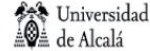




MÁSTER EN HEPATOLOGÍA

ORGANIZA:



Historia Natural de la Hepatitis C

Rafael Bañares



Hospital General Universitario
Gregorio Marañón





ORGANIZA:
  Universidad
de Alcalá

Historia Natural de la Hepatitis C

*La historia debe ser capaz de:
Analizar el pasado
Describir el presente
Anticipar el futuro*



Historia natural de la hepatitis C

- La que fue
 - (y seguirá siendo donde no se trate convenientemente la enfermedad)
- La que será

No hace tanto tiempo...

HOSPITAL PROVINCIAL DE MADRID

Servicio

Prof.

Fecha

Edad

Estado

Profesión

Domicilio habitual

Natural de

Domicilio en Madrid

¿Qué le pasa?

Remitido por

¿Desde cuándo?

¿A qué lo atribuye?

N.º 3897

N.º 29013

HERAS M.

NATIVIDAD

ABRIL 28

8

1

2-1948

TELE. 41

Natividad

U. J. Legido
Alcalá Cama poli
16-7-87

Historia de STA en antecedente a los
17 de 16? en trámite a exhortación de ante
Quere.

Uoce 28a y a raíz de aborto espontáneo en
se pierde hembras la cesárea fue hospitalizada
no presenta ninguna lesión ni signos de vicio
del punto de vista de este.

PETICION DE ANALISIS	
Sangre	✓
Urina.	—
Hitachi D	—
PT y EEF	—
Ca y P , Mg	—
Iones (S) y (O)	✓
Ceruloplasmina.	✓
Alfa AT.	✓
Alfafetoproteína.	✓
Anticuerpos no organoespecificos.	✓
MVB	✓
Estudio viral.	✓
Coagulación.	✓
NH3 (realizar en Unidad)	
C 3 - C 4 y C total.	
Eco Abdominal.	✓
Determinación cuantitativa de Inmunoglobulina.	✓
Endoscopia.	✓
T 3 - T 4 y TSH	
B 12 y Folicico.	
PPD , Candida y antígeno a la parotiditis. (realizar en Unidad).	
Zn.	✓
Cupruria	✓
Uro y coproporfirina.	—

Esta es la lista de peticiones para el estudio de la paciente

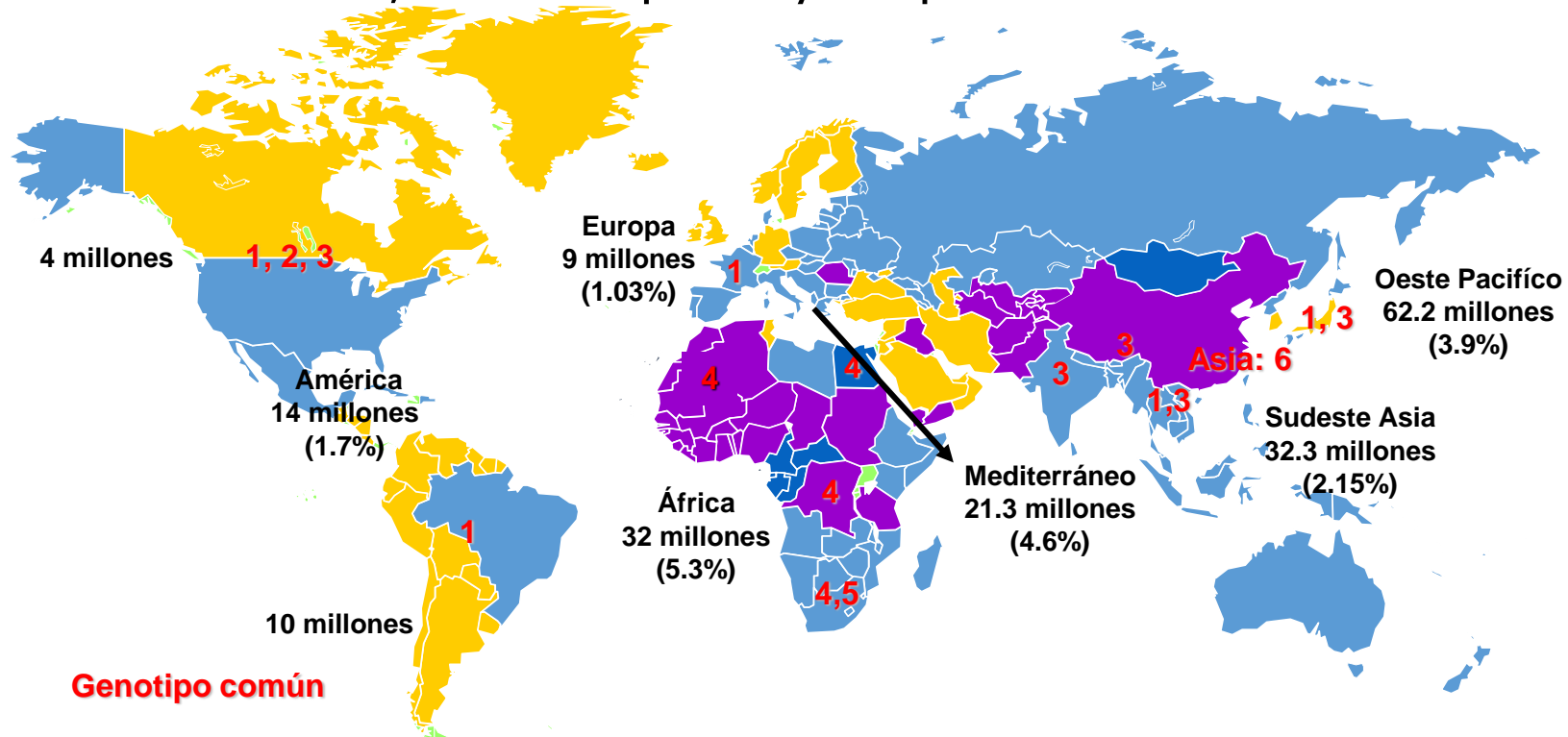


¡¡No aparece el virus C!!



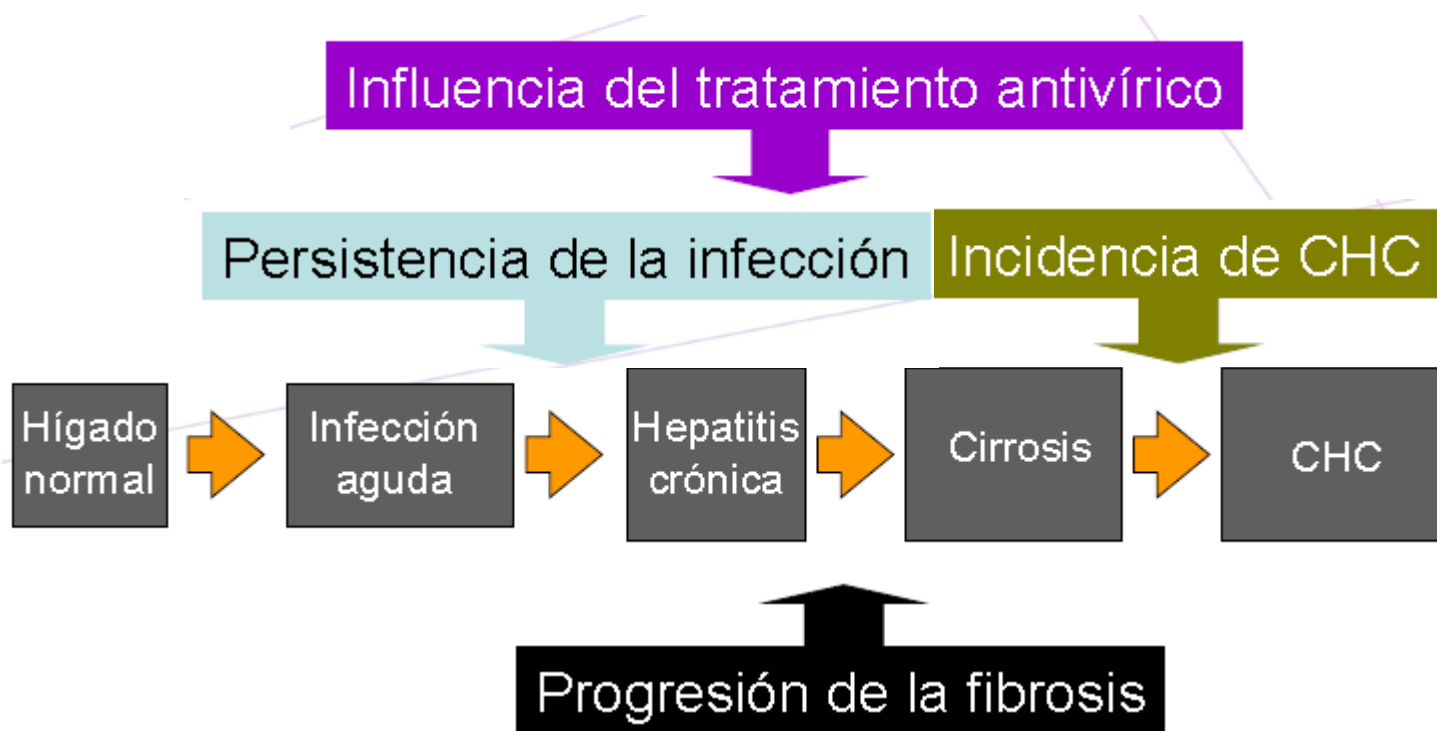
Hepatitis C: Una epidemia mundial

- Estimados ~ 170 millones (3,1%). En el mundo occidental es la principal causa de cirrosis, cáncer hepático y trasplante

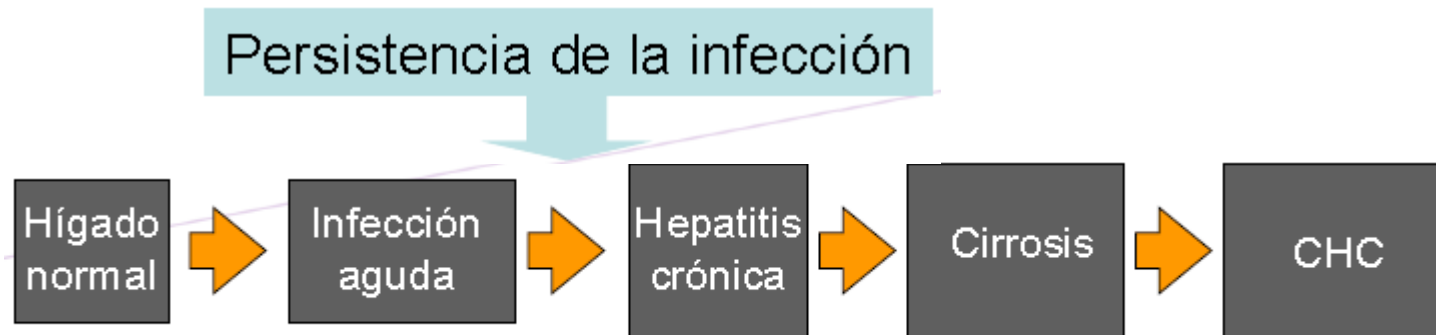


World Health Organization. Hepatitis C: global prevalence: update. 2003. Farci P, et al. Semin Liver Dis. 2000;20:103-126. Wasley A, et al. Semin Liver Dis. 2000;20:1-16.

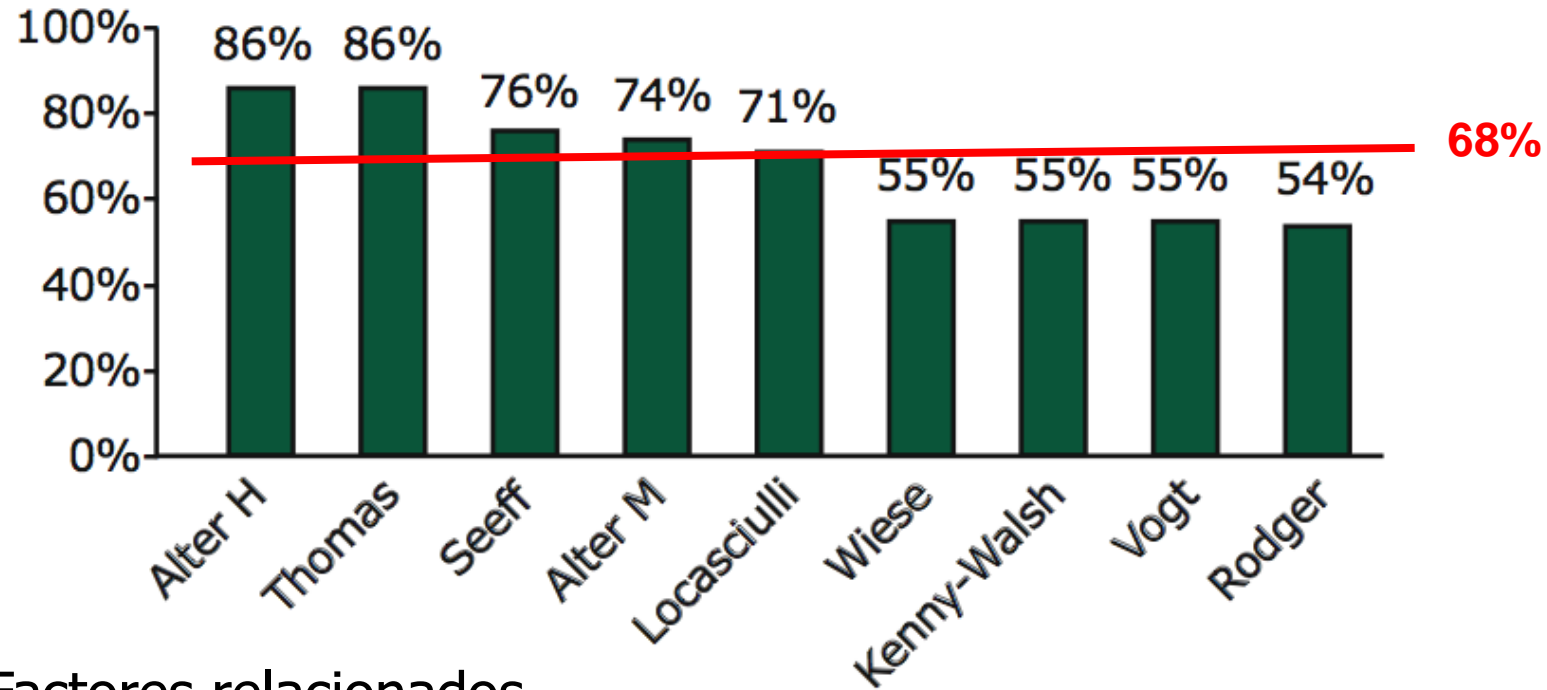
Historia natural de las hepatitis crónicas



