



MÁSTER EN HEPATOLOGÍA

ORGANIZA:



Universidad
de Alcalá

Asignatura: Hepatitis virales

“Epidemiología e Historia Natural de la hepatitis B y D”

Gregorio Castellano
Hospital Universitario 12 de Octubre
Universidad Complutense, Madrid

Índice

VHB

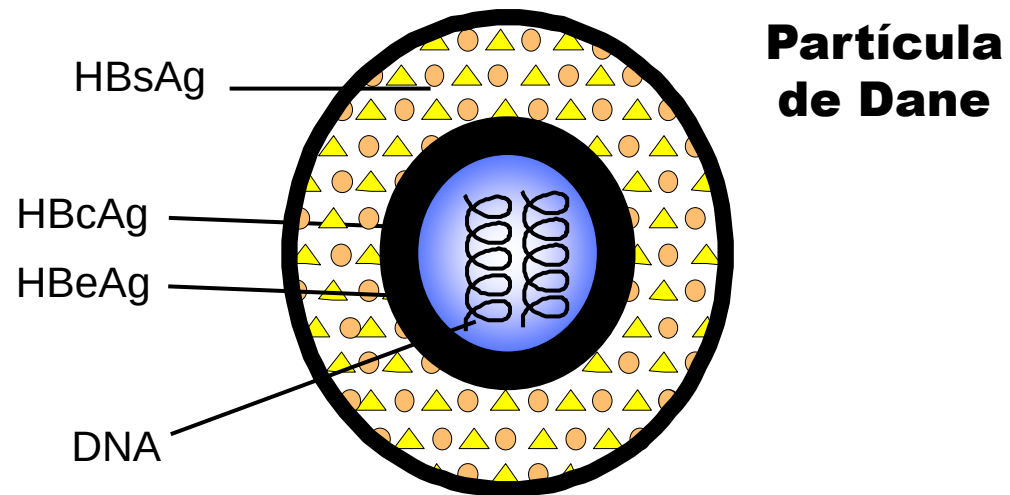
- 1) Introducción Microbiológica
- 2) Historia Natural
- 3) Epidemiología

VHD

- 1) Introducción Microbiológica
- 2) Historia Natural
- 3) Epidemiología

VHB: Estructura

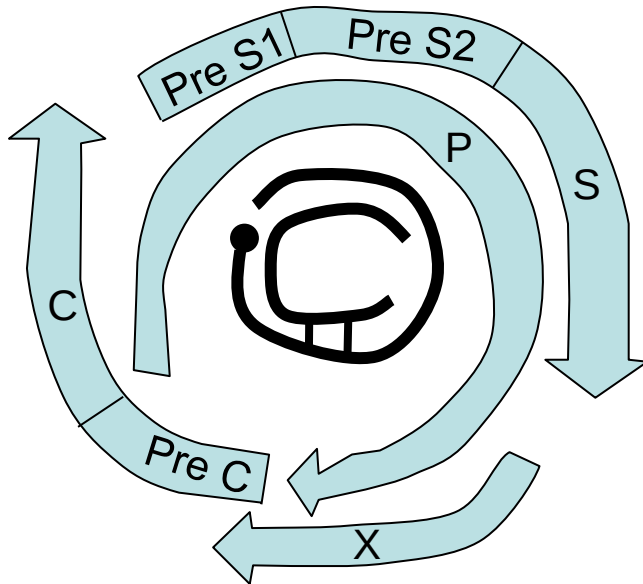
Familia	HepaDNAvirus
Forma	Esférica (42 nm)
Envoltura	HBsAg
Cápside	HBcAg, HBeAg
Núcleo	2 cadenas DNA = Genoma



Ganem et al, Ann Rev Biochem 1987
Scaglioni et al, Baillieres Clin Gastroenterol 1996

VHB - Genoma

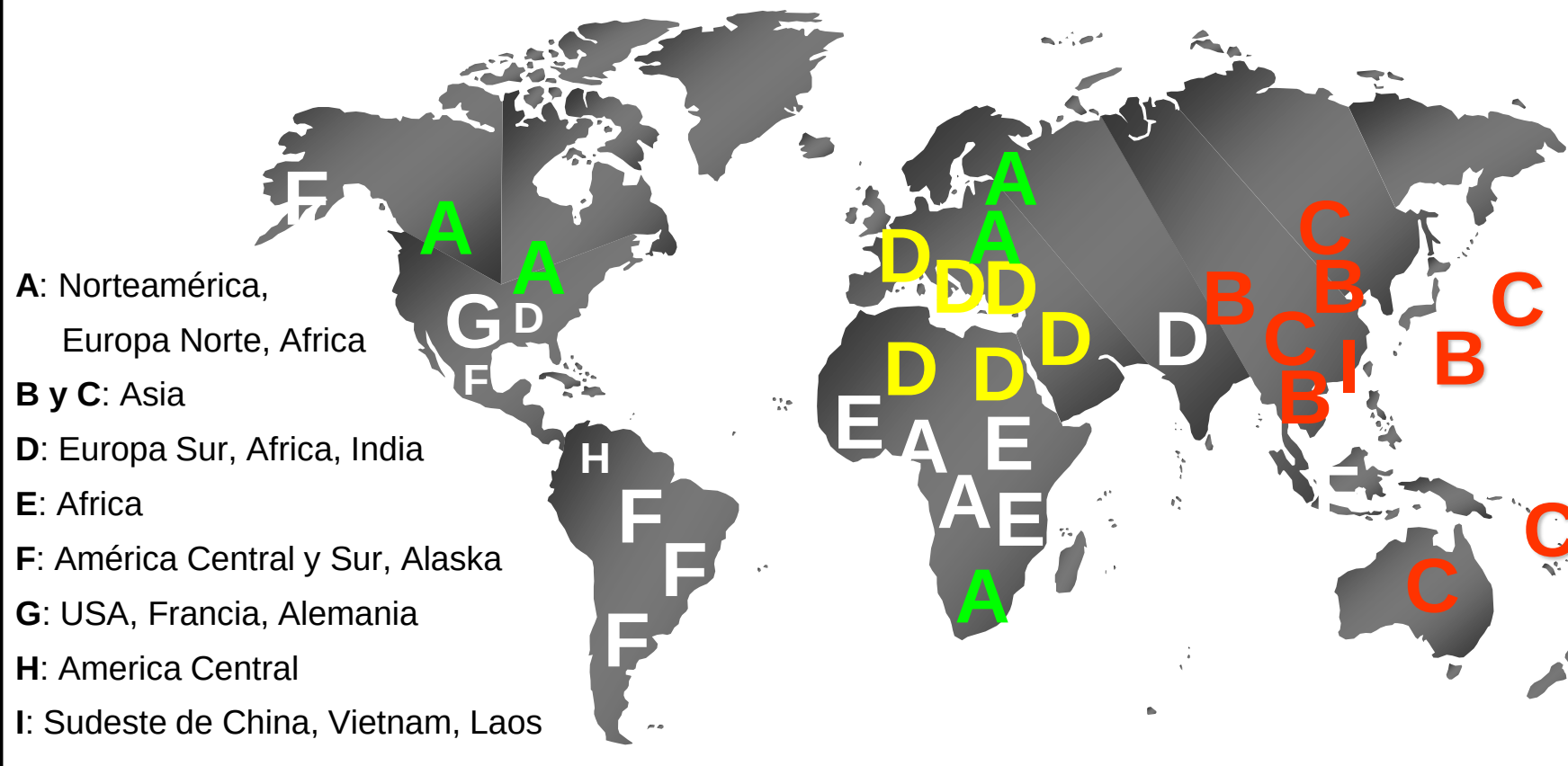
2 hebras circulares de DNA (larga y corta) unidas entre si y con
4 ORF/MLA que codifican 6 proteínas:



ORF	PROTEINA	FUNCIÓN
X	HBx	Transcripción ¿Oncogénica?
P	Polimerasa	Replicación
S	HBsAg preS1/S2	Ag envoltura Entrada hepatocitos
C	HBcAg HBeAg	Ag cápside Ag sangre

Seeger C, et al, Virology, 2015
Tong S et al, J Hepatol 2016

VHB - 9 genotipos (A-I) con diferente distribución geográfica



C y D: >incidencia de hepatitis crónica HBeAg(-) que B y A, respectivamente

C: >progresión a cirrosis y CHC que B

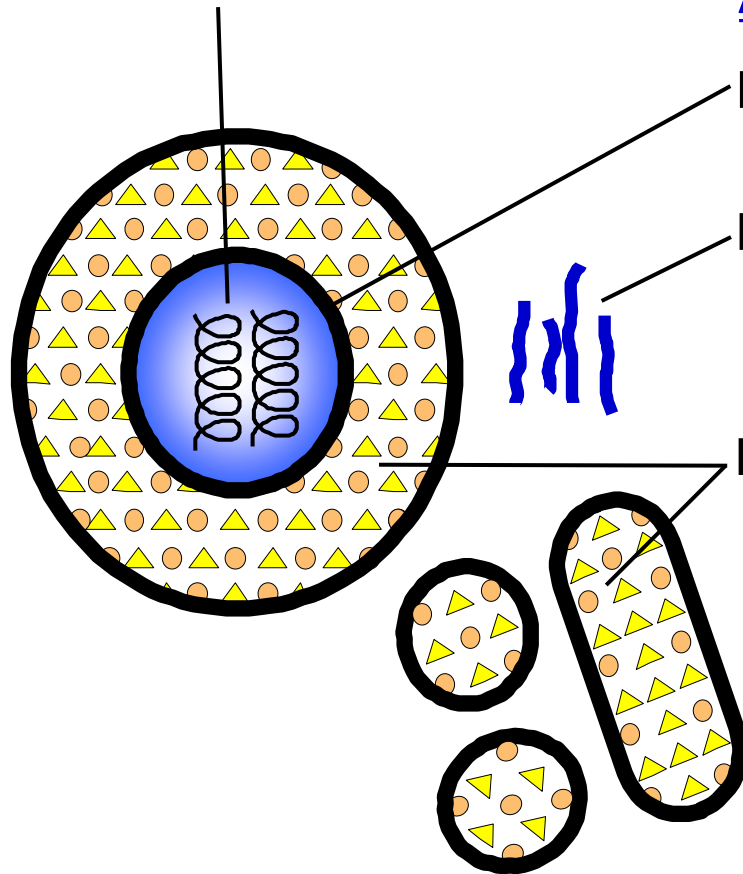
A y B: >respuesta a IFN α que D y C, respectivamente

Chu et al, J Hepatol 2005; Kramvis A, et al. J Viral Hepat. 2005; Keefe et al, Clin Gastroenterol Hepatol 2006; Hadziyannis et al, Semin Liver Dis 2006; Schaefer S, World J Gastroenterol 2007; Papatheodoridis et al, J Viral Hepat 2008; Cao GW. World J Gastroenterol 2009; Kao JM. Kor J Intern Med 2011; Kramvis et al, Intervirology 2014; Tong et al, J Hepatol 2016

VHB – Marcadores Serológicos

DNA-VHB

PCR cualitativa
PCR cuantitativa



ANTÍGENOS

ANTICUERPOS

HBcAg (hígado)→ Anti-HBc

HBeAg (sangre)→ Anti-HBe

HBsAg (sangre)→ Anti-HBs

Índice

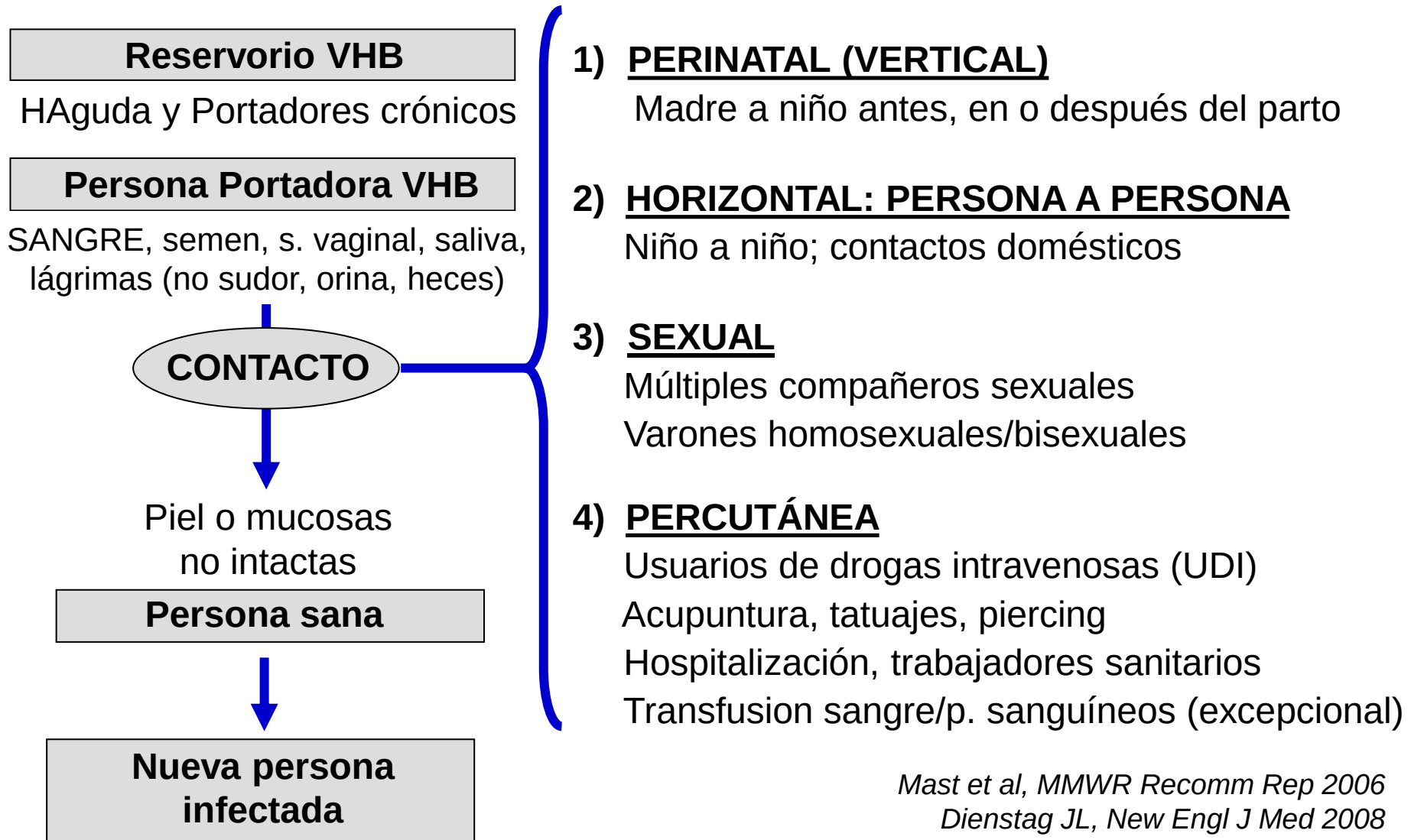
VHB

- 1) Introducción Microbiológica
- 2) Historia Natural
- 3) Epidemiología

VHD

- 1) Introducción Microbiológica
- 2) Historia Natural
- 3) Epidemiología

Transmisión del VHB



*Mast et al, MMWR Recomm Rep 2006
Dienstag JL, New Engl J Med 2008
Thompson et al, Ann Intern Med 2009
Nelson et al, Lancet 2011*

Riesgo de transmisión del VHB por transfusión de sangre

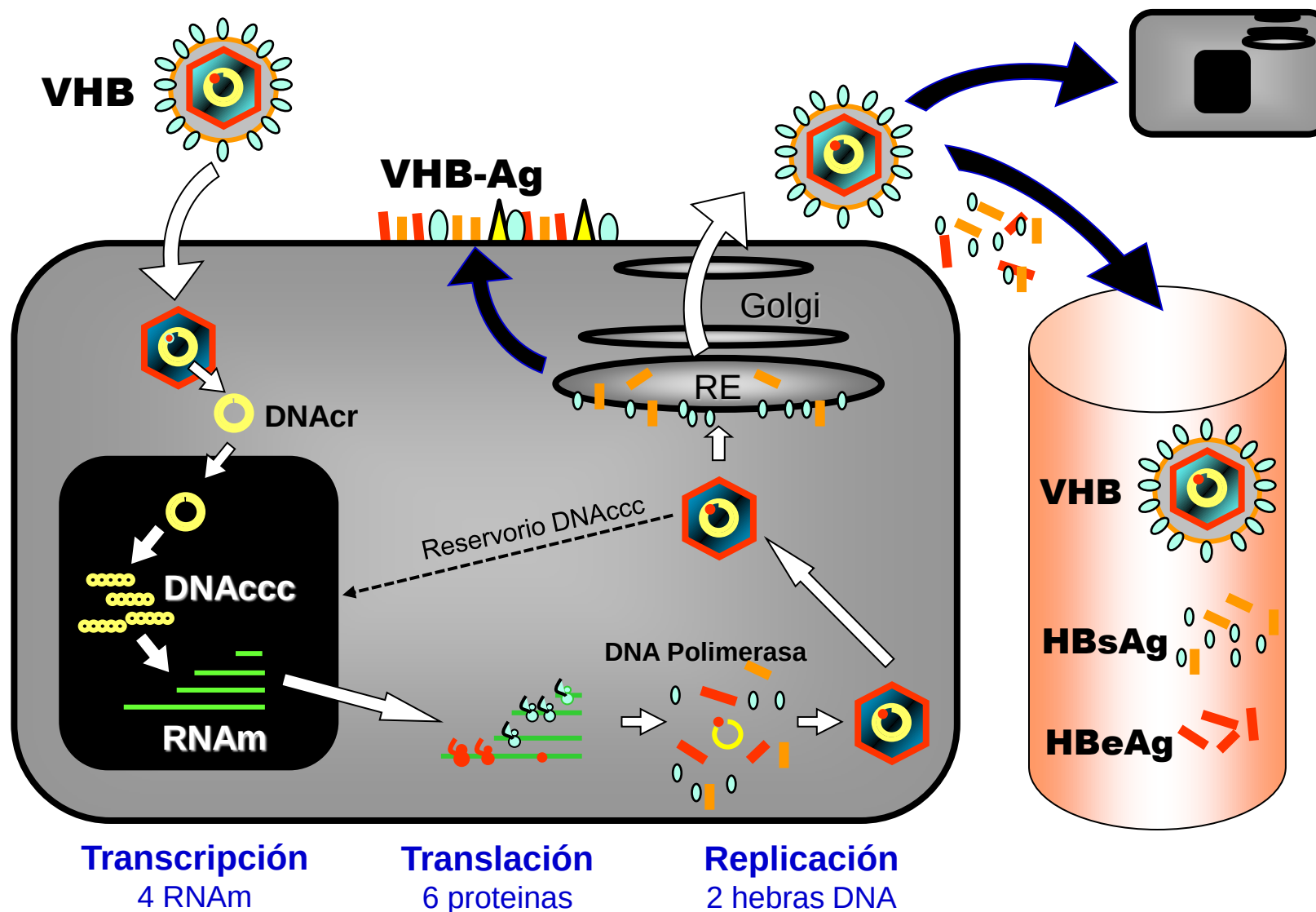
<1970: No cribado	1 / 2 (50%) transfusiones
1970: Cribado HBsAg	1 / 100? transfusiones
1986: Cribado HBsAg + antiHBc	1 / 350.000 transfusiones
2000: Cribado HBsAg + antiHBc + DNA (PCR)	1 / 2.000.000 transfusiones

Schreiber et al, N Engl J Med 1996

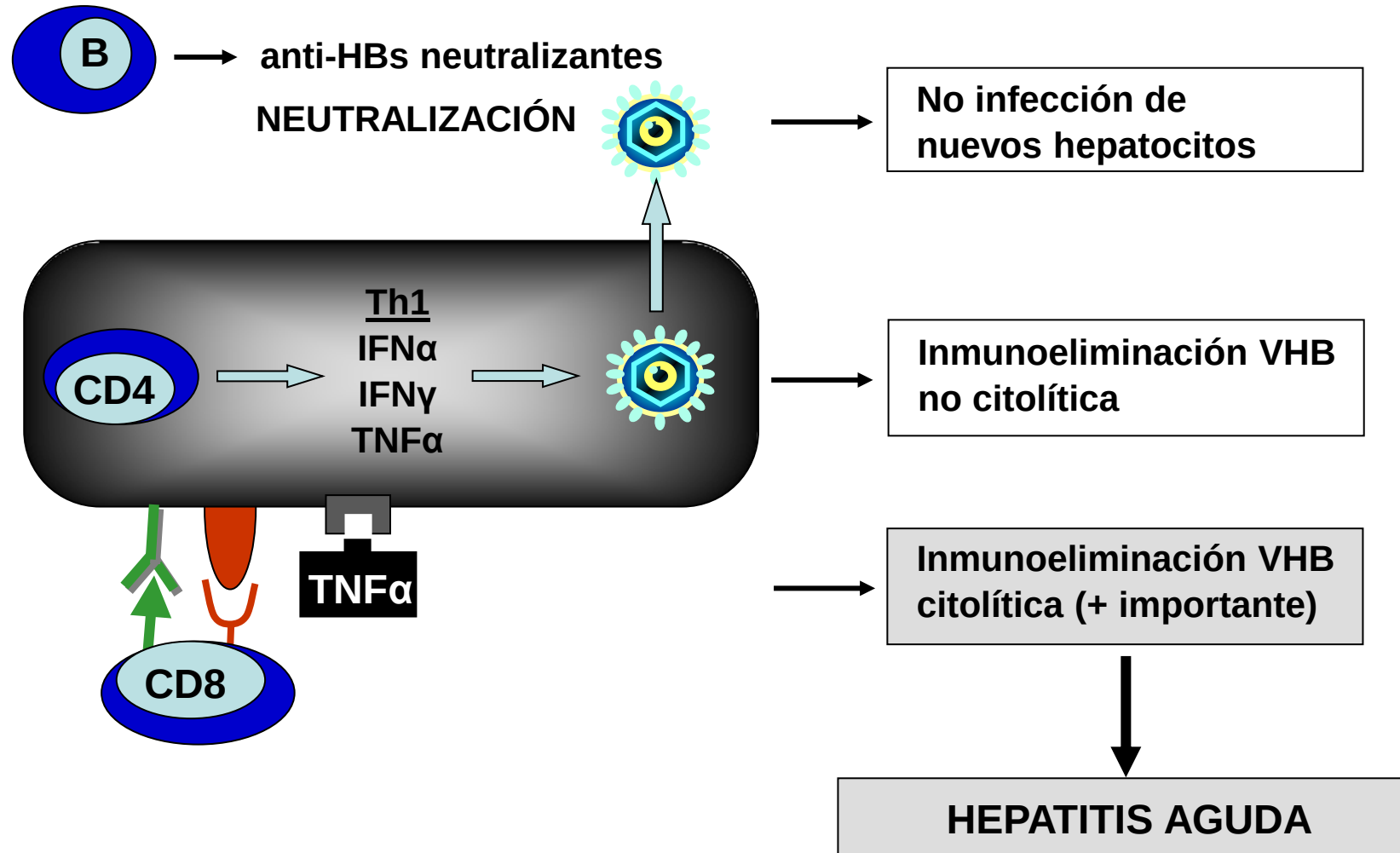
Zou et al, Transfusion 2009

Department of Health and Human Services, USA, FDA, 2009

Ciclo Replicativo del VHB en el Hepatocito

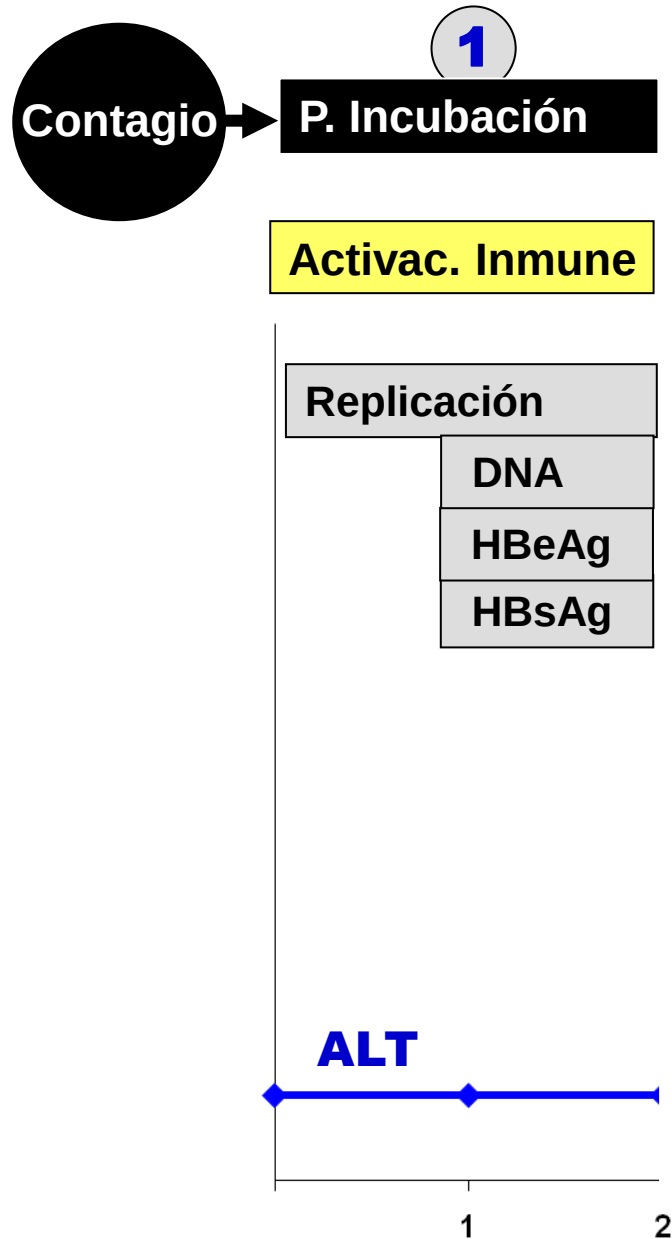


Respuesta Inmune VHB Específica

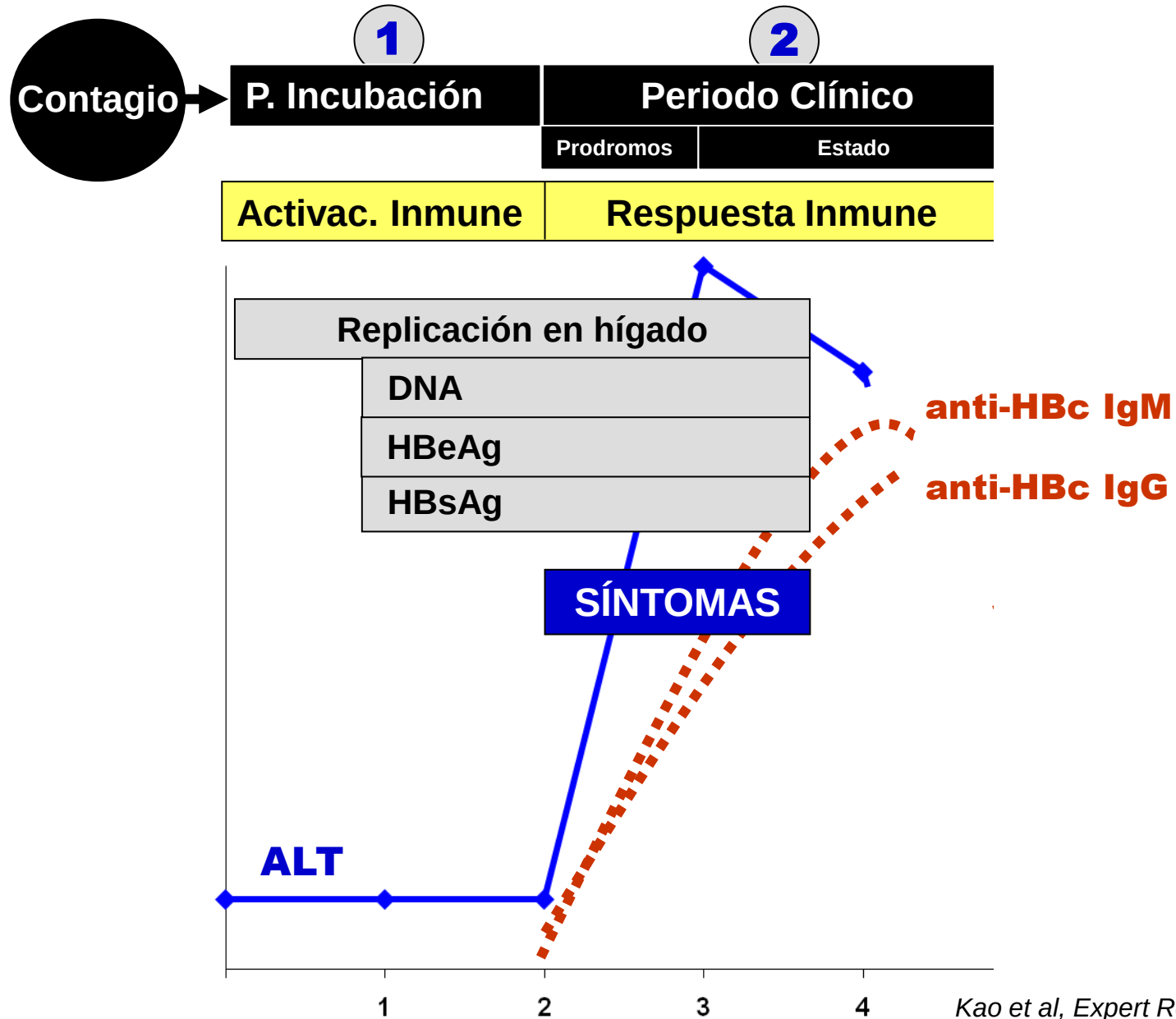


Ferrari et al, J Hepatol 2003; Chang et al, Cell Biol 2009; Fisicaro et al, Hepatology 2009; Chisari et al, Pathol Biol 2010

