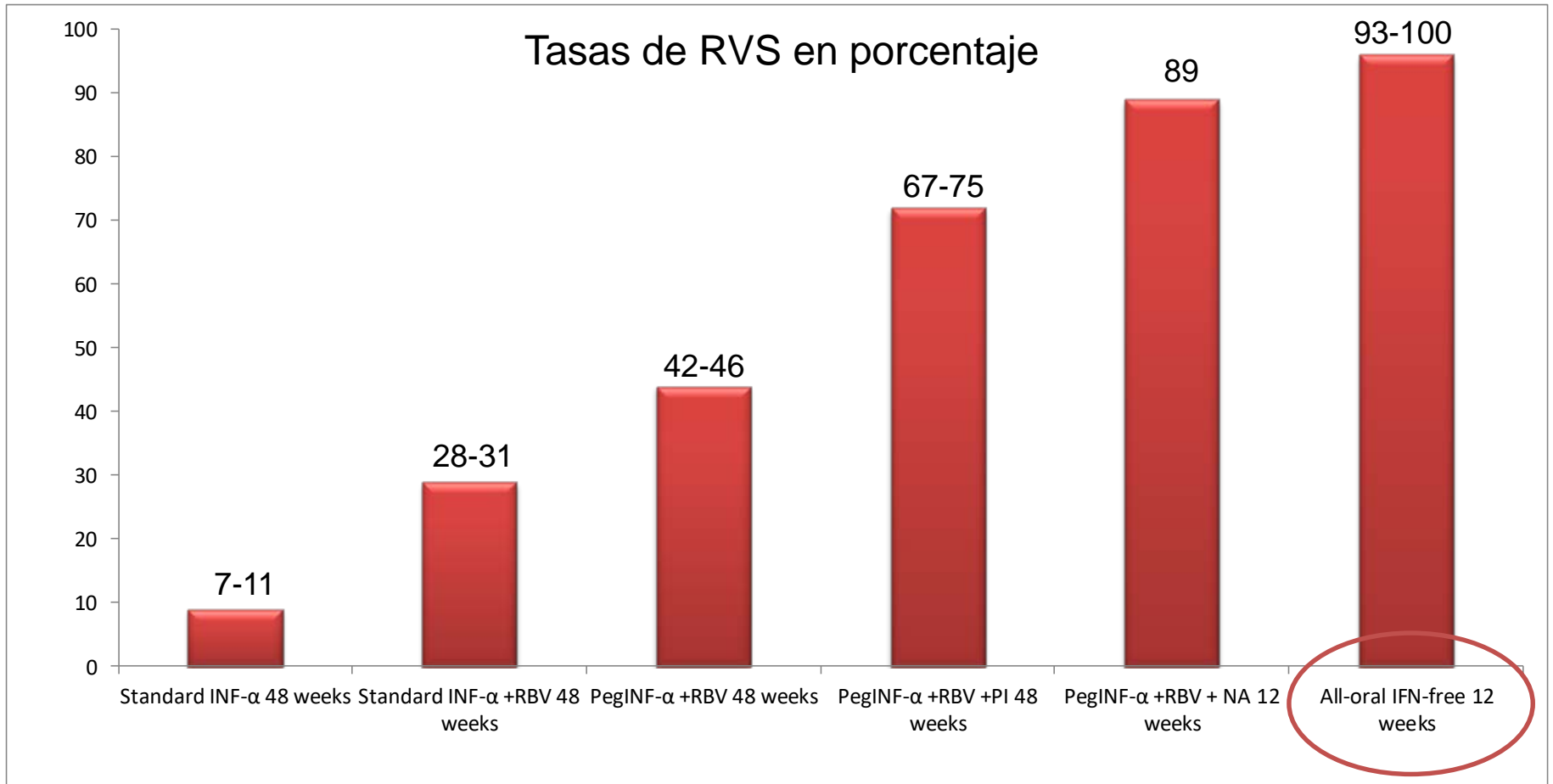


\*Year of data presentation at EASL 2014 and publication in *NEJM*

Adapted from Strader DB, et al. *Hepatology* 2004;39:1147-71. INCIVEK [PI]. Cambridge, MA: Vertex Pharmaceuticals; 2013. VICTRELIS [PI]. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co; 2014. Jacobson I, et al. EASL 2013. Amsterdam. The Netherlands. Poster #1425. Manns M, et al. EASL 2013. Amsterdam. The Netherlands. Oral #1413. Lawitz E, et al. APASL 2013. Singapore. Oral #LB-02; Afdhal N, et al. *N Engl J Med* 2014; 2014 Apr 12 [Epub ahead of print]; Kowdley K, et al. *N Engl J Med* 2014; 2014 Apr 11 [Epub ahead of print]