Historia natural de las hepatitis crónicas



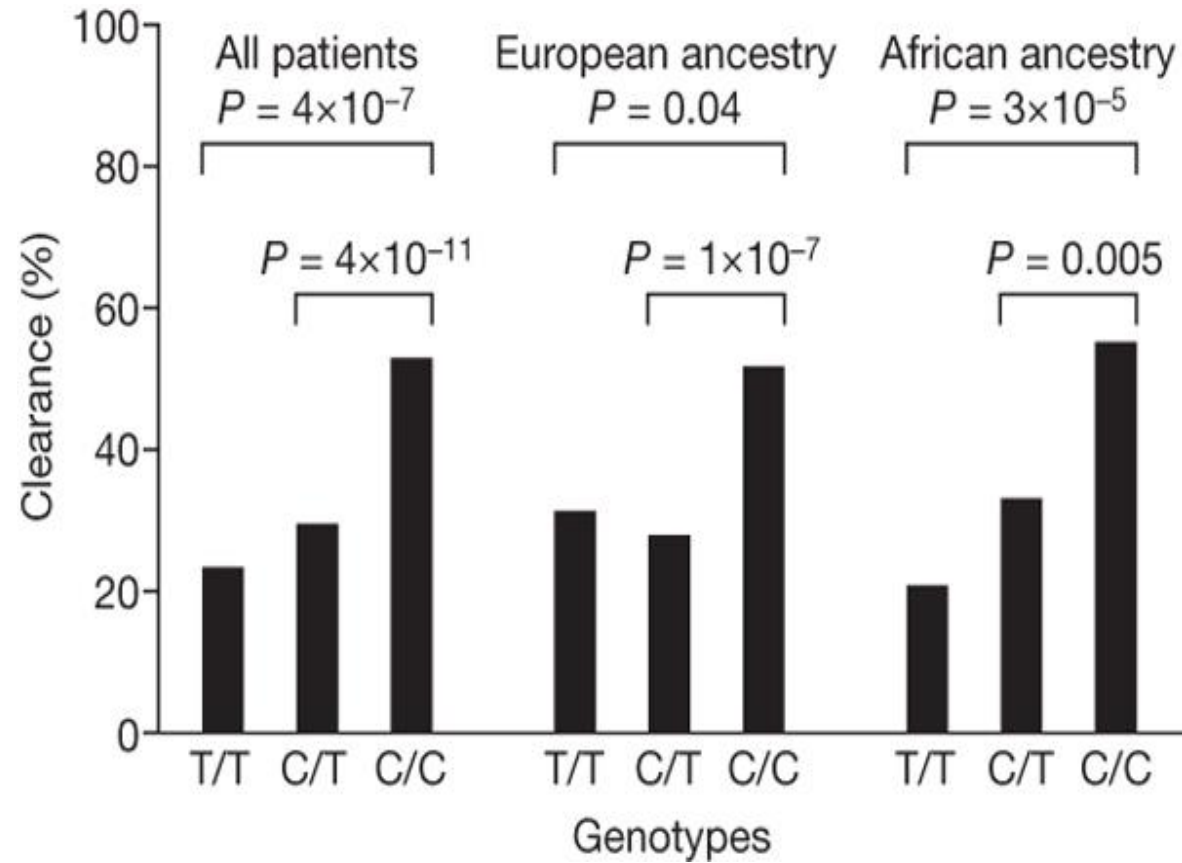
Porcentaje de cronificación de la hepatitis aguda C en estudios prospectivos



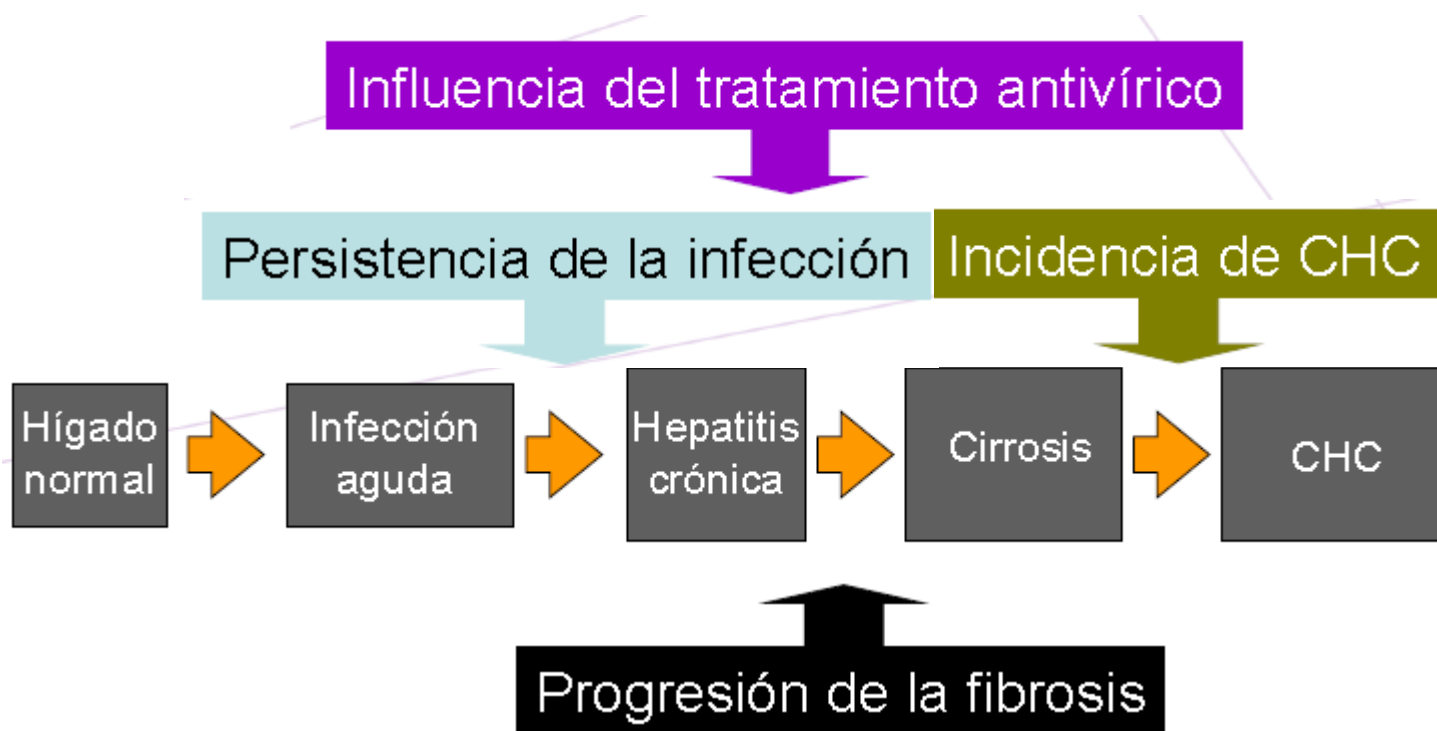
Factores relacionados

- Menor edad
- Sexo femenino
- Inmunidad celular
- HLA clase II
- Inmunosupresión
- Diversidad quasiespecies
- Genes de la cubierta E1 y E2
- IL28B

Porcentaje de aclaramiento del VHC según el genotipo rs12979860 de la IL28B



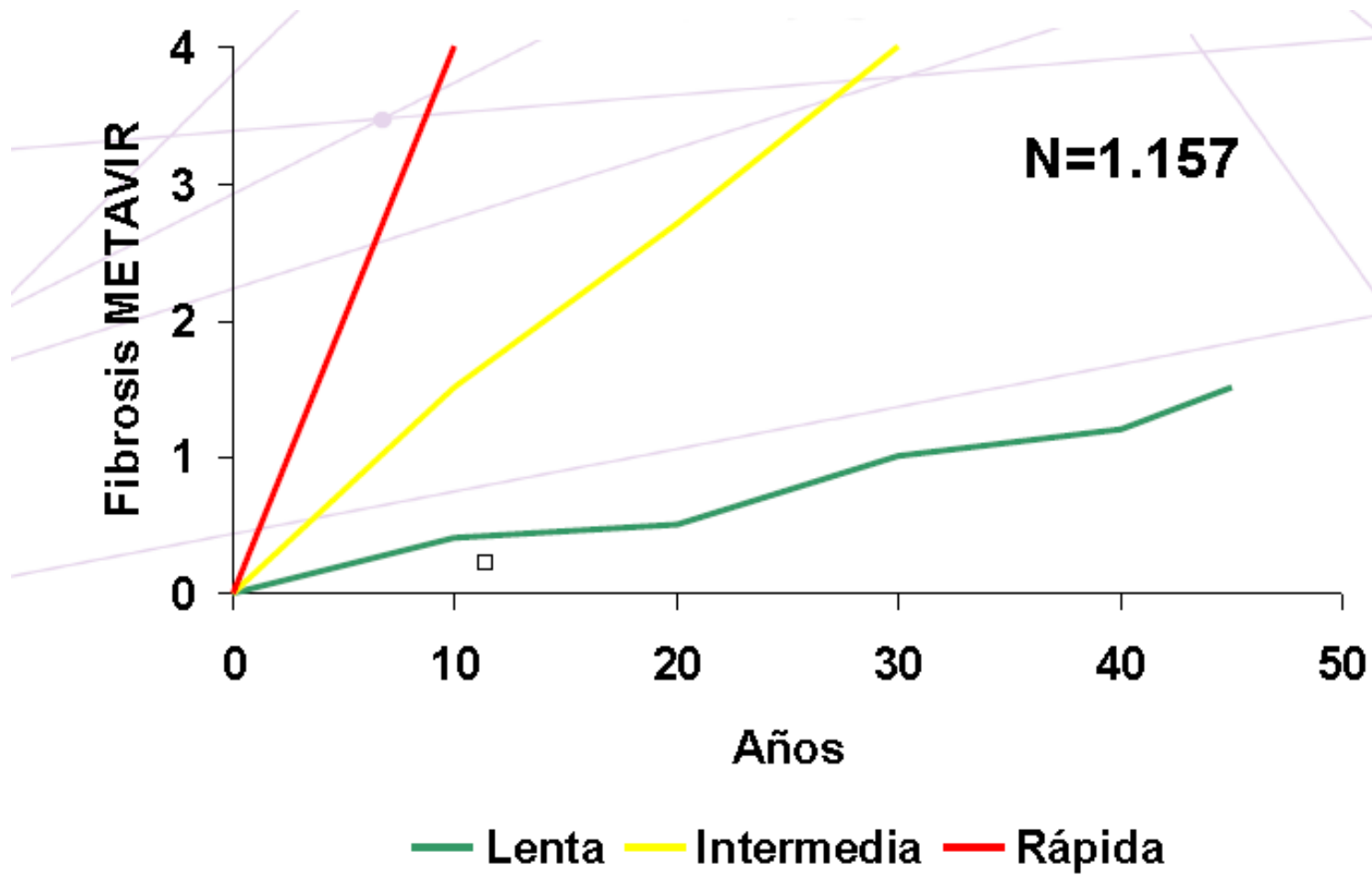
Historia natural de las hepatitis crónicas



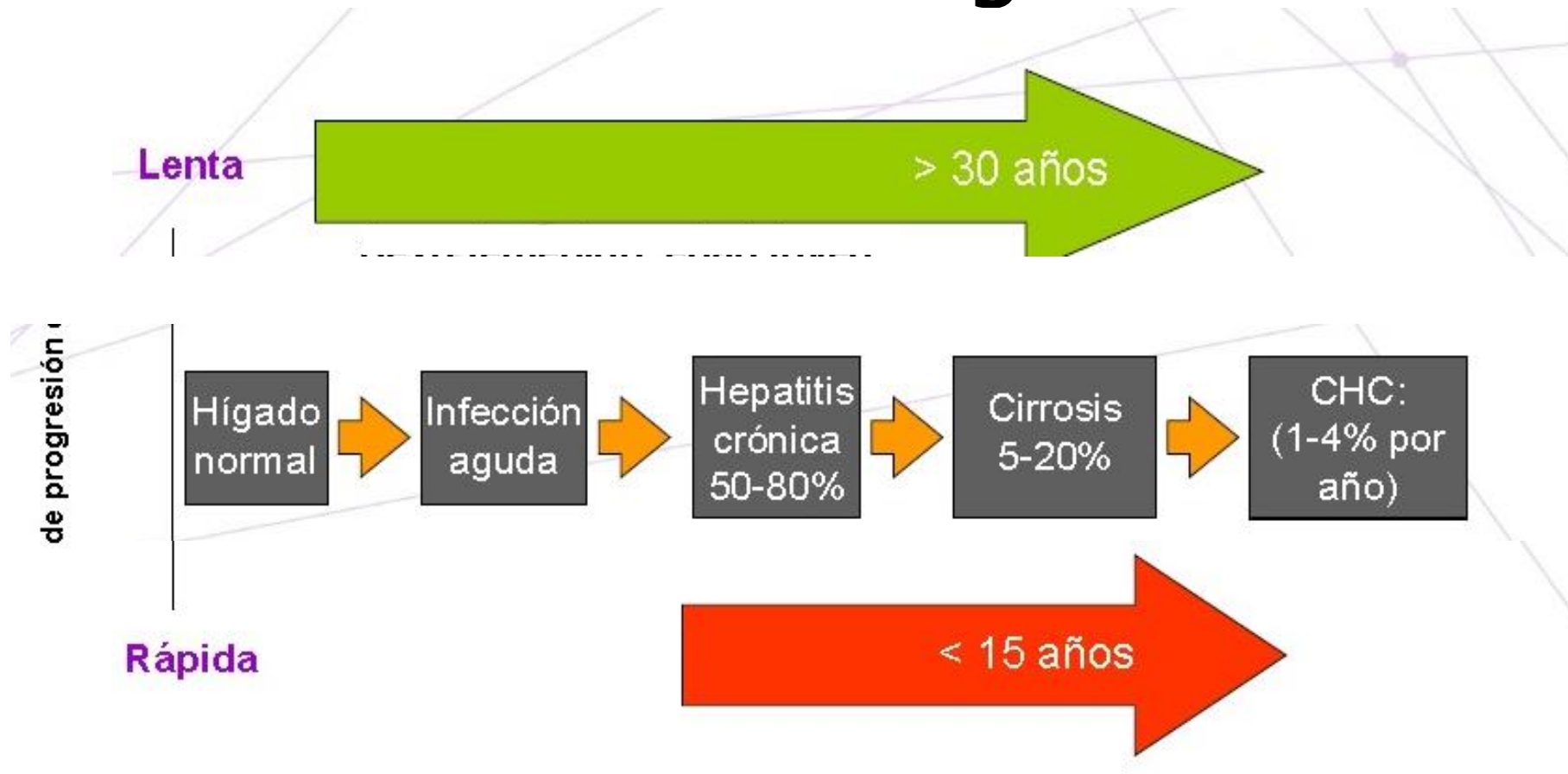
Algunos problemas metodológicos: Incidencia de cirrosis