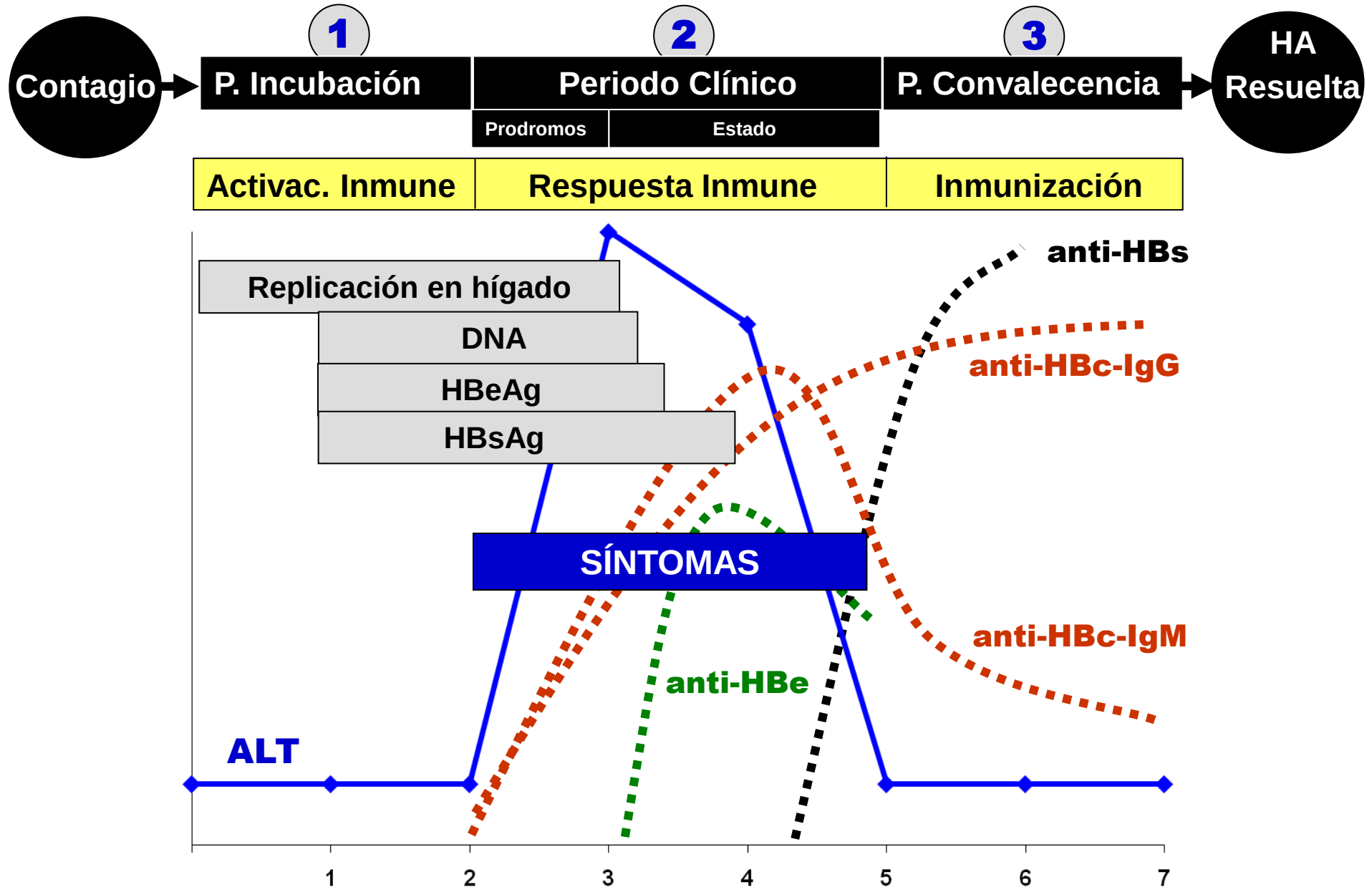
Hepatitis Aguda B



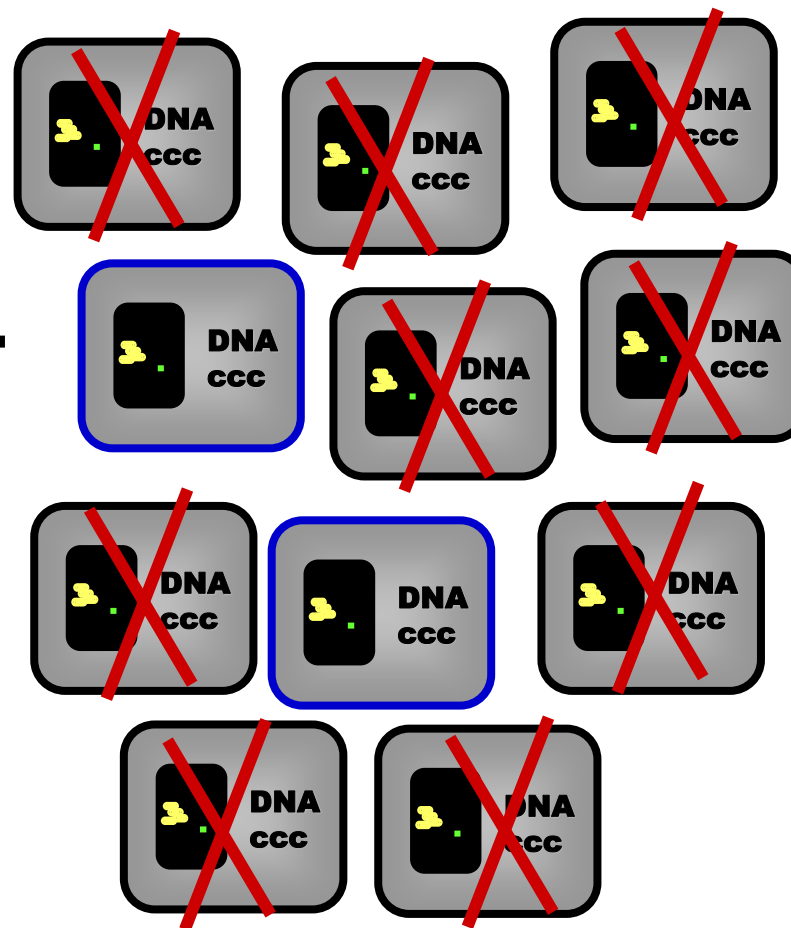
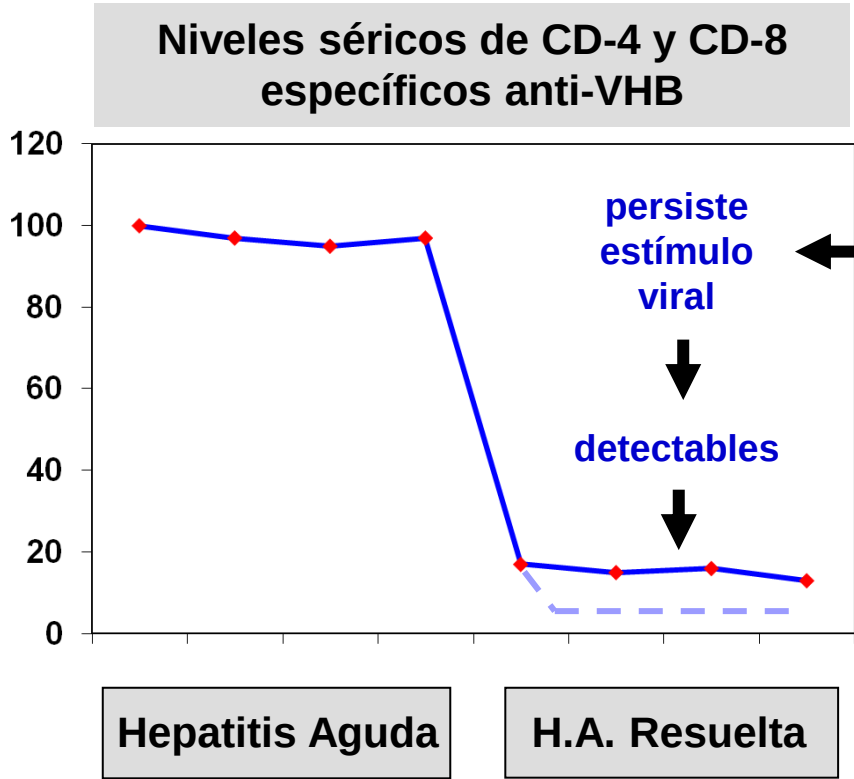
Hepatitis Aguda B



Hepatitis Aguda B Resuelta



Hepatitis Aguda B Resuelta con Infección por VHB Oculto (IBO)



Penna et al, J Clin Invest 1996
Rehermann et al, Nat Med 1996
Liang TJ, Hepatology 2009

Infección por VHB Oculto (IBO)

Inmunización aparente:
anti-HBc IgG+ y/o anti-HBs+

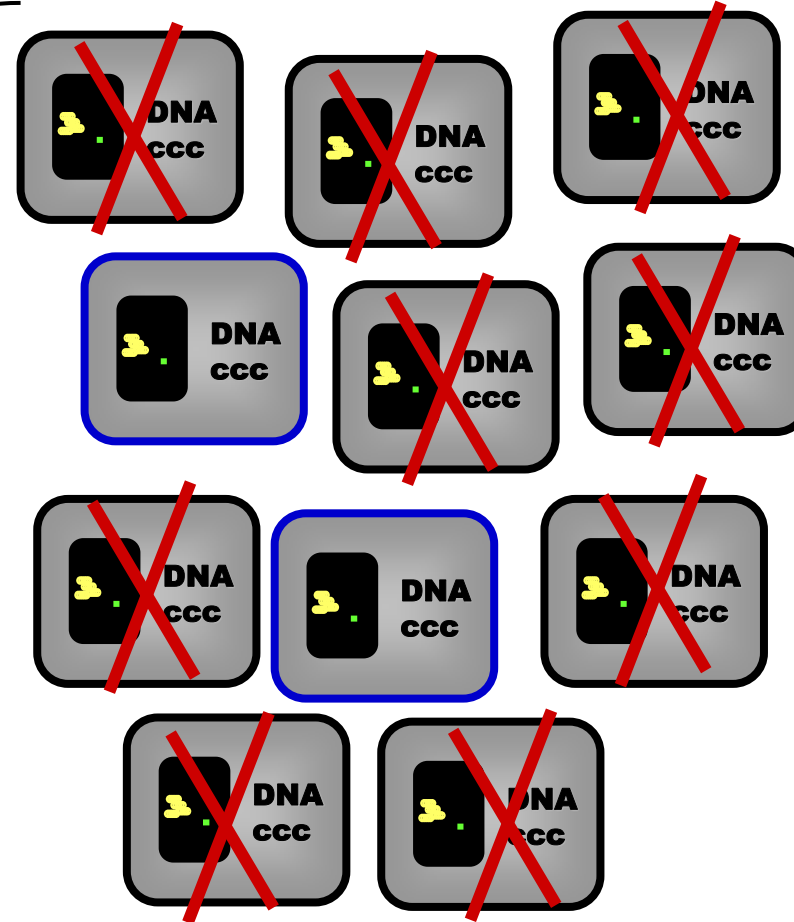


DNAccc en tejido hepático
(a veces DNA+ en suero)

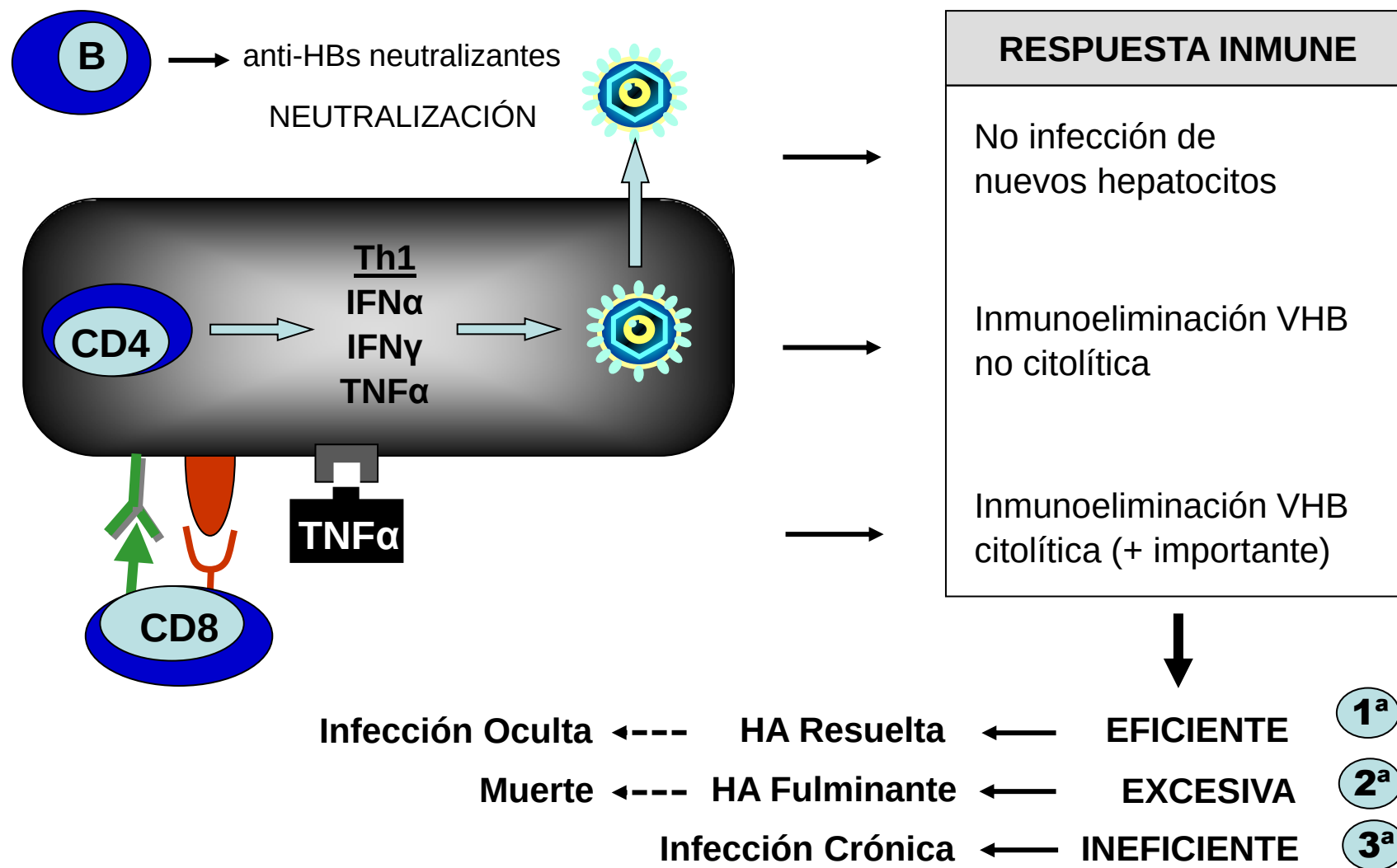


RIESGOS POTENCIALES

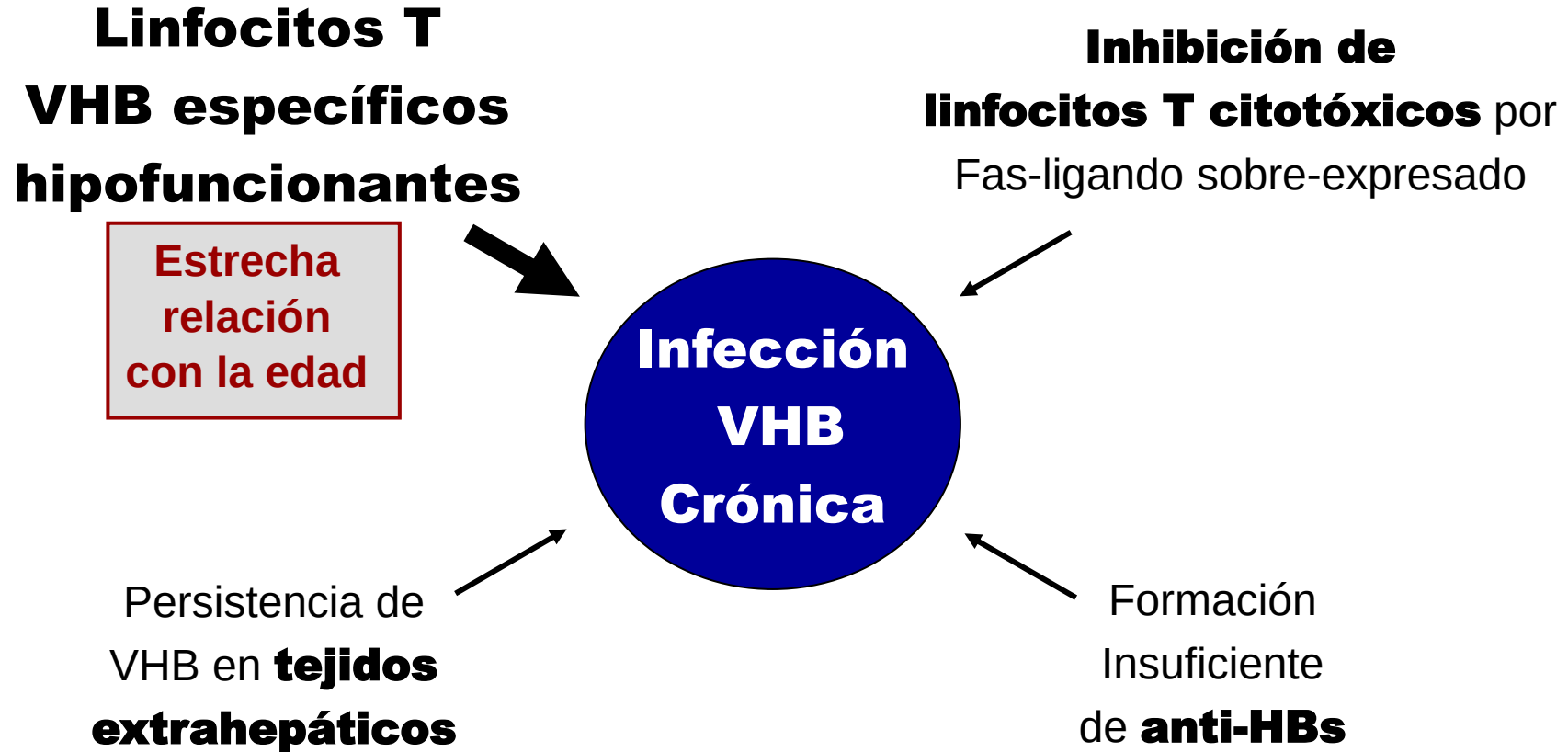
- Transmisión del VHB
- Reactivación de hepatitis B
- Mayor progresión de otras hepatopatías



Evolución de Hepatitis Aguda B según Respuesta Inmune VHB

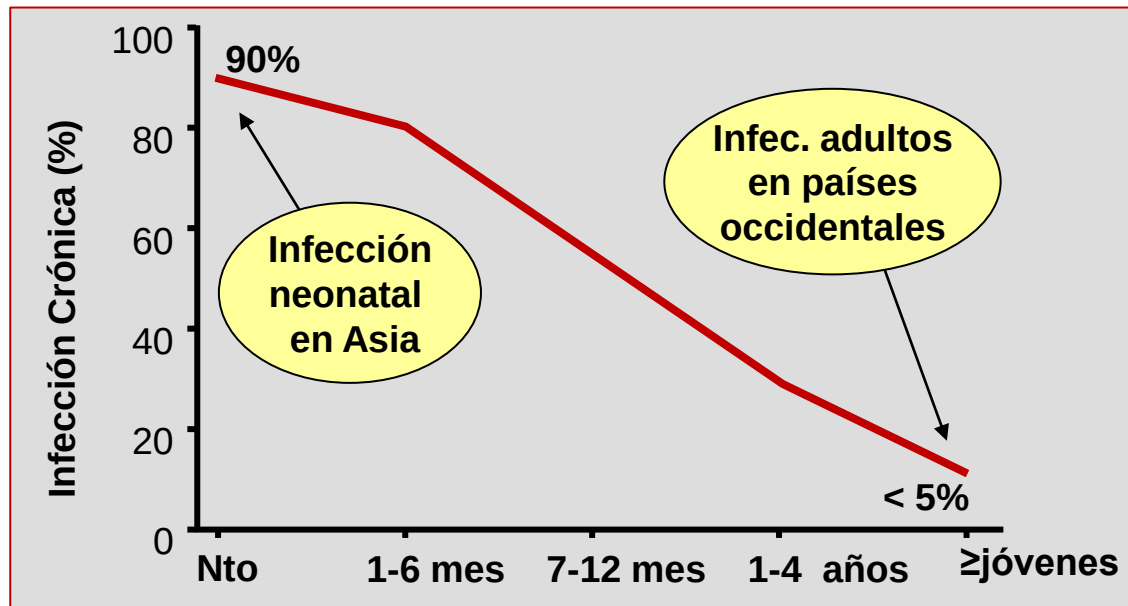
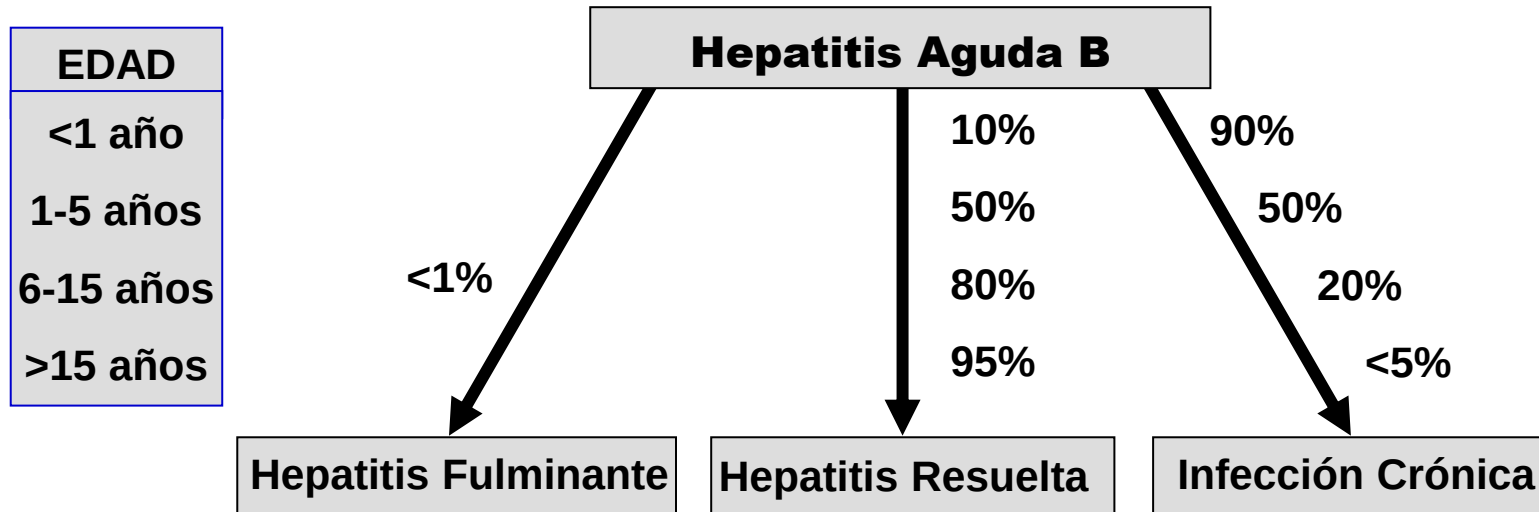


Infección B Crónica. Mecanismos



Griffith et al, Science 1995; Chisari et al, Ann Rev Immunol 1995; Boni et al, J Virol 2007; 81: 4215-25; Yang et al, Proc Natl Acad Sci USA 2010; 107: 798-802; Trepo et al, Lancet 2014; 384: 2053-63

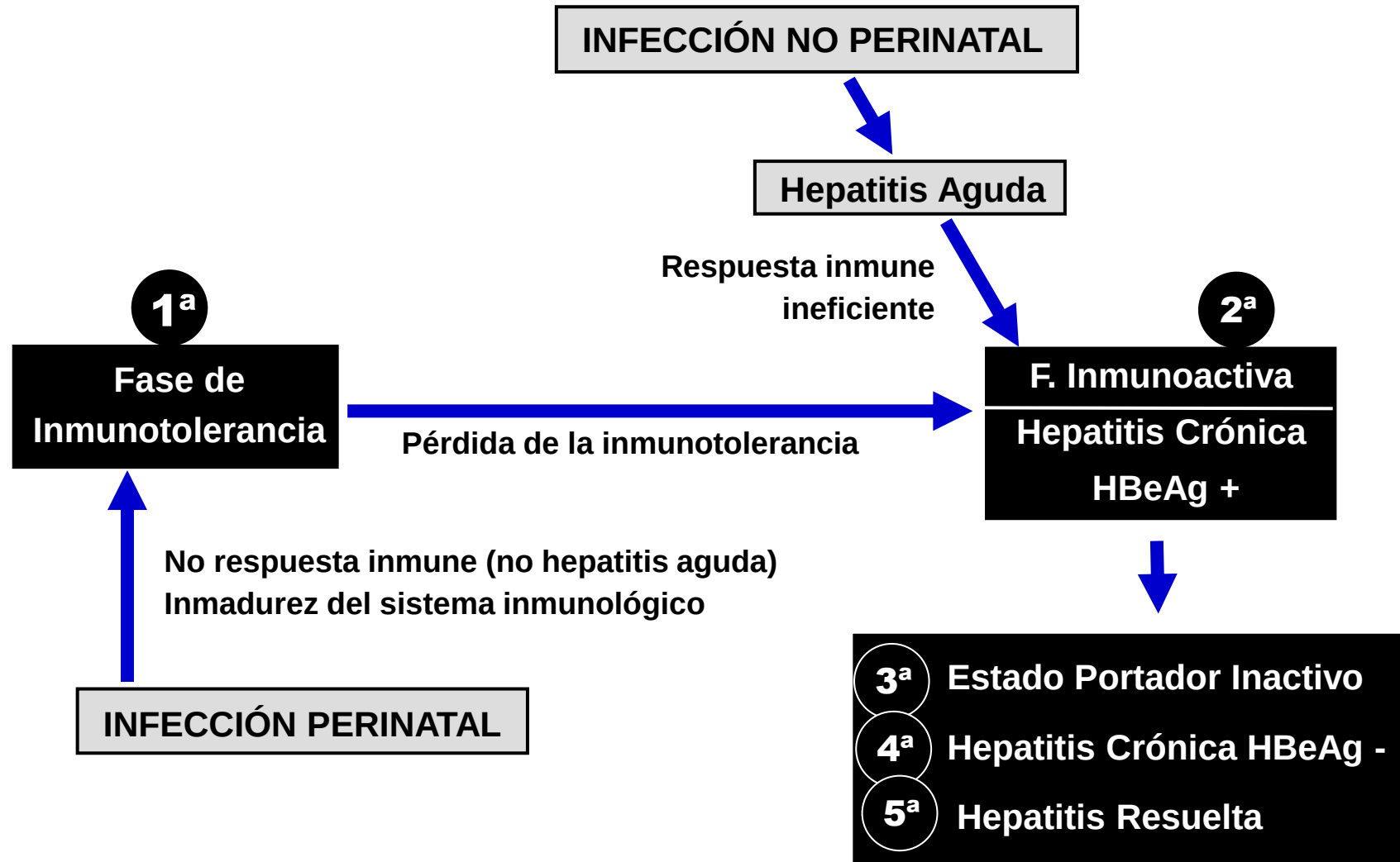
Infección B Crónica según Edad



**La edad a la infección
condiciona
% cronificación
y tipo de cronificación**

Hyams et al, Clin Infect Dis 1995
Juszczyk J. Vaccine. 2000
Alter MJ, J Hepatol 2003
Lai et al, Lancet 2003

Infección B Crónica: Fases iniciales y tardías



VHB – Fases de la Infección Crónica

HBsAg +	≥5 log ₁₀ UI/ml
HBeAg +	
DNA - VHB	>200.000 UI/ml (≥7 log ₁₀ UI/ml)
ALT	• ALT normal
Lesion (-)	• Histología normal/casi normal
F. Immuno-Tolerancia	• Fibroscan normal (<6 Kpa)

1ª

Adquisición perinatal

Duración ≥3 décadas (T. vertical)
<1 década (T. horizontal)

Liaw et al, J Med Virol 1984
Chu et al, Hepatology 1985
Lok et al, Gastroenterology 1987
Yim et al, Hepatology 2006
Hui et al, Hepatology 2007
Lock et al, Hepatology 2007
McMahon BJ, Clin Liver Dis 2010
Liaw et al, Antiviral Ther 2010
Trepo et al, Lancet 2014
Gish et al, Antivir Res 2015
Locarnini et al, J Hepatol 2015

VHB – Fases de la Infección Crónica

HBsAg +	
HBeAg +	
DNA - VHB	
ALT	
Lesion (-)	(++)
F. Immuno-Tolerancia	F. Immuno-Activa

<4 log₁₀ UI/ml

>20.000 UI/ml (<7 log₁₀ UI/ml)

• ALT flares (>5xN)

• Lesión activa variable

• Fibroscan elevado: 6-9 (F2); >9 (F3); >12 (F4)