## Hepatitis C: (R) evolución en el tratamiento



PI: Inhibidores de la Proteasa de generación (Telaprevir o Boceprevir); NA: Análogos de nucleótidos(Sofosbuvir)

La dimensión del problema + terapias muy eficaces + “ presión popular – mediática ”  
... “ *obligaron* ” al Ministerio a elaborar un Plan específico para la Hepatitis C



# PLAN ESTRATÉGICO PARA EL ABORDAJE DE LA **HEPATITIS C** EN EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

21 de mayo de 2015

Objetivos específicos de *Prevención- Atención de la Hepatitis C*  
desde Atención Primaria:

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

## ***Hepatitis C: consideraciones***

- **Rápidas detección + derivación = clave**
  - Los pacientes sin fibrosis avanzada tienen más posibilidades de responder antes al tratamiento, asociado a una mayor tasa de curación
  - El tratamiento ha demostrado ser más efectivo en los estadios iniciales de la enfermedad
- La progresión de la fibrosis es impredecible, lo que hace conveniente que los pacientes sean controlados por un especialista en VHC
- Aproximadamente unas 100.000 personas ya diagnosticadas, no están en seguimiento por especialistas hospitalarios a día de hoy

### **Consulta Virtual Digestiu / Hepatología**







# PLAN ESTRATÉGICO PARA EL ABORDAJE DE LA HEPATITIS C EN EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

21 de mayo de 2015

\* Perfiles de pacientes **prioritarios** para el tratamiento con antivirales orales de acción directa (AADs):

1. **Pacientes con Fibrosis hepática avanzada (F2-F4)**

2. Independientemente del estadio de fibrosis hepática:

- Pacientes con riesgo elevado de transmisión de la infección
- Mujeres en edad fértil con deseo expreso de embarazo
- Lista de espera de trasplante (hepático o no hepático)
- Trasplantados hepáticos y no hepáticos, independiente del estadio de fibrosis hepática.
- Manifestaciones extrahepáticas clínicamente relevantes

# HGG - Pràctica real

(CCEE- Hepatologia + Servei Farmàcia HGG)

- Període : 36 mesos (gener 2015 – desembre 2018)

{ Total pacients monoïnfectats valorats: 319  
286 tractats (89.5%)  
33 no tractats (no aptes x edat / qualitat i perspectives vida...)

- Edat mitjana / extrems : 58.4 a - 20 / 85 a
- **74** (> 65 a) (**25.9 %**)- pluripatologia + polimediació  
(3 ó > fàrmacs)

# HGG - Tractats (286)

- **GENOTIP**

G1 (215)	82.7 %	Naïve – 223 (63.7 %)
G2 (5)		No R – 42 (14.7 %)
G3 (29)	8.3 %	Relapser – 21 (7.4 %)
G4 (29)	8.3%	
- **Grau Fibrosi**

F 0- F1 – 32 (11.2 %)
F2-F4 – 254 (88.8 %)

# HGG - Tractament - medicació

- Simeprevir + Sofosbuvir
  - **Sofosbuvir + Ledipasvir** (G1/4)
  - **Viekirax + Exviera** (G1/4)
  - Sofosbuvir + Daclatasvir (G3)
  - Sofosbuvir + Ribavirina (G2)
  - **Elbasvir + Grazoprevir** (G1/4)
- 
- **Sofosbuvir + Velpatasvir**
  - **Pribentasvir + Glecaprevir**
- } PANGENOTÍPICS (G1-G7)
- \*\*\* **Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir** (RESCAT)

# HGG - RESPOSTA Tractament / Evolució

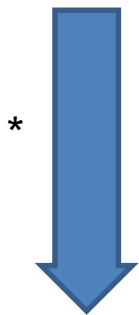
- **Resposta**

RVS	→	282	(98.6 %)	Nous AAD
		14/21	(66.6%)	Sime + Sofos
- **Evolució**

Descompensació	(-)
CHC	(-)
HDA x HTP	(1)
Exitus	(3)

# què demanàvem ? què hem assolit ?

- Millora comunicació At. Primària - Especialistes (Hospital)
- *Tractament Universal* : tots graus fibrosi (F0-F4) / càrrega viral (RNA) / naïves- relapsers o NR
- Règims terapèutics que permetin:
  - \* Tractar tots genotips (Monoteràpia = 1 sól fàrmac)



\*

Durada tractament (4 setmanes ?)  
Efectes secundaris (lliures Ribavirina)  
Interaccions entre fàrmacs  
Mutacions – Resistències  
COST (preu)

krahn

MARQUE CARRO

DE LA FARÁNDULA A LOS FOOONES