- Tipo de estudio
 - Prospectivos, ambispectivos, retrospectivos
- Población estudiada
 - Centros terciarios (22 %)
 - Cohortes postransfusionales (24 %)
 - Donantes asintomáticos (4 %)
 - Basadas en la comunidad (7 %)
- Nos sirve para definir poblaciones, pero no para identificar el riesgo individual


La progresión de la fibrosis en la hepatitis C no es homogénea



La progresión de la fibrosis en la hepatitis C no es homogénea



Factores asociados a la progresión de la fibrosis

Factores virales	Factores del hospedador	Factores externos
 <ul style="list-style-type: none">Carga viralGenotipoQuasi-especiesCo-infección por otros virus	<ul style="list-style-type: none">Edad en el momento de la infecciónDuración de la infecciónSexoEstado inmunológicoRazaSusceptibilidad genéticaEsteatosisDiabetesNiveles de ALTEjercicioEnfermedades asociadas	<ul style="list-style-type: none">Ingesta de alcoholDietaTabacoCannabisFármacosContaminantes ambientalesCafeína

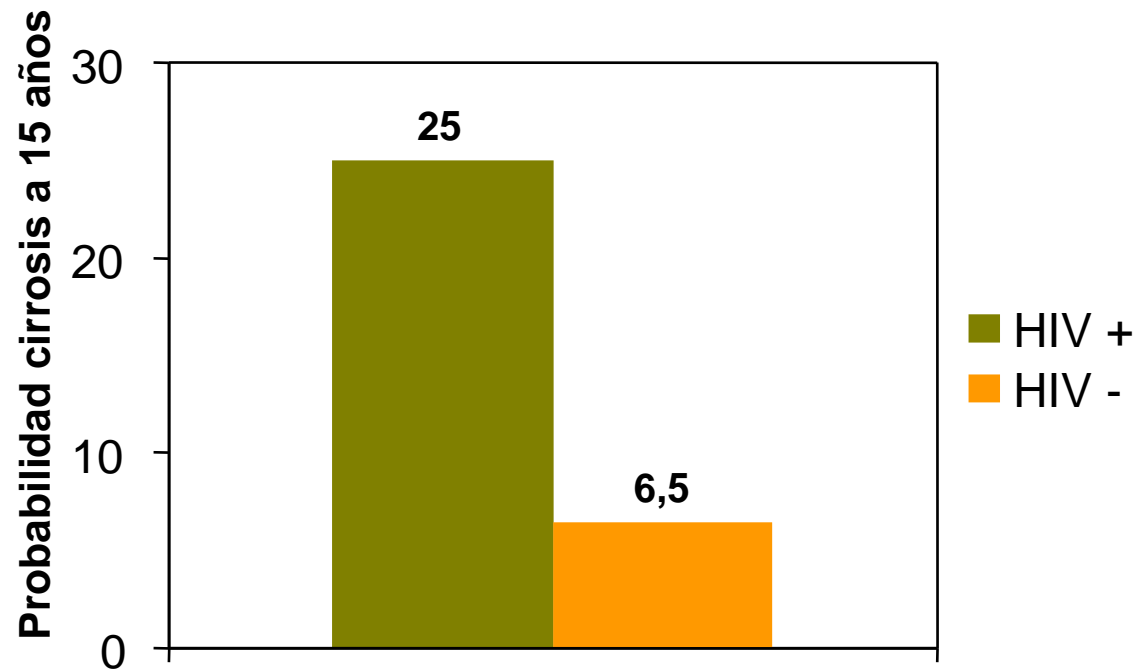
Factores asociados a la progresión de la fibrosis: Factores del huésped

Coinfección VHB

- Predominio de uno de los virus aunque es impredecible cuál de ellos prevalecerá
- La coinfección (si DNA VHB positivo) aumenta el riesgo de:
 - Cirrosis (89 % de incremento)
 - Hepatocarcinoma (112 % de incremento)
 - Muerte (62 % de incremento)
- ii Atención al riesgo de reactivación del VHB tras tratamiento de la hepatitis C con AAD!!

Factores asociados a la progresión de la fibrosis: Factores del huésped

Coinfección VIH



En los hemofílicos la coinfección VHC-VIH aumenta en 21 el riesgo de insuficiencia hepática. *Soriano V, J Hepatol 1999*

Influencia bidireccional: La enfermedad VIH progresa más rápidamente y la infección VHC igualmente

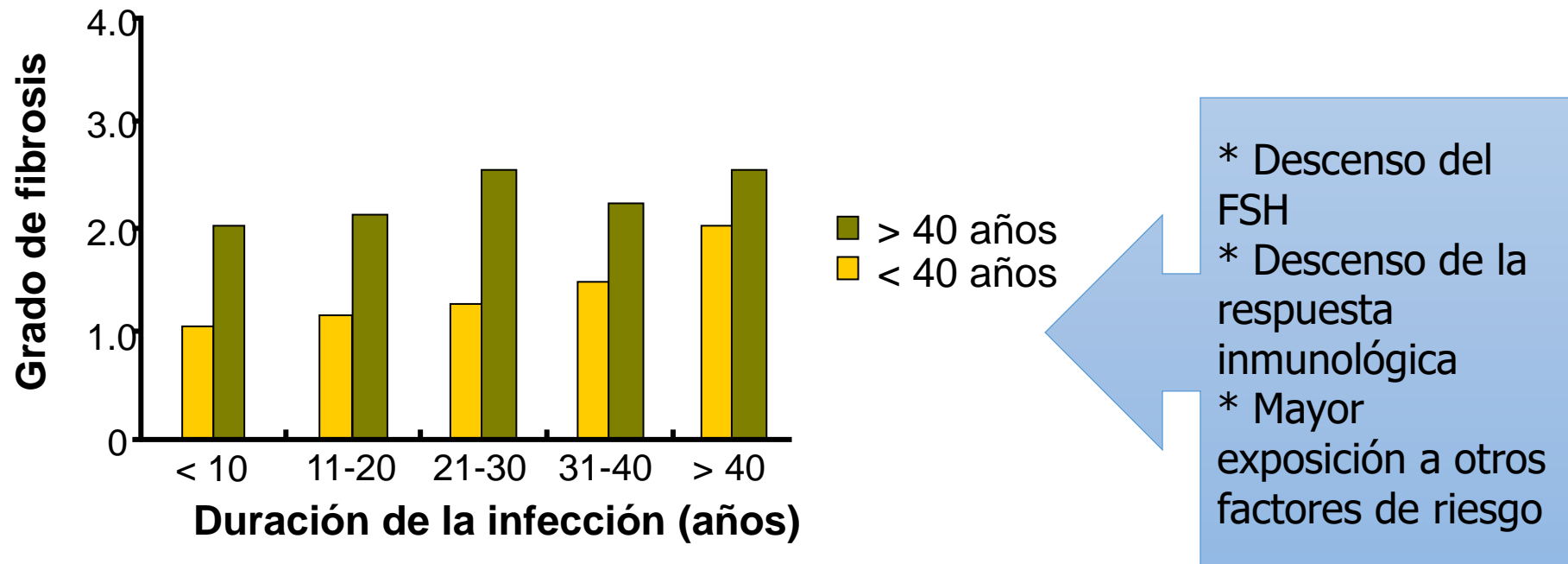
Descenso de la respuesta al tratamiento basado en interferón

Factores asociados a la progresión de la fibrosis

Factores virales	Factores del hospedador	Factores externos
Carga viral Genotipo Quasi-especies Co-infección por otros virus	Edad en el momento de la infección Duración de la infección Sexo Estado inmunológico Raza Susceptibilidad genética Esteatosis Diabetes Niveles de ALT Ejercicio Enfermedades asociadas	Ingesta de alcohol Dieta Tabaco Cannabis Fármacos Contaminantes ambientales Cafeína

Factores asociados a la progresión de la fibrosis: Factores del hospedador

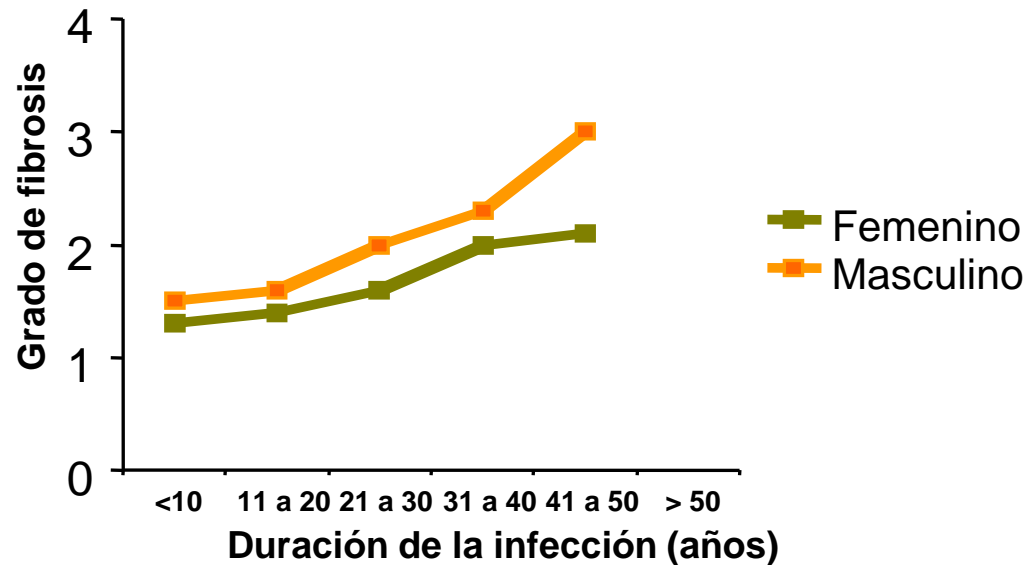
Edad del paciente



Poynard T, et al. Lancet. 1997;349:825-832.

Factores asociados a la progresión de la fibrosis: Factores del hospedador

Sexo del paciente



Diferencia en las hormonas sexuales
Papel protector de los estrógenos (atenuación de la activación de las células estrelladas)

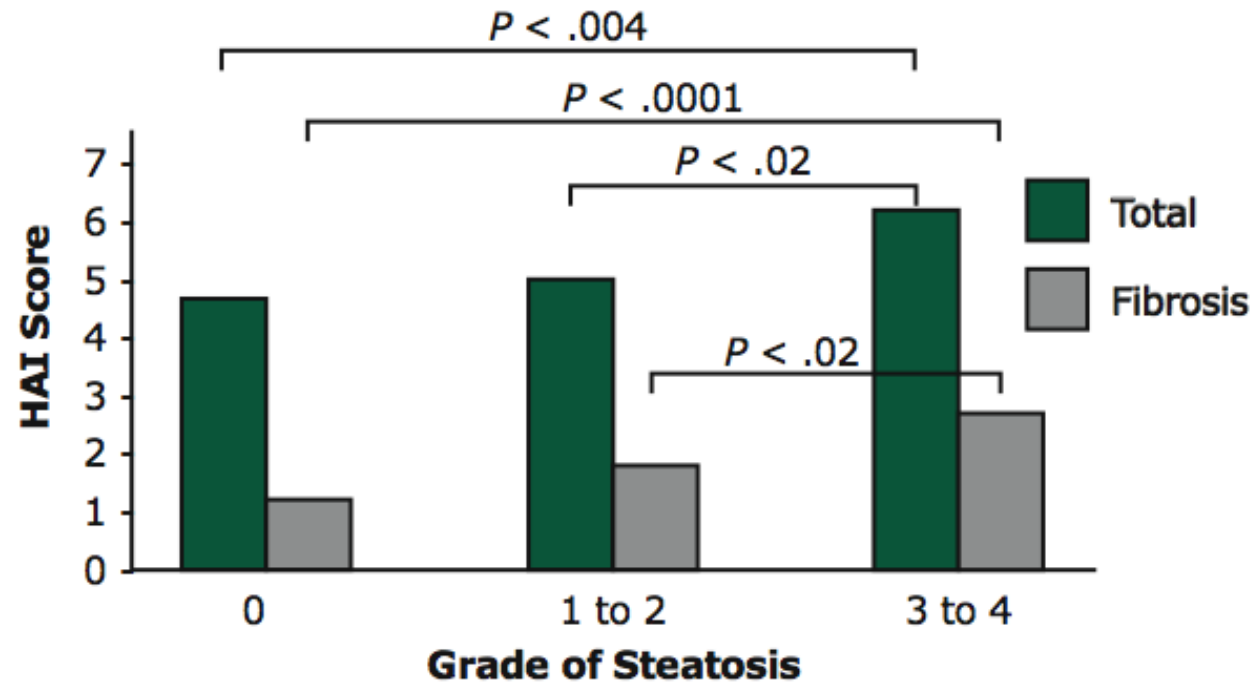
Poynard T, et al. *Lancet*. 1997;349:825-832.

Factores asociados a la progresión de la fibrosis: Factores del hospedador

- BMI > 25 kg/m² incrementa los niveles de insulina y la progresión de la fibrosis
 - *Ortiz V et al Am J Gastroenterol 2002;97(9):2408–14*
- La obesidad disminuye la respuesta al tratamiento basado en IFN
 - *Bressler BV et al. Hepatology 2003;38(3):639–44.*
- Estrecha relación bilateral entre la infección por virus C y la resistencia a la insulina