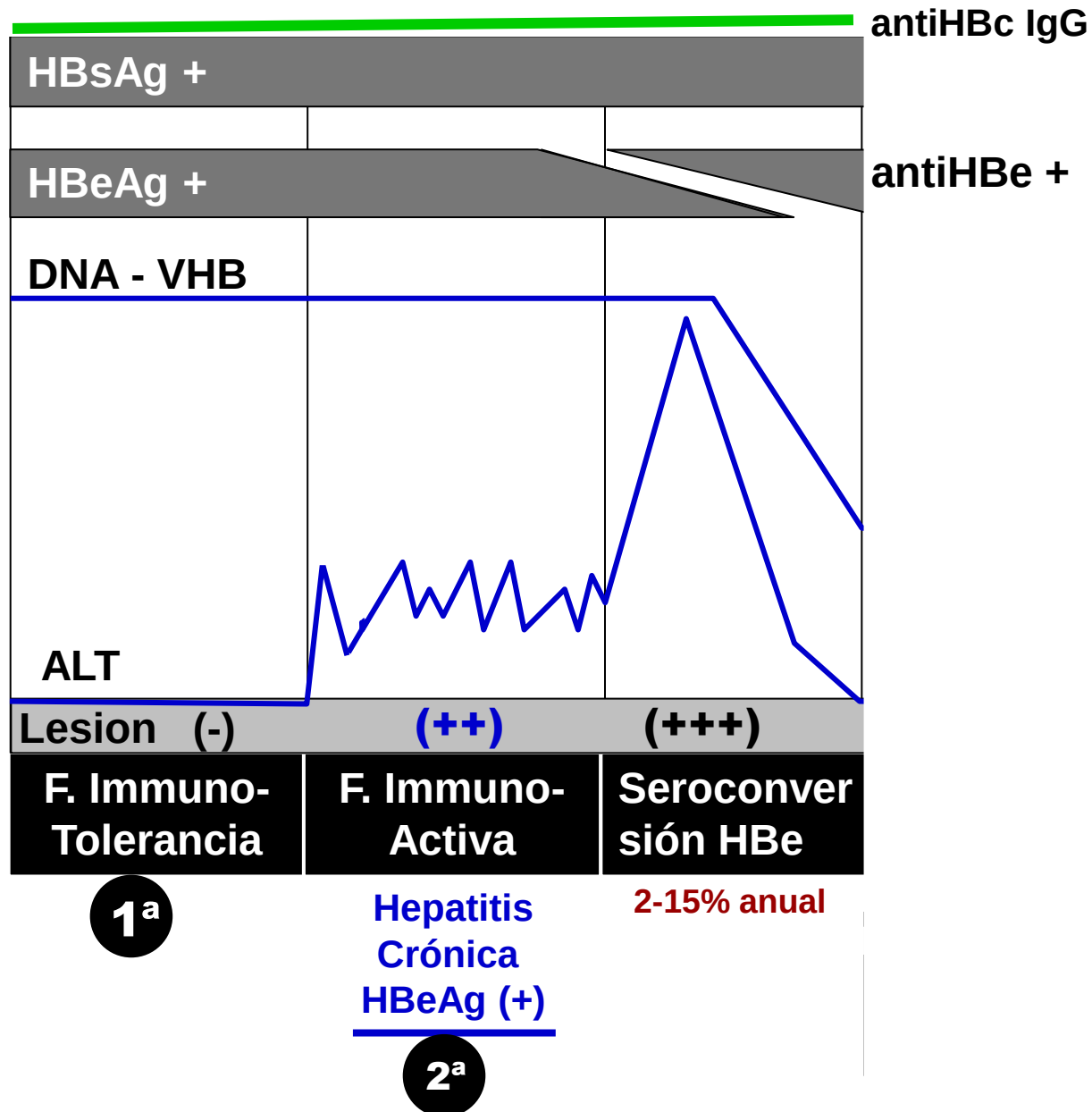
1^a

**Hepatitis
Crónica
HBeAg (+)**

2^a

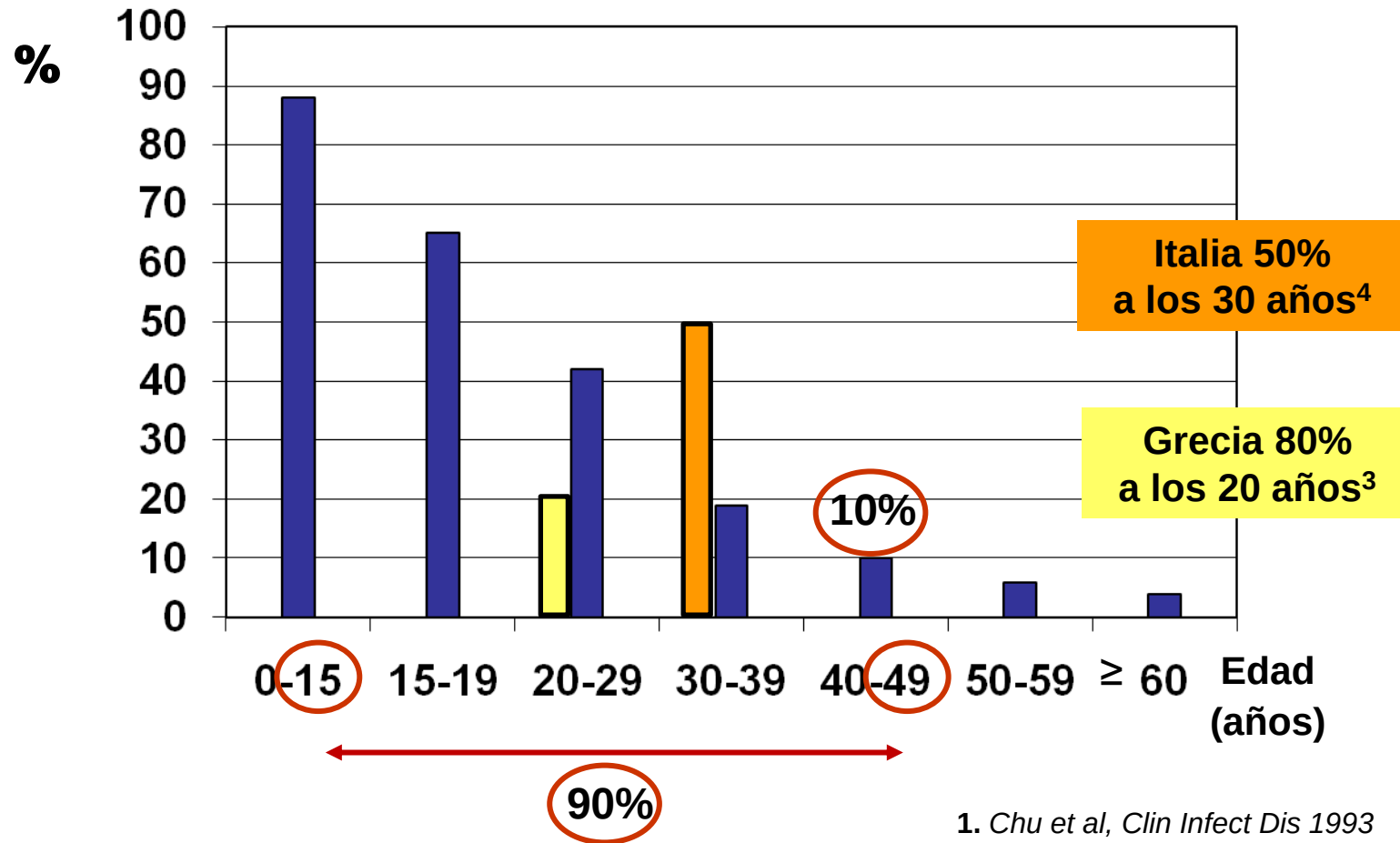
Liaw et al, J Med Virol 1984
Lok et al, Gastroenterology 1987
Lok et al, Hepatology 2009
Liaw et al, Antiviral Ther 2010
Trepo et al, Lancet 2014
Gish et al, Antivir Res 2015
Locarnini et al, J Hepatol 2015

VHB – Fases de la Infección Crónica



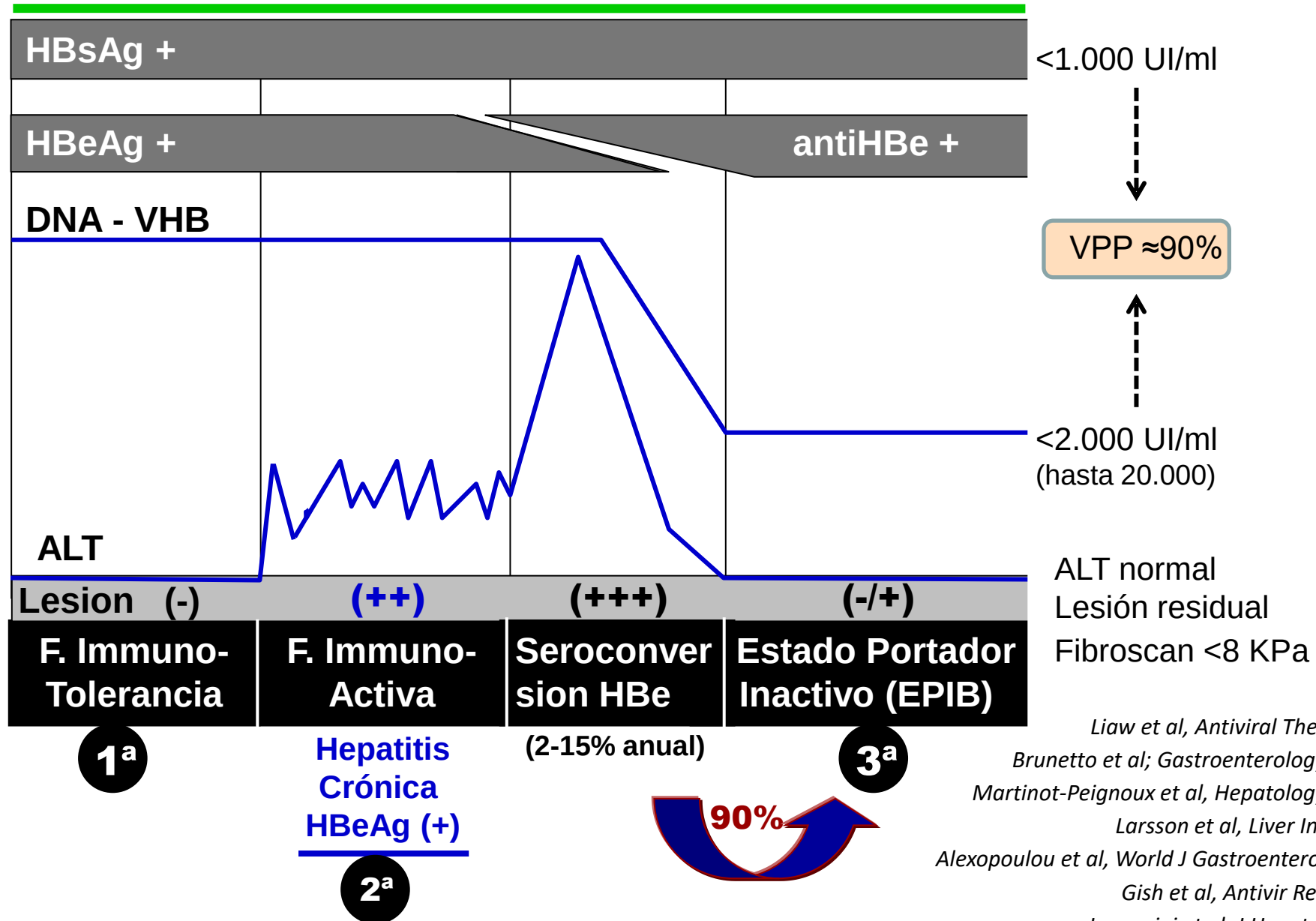
Alward et al, J Infect Dis 1985
Liaw et al, Hepatology 1991
Yim et al, Hepatology 2006
Liu et al, Gastroenterology 2010
Chu et al, Antivir Ther 2010
Trepo et al, Lancet 2014
Gish et al, Antivir Res 2015
Locarnini et al, J Hepatol 2015

Prevalencia de HBeAg (+) en 10.446 Pacientes de Taiwan con Infección Crónica por VHB^{1,2}



1. Chu et al, Clin Infect Dis 1993
2. Chang et al, Hepatology 1995
3. Hadziyannis et al, Hepatology 2001
4. Fattovich et al, Gut 2008

VHB – Fases de la Infección Crónica



Liaw et al, Antiviral Ther 2010
Brunetto et al; Gastroenterology 2010
Martinot-Peignoux et al, Hepatology 2010
Larsson et al, Liver Int 2013
Alexopoulou et al, World J Gastroenterol 2014
Gish et al, Antivir Res 2015
Locarnini et al, J Hepatol 2015

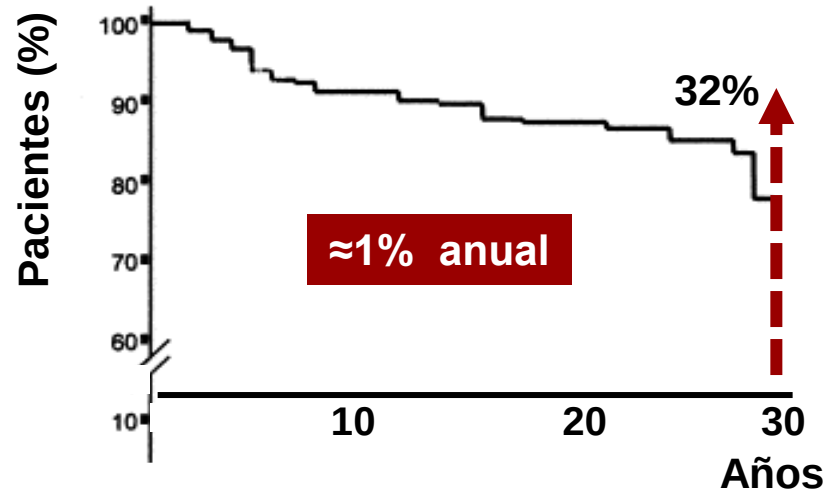
Morbilidad y Mortalidad en 30 Años en 296 Portadores Inactivos de VHB

	HBsAg N= 296	Controles N= 157	<i>p</i>
Edad	58±12	57±9	NS
Descompensación cirrosis	0%	0%	NS
Vivos	89%	91%	NS
Muertos	32=11%	14=9%	NS
Muerte de causa hepática	3=9%*	1=7%**	NS

* = 2 CHC y 1 CH alcohólica; ** = 1 CHC : [los 4 >60 g alcohol/día](#)

Aclaramiento de HBsAg en Portadores Inactivos

183 Portadores Inactivos
seguidos 30 años



Manno et al, Gastroenterology 2004

Taiwanese Cohort (N = 1965)
Minimum follow-up: 3 years

Annual Rate of
HBsAg Seroclearance

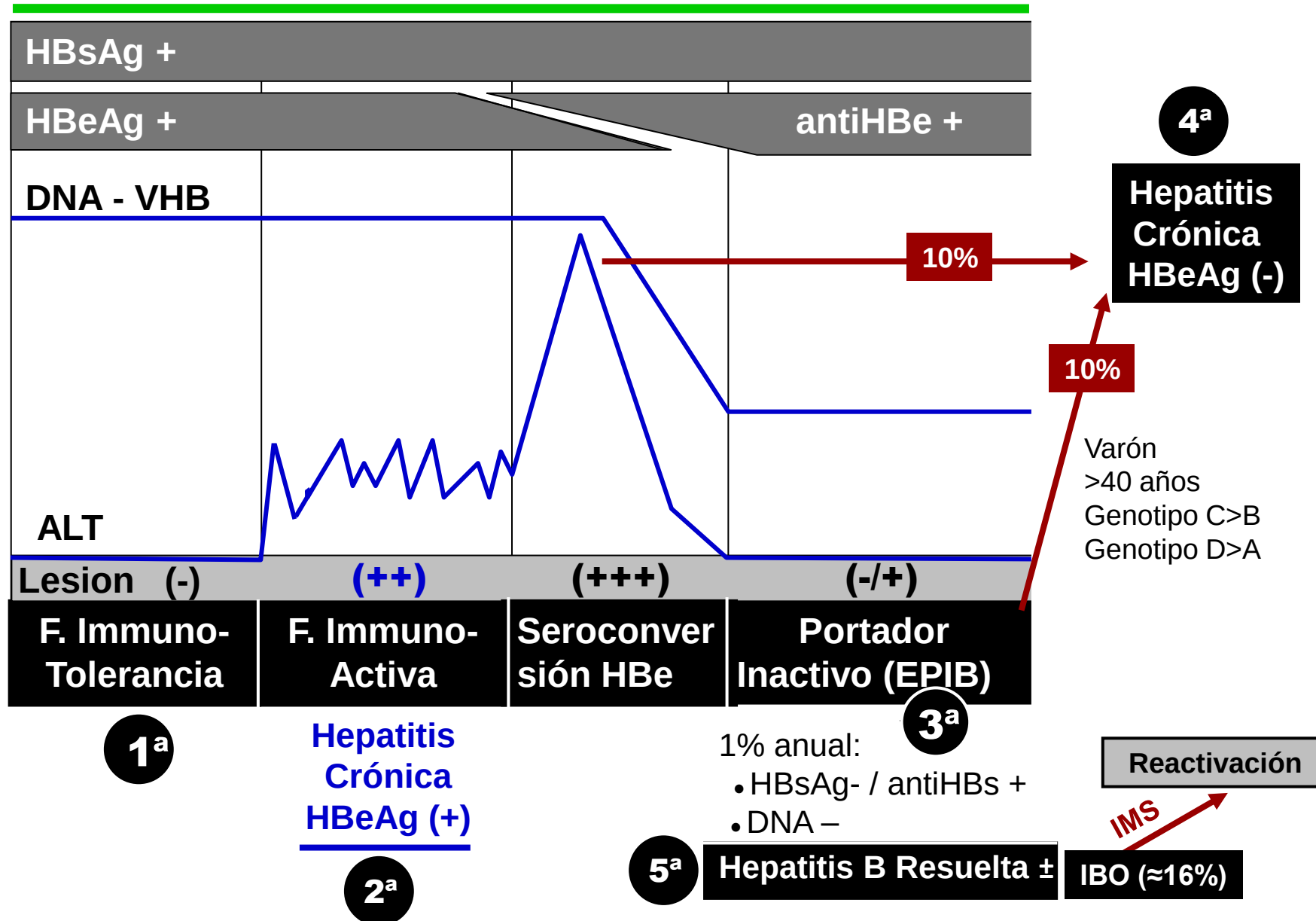
Age at entry, Yrs	Follow-Up, Person-Yrs	Annual Rate, %
< 30 (n = 510)	5936	0.77
30-39 (n = 890)	9869	1.07
40-49 (n = 394)	3880	1.65
≥ 50 (n = 171)	1582	1.83
Total	21267	1.15

Chu CM, et al. Hepatology. 2007

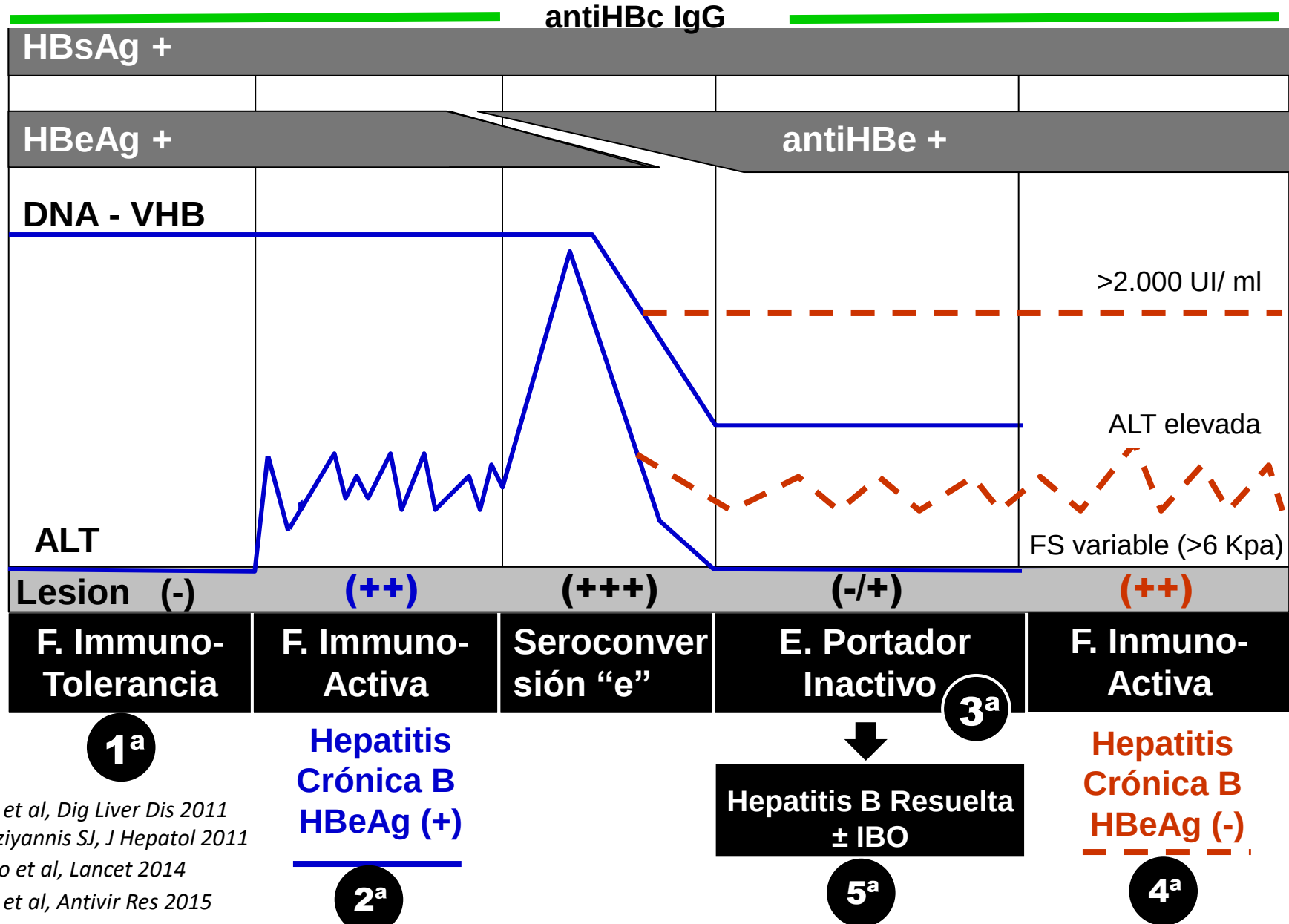
Factor Predictivo: HBsAg <100 UI/ml

Tseng et al, Gastroenterology 2011;
Alexopoulou et al, World J Gastroenterol 2014

VHB – Fases de la Infección Crónica

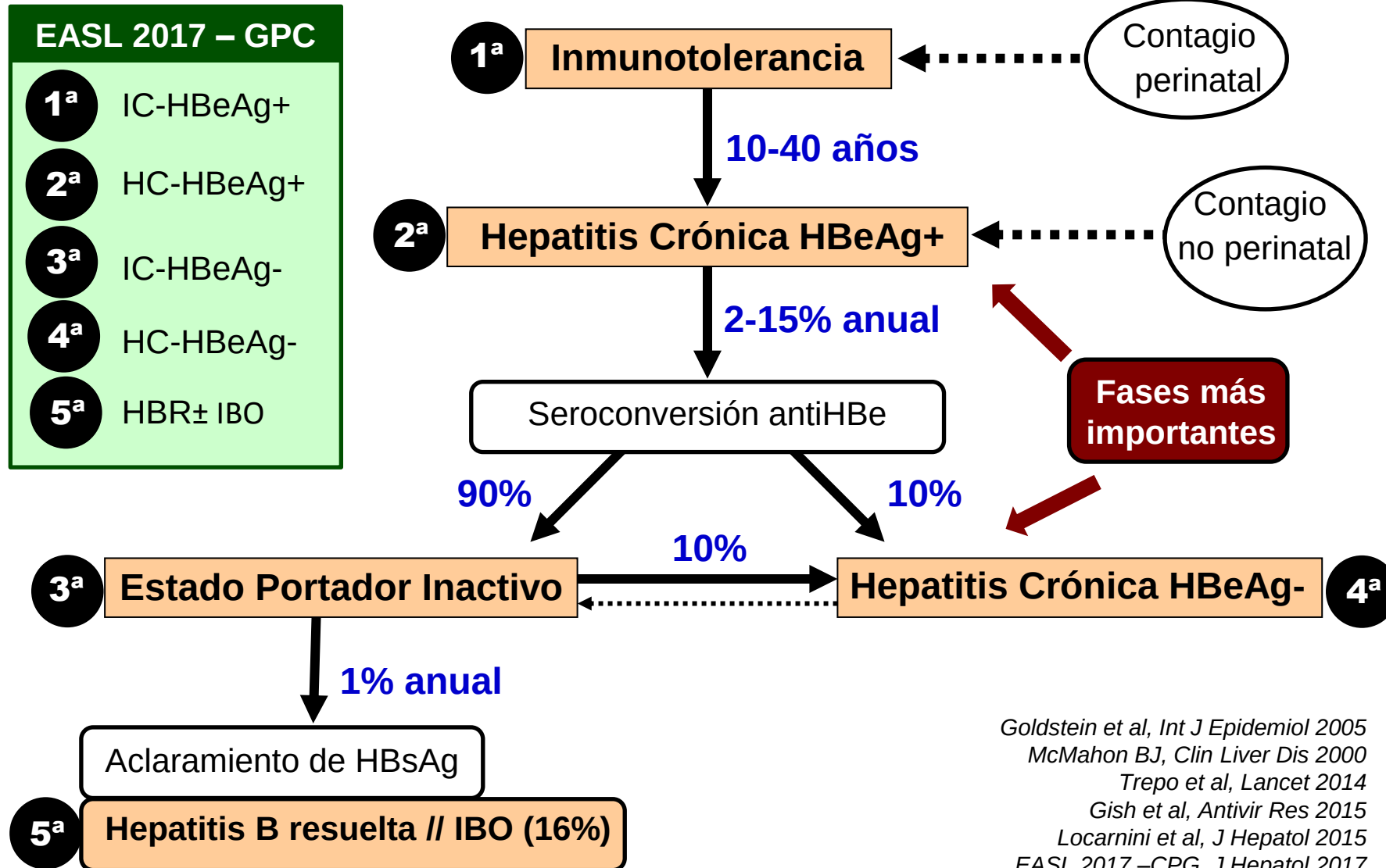


VHB – Fases de la Infección Crónica

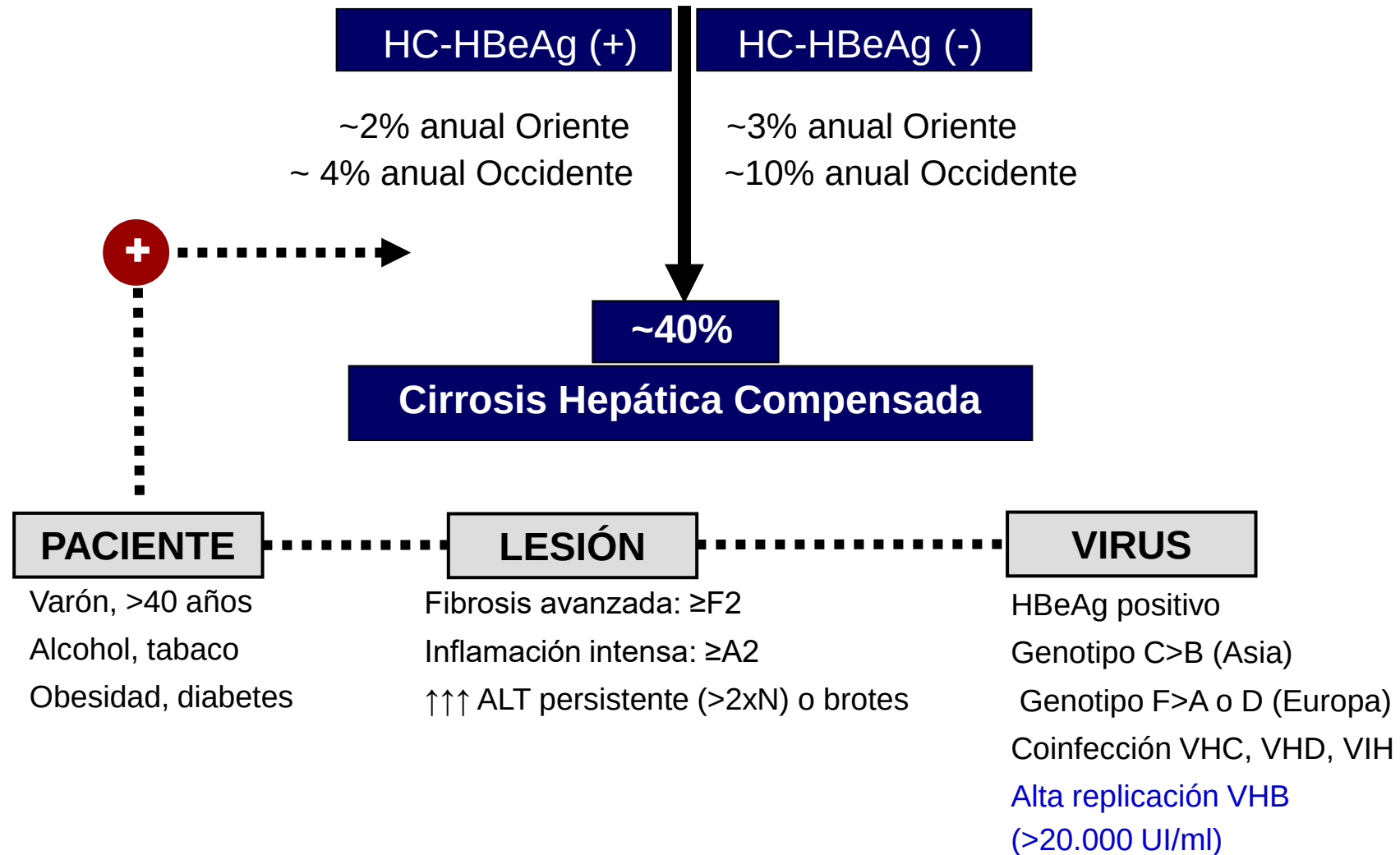


Villa et al, Dig Liver Dis 2011
 Hadziyannis SJ, J Hepatol 2011
 Trepo et al, Lancet 2014
 Gish et al, Antivir Res 2015
 Locarnini et al, J Hepatol 2015

Historia Natural de la Infección B Crónica

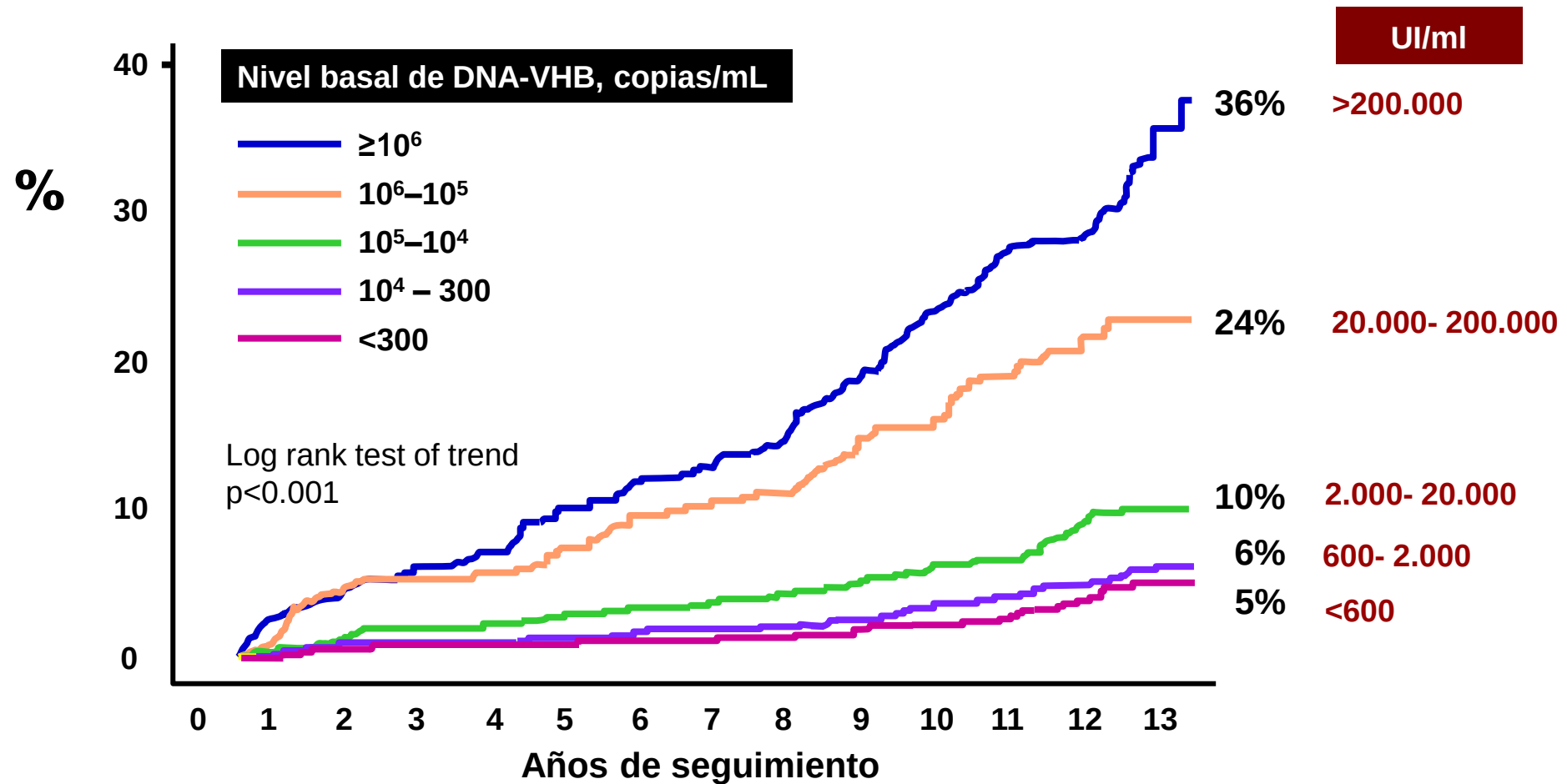


Historia Natural de la Hepatitis Crónica B

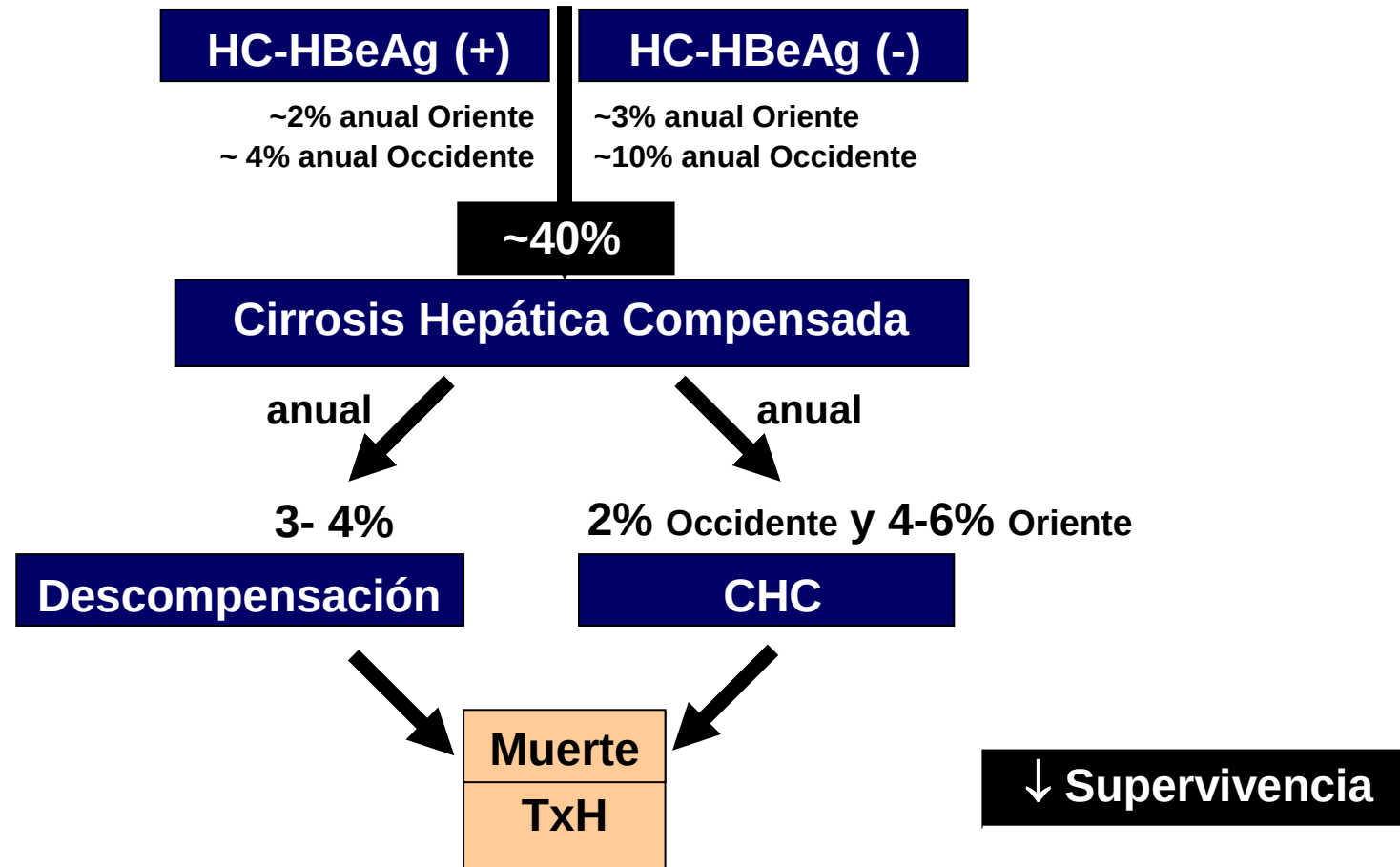


Fattovich et al, Gastroenterology 2004 ; Fattovich et al, Hepatology 2005 ; Chen et al, JAMA 2006 ; Pungpapong et al, Mayo Clin Proc 2007; Fattovich et al, J Hepatol 2008; ; McClune AC et al. Clin Liver Dis 2010; Locarnini et al, J Hepatol 2015

Incidencia acumulada de Cirrosis Hepática en 3582 pacientes con Hepatitis Crónica B seguidos una media de 11 años y estratificados por viremia

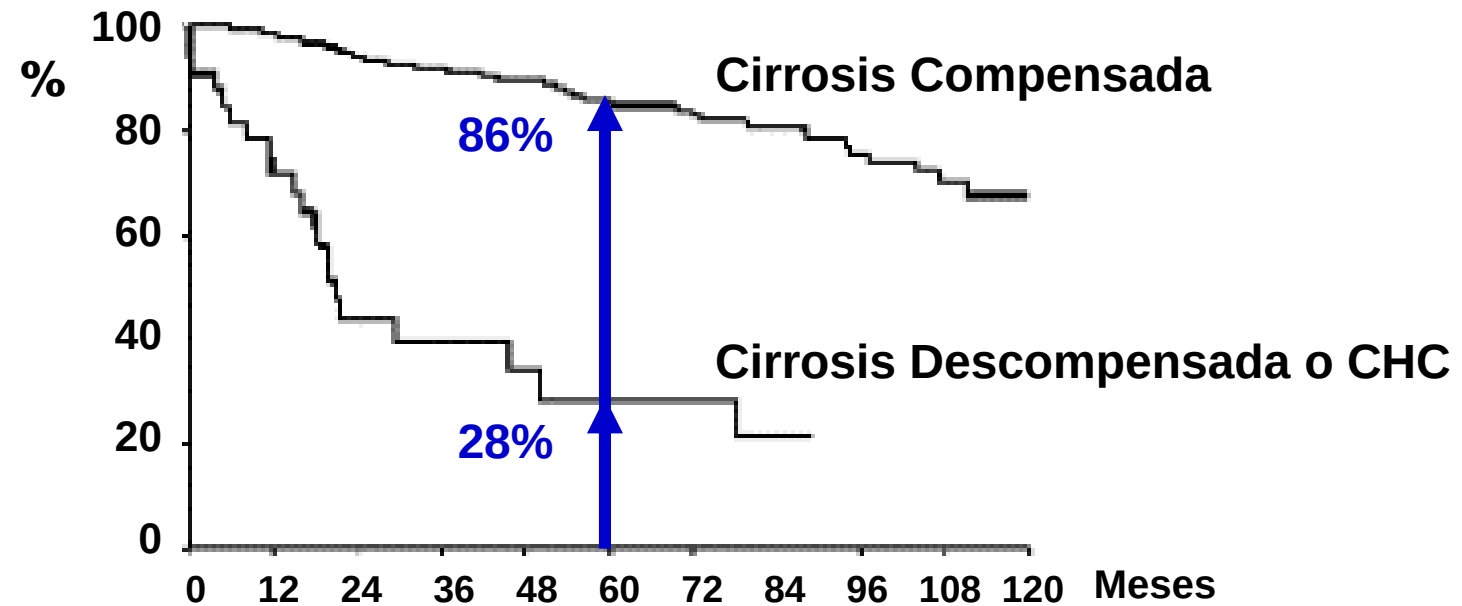


Historia Natural de la Hepatitis Crónica B



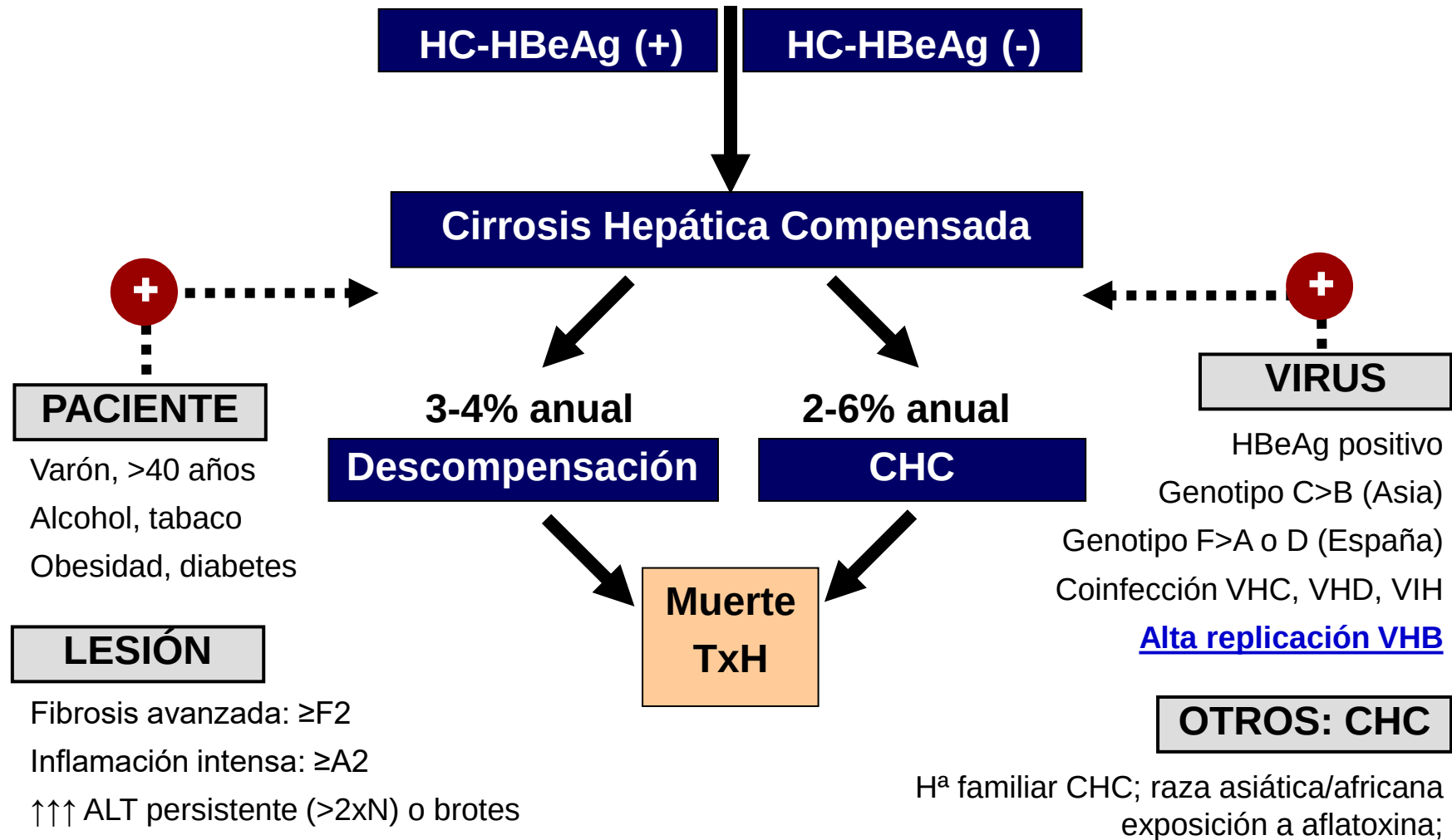
Juszczyk J. Vaccine. 2000; Fattovich et al, Am J Gastroenterol 2002; Fattovich et al, Gastroenterology 2004; Fattovich et al, Hepatology 2005; Yim et al, Hepatology 2006; Pungpapong et al, Mayo Clin Proc 2007; Fattovich et al, J Hepatol 2008; McClune AC et al. Clin Liver Dis 2010; Raffetti E et al, Liver Int 2016; Varbobitis I et al, Clin Mol Hepatol 2016

Supervivencia en Cirrosis Hepática por VHB



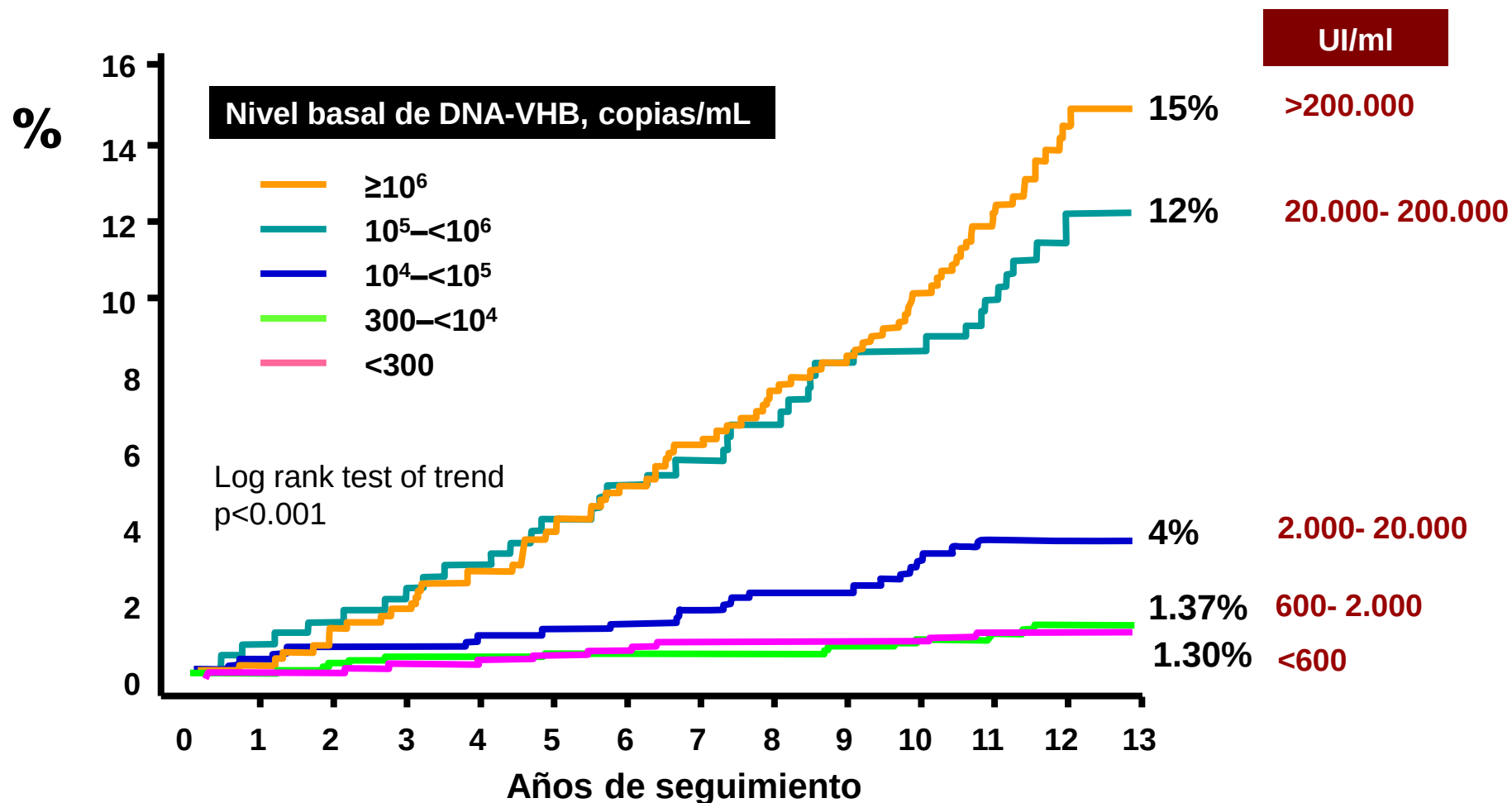
Fattovich et al, Am J Gastroenterol 2002
Chu et al, Semin Liver Dis 2006

Historia Natural de la Hepatitis Crónica B

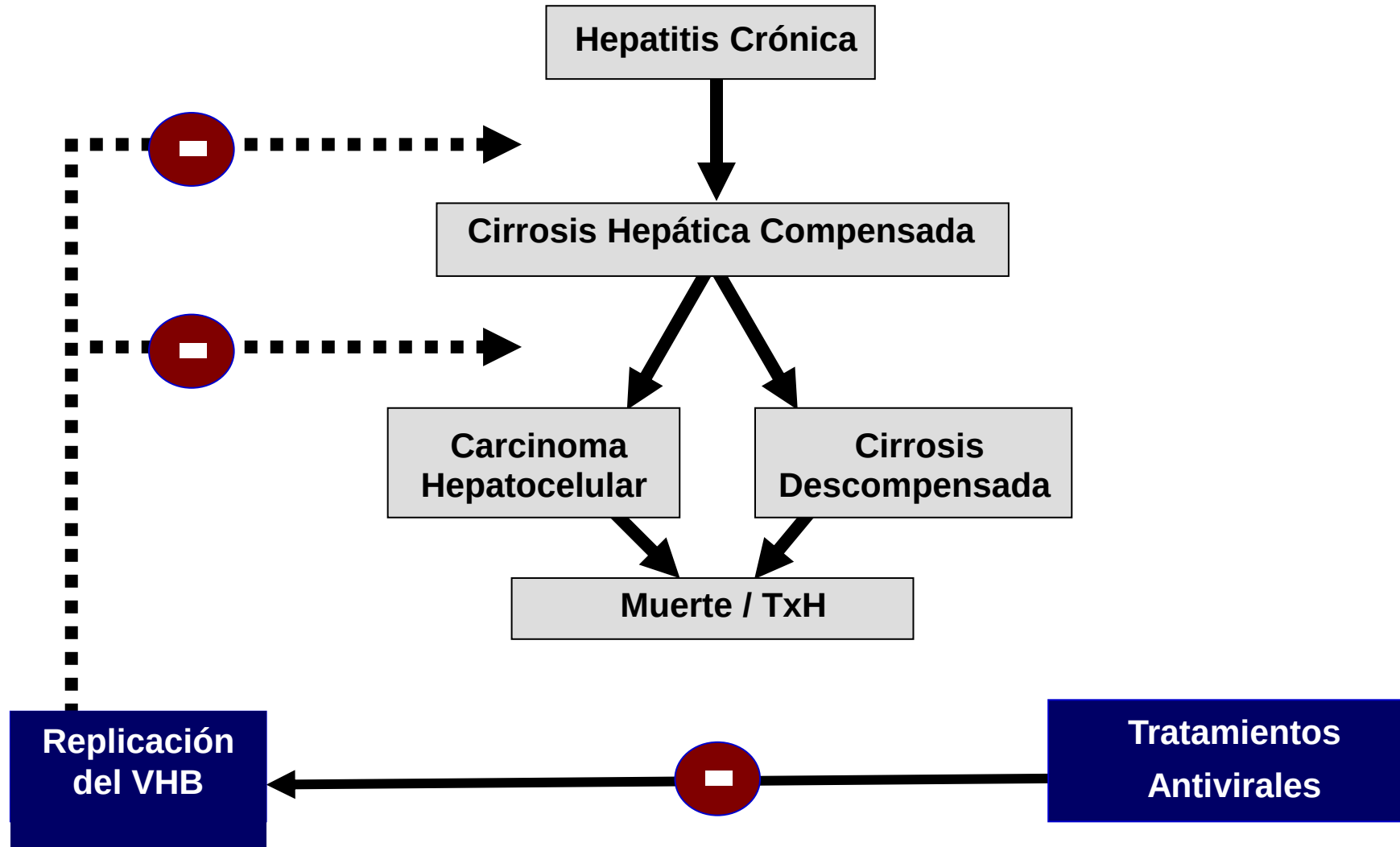


Yu et al, J Natl Cancer Inst 2000; Fattovich et al, Gastroenterology 2004; Fattovich et al, Hepatology 2005; Chen et al, JAMA 2006; Chen et al, Hepatol Int 2007; Yim et al, Hepatology 2006; Pungpapong et al, Mayo Clin Proc 2007; Liaw et al, Liver Int 2009; McClune AC et al. Clin Liver Dis 2010; Trepo et al, Lancet 2014; Locarnini et al, J Hepatol 2015

Incidencia acumulada de Carcinoma HepatoCelular (CHC) en 3653 pacientes con Hepatitis Crónica B seguidos una media de 11 años y estratificados por viremia



Hepatitis B: Objetivo del Tratamiento Antiviral



Índice

VHB

- 1) Introducción Microbiológica
- 2) Historia Natural
- 3) Epidemiología**

VHD

- 1) Introducción Microbiológica**
- 2) Historia Natural**
- 3) Epidemiología**

Epidemiología VHB : Estimaciones de la OMS

Infección pasada o presente

.....➤ 2.000.000.000 personas

Infección crónica (3.7% población)

.....➤ 240.000.000 personas

Cirrosis hepática

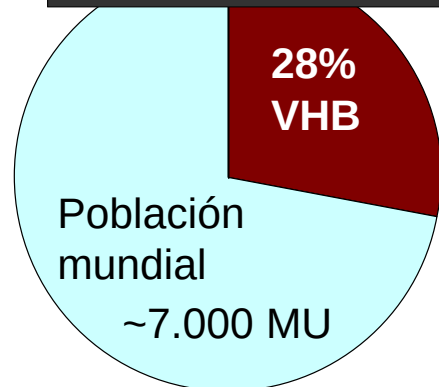
.....➤ 100.000.000 personas

Muerte relacionada con VHB
(cirrosis descompensada, CHC)

.....➤ 600.000 personas/ año

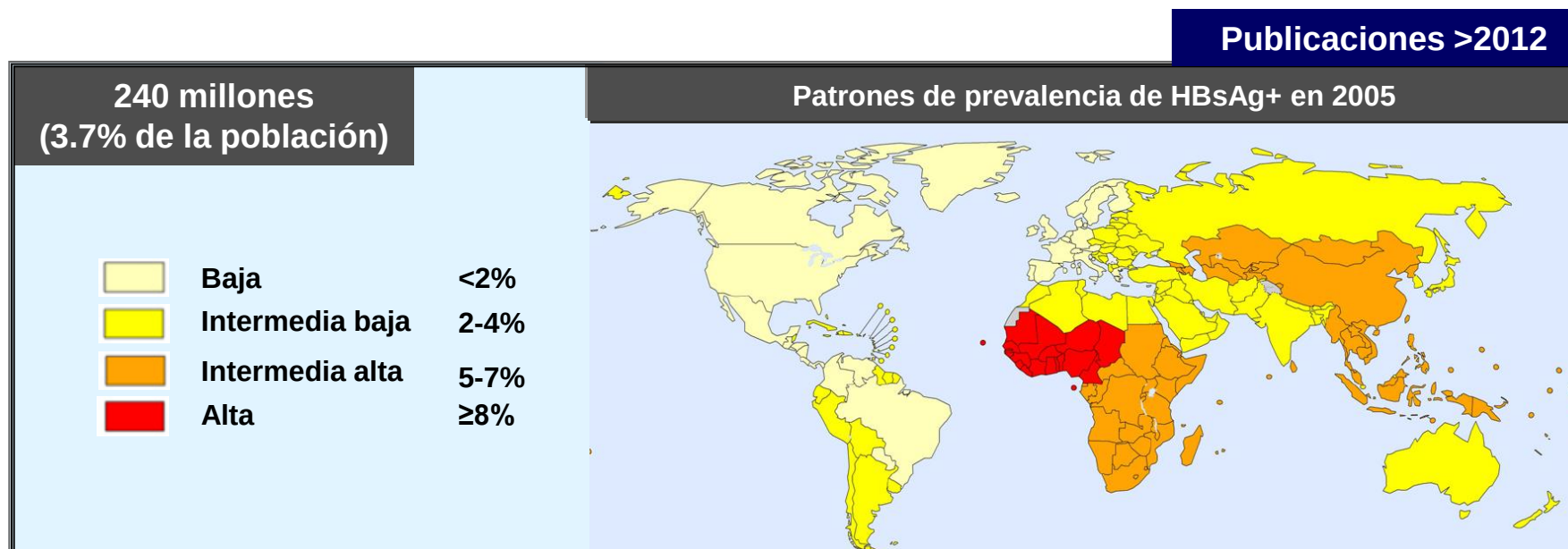
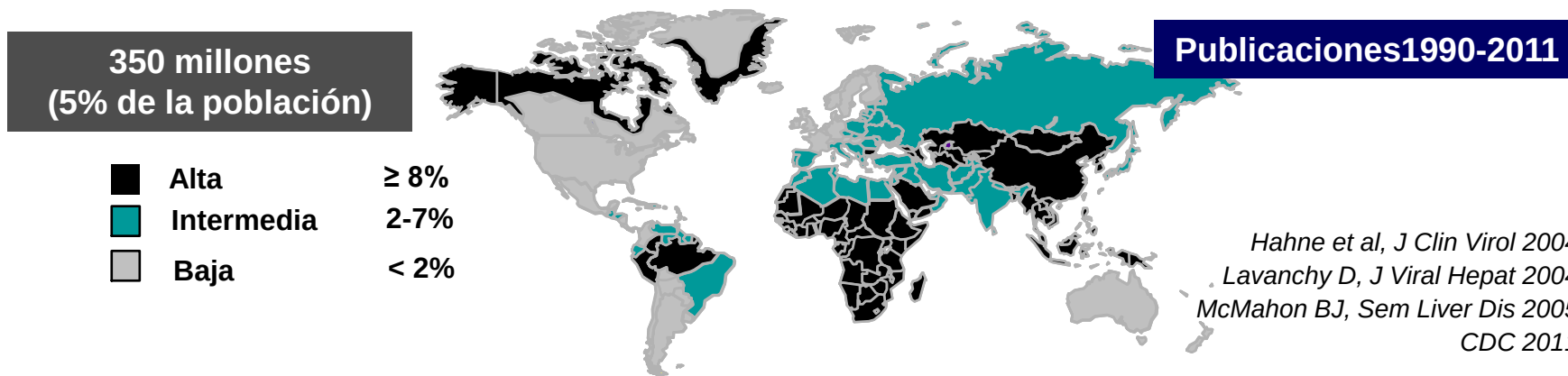


Alta Prevalencia y Mortalidad Asociada
Problema Mayor de Salud Publica Mundial



McMahon BJ, Semin Liver Dis 2005
Chen DS, J Gastroenterol Hepatol 2010
Pungpapong et al, Hepatology 2013
Trepo et al, Lancet 2014
Stasi et al, J Infect Public Health 2015
Ott JJ et al, Vaccine 2012
Schweitzer A et al, Lancet 2015

Epidemiología VHB: Cambios en Prevalencia de HBsAg+



Ott JJ¹, Stevens GA¹, Groeger J², Wiersma ST¹. Vaccine 2012; 30: 2212-19

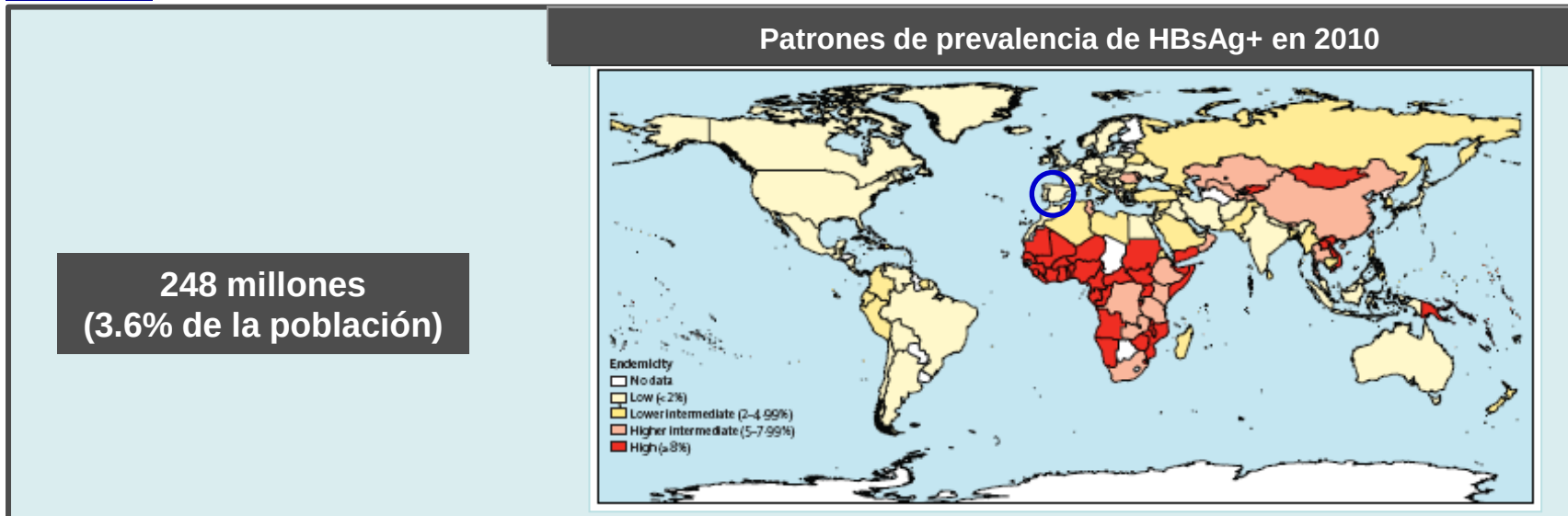
¹-World Health Organization ²- Centers for Disease Control and Prevention USA

2005



Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. *Vaccine* 2012; 30: 2212-19

2010



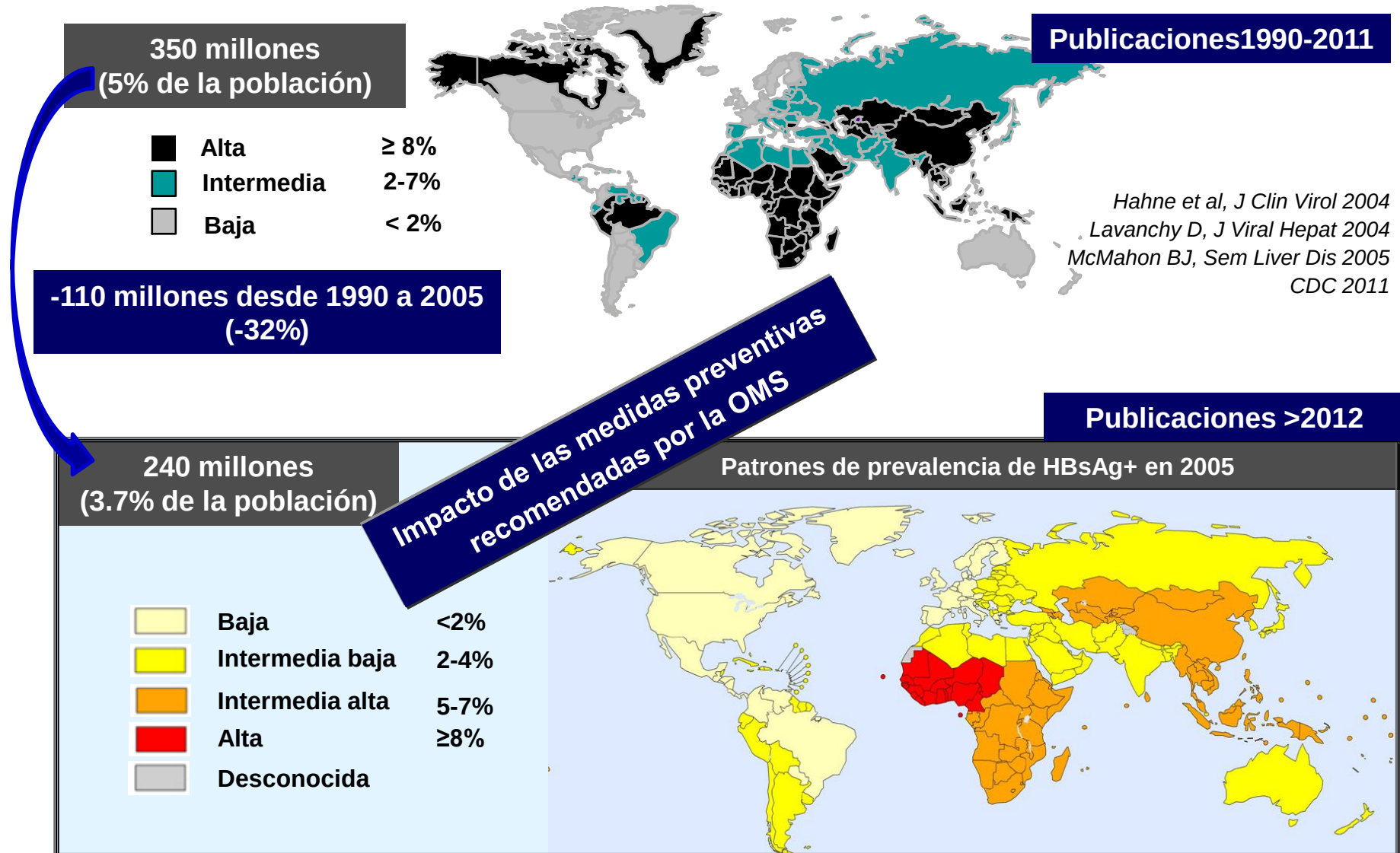
Schweitzer A et al, *Lancet* 2015; 386: 1546-55