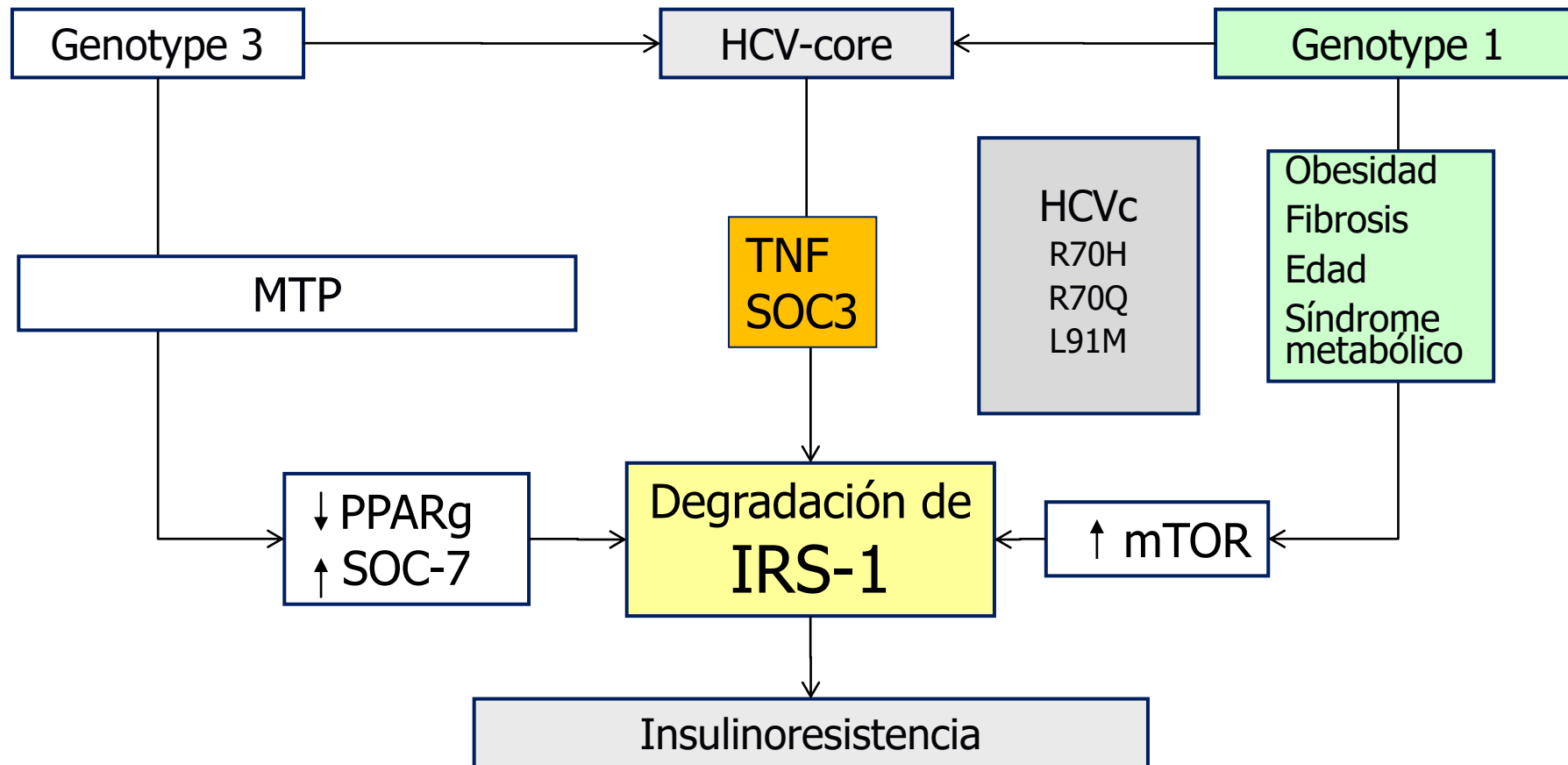
Factores asociados a la progresión de la fibrosis: Factores del hospedador

Esteatosis

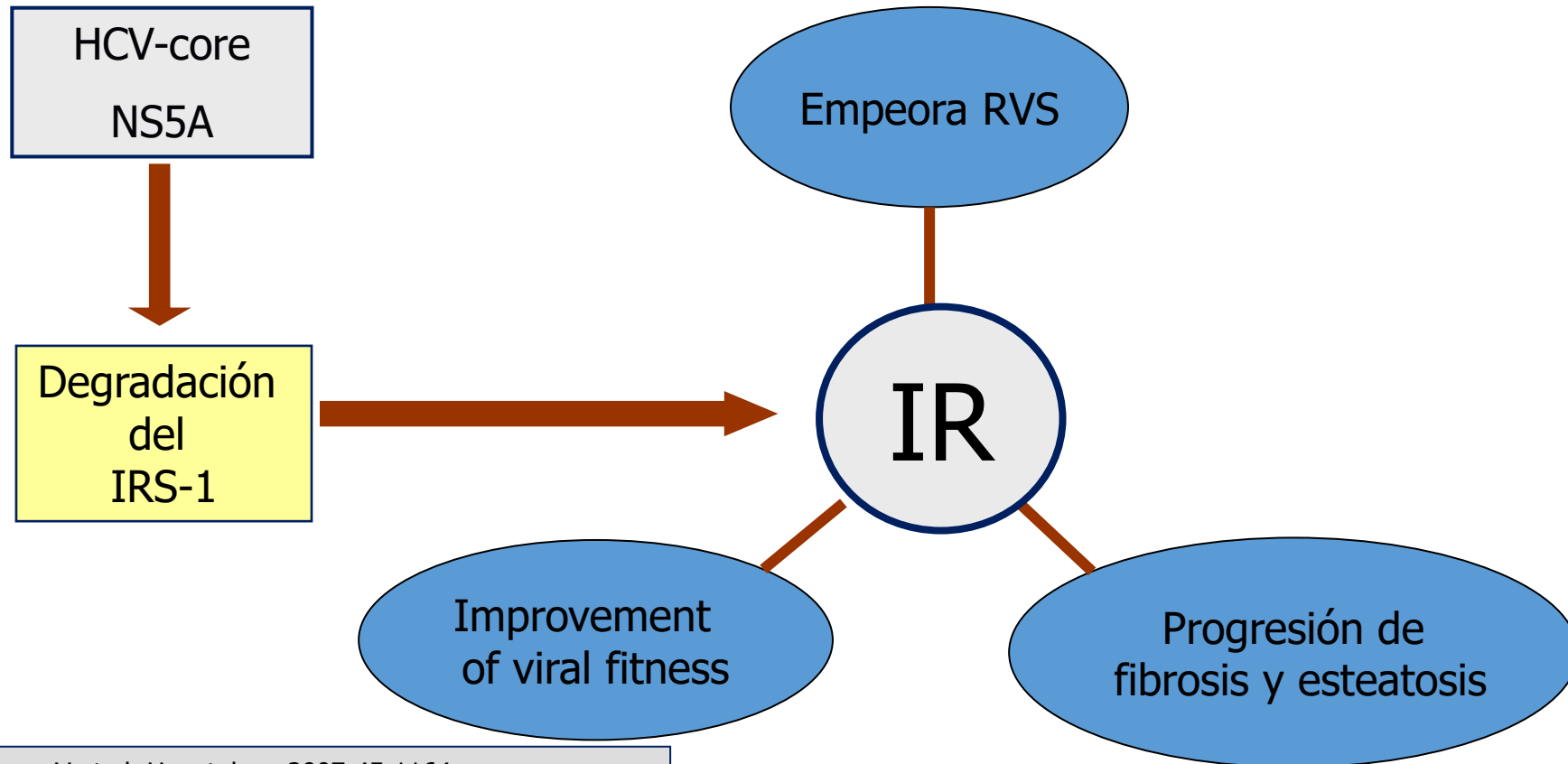


Adinolfi LE, Hepatology 2001

Mecanismos de insulinoresistencia en la hepatitis C



Impacto de la insulinoresistencia en la hepatitis C

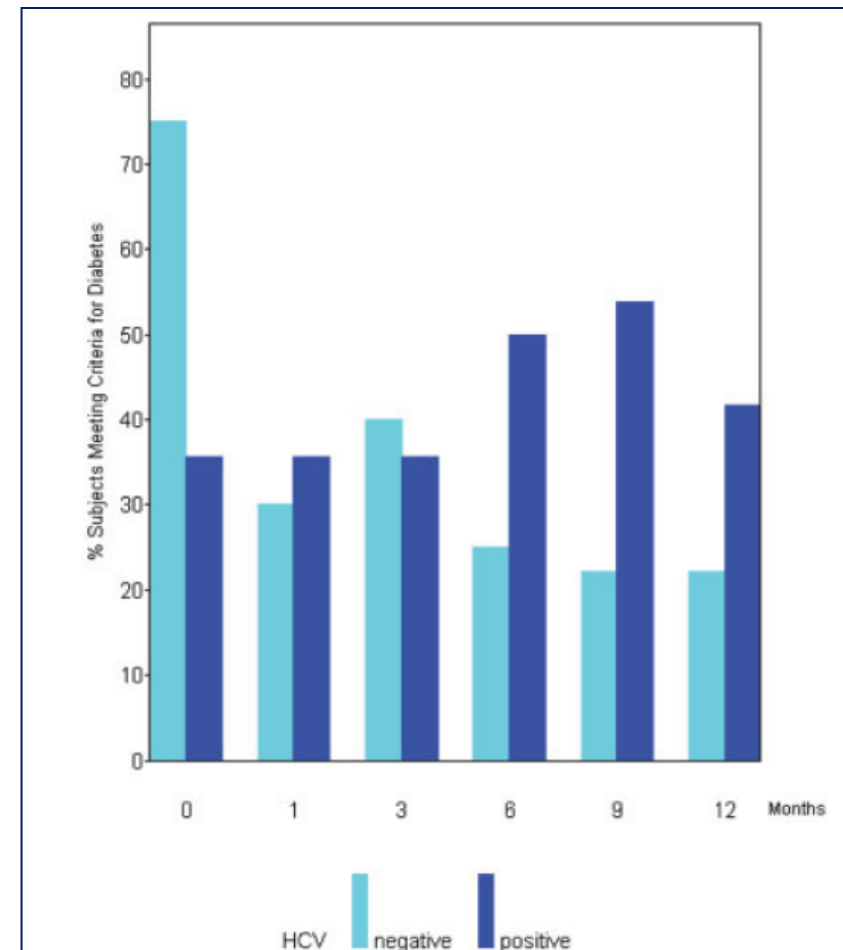
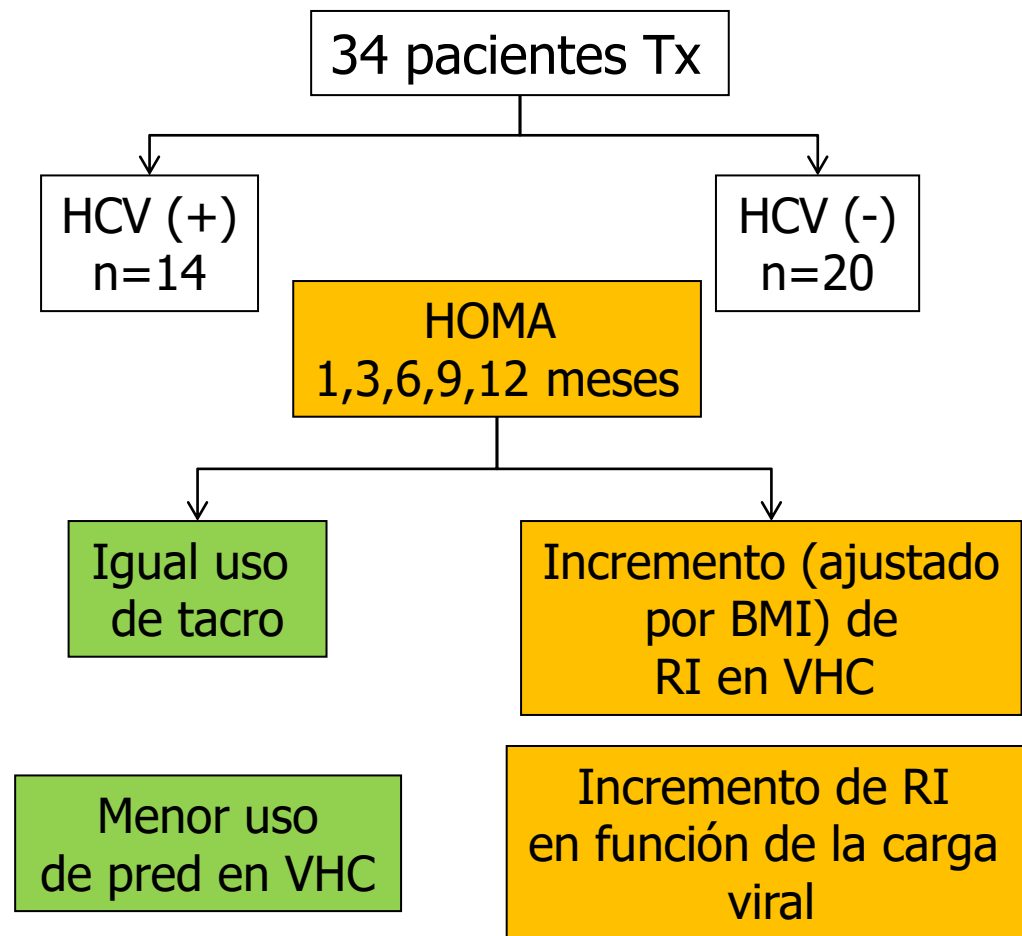


1. Paziienza V et al. Hepatology 2007;45:1164
2. Sheikh MY, et al. Hepatology 2008;47:2127
3. Moucari R et al. Gastroenterology 2008;134:416
4. Romero-Gómez et al. Gastroenterology 2005;128:636

Conjeevaram HS et al. Hepatology 2007;45:80-87.
Manolakopoulos S et al. BMC Gastroenterol 2007;7:17.

Desarrollo de resistencia a la insulina durante la reinfección del injerto por VHC

Delgado-Barrego et al. Liver Transplantation 2008

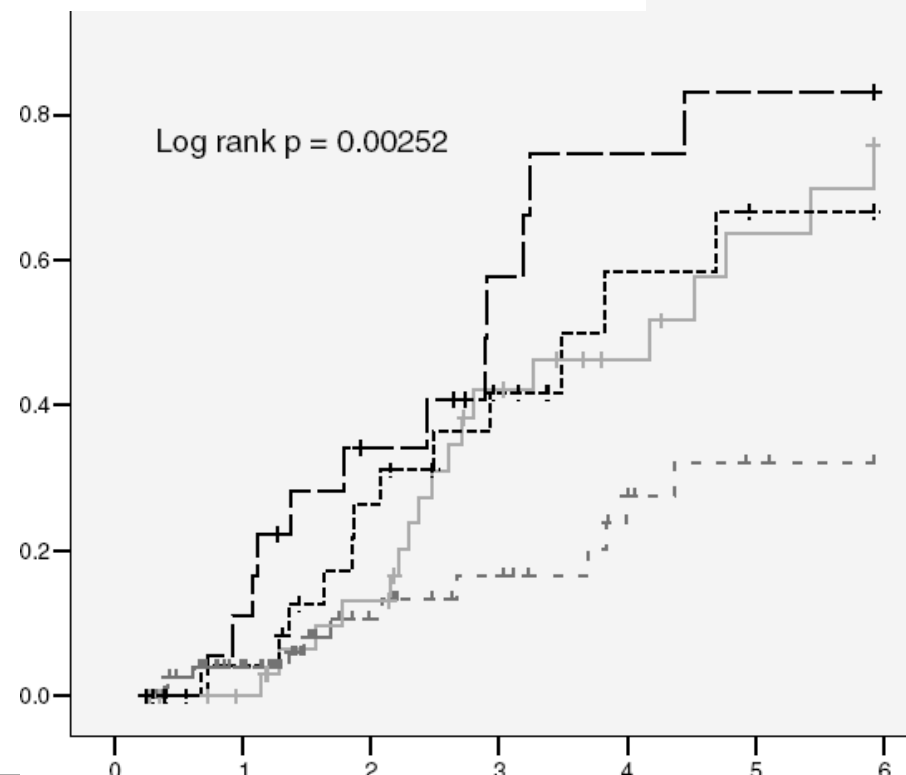


The Impact of Diabetes Mellitus on Fibrosis Progression in Patients Transplanted for Hepatitis C