Prevalencia de HBsAg en España

Publicación	Año	Región	Nº de casos	HBsAg+
Salleras et al <i>Eur J Epidemiol 1992</i>	1992	Cataluña	1678	1.7%
Suárez et al <i>Gastroenterol Hepatol 1997</i>	1997	Gijón	453	1.2%
Domínguez et al <i>Vaccine 2000</i>	2000	Cataluña	2142	1.2%
Solá et al <i>Med Clin 2002</i>	2002	Cataluña	2194	1.69%
Ruiz Extremera et al <i>Am J Obstet Gynecol 2005</i>	2005	Granada	381*	0.8%
López Izquierdo et al <i>Enf Infec Microbiol Clin 2007</i>	2007	Castilla y León	364	0.27%
Salleras et al <i>Vaccine 2007</i>	2007	Cataluña	2620	0.7%
Calleja Panero et al <i>Rev Esp Enferm Dig 2013</i>	2013	Madrid y Murcia	5017	0.7%

* Mujeres embarazadas

Epidemiología VHB: Cambios en Prevalencia de HBsAg+



Ott JJ¹, Stevens GA¹, Groeger J², Wiersma ST¹. Vaccine 2012; 30: 2212-19

¹-World Health Organization ²- Centers for Disease Control and Prevention USA

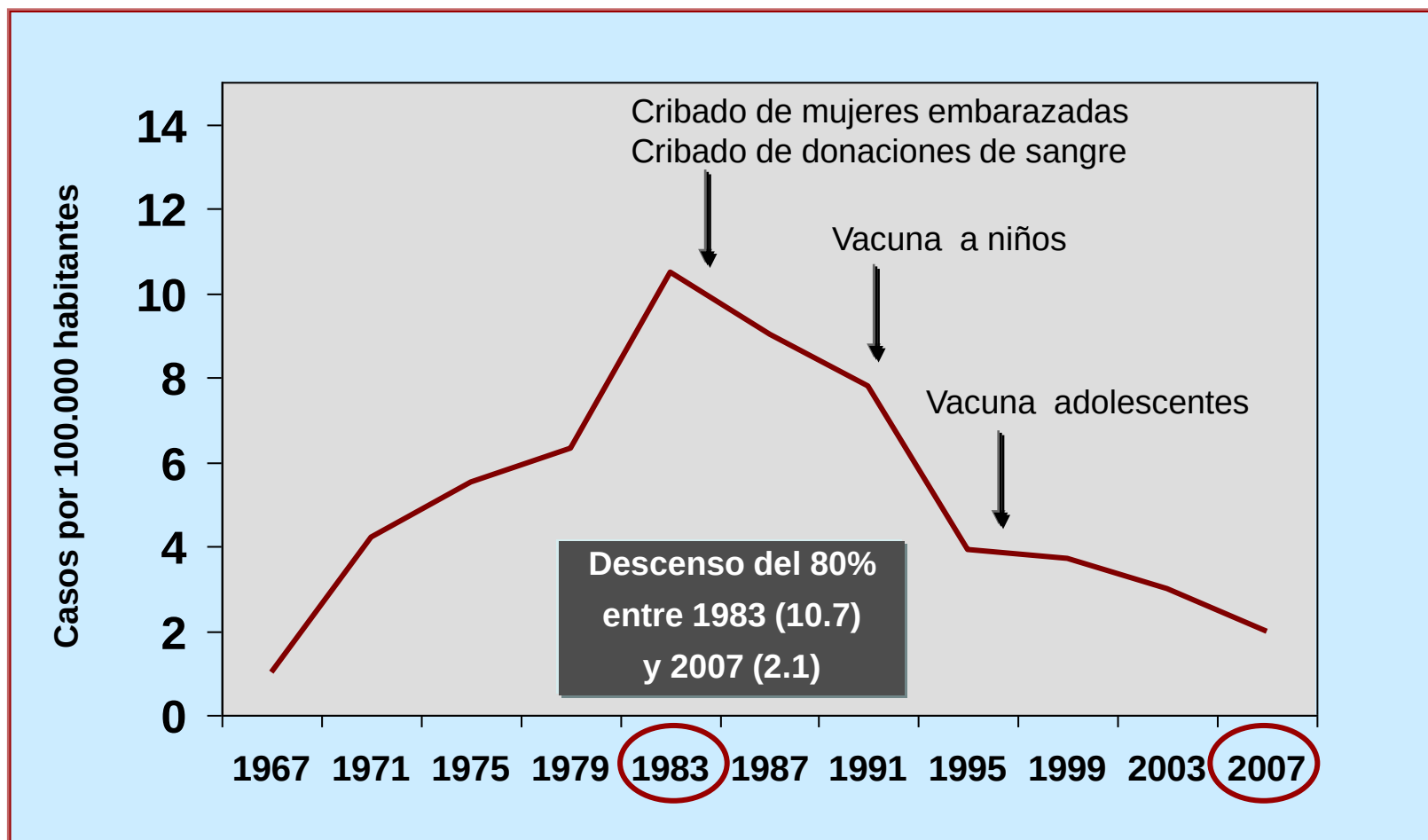
Infección por VHB

DISMINUCIÓN

Recomendaciones de la OMS de 1990:

- Cribado de sangre, órganos, tejidos
- Cribado de mujeres embarazadas
- I-globulina a hijos de madre HBsAg+
- Introducción de programas de vacunación infantil
- Vacunación de adultos con f. riesgo
- Agujas y jeringuillas desechables
- Esterilización de materiales reusables

Incidencia de Infección Aguda por VHB en USA



Kim WR, Hepatology 2009; 49:S28-S34.
Daniels et al, CDC.MMWR Surveill Summ 2009; CDC 2011

Prevalencia de la infección crónica por VHB en niños después de la introducción de los programas nacionales de vacunación

Países	Nº testado	Seguimiento (años)	% infección crónica VHB	
			Antes	Después
Alaska	268	1-10	16	→ 0.0
China	10.399	1-9	14.6	→ 1.6
Taiwan	1.500	6	10.5	→ 1.7
Gambia	675	2	10	→ 0.6
España	279	15	9.3	→ 0.9
Indonesia	2.519	4	6.2	→ 1.9
Italia	2.468	11	3.4	→ 0.9
Portugal	311			→ 0.6

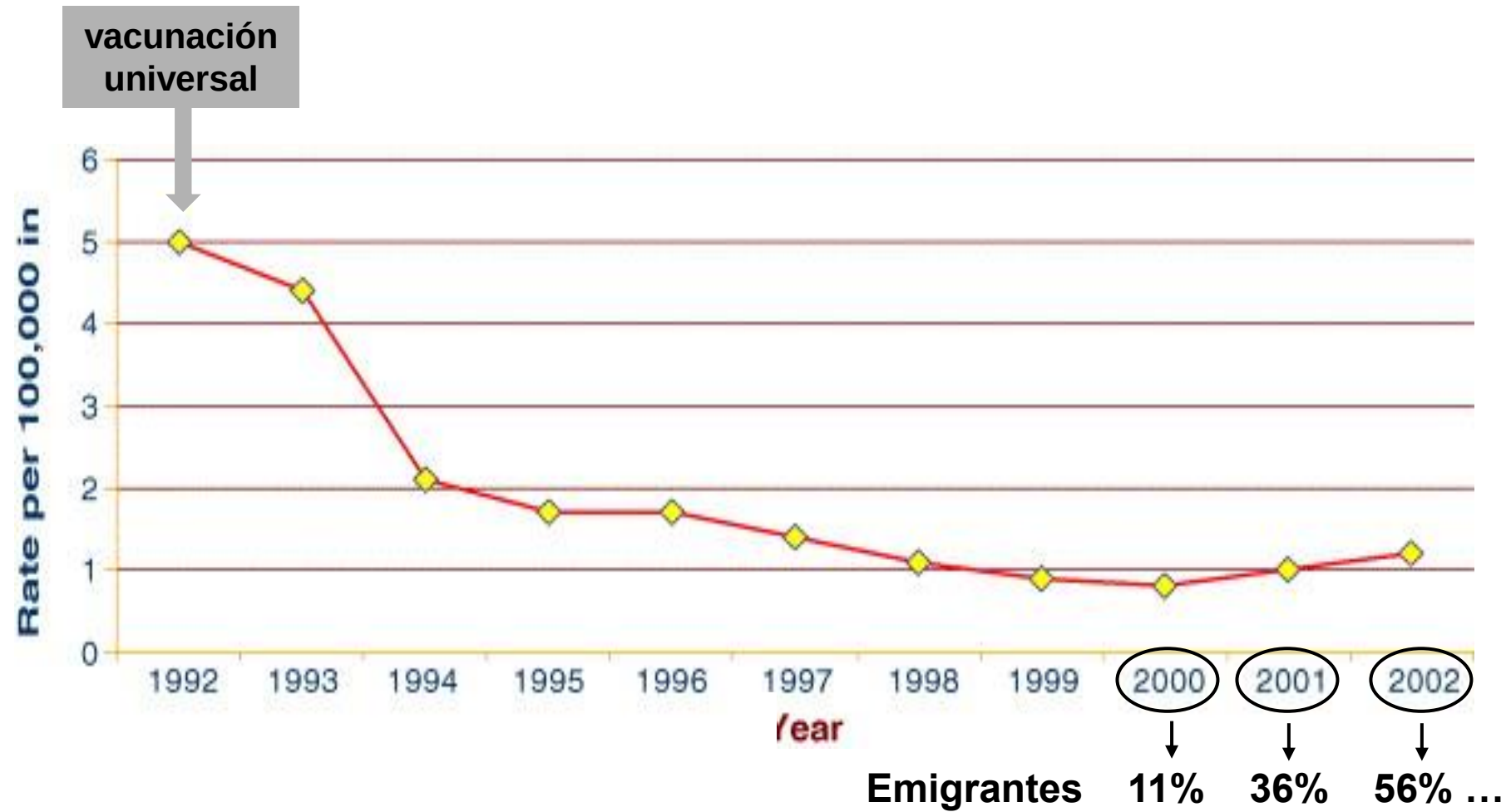
La vacuna es la medida preventiva más eficaz en la transmisión del VHB

←.....

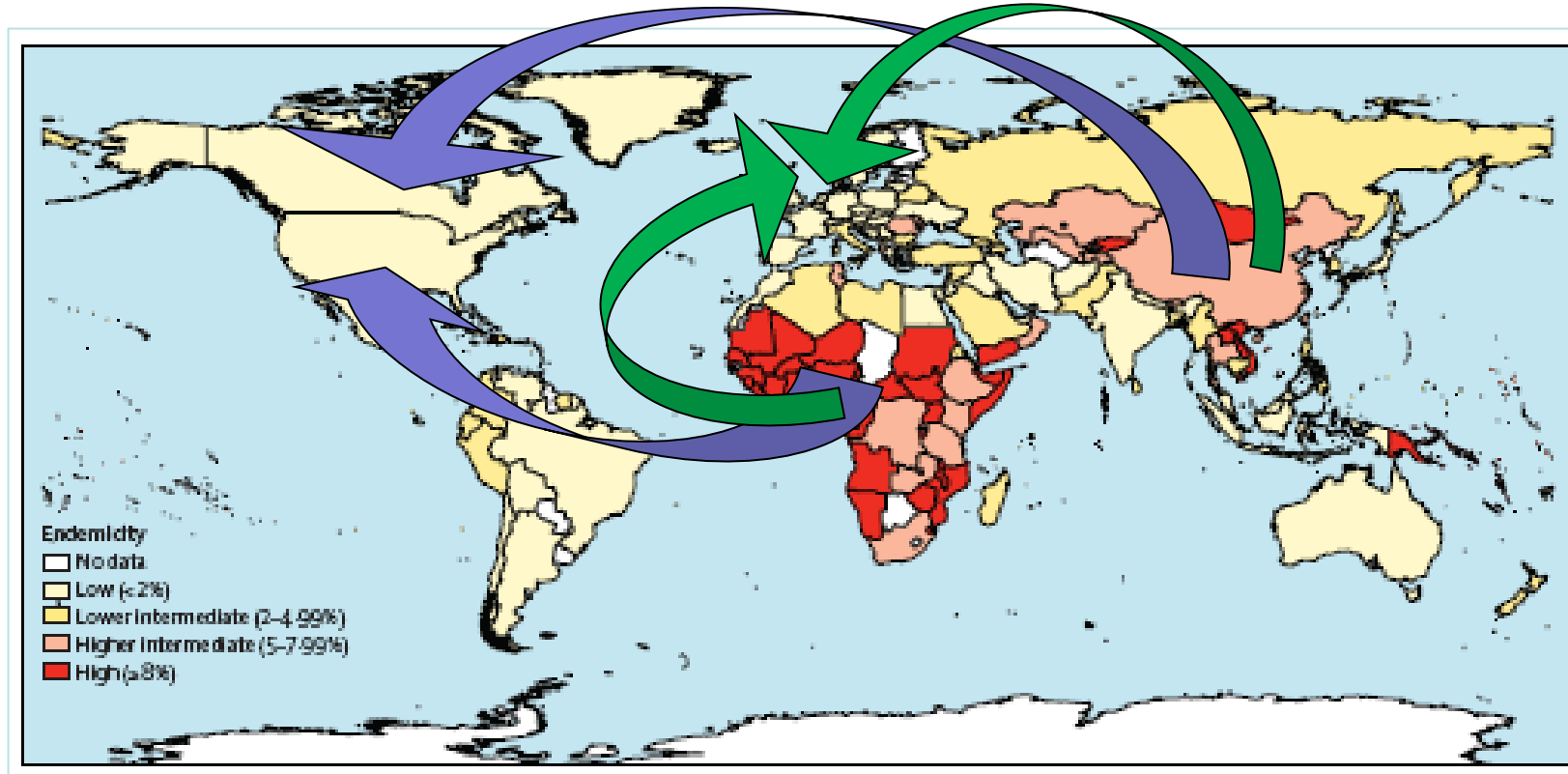
GLOBAL → **<2%**

Mahoney, Clin Microbiol Rev 1999; Ni et al, Ann Intern Med 2001; Namgyal et al, J Hepatol 2002; Salleras et al, Vaccine 2005; Antunes et al, Acta Med Port 2004

Incidencia de hepatitis B en jóvenes de 12-23 años en España



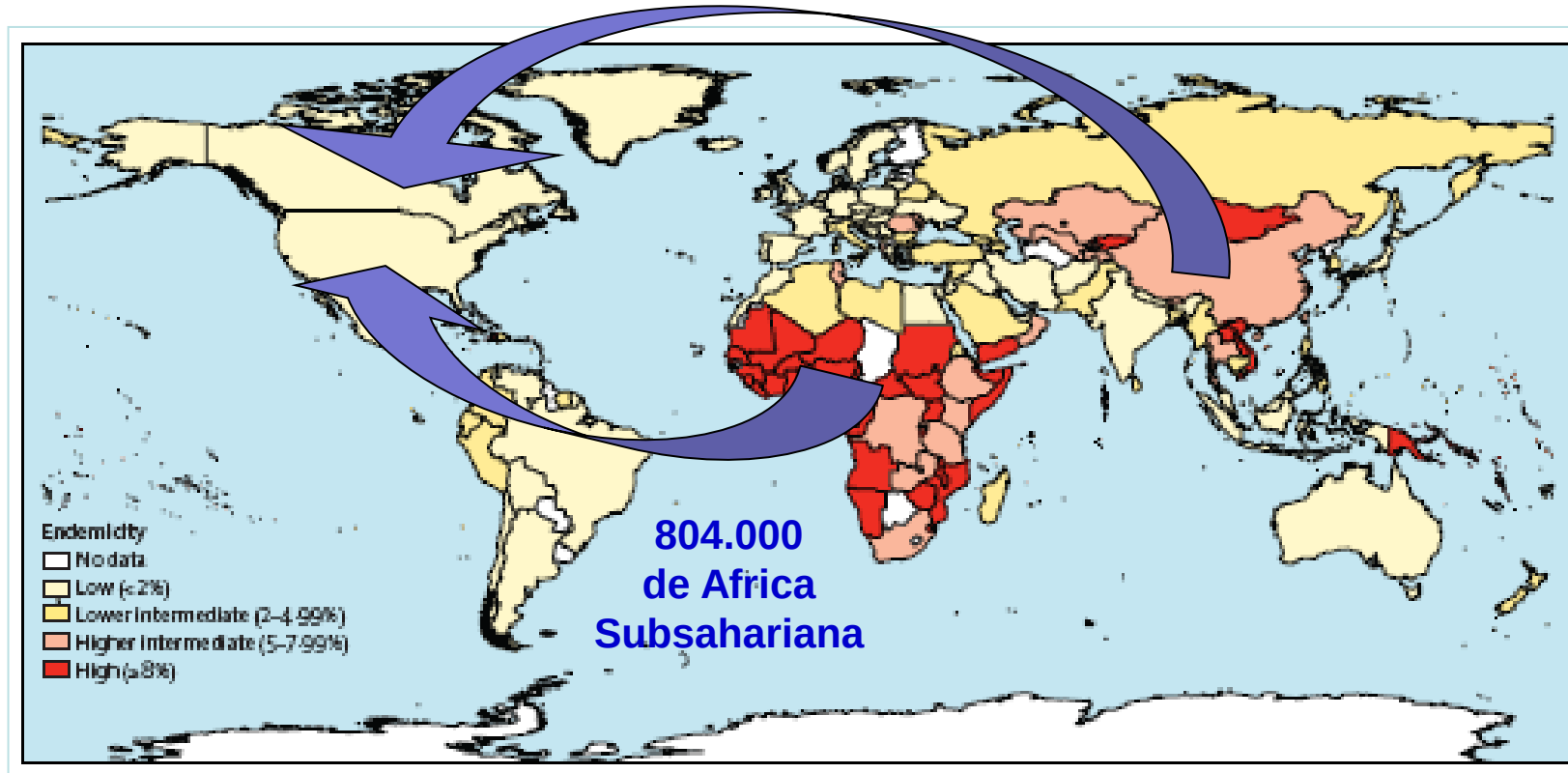
La Emigración a Países Desarrollados



Un fenómeno constante y progresivo en los últimos 20 años
desde países con alta prevalencia de infección por VHB

Emigración a USA: 2000-2009

3.600.000
de Asia e Islas del Pacífico
API = Asian/Pacific Islander



US Department of Homeland Security. Yearbook of Immigration Statistics 2009, 2.

Weinbaum CM et al. MMWR Recomm Rep 2008; 57 (RR-8): 1-20-

Prevalencia de infección VHB en USA-2005

Grupo de Población	Prevalencia HBsAg+ ^{1,2}
Americanos no API	0.42%
API nacidos en USA	1.40%
API nacidos no USA	8.90%

API: Asian/Pacific Islander

65% API desconocen su infección³

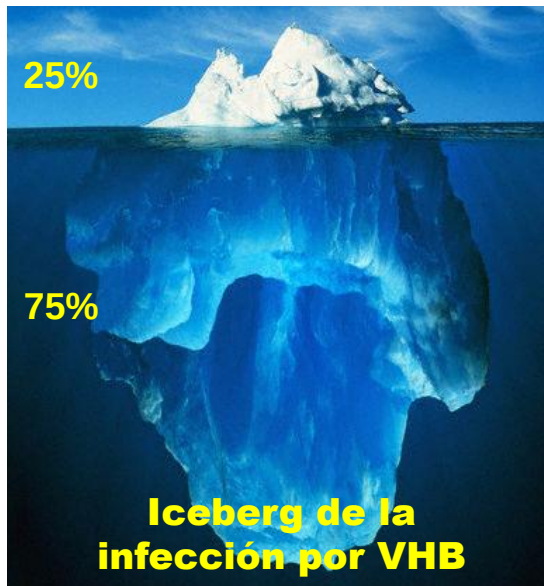
^{1.} Weinbaum CM et al. MMWR Recomm Rep 2008; 57 (RR-8): 1-20.

^{2.} Cohen C et al. J Viral Hepat 2008; 15: 12-13.

^{3.} Lin SY et al. Hepatology 2007; 46: 1034-1040.

Chronic Hepatitis B in the US -2011: Undiagnosed and Undertreated

~ 2 million people have chronic hepatitis B



↓
500,000 diagnosed

↓
250,000 entered into care

↓
< 50,000 are receiving
antiviral treatment

Cohen C, et al. J Viral Hepat. 2011;18:377-383.

Prevalencia de la Infección por VHB

DISMINUCIÓN GLOBAL

Recomendaciones de la OMS de 1990:

- Cribado de sangre, órganos, tejidos
- Cribado de mujeres embarazadas
- I-globulina a hijos de madre HBsAg+
- Introducción de programas de vacunación infantil
- Vacunación de adultos con f. riesgo
- Agujas y jeringuillas desechables
- Esterilización de materiales reusables

LEVE AUMENTO en países desarrollados

Llegada de personas infectadas por VHB desde países con alta prevalencia de VHB :

- Emigrantes, refugiados
- Niños adoptados
- Estudiantes (sexualmente activos)

Aumento de los contagios:

La mayoría tienen una infección por VHB que desconocen y son una fuente mayor de transmisión silente de VHB.

Causas de mortalidad en el mundo

1990	2013
1 Ischaemic heart disease	1 Ischaemic heart disease
2 Cerebrovascular disease	2 Cerebrovascular disease
3 Lower respiratory infections	3 COPD
4 Diarrhoeal disease	4 Lower respiratory infections
5 COPD	5 Alzheimer's disease
6 Tuberculosis	6 Lung cancer
7 Neonatal preterm birth	7 Viral hepatitis
8 Road injuries	8 Road injuries
9 Lung cancer	9 AIDS
10 Viral hepatitis	10 Diabetes
11 Malaria	11 Tuberculosis
12 Neonatal encephalopathy	12 Diarrhoeal disease

Evolución de la mortalidad por hepatitis virales de 1990 a 2013

Stanaway JD et al, Lancet 2016; 388: 1081-88

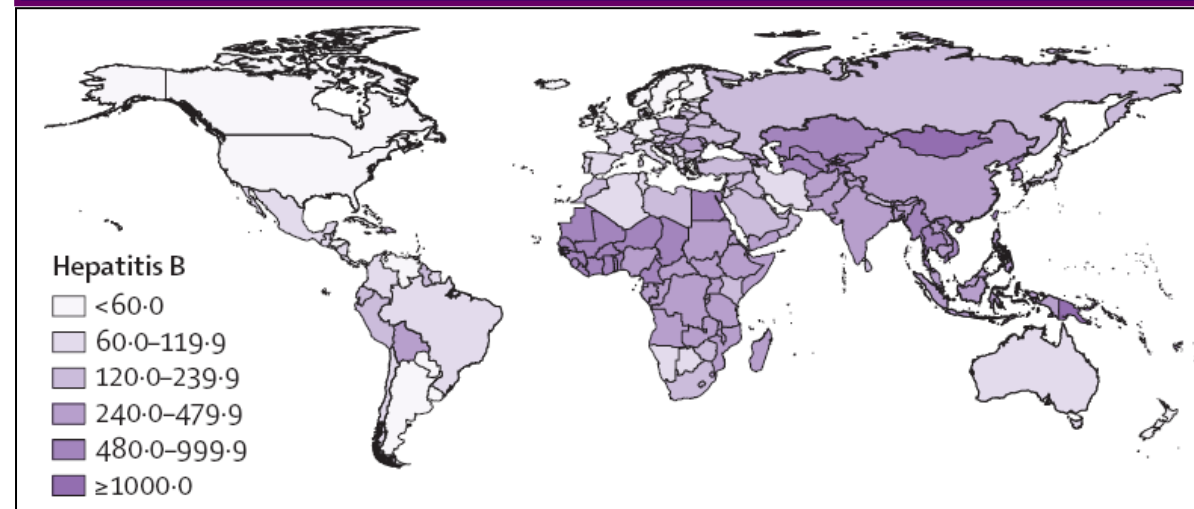
4% VHA y VHE,

48% VHC

48% VHB

Incremento edad infectados VHB:
↑ CH descompensada y CHC

Hepatitis B - Tasa de mortalidad por 100.000 hab/año



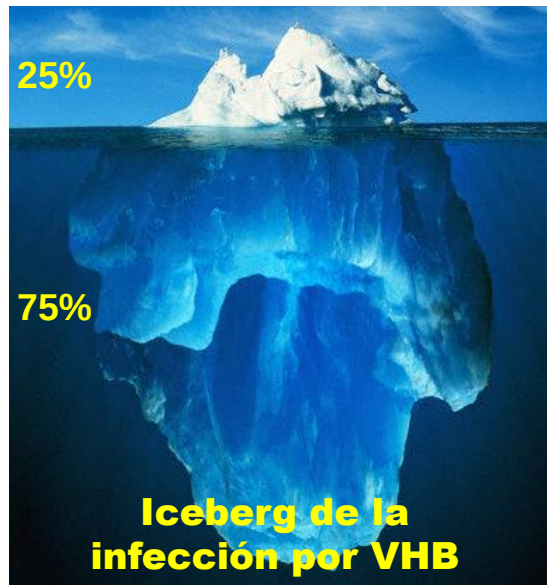
Características Epidemiológicas de la Infección VHB en USA y Europa (España)

(1) Prevalencia baja (<2%) con leve rebote asociado a la emigración...

(2) Muchos portadores desconocidos

Fuente de transmisión
a otras personas

Progresión silente a cirrosis



Importante detectar estos portadores
silentes:

- Para adoptar medidas preventivas de la transmisión.
- Para aplicar tratamiento antiviral, que actualmente puede modificar la historia natural de la infección crónica por VHB.

Índice

VHB

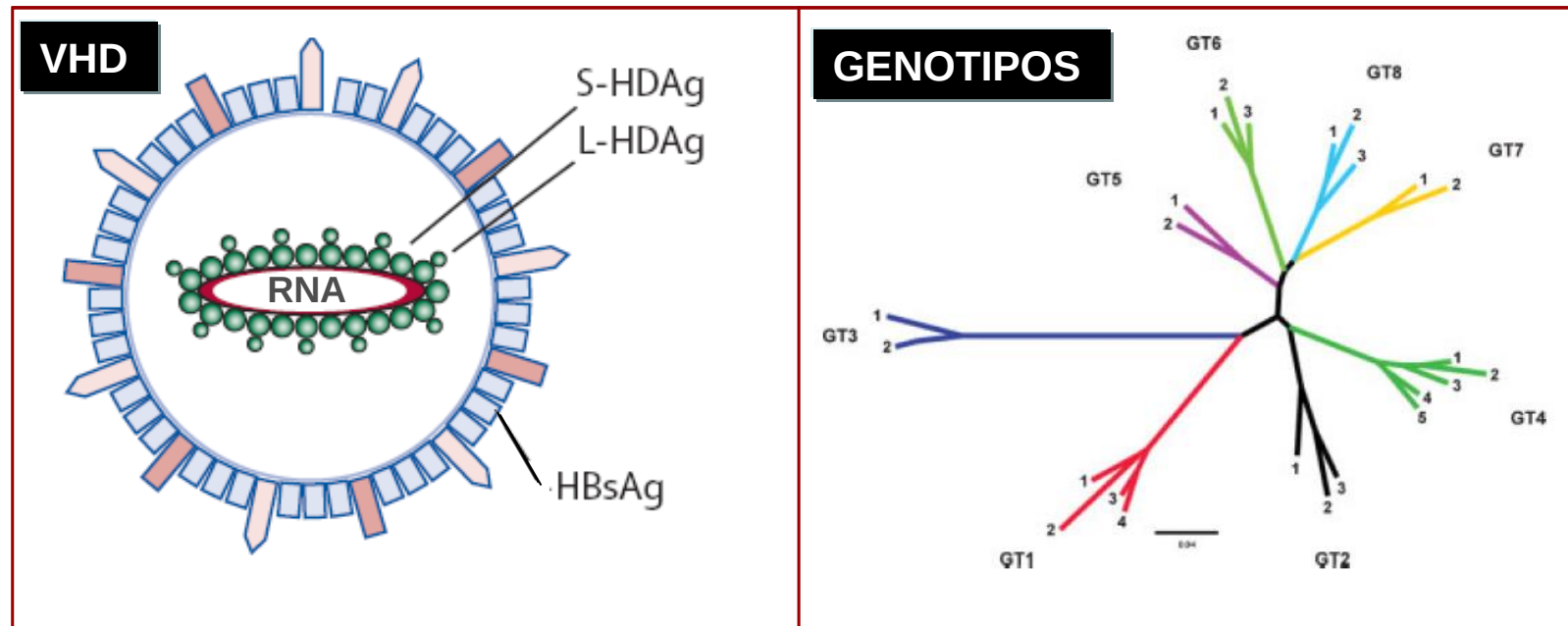
- 1) Introducción Microbiológica
- 2) Historia Natural
- 3) Epidemiología

VHD

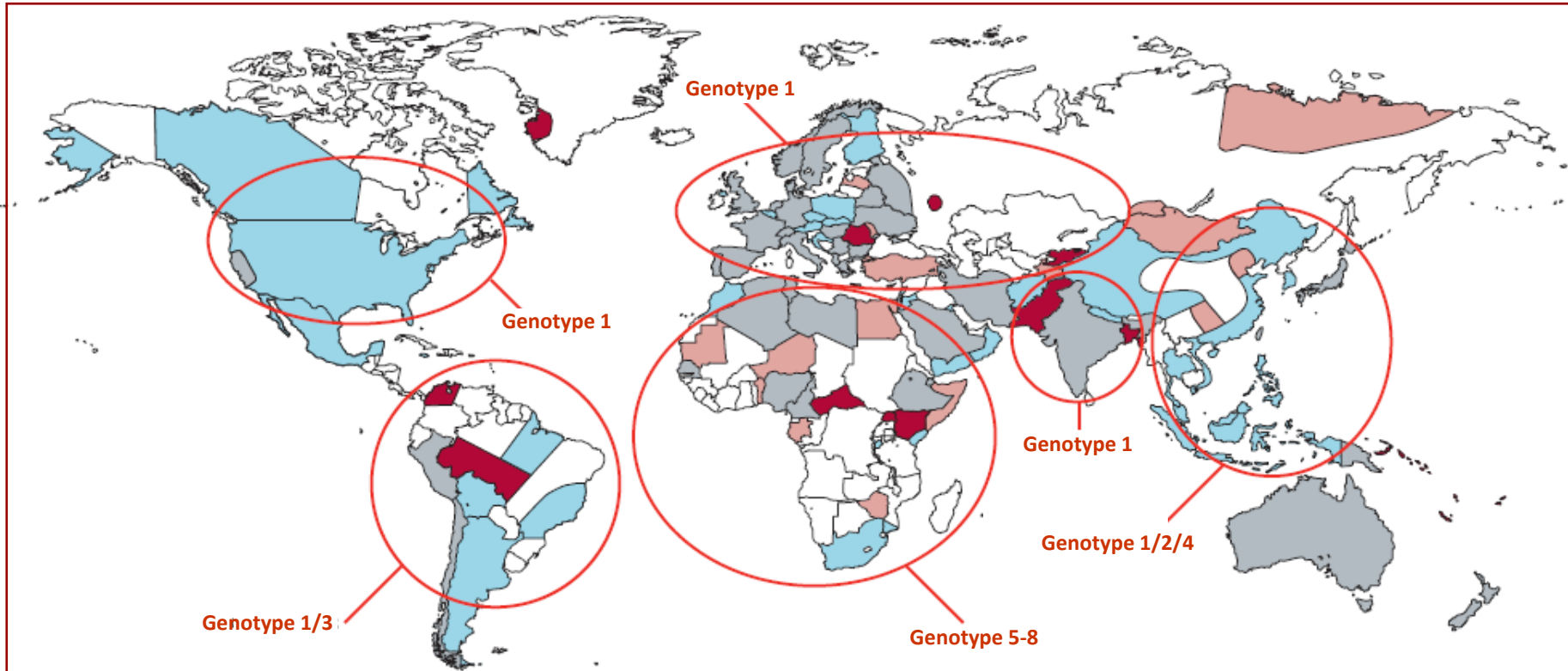
- 1) Introducción Microbiológica
- 2) Historia Natural
- 3) Epidemiología

Virus de la Hepatitis D (VHD) / Virus Delta (Δ/δ)

- **Virus defectivo:** necesita al VHB para su completa replicación y ser infeccioso
- **Estructura esférica:** 36-43 nm
- **Envoltura:** HBsAg
- **Nucleocápside:** genoma formado por una cadena circular RNA (genotipos 1-8)
HDAg (L,M,S)



VHD – Genotipos



Genotipo 1: Universal y el más frecuente

Genotipos 2 y 4: acompañan al 1 en Extremo Oriente (Japón, Islas pacífico, Taiwan)

Genotipo 3: acompaña al 1 en Sudamérica

Genotipo 5-8: Africa

VHD - Marcadores Diagnósticos

VHD

Cribado:

- antiHD total (IgM+IgG)
- antiHD IgM
- antiHD IgG

Confirmación:

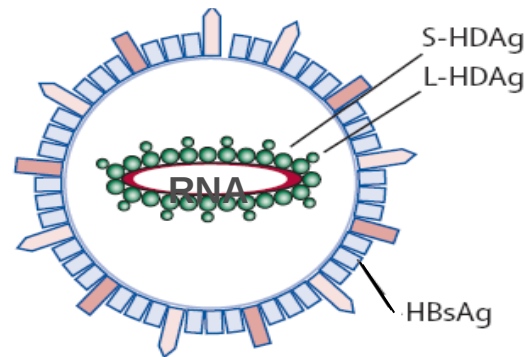
- RNA-VHD (PCR) en suero
- HDAg en tejido hepático

VHB

HBsAg

Resto depende de:

- 1) Inhibición de replicación por VHD:
DNA-VHB +/-
- 2) Forma clínica:
 - Coinfección: antiHBcIgM+
 - Sobreinfección: antiHBcIgG+
 - Hepatitis crónica: antiHBcIgG+



VHD - Contagio

- **Reservorio:** paciente infectado (~12 millones de portadores de VHD en el mundo)
- **Contagioso:** sangre y secreciones sexuales (semen, secreción vaginal)
- **Transmisión:**
 - Parenteral** – UDI (países desarrollados)
Horizontal intrafamiliar o no (países subdesarrollados)
 - Sexual** – Países subdesarrollados endémicos
 - Vertical** – Excepcional

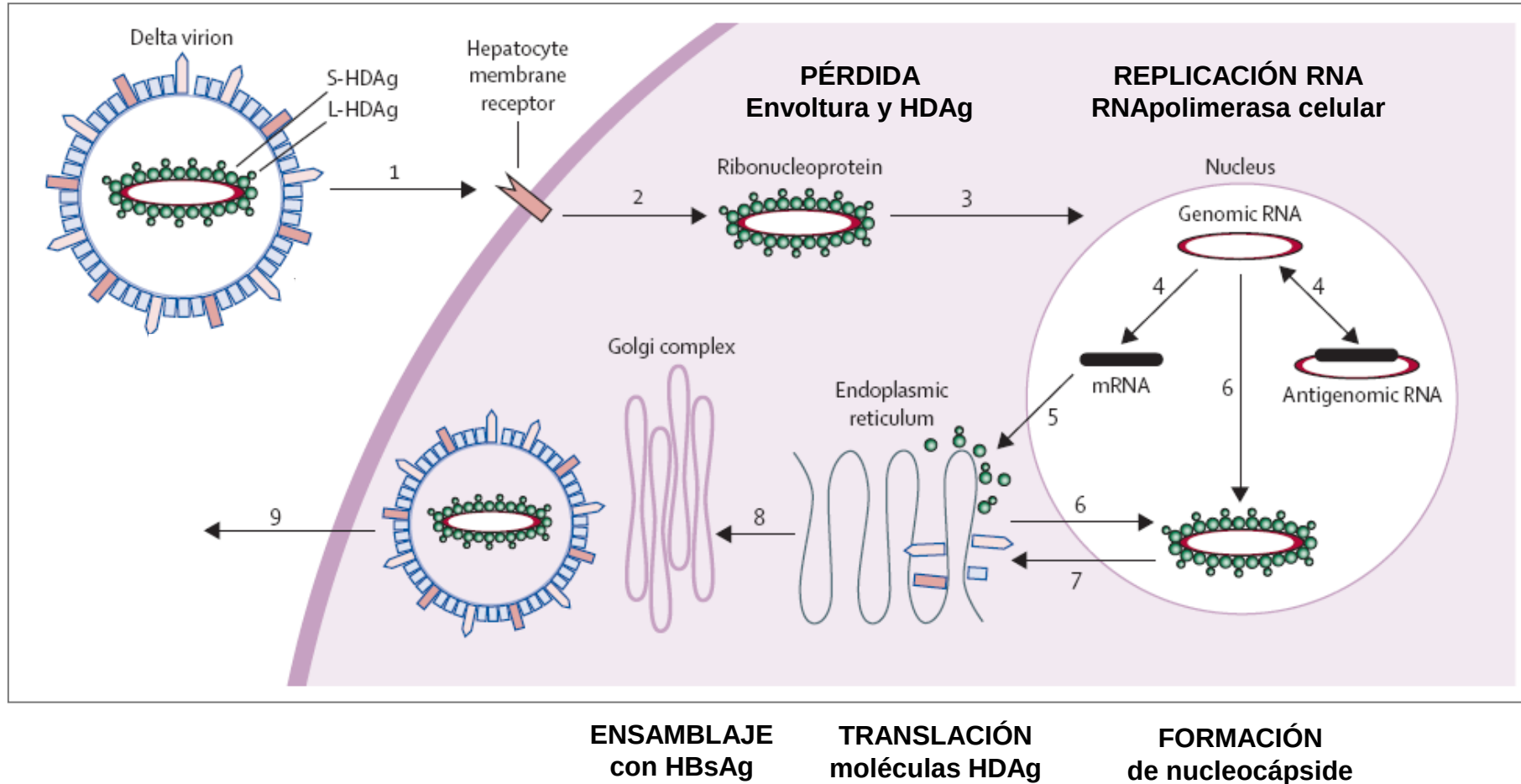


UDI (países desarrollados)



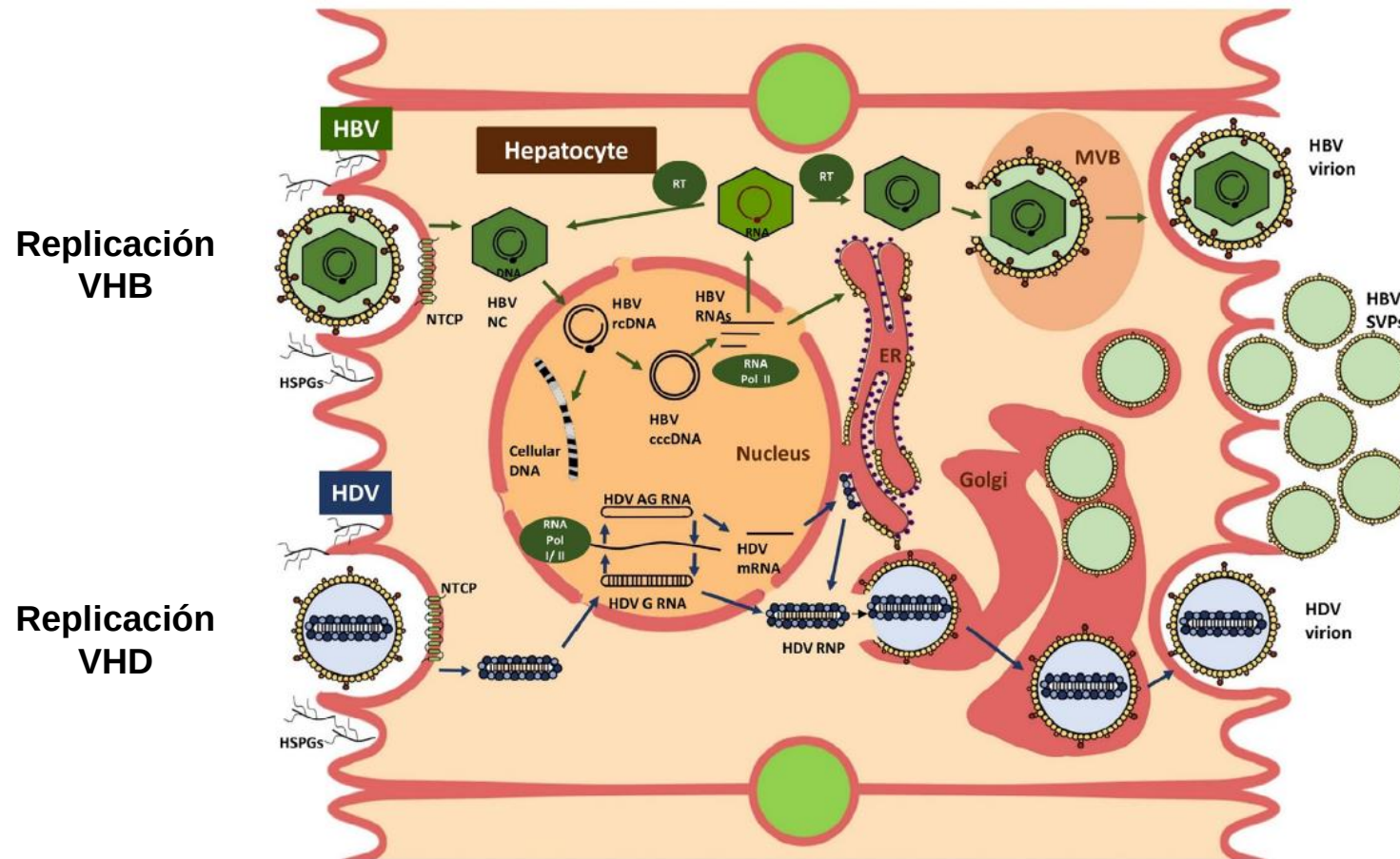
P. HORIZONTAL (países subdesarrollados)

VHD – Ciclo Replicativo



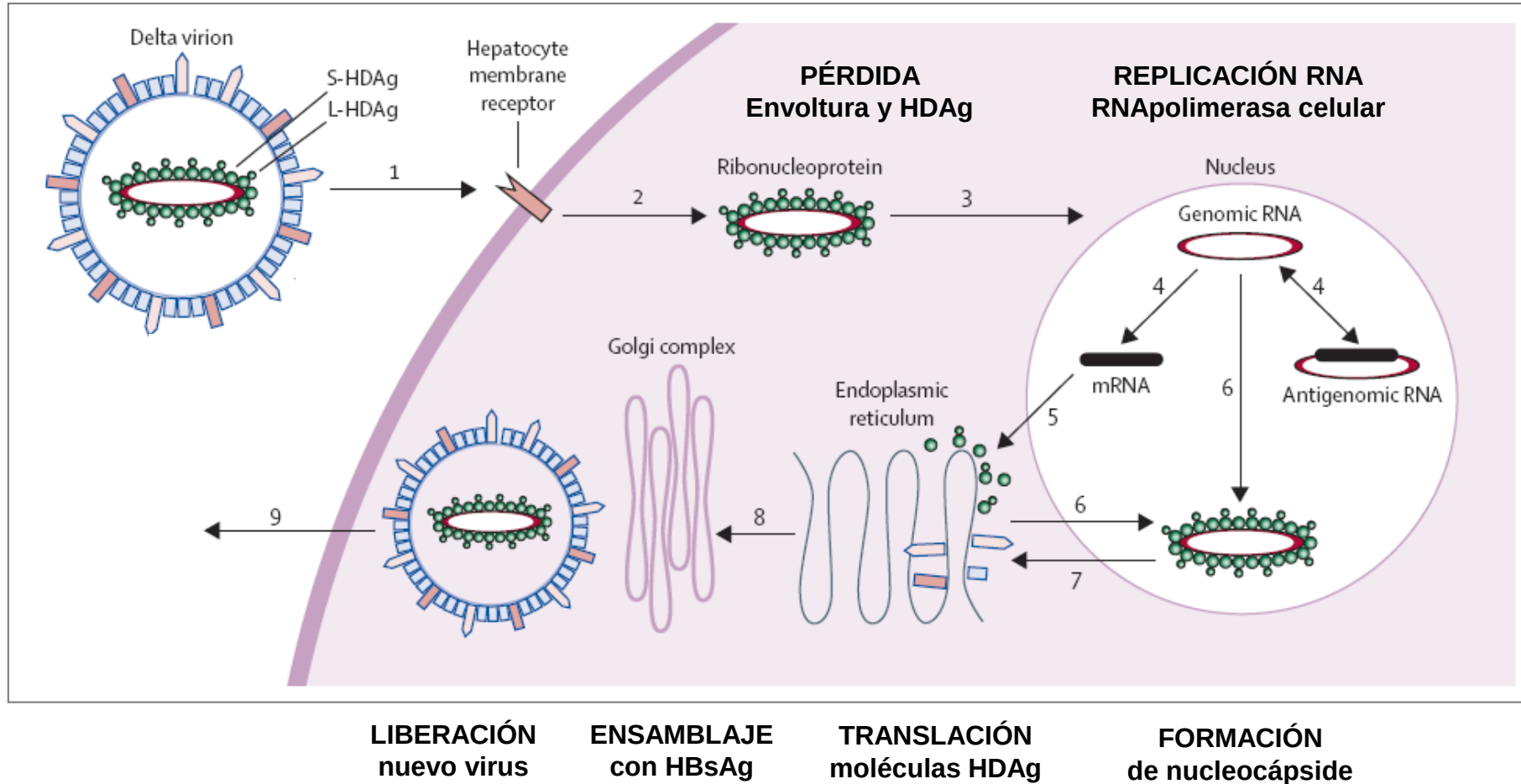
*Pascarella et al, Liver Int 2011
Hughes et al, Lancet 2011
Taylor JM, Semin Liver Dis 2012
Sureau C et al, J Hepatol 2016*

Ciclo Replicativo del VHB y VHD



La replicación del VHB y del VHD son independientes, pero comparten el HBsAg formado en el RE

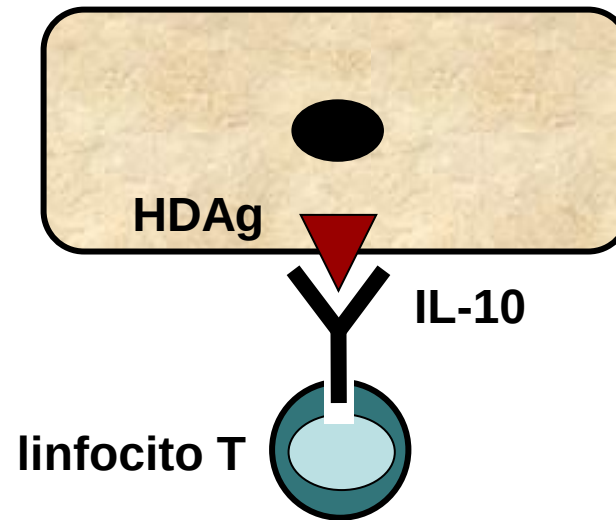
VHD – Ciclo Replicativo



*Pascarella et al, Liver Int 2011
Hughes et al, Lancet 2011
Taylor JM, Semin Liver Dis 2012
Sureau C et al, J Hepatol 2016*

VHD – Mecanismo de la Hepatitis

- **Efecto citopático:** asociado a la replicación intrahepatocito (mecanismo menor)
- **Respuesta inmune VHD-específica :** linfocitos CD4+, CD8+ y NK
IL-2, IL-10, IFN α , IFN γ



Greco-Stewart et al, Viruses 2010
Lunemann et al, J Infect Dis 2014
Giersch et al, J Hepatol 2015
Sureau C et al, J Hepatol 2016

Índice

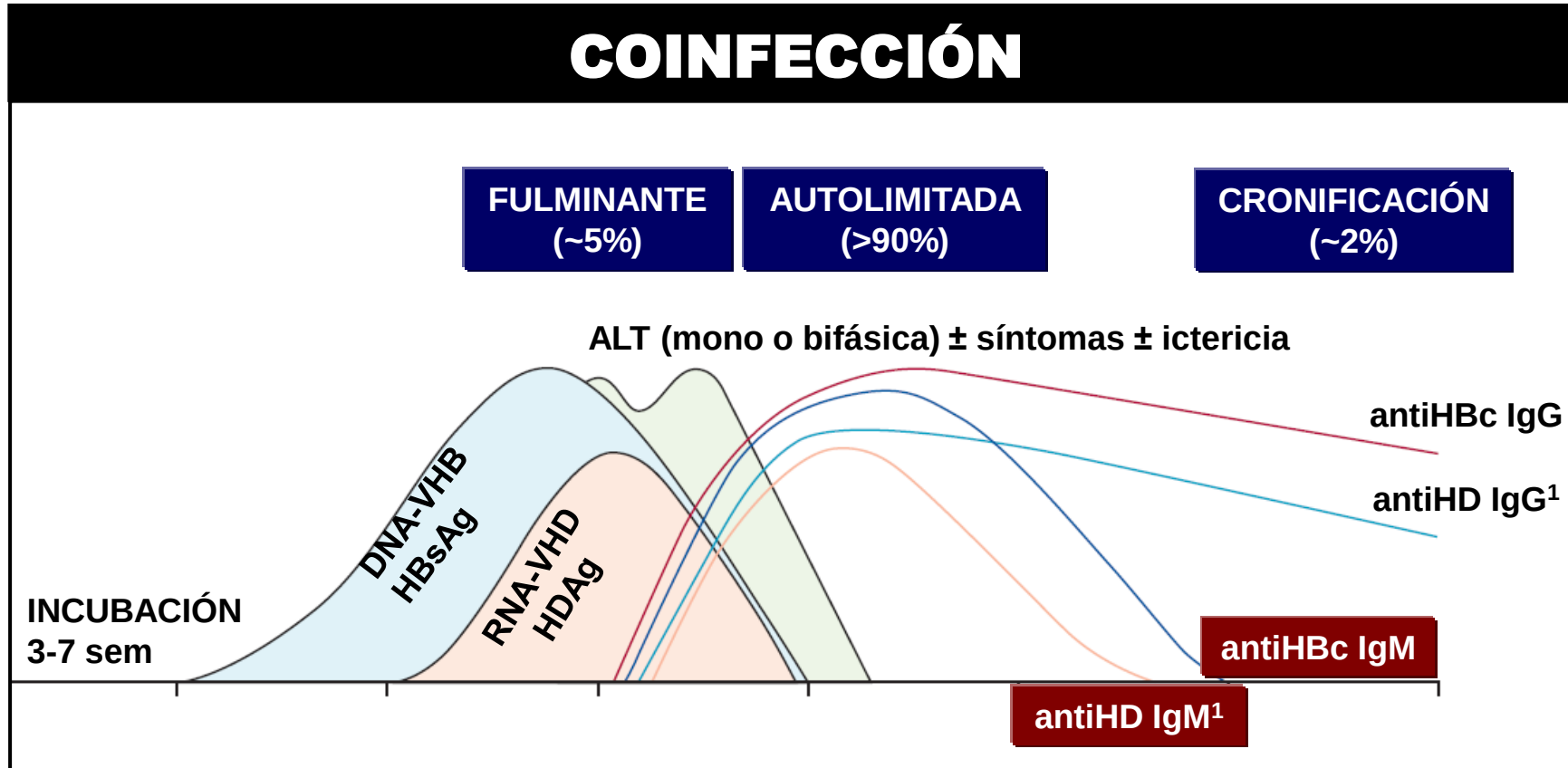
VHB

- 1) Introducción Microbiológica
- 2) Historia Natural
- 3) Epidemiología

VHD

- 1) Introducción Microbiológica
- 2) Historia Natural**
- 3) Epidemiología**

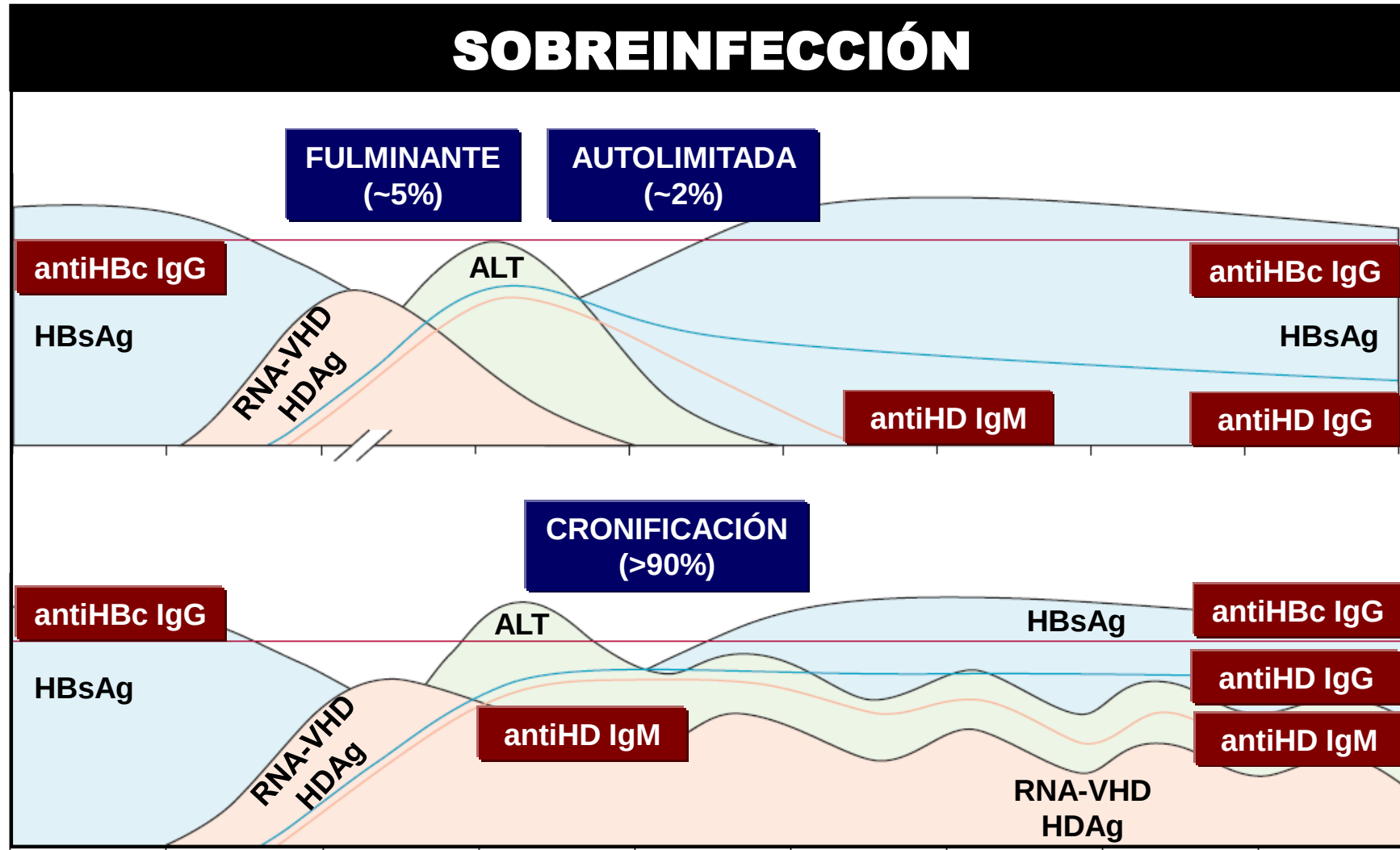
VHD – Historia Natural



1= antiHD totales +

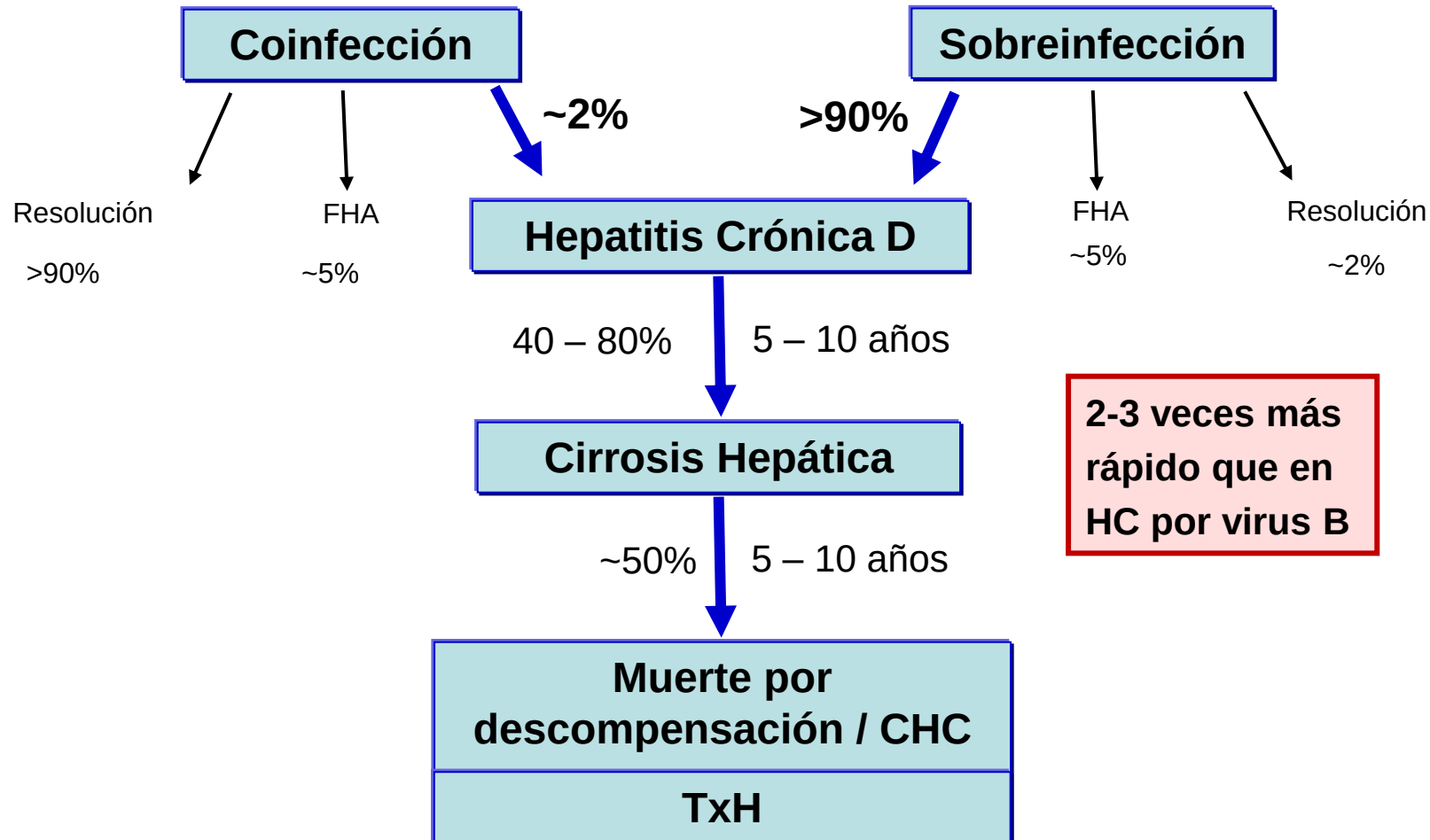
Pascarella et al, Liver Int 2011
Hughes et al, Lancet 2011
Farci et al, Semin Liver Dis 2012
Alfaiate et al, Antivir Res 2015

VHD – Historia Natural



Pascarella et al, Liver Int 2011
Hughes et al, Lancet 2011
Farci et al, Semin Liver Dis 2012
Alfaite et al, Antivir Res 2015

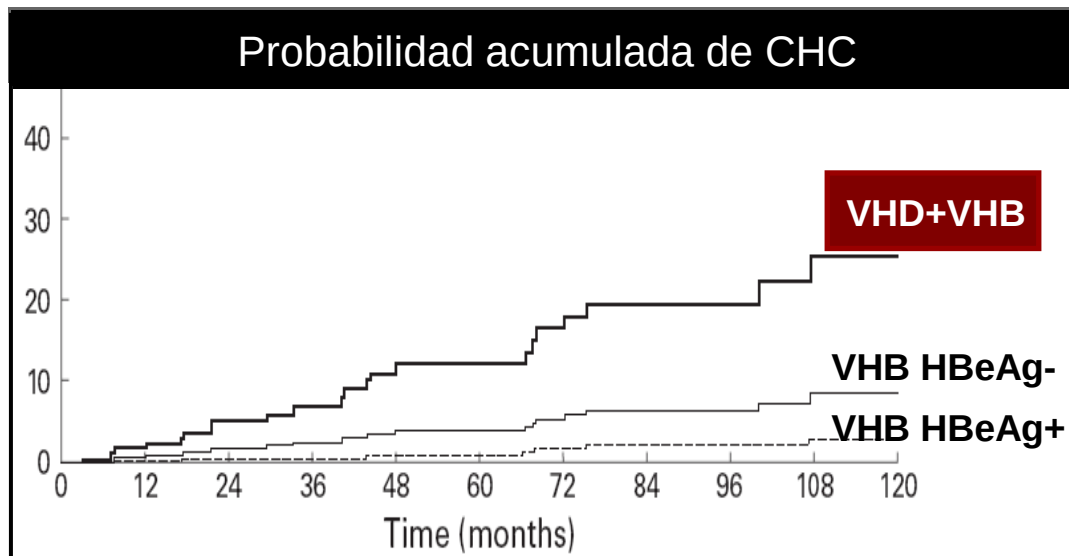
VHD – Historia Natural



Rosina et al, Gastroenterology 1999
Fattovich et al, Gut 2000
Yurdaydin et al, J Viral Hepat 2010
Hughes et al, Lancet 2011
Farci et al, Semin Liver Dis 2012
Sureau C et al, J Hepatol 2016