163 pacientes VHC +
Diseño retrospectivo

Biopsia hepática
7 días, anual o indicación

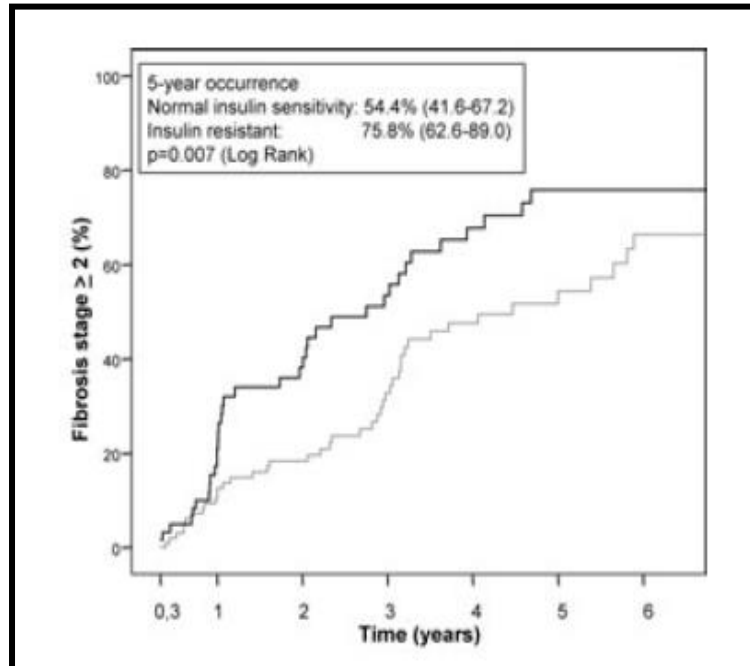
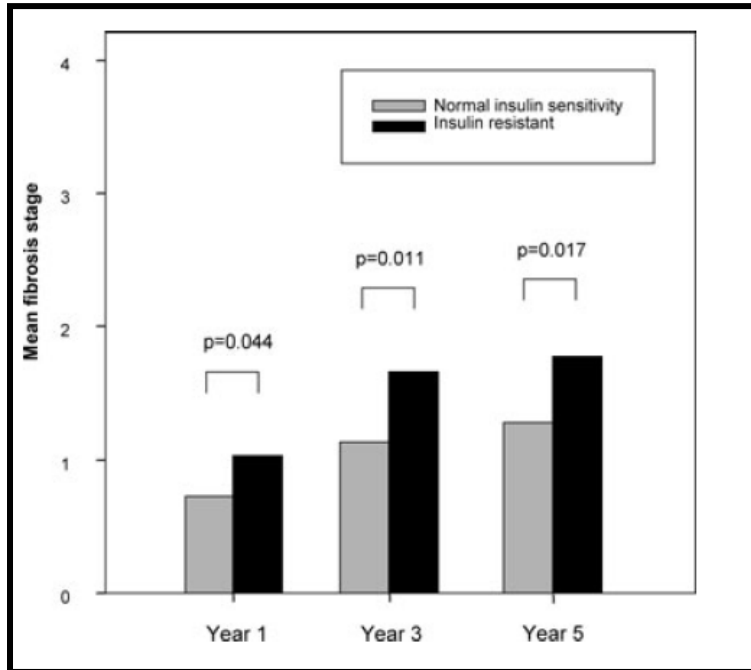
Variable principal:
Fibrosis >4 (Ishak)



Variable	HR	IC 95 %	p
DM + edad donante < 55	2.55	1.23-5.3	0.012
No DM + edad donante > 54	2.58	1.16-5.6	0.021
DM + edad > 54	4.2	1.86-9.4	0.00047

Foxton et al
Am J Transplantation 2005

Insulin Resistance, Serum Adipokines and Risk of Fibrosis Progression in Patients Transplanted for Hepatitis C



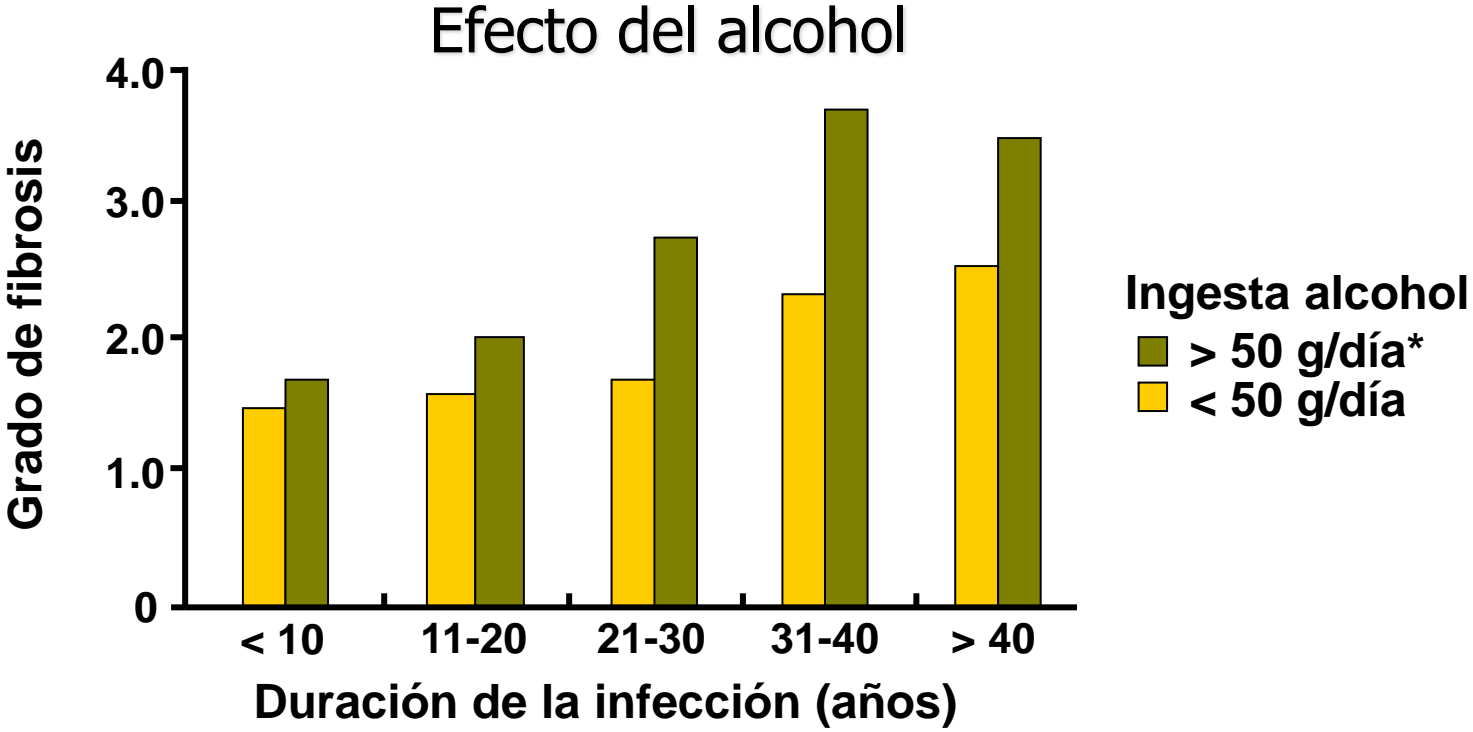
Variable	HR	IC 95 %	P
Resistencia Insulínica	2.07	1.10-3.91	0.024
Edad del donante	1.33	1.08-1.63	0.007
AST	1.03	1.01-1.05	0.0001
Esteatosis	0.94	0.46-1.92	0.87
Rechazo	1.72	0.88-3.36	0.111

Veldt et al Am J Transplantation 2009

Factores asociados a la progresión de la fibrosis

Factores virales	Factores del huésped	Factores externos
Carga viral Genotipo Quasi-especies Co-infección por otros virus	Edad en el momento de la infección Duración de la infección Sexo Estado inmunológico Raza Susceptibilidad genética Esteatosis Diabetes Niveles de ALT Ejercicio Enfermedades asociadas	Ingesta de alcohol Dieta Tabaco Cannabis Fármacos Contaminantes ambientales Cafeína

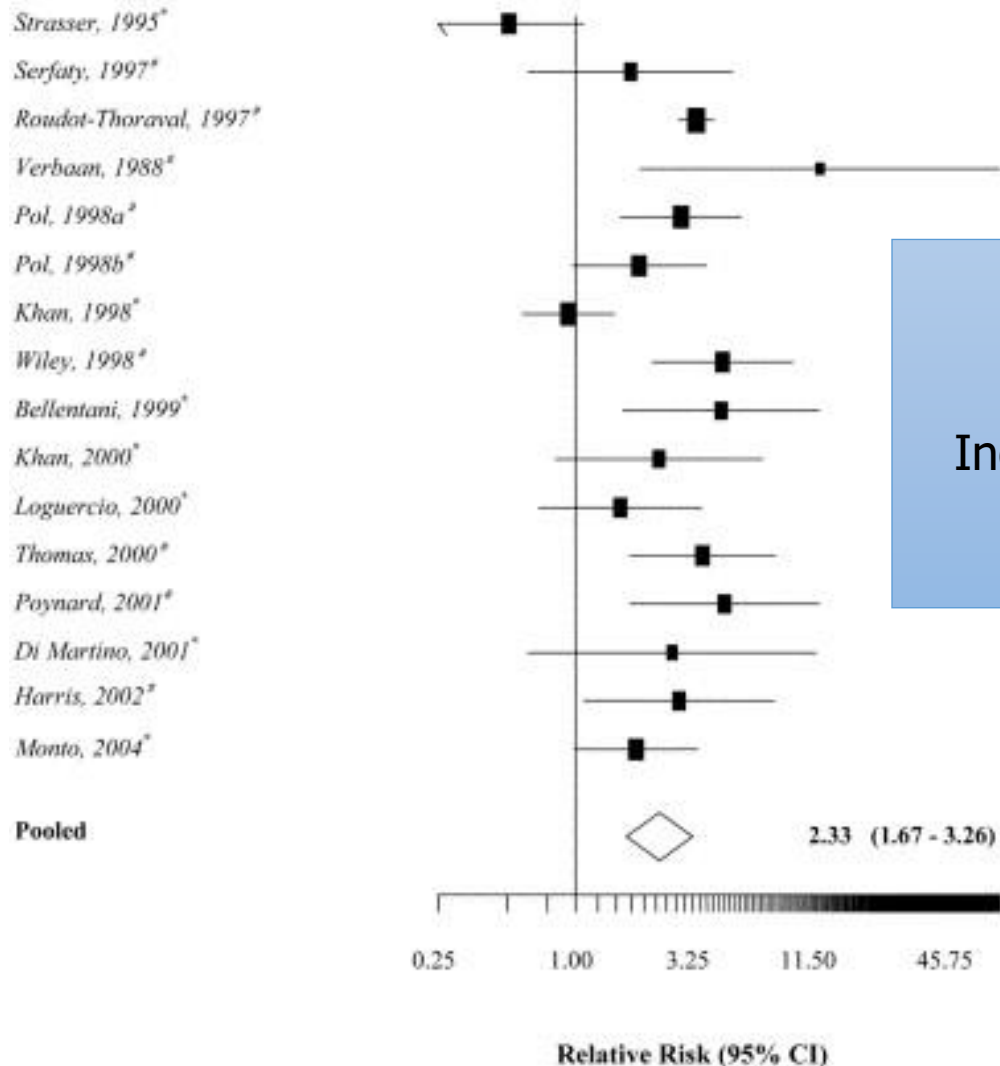
Factores asociados a la progresión de la fibrosis: Factores externos



Poynard T, et al. Lancet. 1997;349:825-832.

Beber de manera intensa aumenta el riesgo de desarrollo de cirrosis

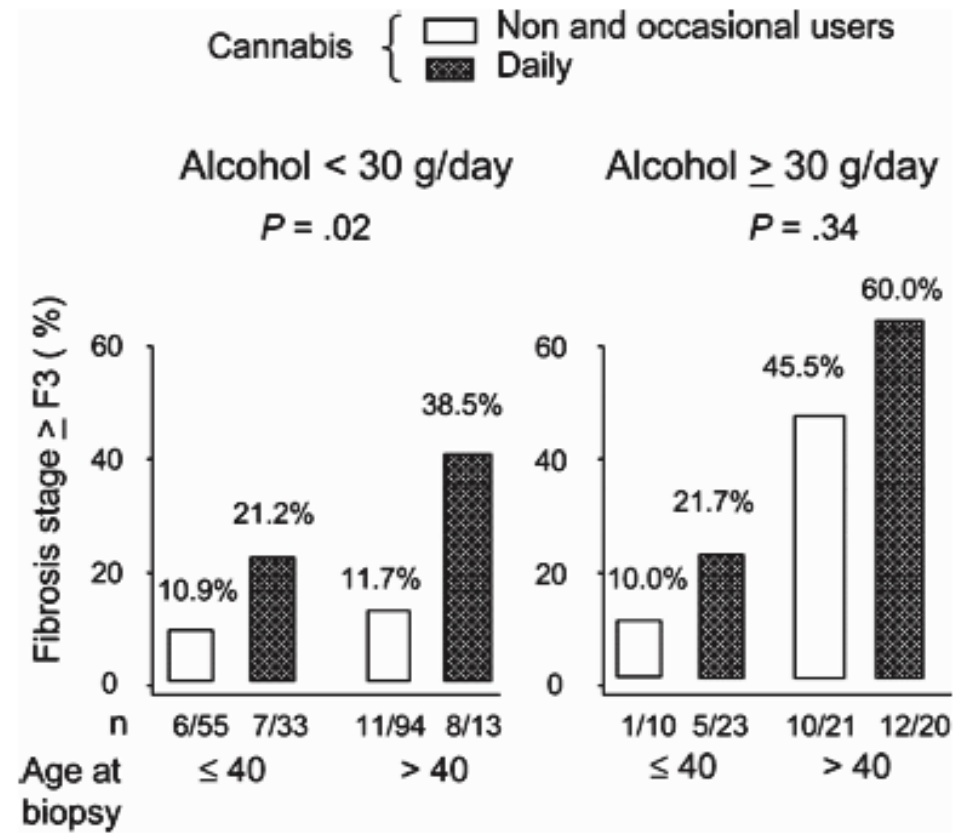
Author, year of publication



Mecanismos de progresión:
Disfunción inmune
Incremento de la replicación viral
Incremento de la tasa de quasiespecies
Apoptosis
Sobrecarga férrica