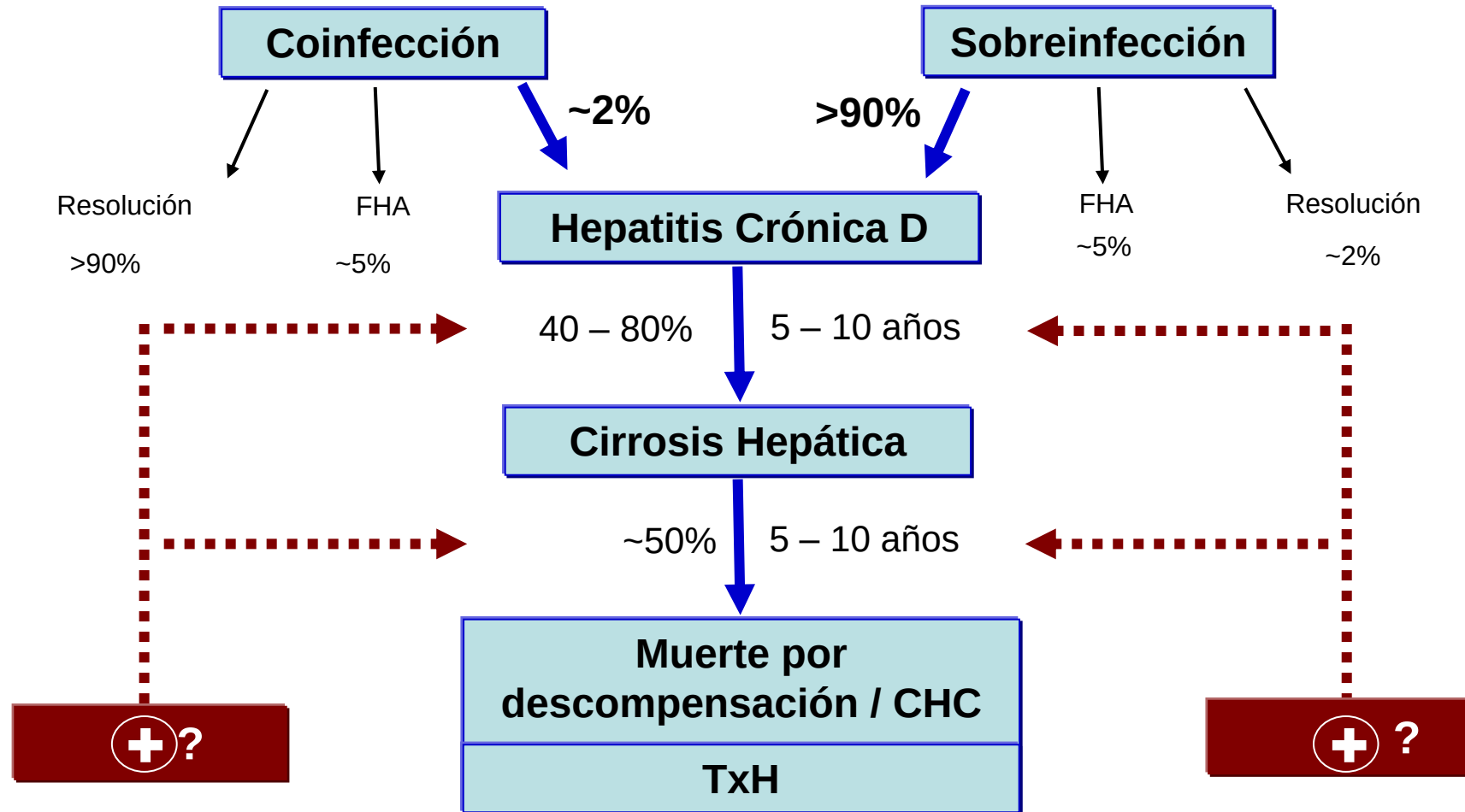
Influencia de la infección por virus D sobre la morbilidad y mortalidad de 200 pacientes con cirrosis por virus B compensada seguidos 7 años

HCC		Decompensation		Survival	
β regression coefficient (SE)	RR (95% CI)	β regression coefficient (SE)	RR (95% CI)	β regression coefficient (SE)	RR (95% CI)
1.1525 (0.5846)	3.2 (1.0 to 10.0)	0.7810 (0.4916)	2.2 (0.8 to 5.7)	0.6702 (0.5466)	2.0 (0.7 to 5.7)



In cirrhosis type B concomitant HDV infection is associated with a threefold increased risk for HCC and with twofold risk of mortality, **confirming the poor prognosis in this patients**

VHD – Historia Natural



VHD – Historia Natural

Influencia de la Replicación del VHD

299 pacientes con hepatitis crónica D
seguidos durante 233 meses (~20 años) en el periodo 1978 – 2006

Evolución	Tasa anual	Factores de riesgo
Progresión a cirrosis	4%	Replicación VHD, tto previo con IFN
Descompensación de la cirrosis	2.7%	Replicación VHD, alcohol, sexo fem.
Desarrollo de CHC	2.8%	Replicación VHD, tto previo con IFN
Mortalidad	1.1%	Replicación VHD

**Principal factor de riesgo de progresión
de la hepatitis crónica por VHD**

VHD – Historia Natural

Influencia de la Replicación del VHB

85 pacientes con hepatitis crónica D (antiHD+ y HBsAg+)
seguidos durante una media de 10 (6-14) años

Serología	Lesión hepática		Evolución	
	HC/CH activa	CH inactiva	Descompensación o desarrollo CHC	Muerte
RNA-VHD+ DNA-VHB+	100%	0%	61%	15%
RNA-VHD+ DNA-VHB-	72%	28%	21%	0%
RNA-VHD- DNA-VHB-	58%	42%	16%	0%

La replicación del VHB es un factor determinante de lesión hepática activa y progresiva

VHD – Historia Natural

Influencia de los Genotipos del VHD y VHB

194 pacientes con hepatitis B crónica y sobreinfección por VHD
recogidos desde 1983 a 2003 y seguidos 11 (<1-20) años

Genotipo	Evolución	
	Remisión	Desfavorable
VHB genotipo C	0%	70%
VHB genotipo B	32%	34%
VHD genotipo 1	15%	52%
VHD genotipo 2	40%	25%

**El genotipo 1 del VHD y genotipo C del VHB
favorecen la progresión de la hepatopatía crónica B con sobreinfección D**

VHD – Historia Natural

Influencia de los Genotipos del VHD

Genotipo 1 – Mayor riesgo de progresión a cirrosis, descompensación y muerte

Mayor riesgo de HAFulminante

Genotipo 2 – Igual riesgo de progresión

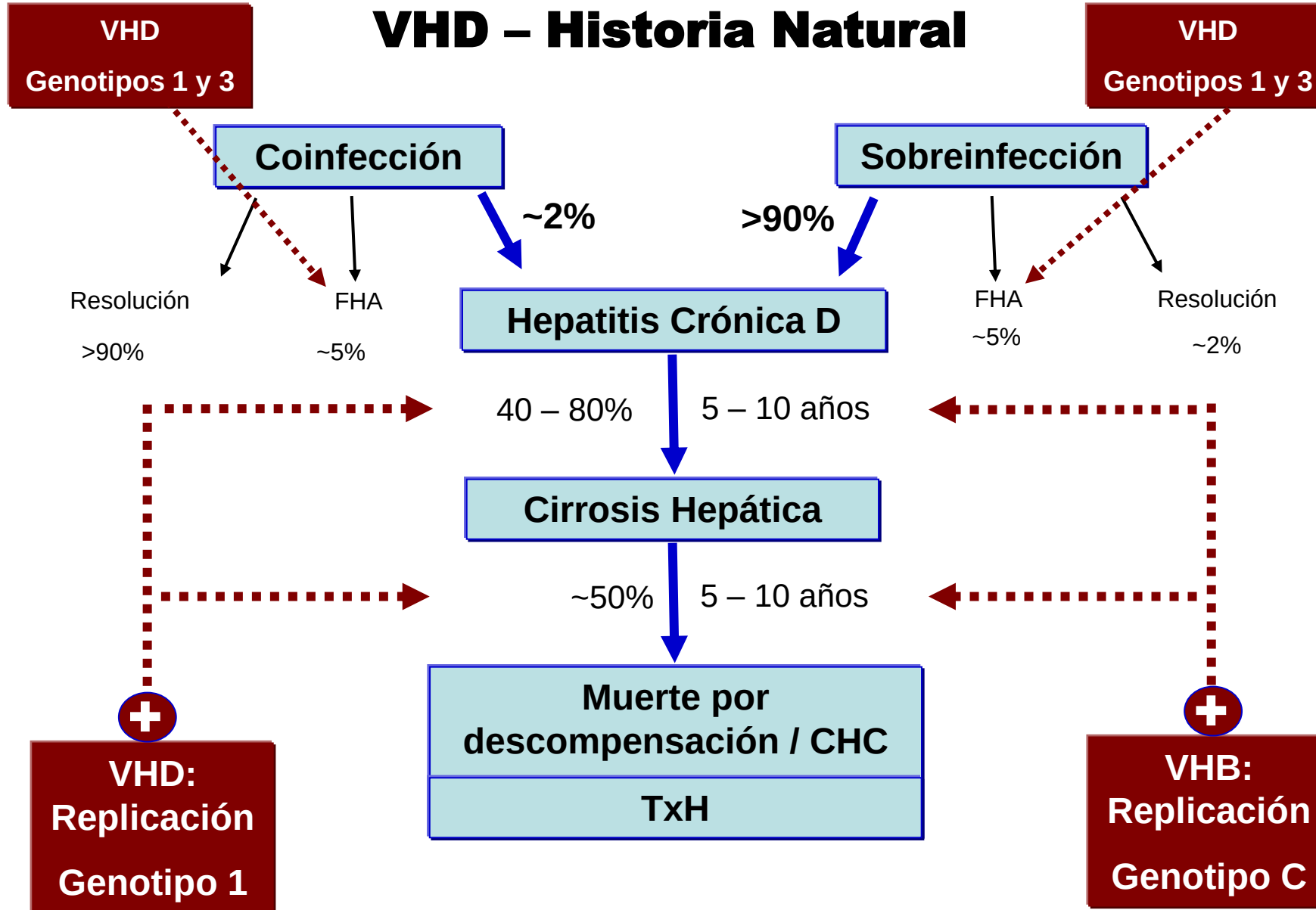
Igual riesgo de HAFulminante

Genotipo 3 – Riesgo muy elevado de HAFulminante y muerte

Genotipos 4-8 – Mal caracterizados

Wu et al, Lancet 1995
Rosina et al, Gastroenterology 1999
Fattovich et al, Gut 2000
Hughes et al, Lancet 2011
Farci et al, Semin Liver Dis 2012
Alfaiate et al, Antivir Res 2015

VHD – Historia Natural



Índice

VHB

- 1) Introducción Microbiológica
- 2) Historia Natural
- 3) Epidemiología

VHD

- 1) Introducción Microbiológica
- 2) Historia Natural
- 3) Epidemiología**

VHD – Epidemiología

■ Frecuencia infravalorada:

- No disponibilidad de los test serológicos en áreas endémicas
- Si no se determina RNA-VHD/HDAg o repiten antiHD: H. A. desapercibida
- Si no se solicita serología: infección crónica infradiagnosticada

■ Estimación global: ~ 5% de los portadores de VBH (~12.000.000 personas)

■ Distribución geográfica: universal, no paralela al VHB, y muy variable en países contiguos e incluso dentro del mismo país.

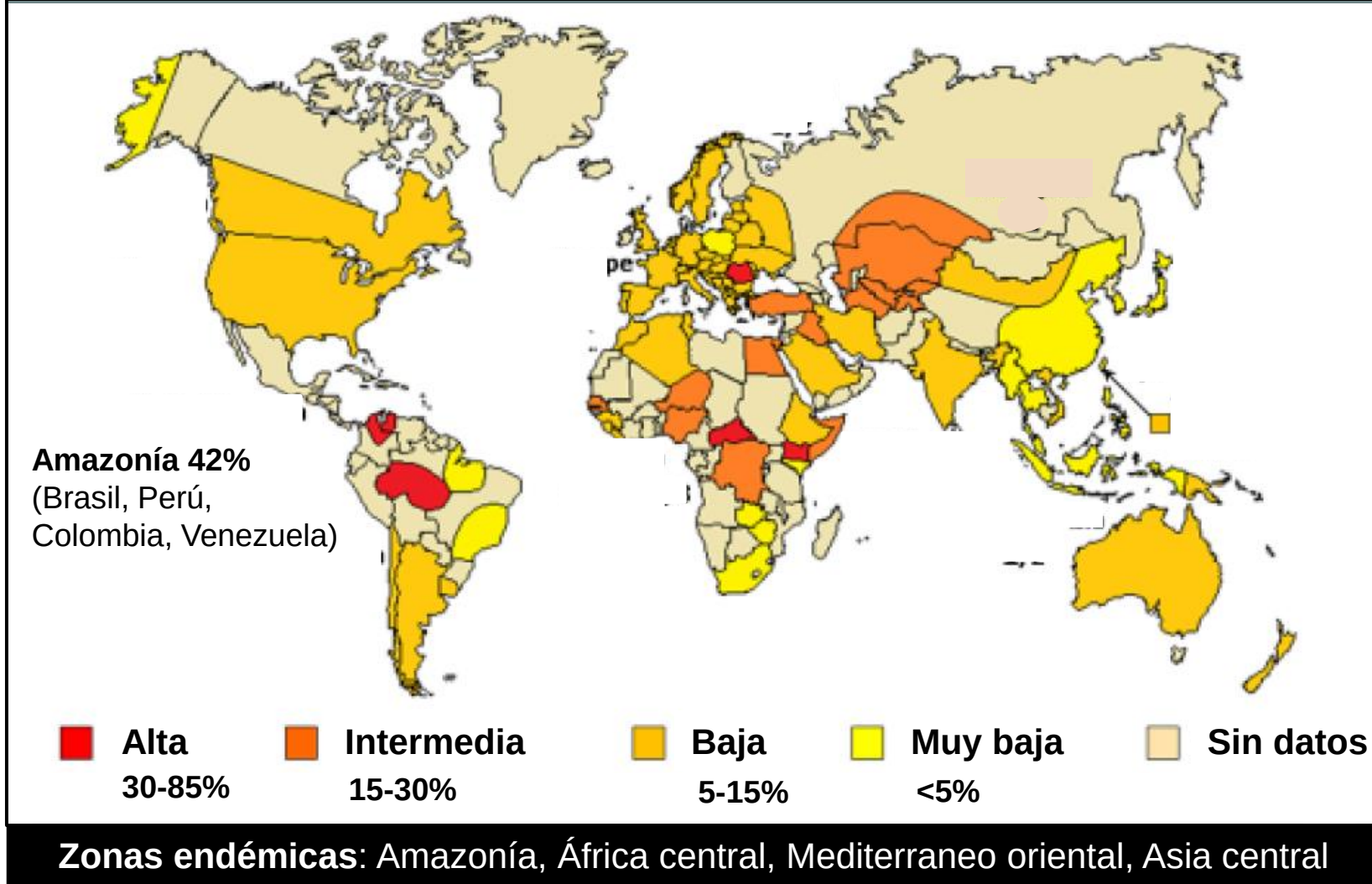
Abbas et al, World J Gastroenterol 2010

Rizzetto et al, Semin Liver Dis 2012

Rizzetto M, Cold Spring Harb Perspect Med 2015

VHD – Epidemiología

Prevalencia de antiHD en pacientes HBsAg+ en las distintas partes del mundo



VHD – Epidemiología

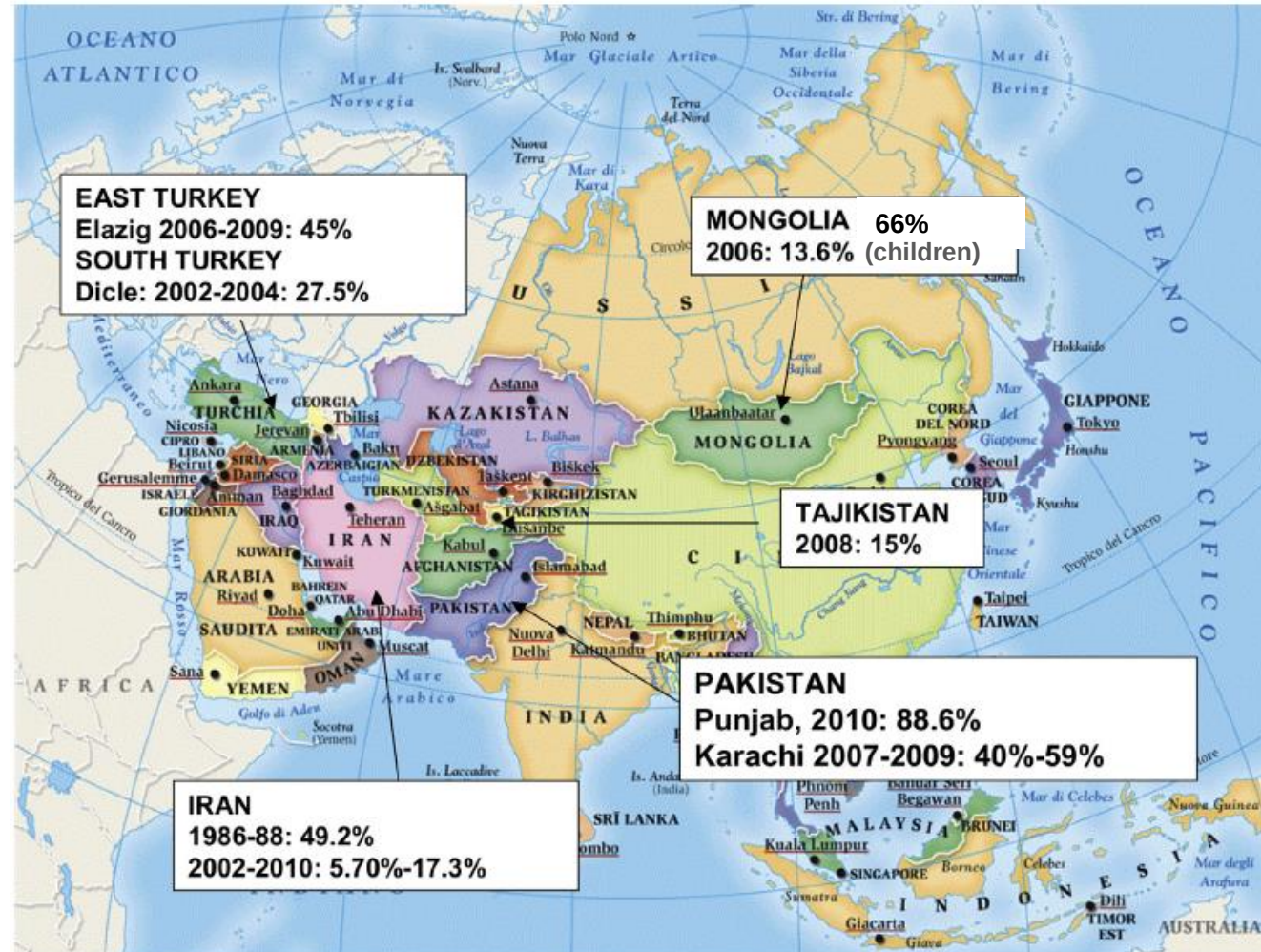
Prevalencia de antiHD en pacientes HBsAg+ en África Central



Rizzetto et al, Clin liver Dis 2013; 17: 475-487; Rizzetto, Liver Int 2016; 36 (Suppl S1): 135-40

VHD – Epidemiologia

Prevalenza di antiHD in pazienti HBsAg+ in Asia Centrale



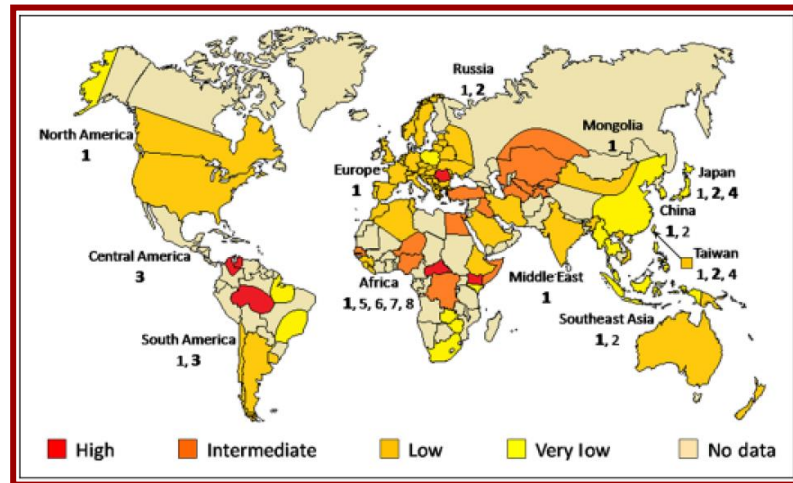
VHD – Epidemiología

■ Frecuencia infravalorada:

- No disponibilidad de los test serológicos en áreas endémicas
- Si no se determina RNA-VHD/HDAg o repiten antiHD: H. A. desapercibida
- Si no se solicita serología: infección crónica infradiagnosticada

■ Estimación global: ~ 5% de los portadores de VBH (~12.000.000 personas)

■ Distribución geográfica: universal, no paralela al VHB, y muy variable en países contiguos e incluso dentro del mismo país.



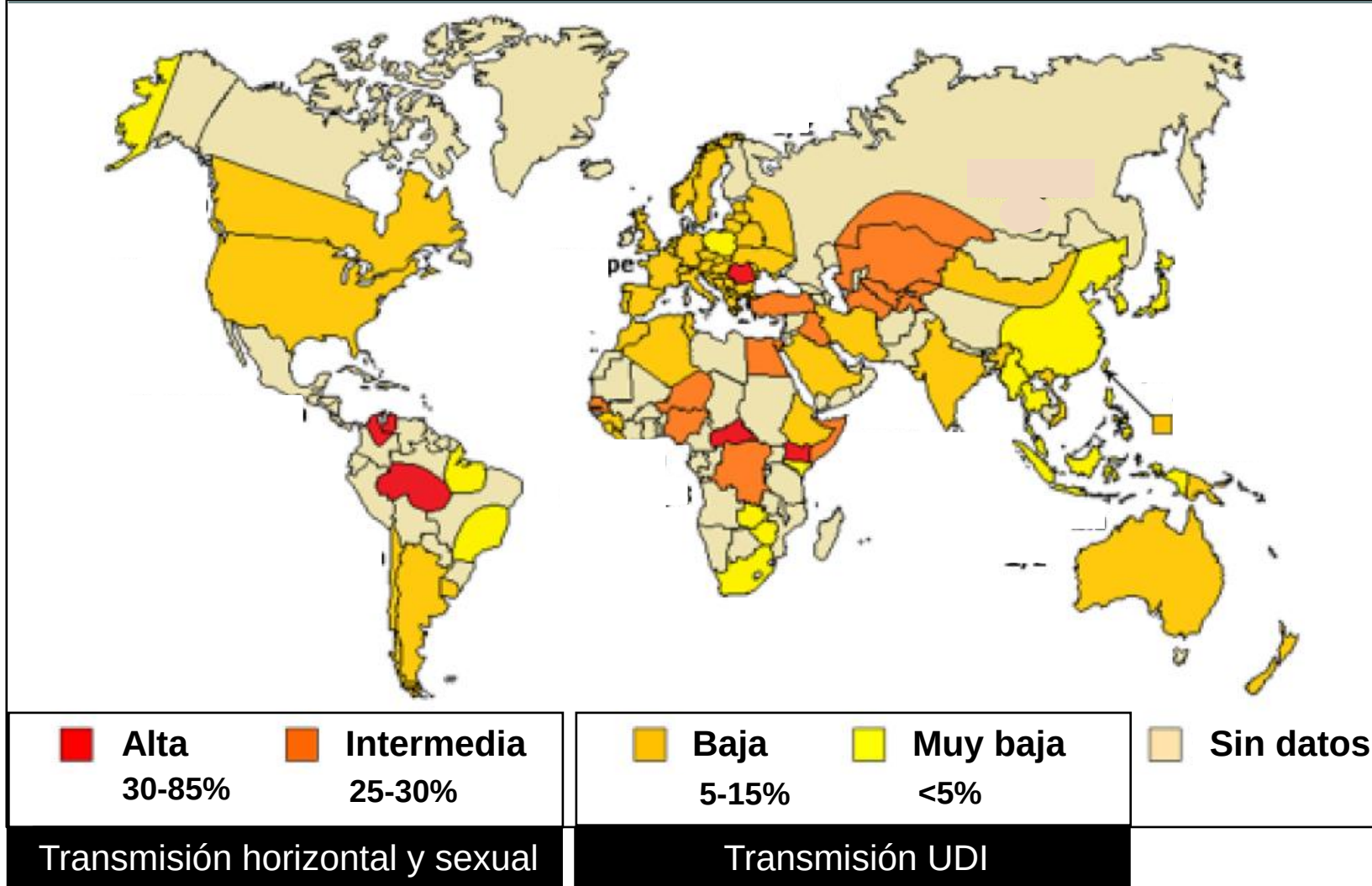
Prevalencia intrapaís (variación >doble)

China	4-13%
Japón	0-23%
Venezuela	5-14%
Irán	3-21%
Serbia	14-39%
Turquía	23-46%

?

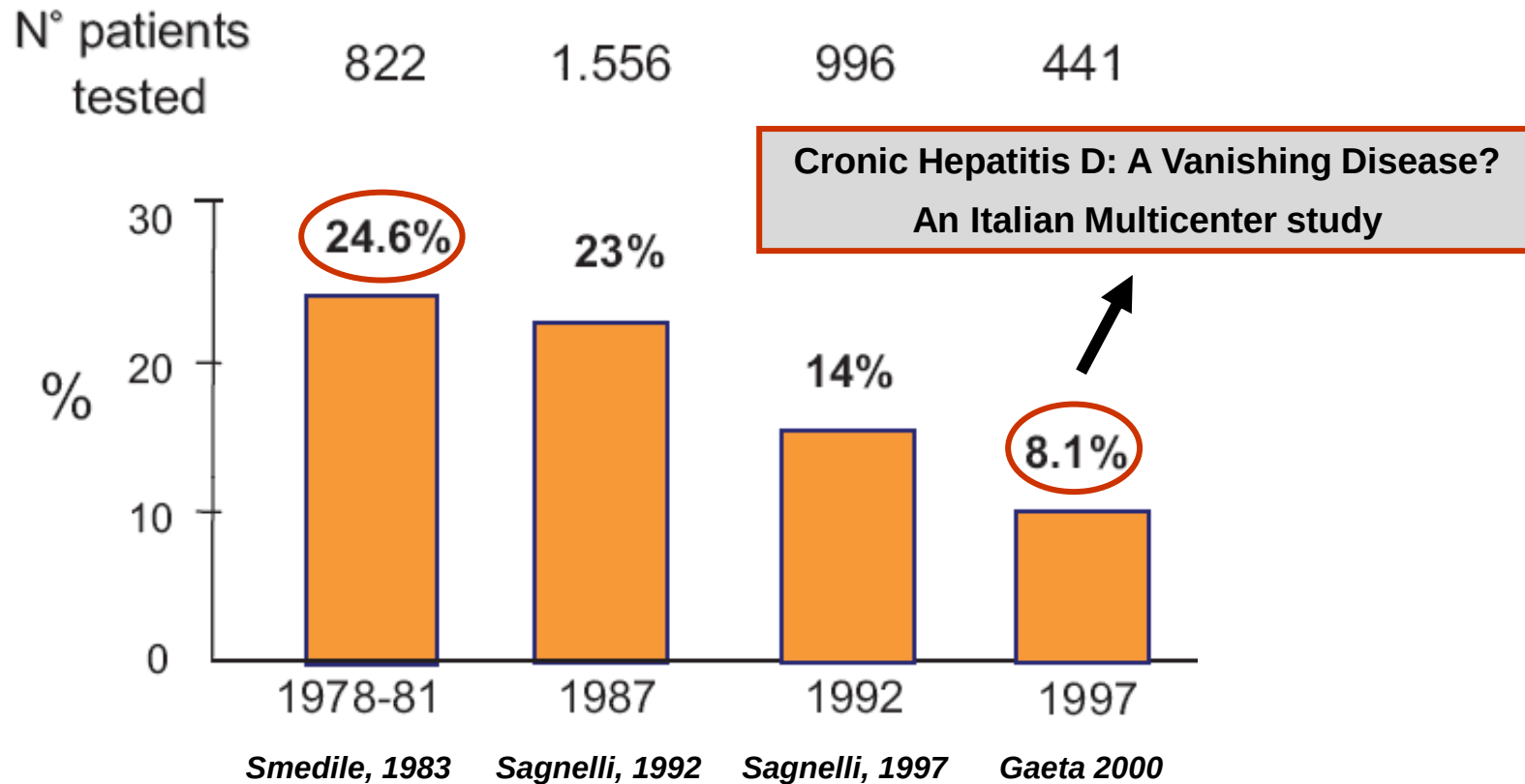
VHD – Epidemiología

Prevalencia de antiHD en las distintas partes del mundo



VHD – Epidemiología

Cambios de prevalencia de antiHD en portadores de HBsAg italianos



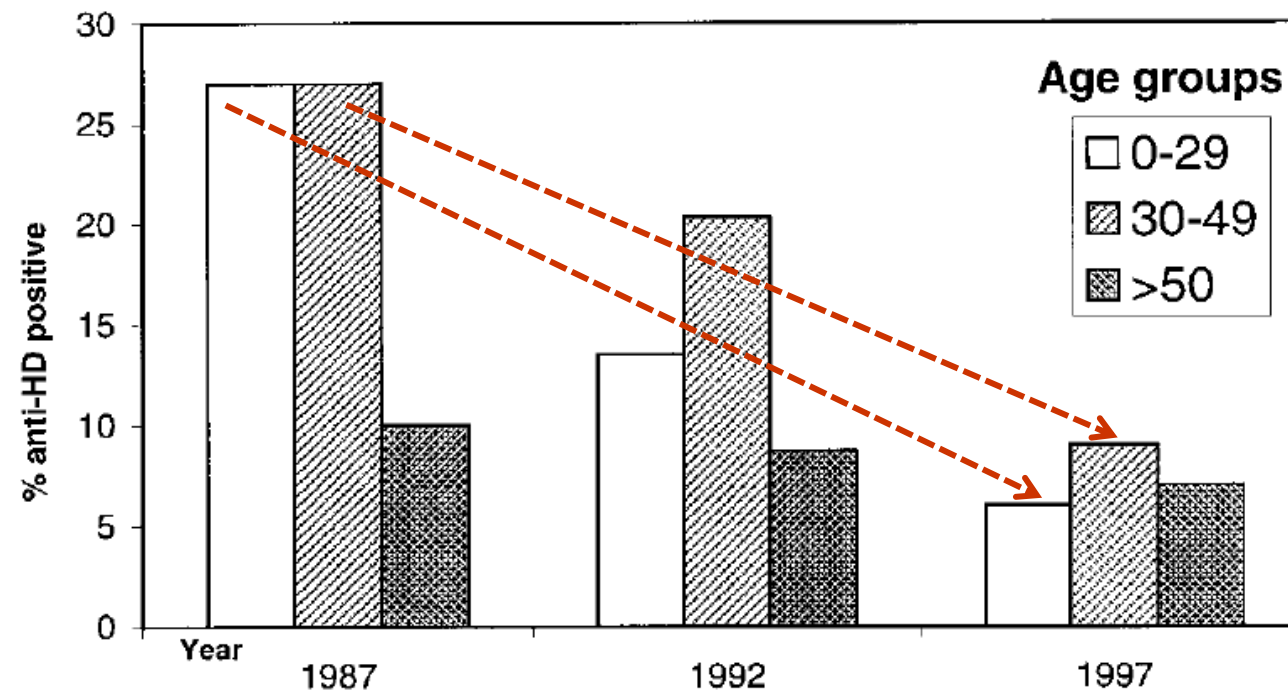
Gaeta et al, *Hepatology* 2000; 32: 824-27

Rizzetto M, *J Hepatol* 2009. 50: 1043-50

Rizzetto et al, *Semin Liver Dis* 2012, 32: 211-19.

Chronic Hepatitis D: A Vanishing Disease? An Italian Multicenter Study

GIOVANNI B. GAETA,¹ TOMMASO STROFFOLINI,² MARIA CHIARAMONTE,³ TIZIANA ASCIONE,¹ GIANFRANCA STORNAIUOLO,¹
SALVATORE LOBELLO,⁴ EVANGELISTA SAGNELLI,¹ MAURIZIA R. BRUNETTO,⁵ AND MARIO RIZZETTO⁶



Consecuencia de la implantación de medidas para disminuir la transmisión de VHB

VHD – Epidemiología

**Cambios introducidos a finales de los 1980 y principios de los 1990
para disminuir la transmisión del VHB**

Recomendaciones de la OMS

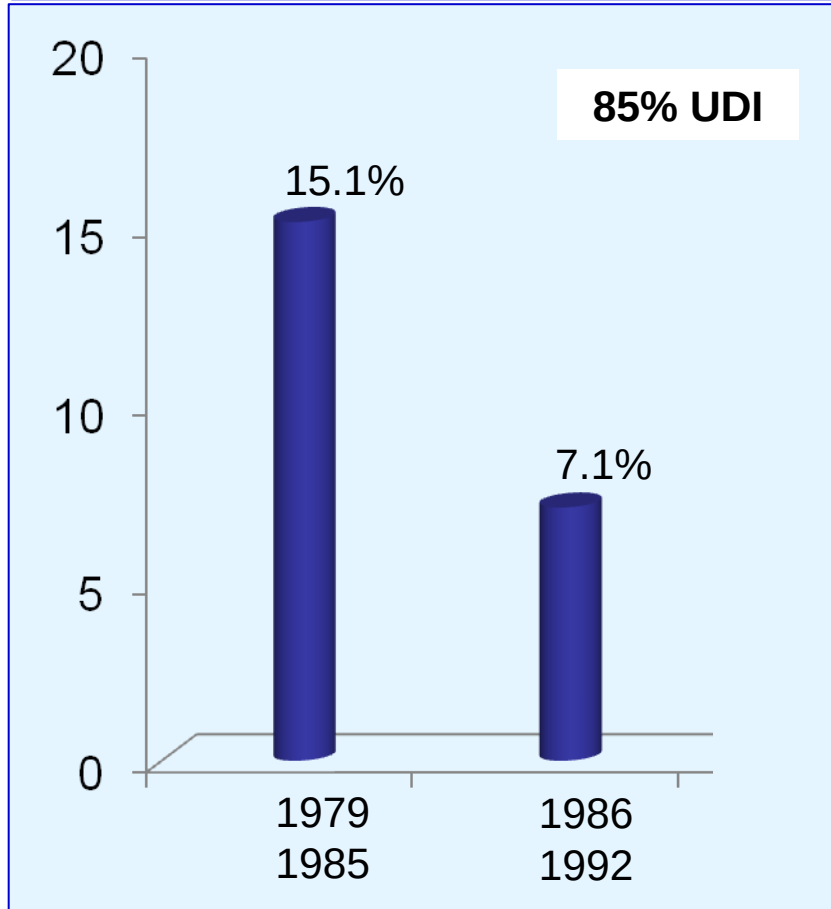
- ➔ Vacunación universal contra el VHB: la medida más importante
- Cribado de sangre y productos sanguíneos para transfusión
- Cribado de mujeres embarazadas
- Uso de jeringuillas y material médico desechables
- ➔ Intercambio de jeringuillas en UDI
- Uso de preservativo



**Disminución prevalencia de hepatitis crónica D
en Italia, España, Turquía, Taiwan ...**

Cambios de la prevalencia de hepatitis D en España

Prevalencia de antiHD+ en portadores crónicos de VHB



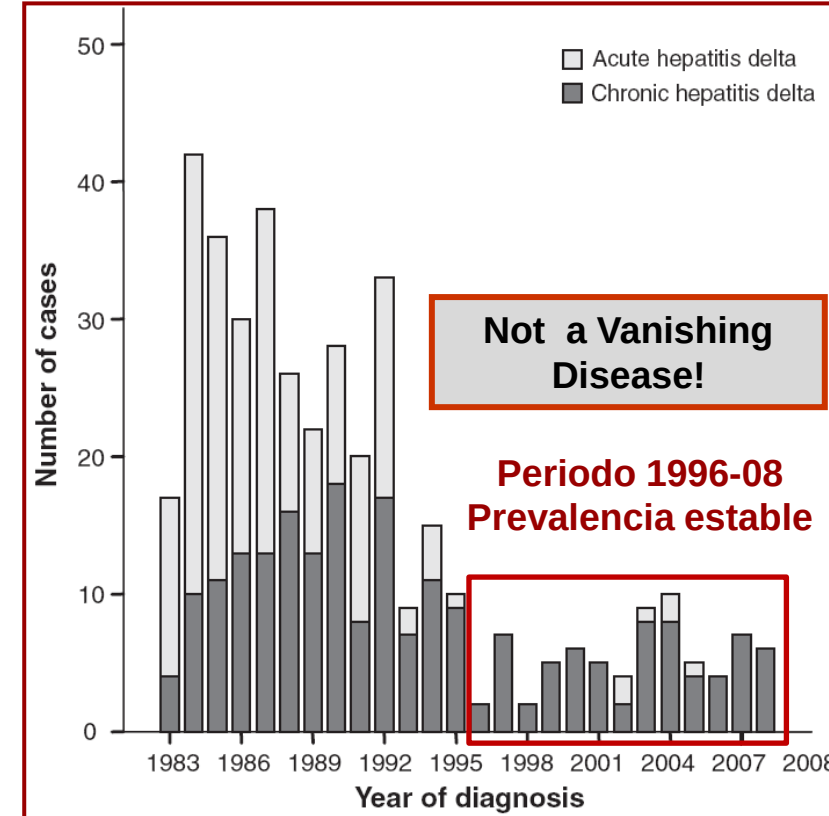
Navascues et al, Am J Gastroenterol 1995; 90: 1981-84

Clinical outcome of acute and chronic hepatitis delta over time: a long-term follow-up study

Buti et al, J Viral Hepat 2011; 918: 434-42.

	1983 1995	1996 2008	Valor de <i>p</i>
Nº casos	326	72	.001
H. Aguda	54%	8%	.001
H. Crónica	46%	92%	.001
Edad	25±9	37±1	.001
ADVI	74%	68%	NS
Españoles	99%	72%	.001
Inmigrantes	1%	28%	.001
VIH+ (1)	73%	38%	.001
VHC+ (2)	65%	40%	.001
VIH y VHC+ (3)	74%	39%	.001

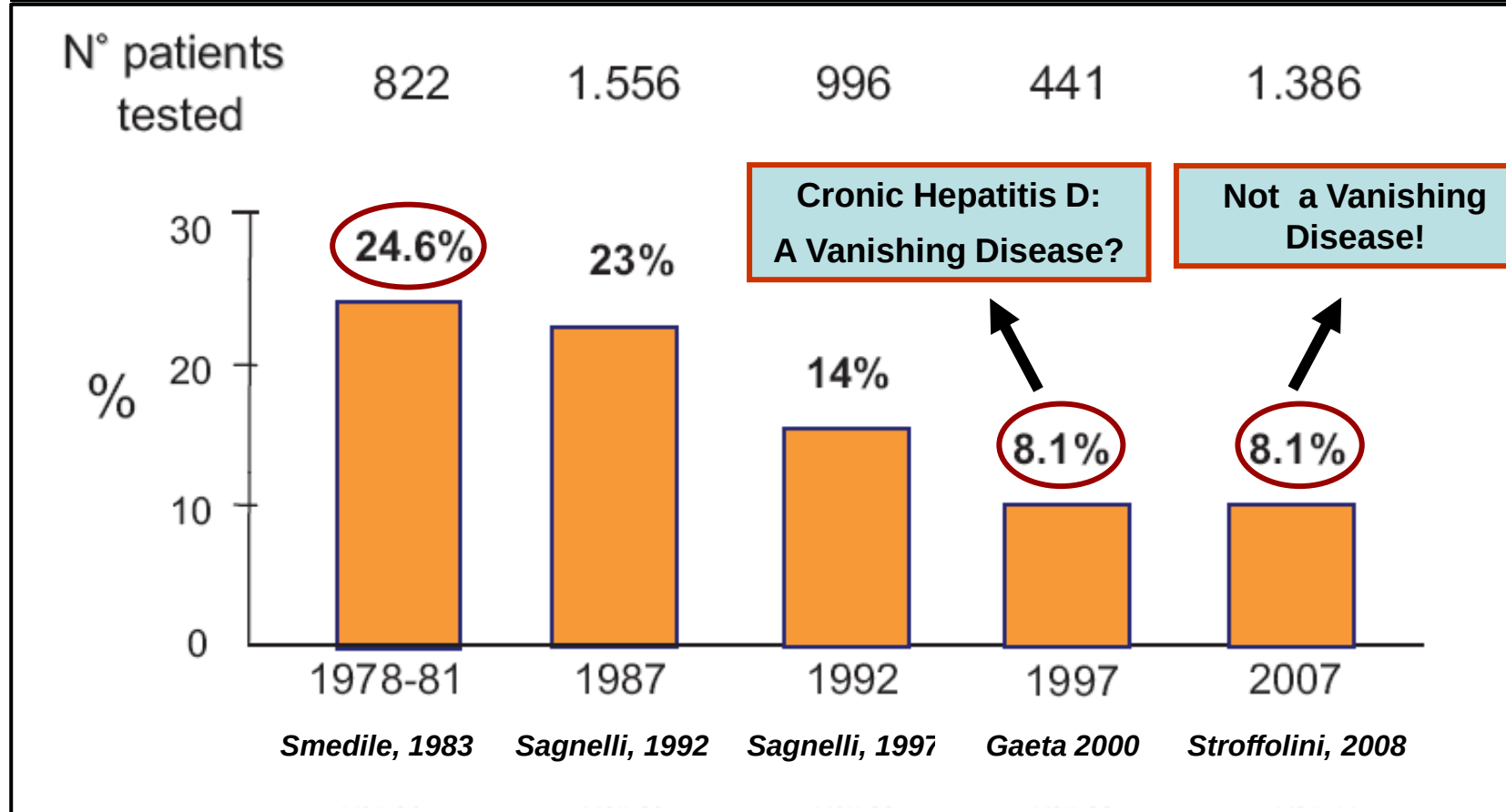
(1,2,3): evolución similar a VHB+VHD



**En 2º periodo disminución Nº de casos con casi desaparición de hepatitis agudas.
Actualmente: pacientes crónicos, >mayores, =ADVI , >inmigrantes, <coinfección**

VHD – Epidemiología

Cambios de prevalencia de antiHD en portadores de HBsAg italianos



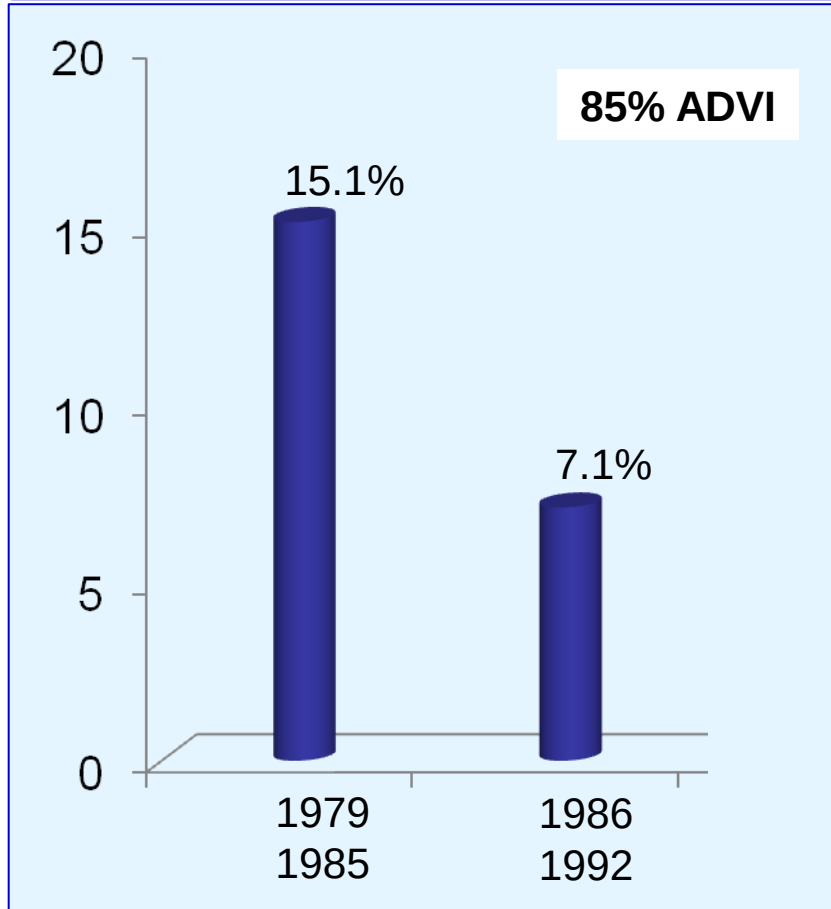
Stroffolini et al, J Med Virol 2008; 81: 1999-2006

Rizzetto M, J Hepatol 2009. 50: 1043-50

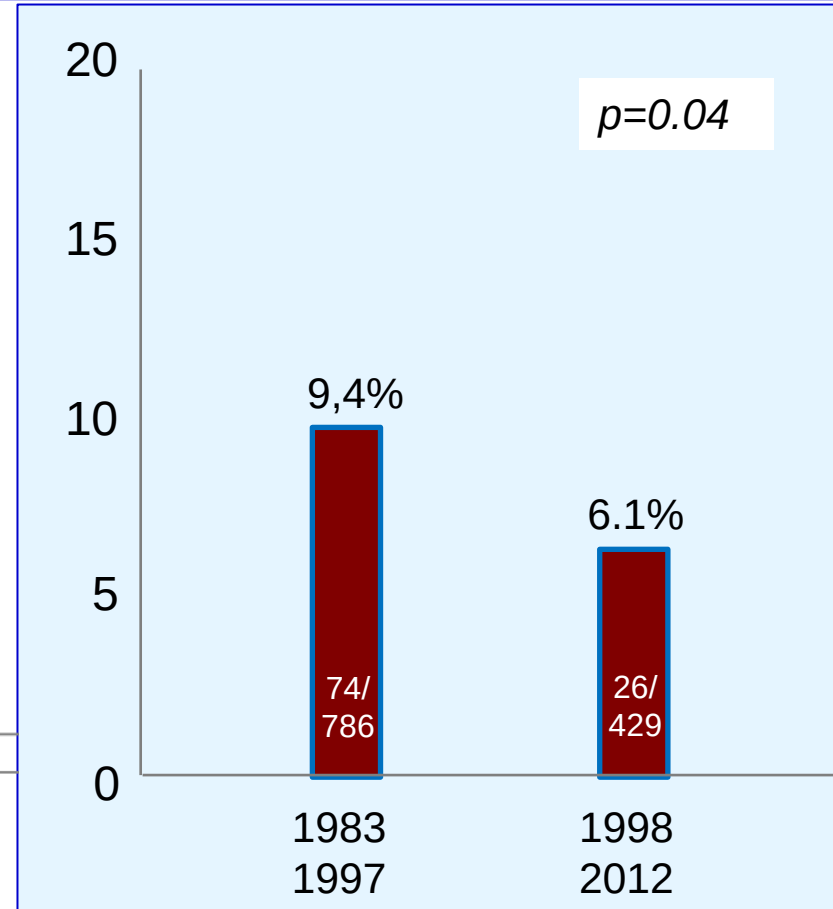
Rizzetto et al, Semin Liver Dis 2012, 32: 211-19.

Cambios de la prevalencia de hepatitis D en España

Prevalencia de antiHD+ en portadores crónicos de VHB



Navascues et al, Am J Gastroenterol 1995; 90: 1981-84



Ordieres et al, Eur J Gastroenterol Hepatol 2017; 29: 277-83

VHD – Epidemiología en países desarrollados

	1992	1997	2003	2006	2010	2012	2013	2014
España ¹	7.1%					6.1		
Italia ²	14%	8.3%		8.1%				
Alemania ^{3,4}	19%	7.0%	13%	13%		11.3%		
Inglaterra ⁵				8.5%			2.1%	
Bélgica ⁷							5.5%	
Francia ⁸					6.5			

Hepatitis D Virus Infection—Not a Vanishing Disease in Europe!

1- Navascués et al, *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1981-84

2- Gaeta et al, *Hepatology* 2007; 46: 1312-13

3- Wedemeyer et al, *Hepatology* 2007; 45: 1331-32

4- Reinheimer et al, *Infection* 2012

5- Cross et al, *J Med Virol* 2008; 80: 277-82

6- William Yong et al, *J Infect* 2013; 66: 521-527

7- Ho et al, *J Med Virol* 2013; 85: 1513-17

8- Servant-Delmas et al, *J Clin Virol* 2014; 59: 126-128

VHD – Epidemiología en países desarrollados

	1992	1997	2003	2006	2010	2012	2013	2014
España ¹	7.1%					6.1		
Italia ²	14%	8.3%		8.1%				
Alemania ^{3,4}	19%	7.0%	13%	13%		11.3%		
Inglaterra ⁵				8.5%			2.1%	
Bélgica ⁷							5.5%	
Francia ⁸					6.5			
Hepatitis D Virus Infection—Not a Vanishing Disease in Europe!								
USA ¹⁰							8%	
Australia ¹¹							5%	

1- Navascués et al, Am J Gastroenterol 1995; 90: 1981-84

2- Gaeta et al, Hepatology 2007; 46: 1312-13

3- Wedemeyer et al, Hepatology 2007; 45: 1331-32

4- Reinheimer et al, Infection 2012

5- Cross et al, J Med Virol 2008; 80: 277-82

6- William Yong et al, J Infect 2013; 66: 521-527

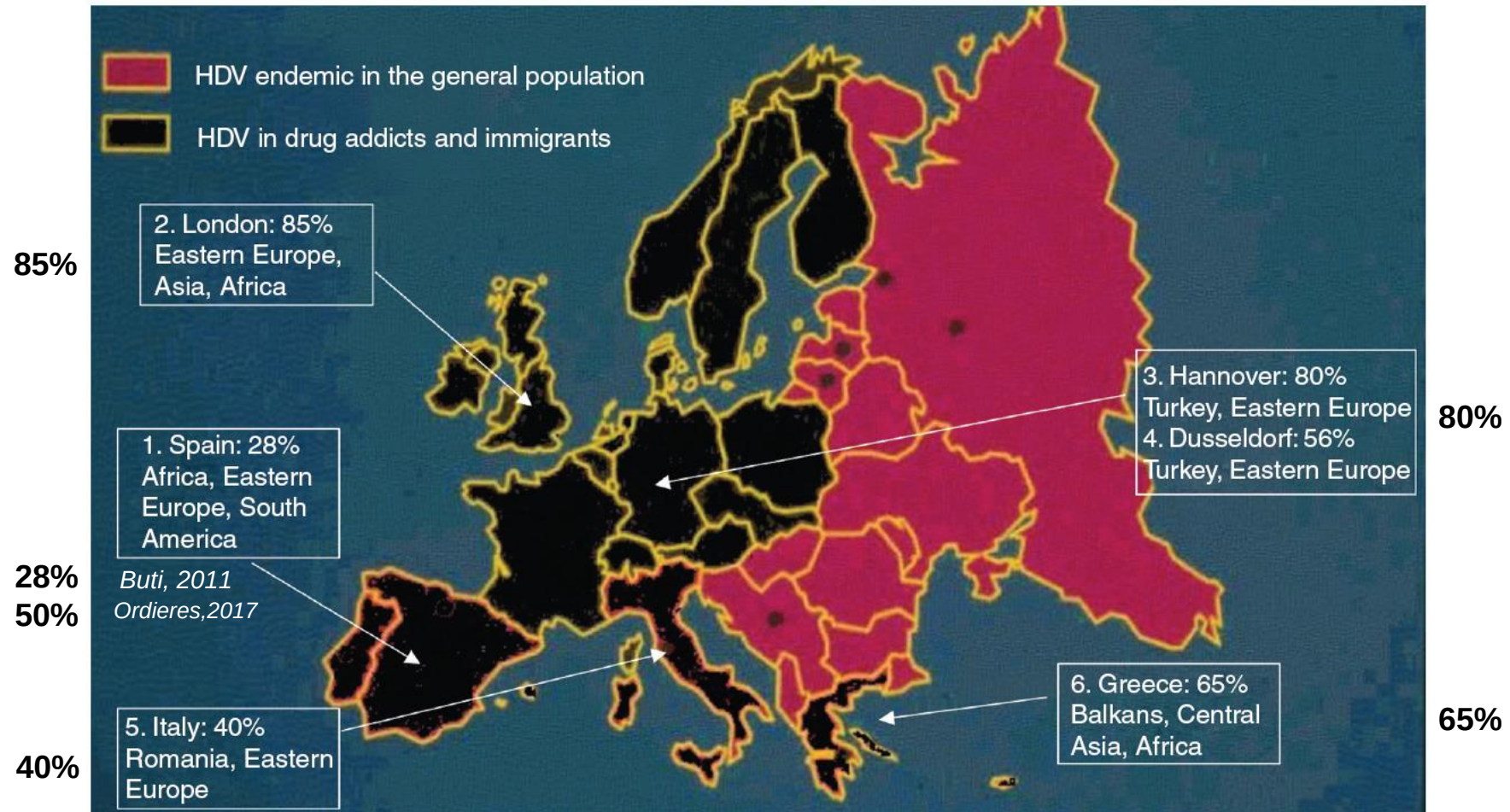
7- Ho et al, J Med Virol 2013; 85: 1513-17

8- Servant-Delmas et al, J Clin Virol 2014; 59: 126-128

9- Gish et al, J Gastroenterol Hepatol 2013; 28: 1521-25

10- Shadur et al, Intern Med J 2013; 43: 1081-87

Prevalencia de inmigrantes entre los pacientes con VHD



Rizzetto M, Cold Spring Harb Perspect Med 2015

Prevalencia del 21% de infección por VHD en 1220 inmigrantes de Guinea Ecuatorial residentes en España.

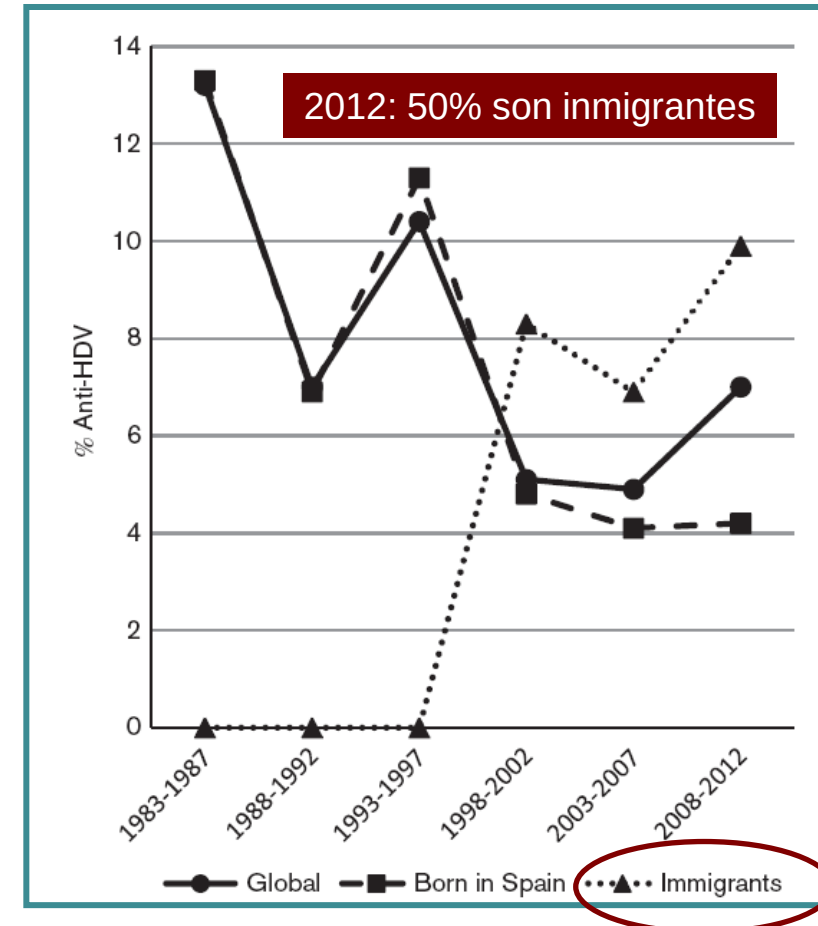
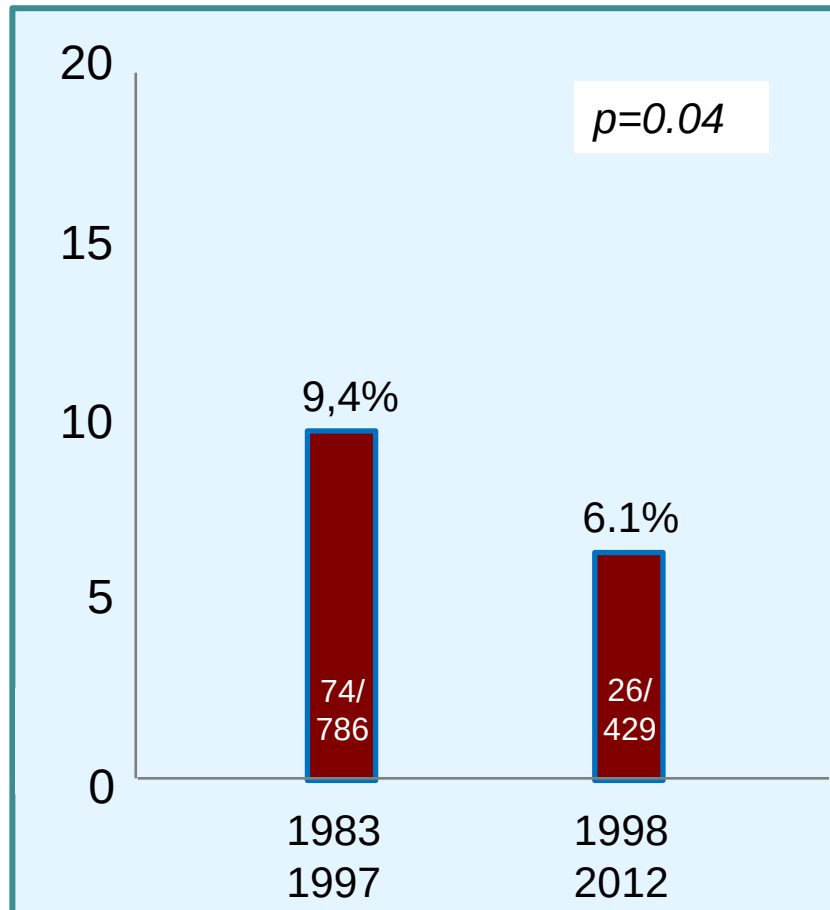
(Rivas P et al, Am J Trop Med Hyg 2013; 88: 789-94)

Prevalence and epidemiology of hepatitis D among patients with chronic hepatitis B virus infection: a report from Northern Spain

Carlos Ordieres^a, Carmen A. Navascués^a, María L. González-Diéguez^a, Mercedes Rodríguez^b, Valle Cadahía^a, María Varela^a, Luis Rodrigo^a and Manuel Rodríguez^a

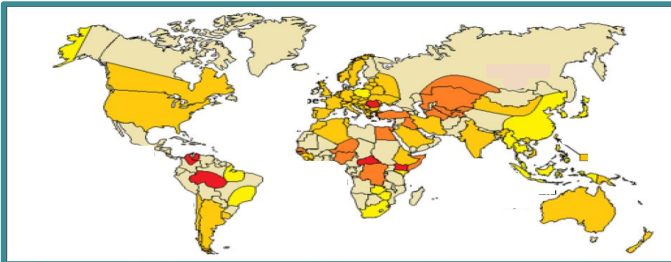
European Journal of Gastroenterology & Hepatology

March 2017 • Volume 29 • Number 3



VHD – Epidemiología: Resumen

- **Países endémicos:** 25-85% de portadores de VHB están infectados
Amazonía, África central, Mediterráneo oriental, Asia central
- **USA y Europa:** Prevalencia baja: ~ 5-10% de los portadores de VHB
Prevalencia estable: **Not a Vanishing Disease**
Tres poblaciones:
 - ▶ **Nativos mayores**, que sobrevivieron a la epidemia de los años 1970-80, y que suelen tener una hepatopatía avanzada
 - ▶ **Nativos jóvenes**, UDI y a menudo coinfectados por VHC y/o VIH
 - ▶ **Emigrantes** de áreas endémicas, también jóvenes y con enfermedad activa.



Rizzeto et al, Semin Liver Dis 2012, 32: 211-19

Rizzetto et al, Clin Liver Dis 2013; 17: 475-487

Noureddin et al, Curr Gastroenterol Rep 2014; 16: 365

Rizzetto M, Cold Spring Harb Perspect Med 2015;5:a021576

Alfaiate et al, Antiviral Res 2015; 122: 112-129

PUNTOS CLAVE – VHB: Historia Natural

- La infección por VHB es un proceso complejo y dinámico entre la replicación del virus y el sistema inmune del huésped.
- La edad de la persona contagiada y su respuesta inmune son los determinantes mayores de la evolución de la infección aguda. Así, en el contagio perinatal la inmadurez del sistema inmune favorece la cronificación por inmunotolerancia, mientras que en los adultos inmunocompetentes la mayoría de las infecciones se resuelven espontáneamente.
- La infección crónica tiene cinco fases: inmunotolerancia, hepatitis crónica HBeAg(+), estado portador inactivo, hepatitis crónica HBeAg(-) y hepatitis resuelta con o sin infección oculta.
- Las dos fases de hepatitis crónica son inmunoactivas y pueden progresar a cirrosis hepática y hepatocarcinoma, sobre todo en los pacientes con alta replicación del VHB.
- En la HB Resuelta puede existir IBO y riesgo de reactivación

PUNTOS CLAVE – VHB: Epidemiología

- La infección por VHB es un problema mayor de salud pública mundial por su elevada prevalencia y potencial morbi-mortalidad.
- En España la prevalencia aproximada actual es baja (<1%) y, al igual que en los demás países desarrollados, la epidemiología ha cambiado en las últimas dos décadas. En la primera, la prevalencia disminuyó enormemente por la implantación de las recomendaciones de la OMS, sobre todo por la vacunación universal. En la segunda, la frecuencia ha aumentado debido fundamentalmente a la inmigración.
- La mayoría de las personas infectadas son portadores silentes que pueden transmitir la infección y progresar a cirrosis. Su detección es muy importante, no solo para evitar nuevos contagios sino también porque actualmente se dispone de un potente tratamiento capaz de modificar la historia natural.

PUNTOS CLAVE – VHD

- La historia natural de la infección por virus D es diferente en la coinfección y sobreinfección. La replicación y el genotipo, tanto del virus D como del virus B, también influyen en la historia natural de la enfermedad.
- La prevalencia es muy variable y no guarda paralelismo con la del virus B.
- En los países de la Europa Occidental y del Sur, incluyendo España, la prevalencia disminuyó en la década de los años 1990, pero la enfermedad no se ha erradicado, pues algunos pacientes sobrevivieron, y a ellos hay que añadir los pacientes que emigraron en los últimos años desde países endémicos. La prevalencia actual oscila entre el 5% y el 10% de los pacientes HBsAg positivo.



MÁSTER EN HEPATOLOGÍA



Universidad
de Alcalá