Factores asociados a la progresión de la fibrosis: Factores externos

Cannabis



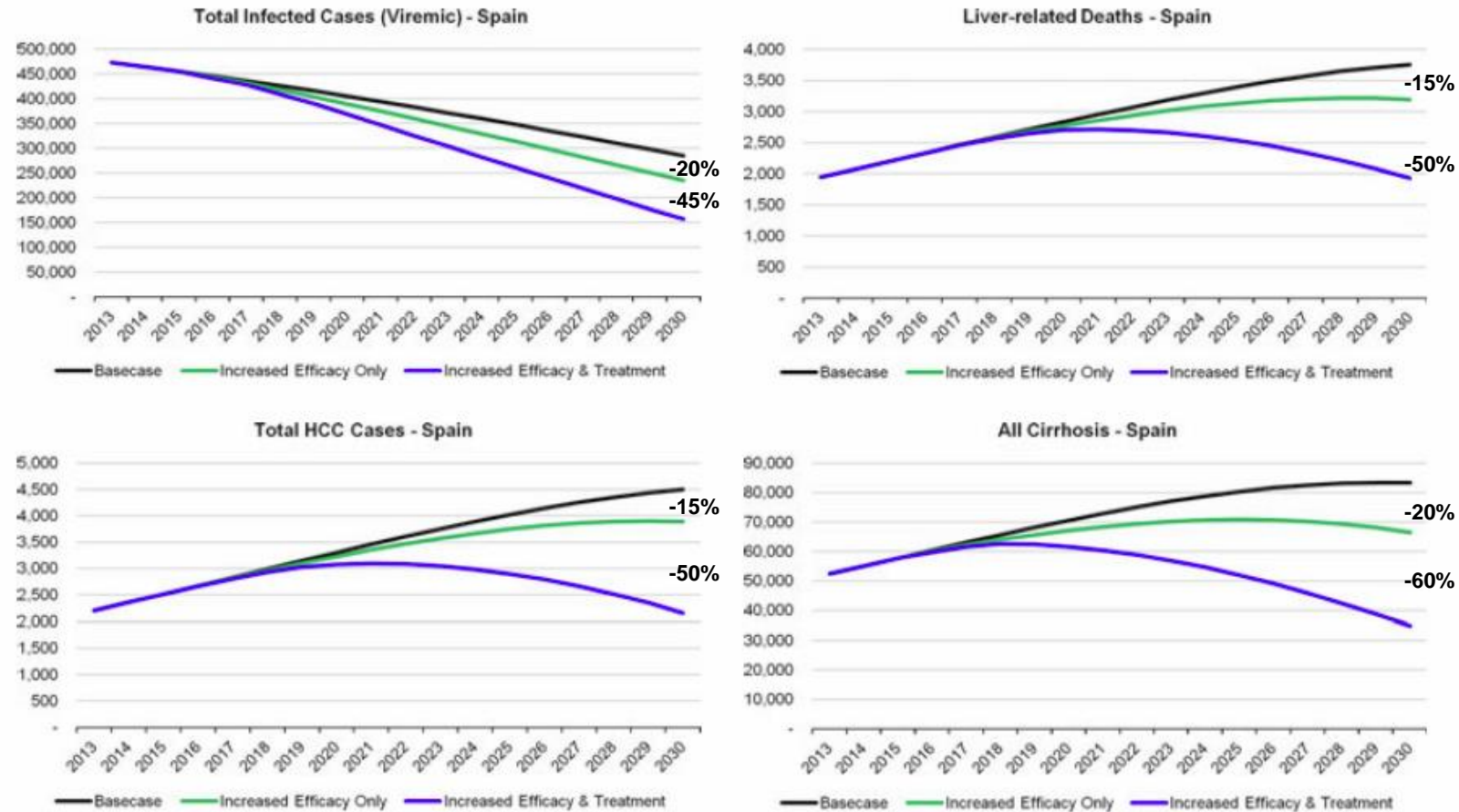
Hezode C, Hepatology 2005

Historia natural de la hepatitis C

- La que fue
 - (y seguirá siendo donde no se trate)
- La que será
 - Influencia del tratamiento en la historia natural de la cirrosis
 - Influencia de la RVS con respecto a pacientes sin RVS
 - Influencia de la RVS en la supervivencia con respecto a la población general

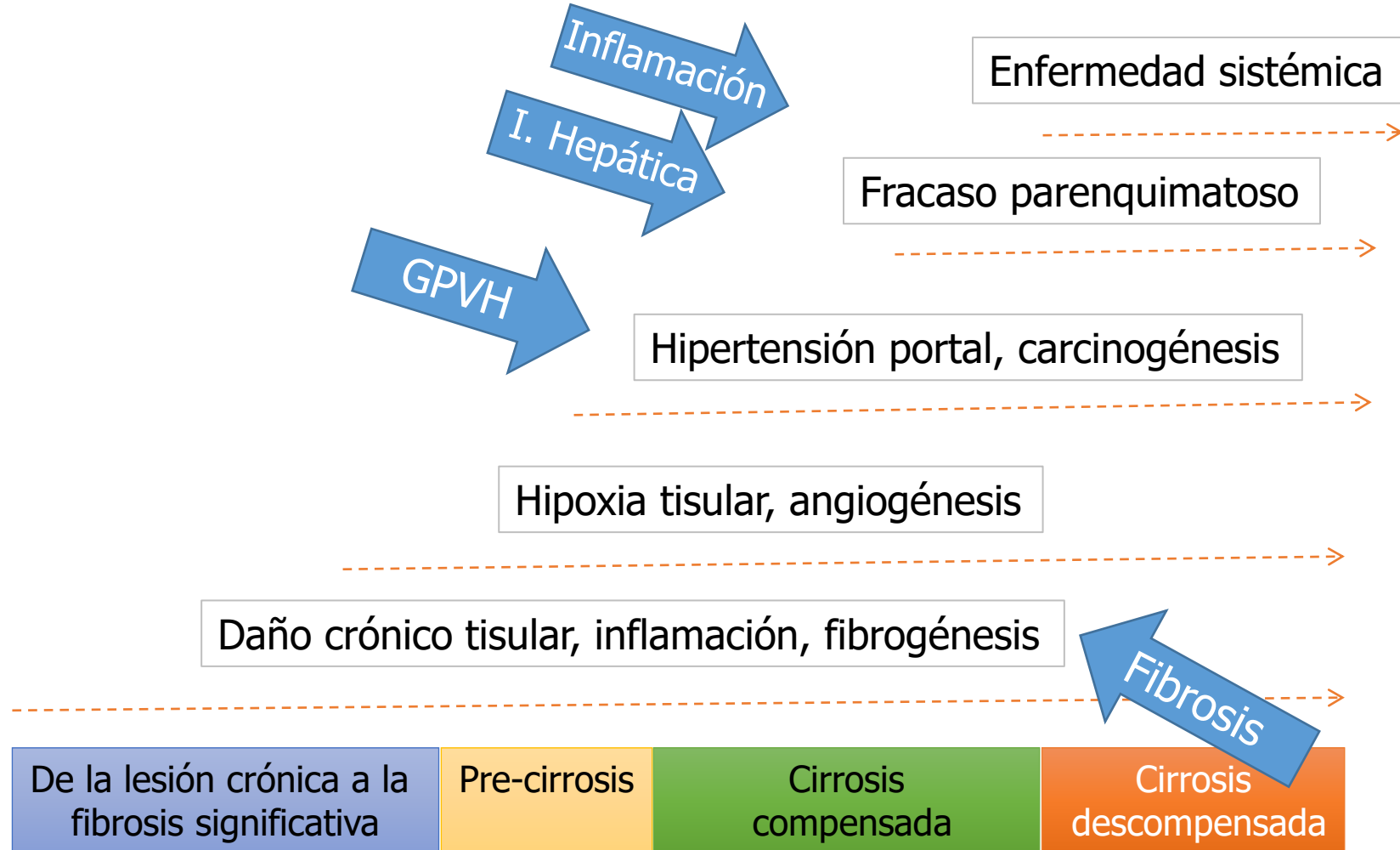
Cambios en la morbilidad y mortalidad por VHC en España según escenarios (2013-2030)

Wedemeyer H, et al. J Viral Hepatitis 2014;21(Suppl1):60-89



Basecase: las asunciones siguen como hoy; **Increased Efficacy Only:** ↑ RVS y elegibilidad;
Increased Efficacy&Treatment: ↑ RVS, elegibilidad y tratamiento

Una visión fisiopatológica de la progresión de la hepatopatía crónica: **Más allá de la RVS**

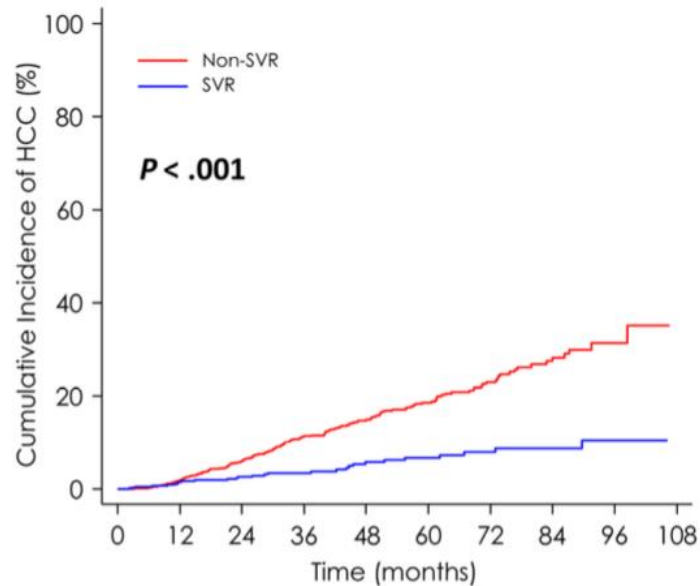


Historia natural de la hepatitis C

- La que fue
 - (y seguirá siendo donde no se trate)
- La que será
 - Influencia del tratamiento en la historia natural de la cirrosis
 - **Influencia de la RVS con respecto a pacientes sin RVS**
 - Influencia de la RVS en la supervivencia con respecto a la población general

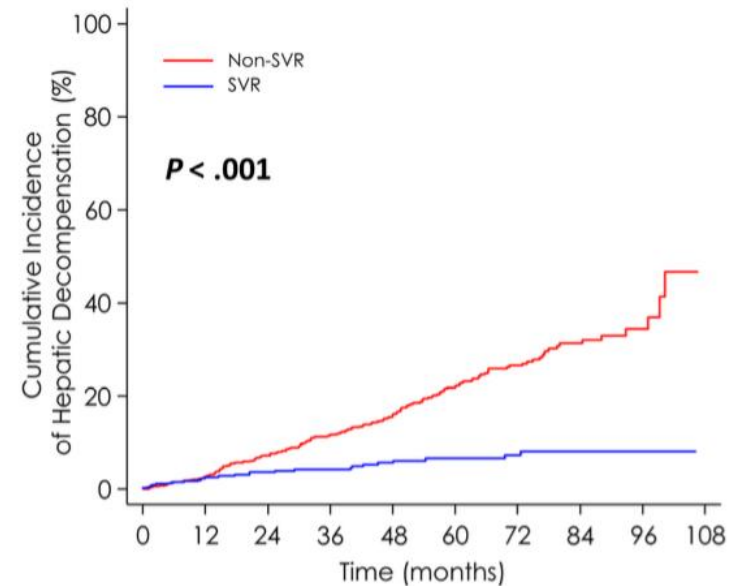
Impacto de la RVS en cirrosis compensada: Incidencia de hepatocarcinoma y complicaciones de la enfermedad hepática

A



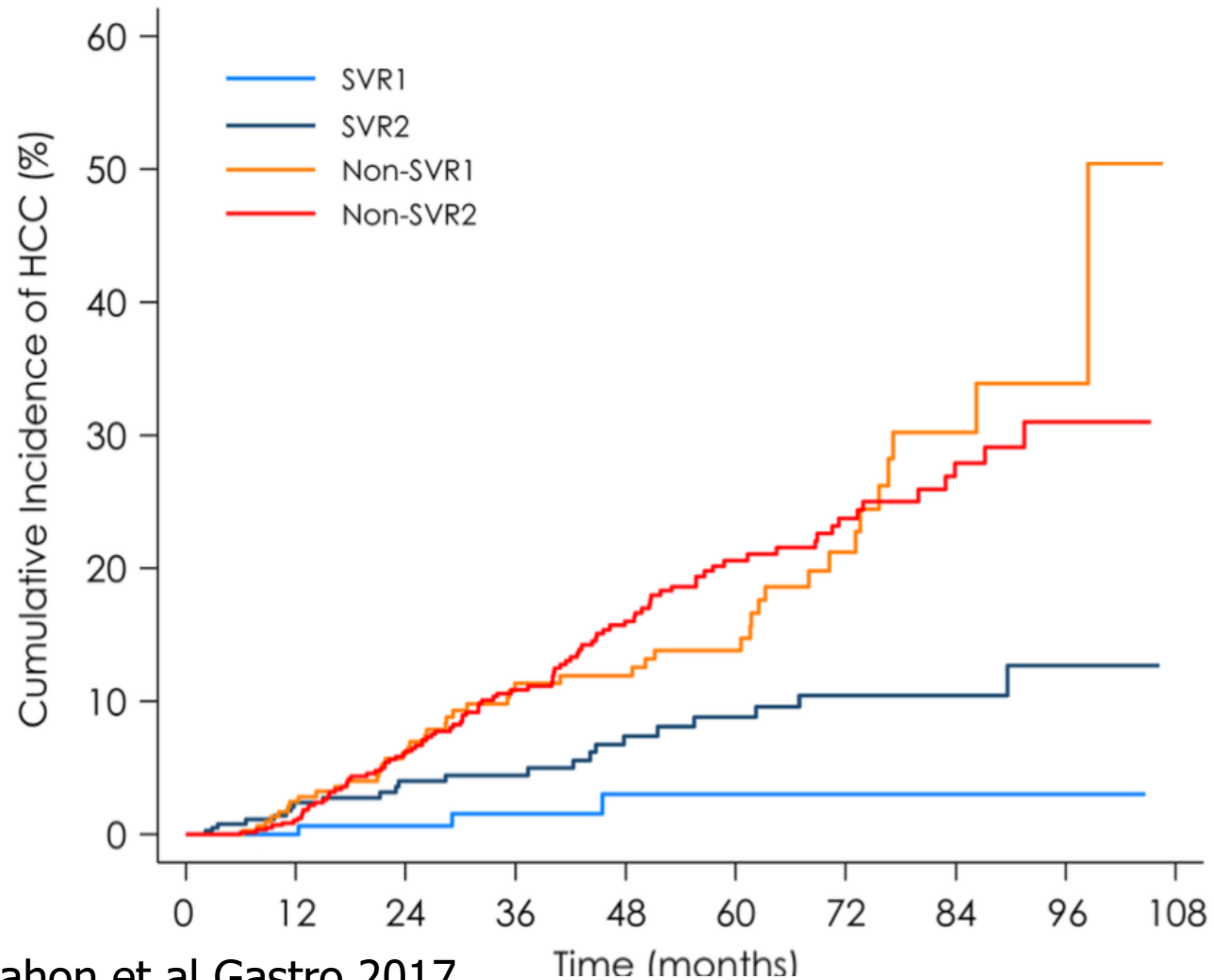
	Number at risk (events)												
Non-SVR	1033 (17)	866 (34)	731 (38)	562 (20)	447 (17)	311 (14)	192 (10)	99 (3)	26 (1)	2			
SVR	653 (8)	483 (5)	381 (3)	296 (6)	221 (2)	174 (2)	123 (1)	73 (1)	30 (0)	3			

B

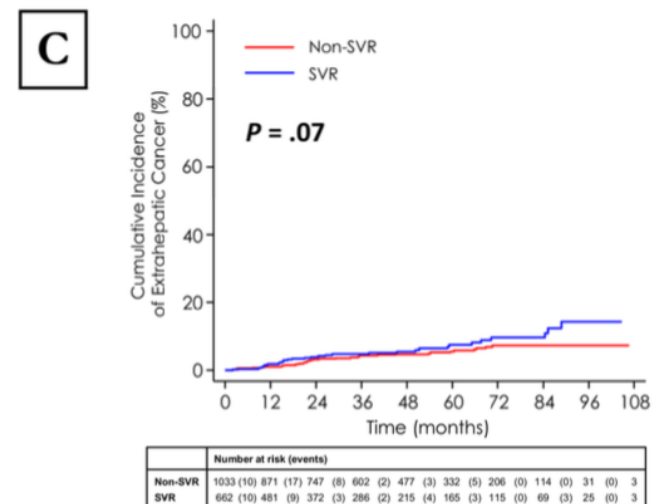
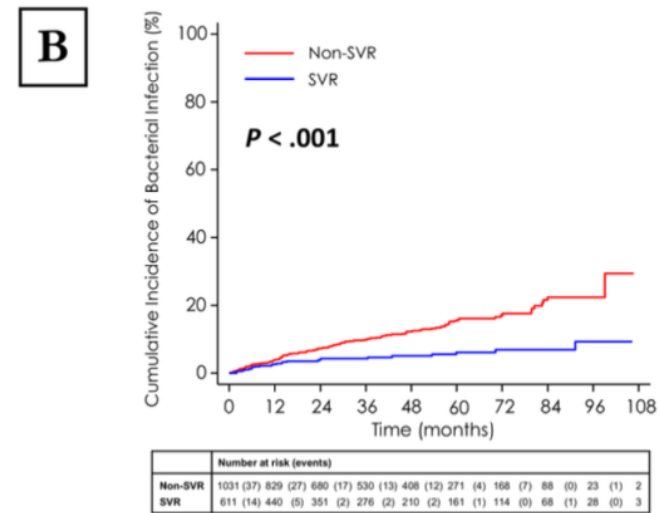
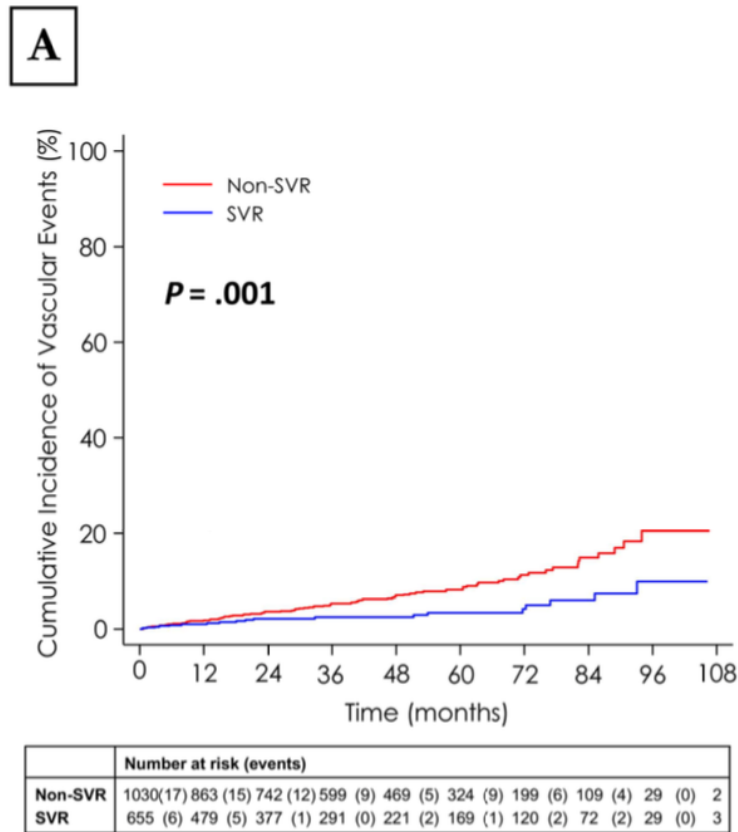


	Number at risk (events)												
Non-SVR	1032 (25)	859 (38)	722 (31)	574 (26)	448 (27)	301 (16)	189 (10)	104 (3)	28 (3)	2			
SVR	645 (14)	474 (5)	373 (2)	292 (4)	223 (2)	173 (1)	124 (1)	75 (0)	31 (0)	3			

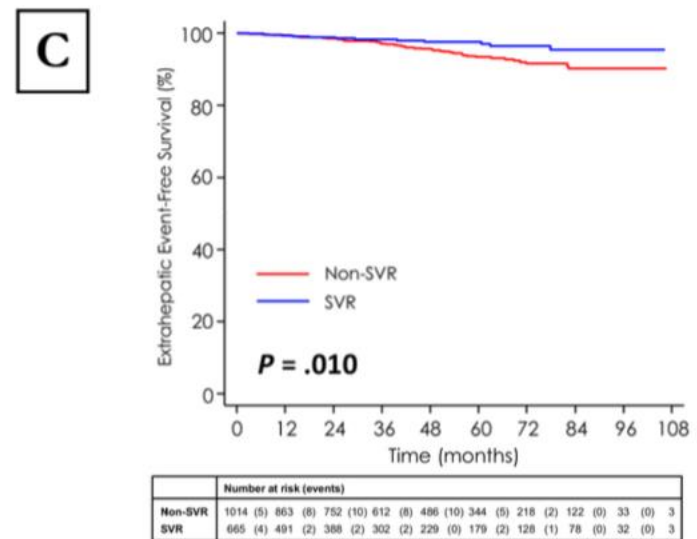
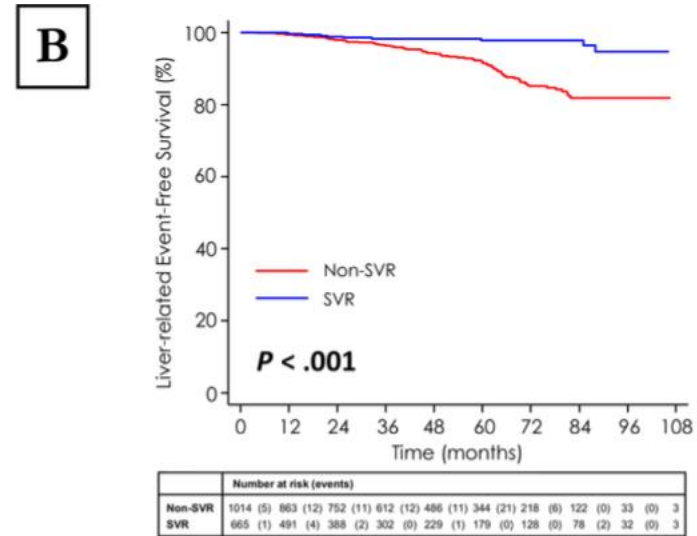
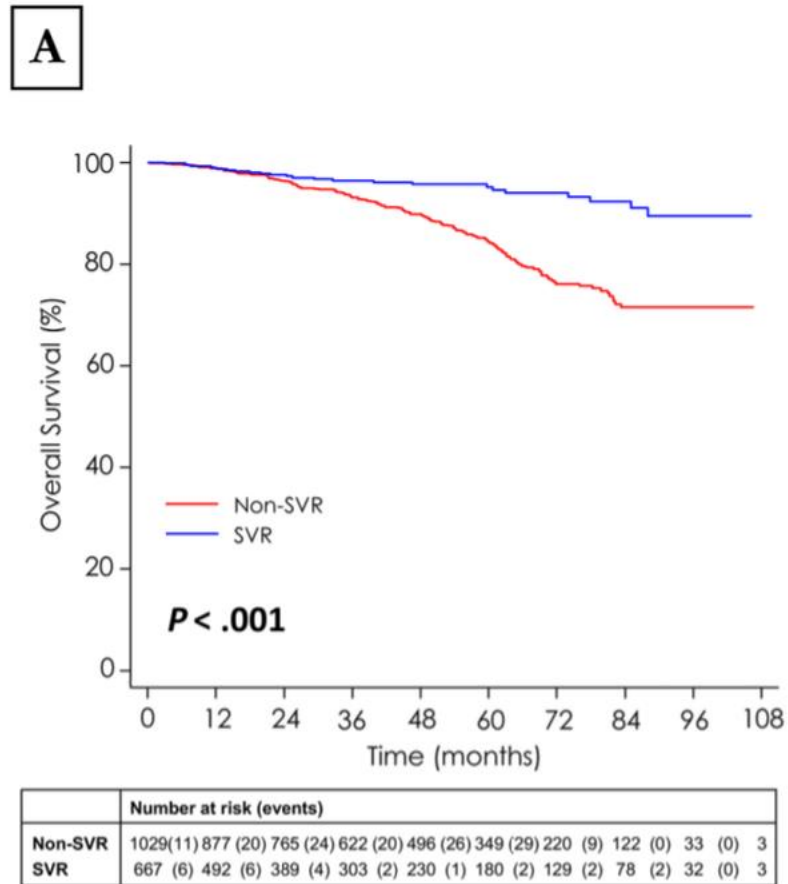
Impacto de la RVS en cirrosis compensada: Influencia del síndrome metabólico en el riesgo de CHC a pesar de RVS



Impacto de la RVS en cirrosis compensada: Influencia en eventos extrahepáticos.

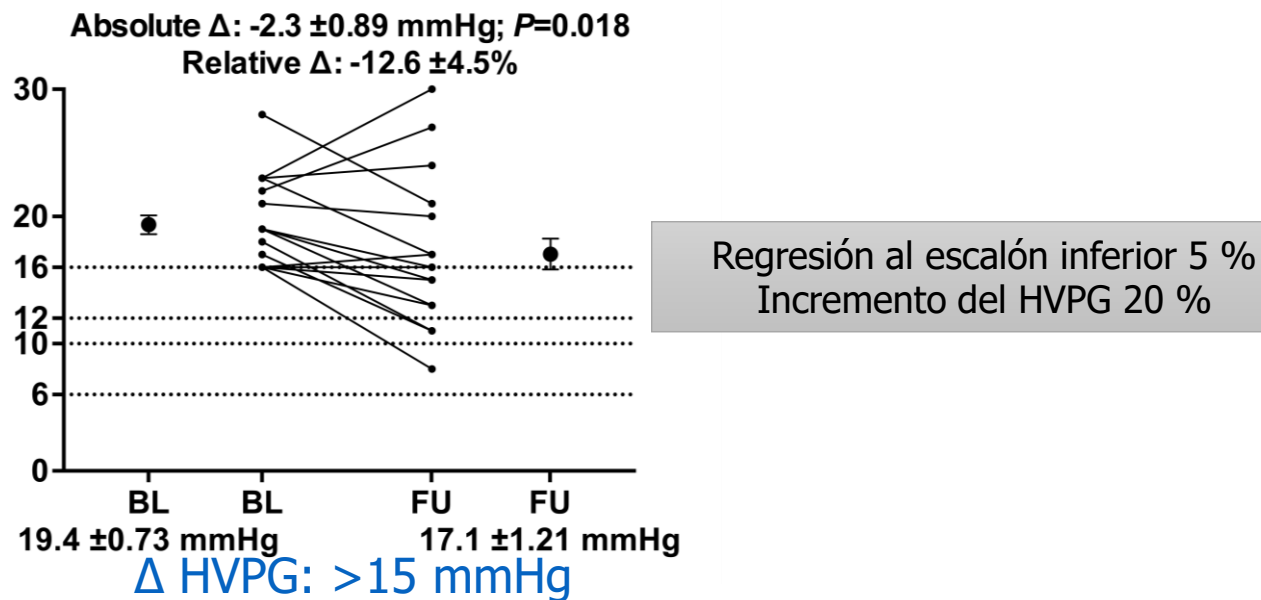
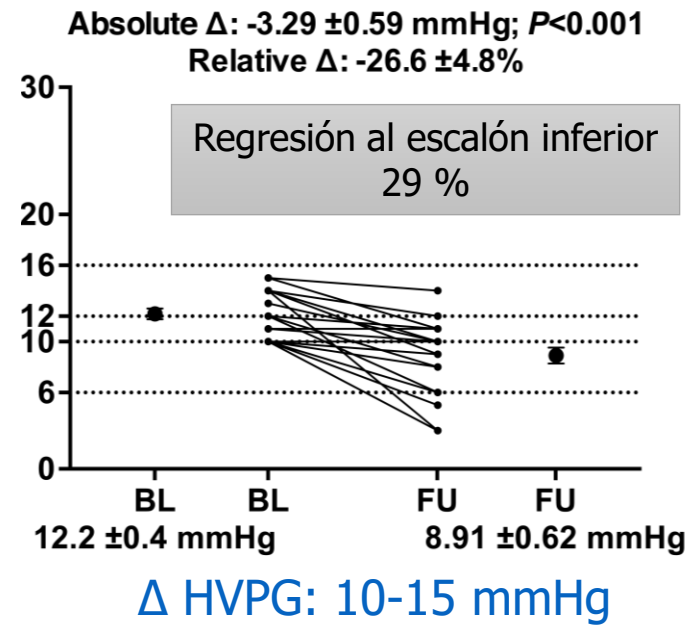
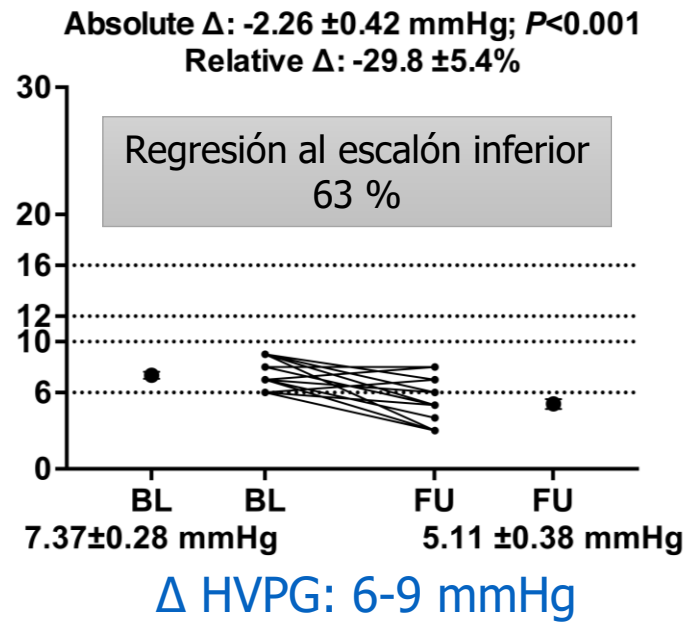


Impacto de la RVS en cirrosis compensada: Influencia en la supervivencia.

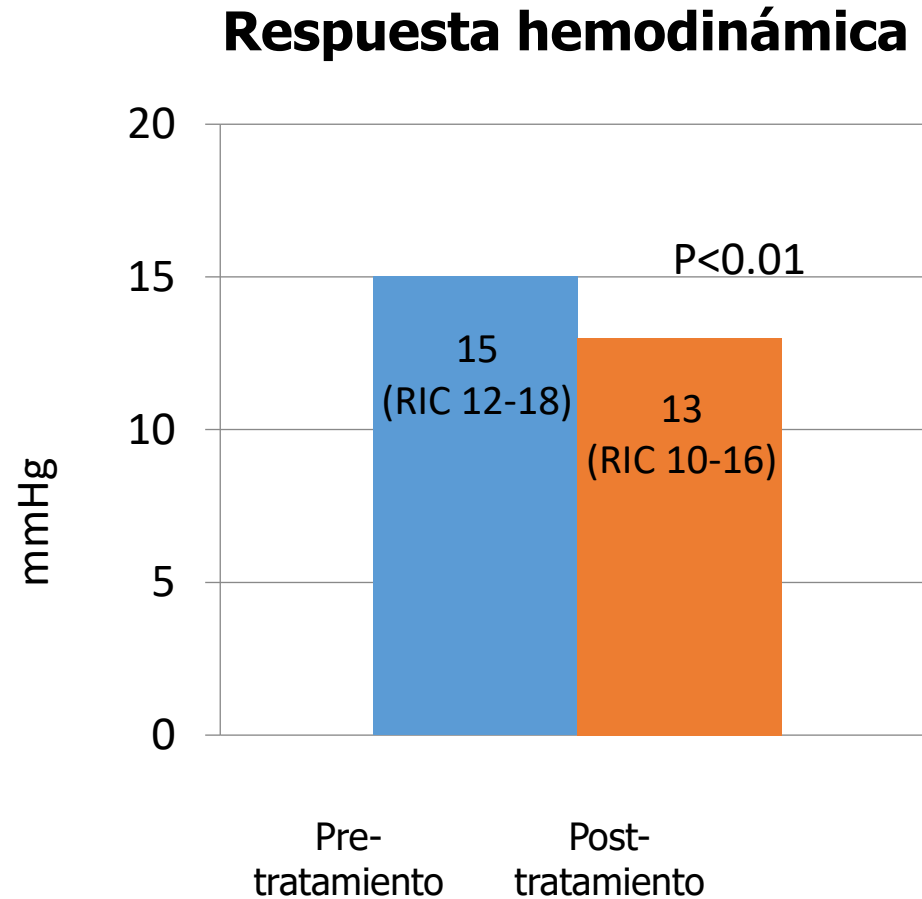


¿Es todo perfecto?

El descenso de la presión portal depende del grado de HTP basal

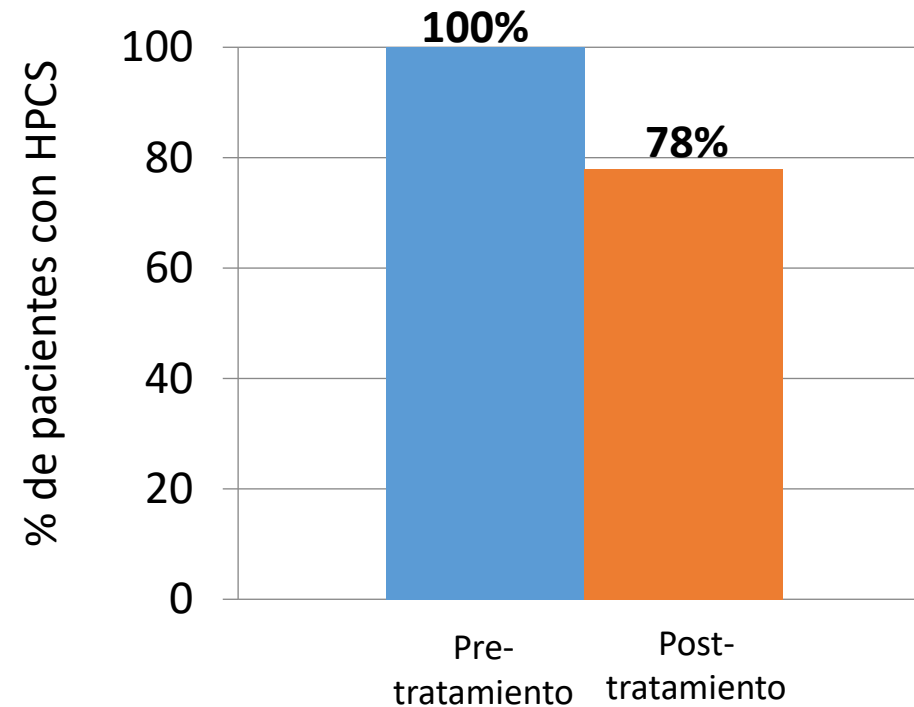


Impacto del tratamiento antiviral en pacientes con HTP clínicamente significativa



Impacto del tratamiento antiviral en pacientes con HTP clínicamente significativa

Pacientes con persistencia de HPCS tras curación VHC

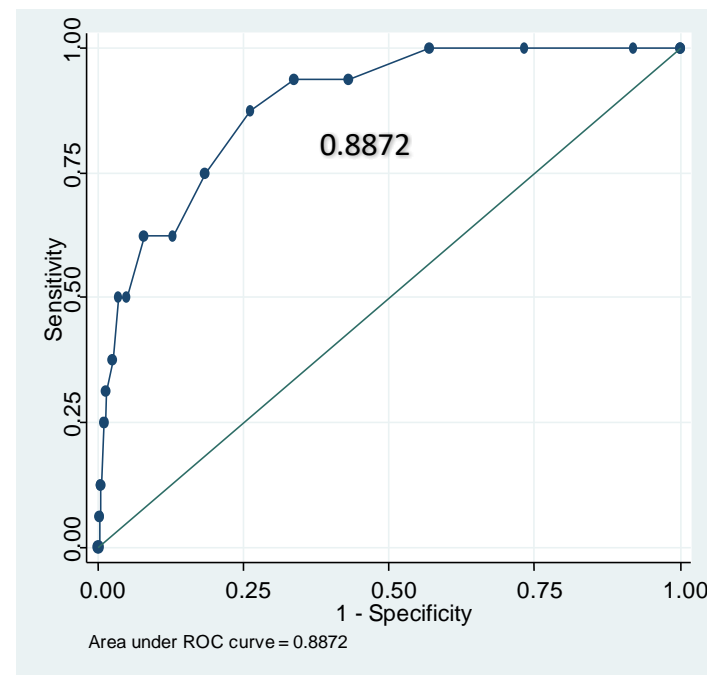


La presencia de un valor basal de presión portal elevado se asoció a una mayor probabilidad de tener HPCS a los seis meses de eliminar la replicación viral

No es oro todo lo que reluce

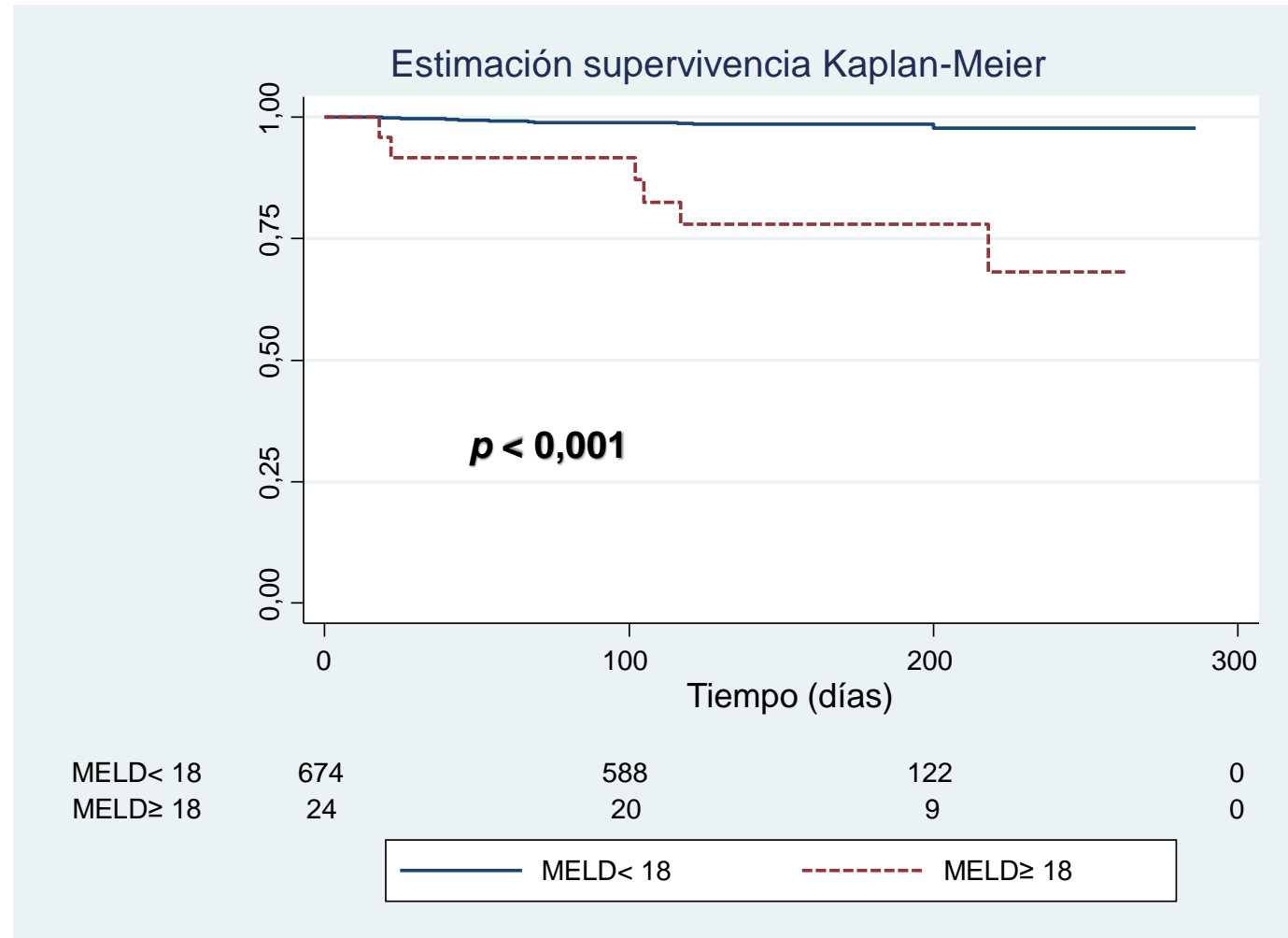
Treatment of Hepatitis C virus in patients with advanced cirrhosis: always justified? Analysis of the Hepa-C Registry

VARIABLE	CHILD A	CHILD B/C	p
RVS %	91	85	<0.001
Efectos Adversos %	12	61	<0.001
Recidivas %	5	21	<0.001

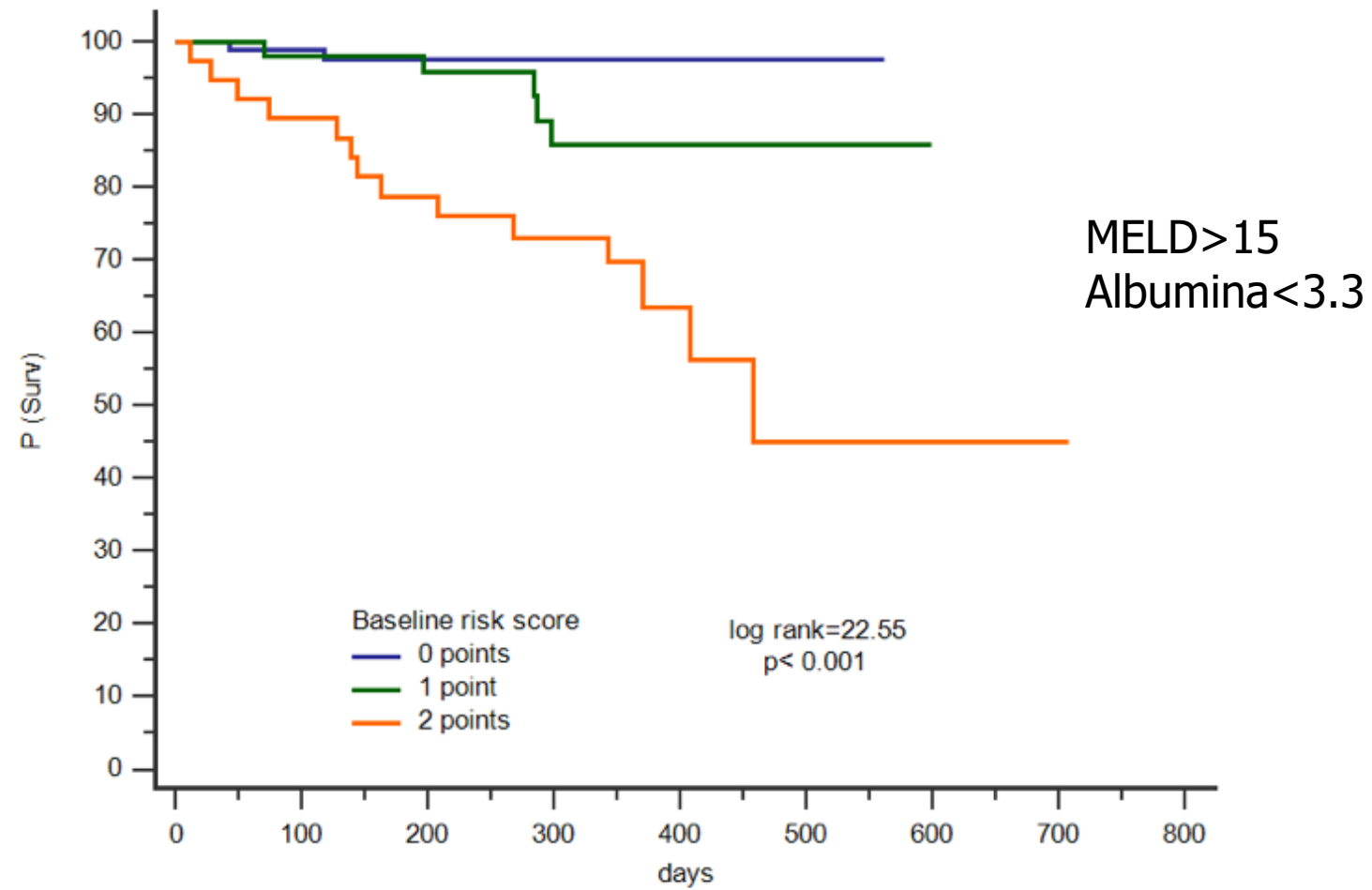


Variable	MELD < 18	MELD >18	p
Mortalidad %	1,5	39	<0.001

La puntuación MELD separa dos grupos de comportamiento claramente diferente

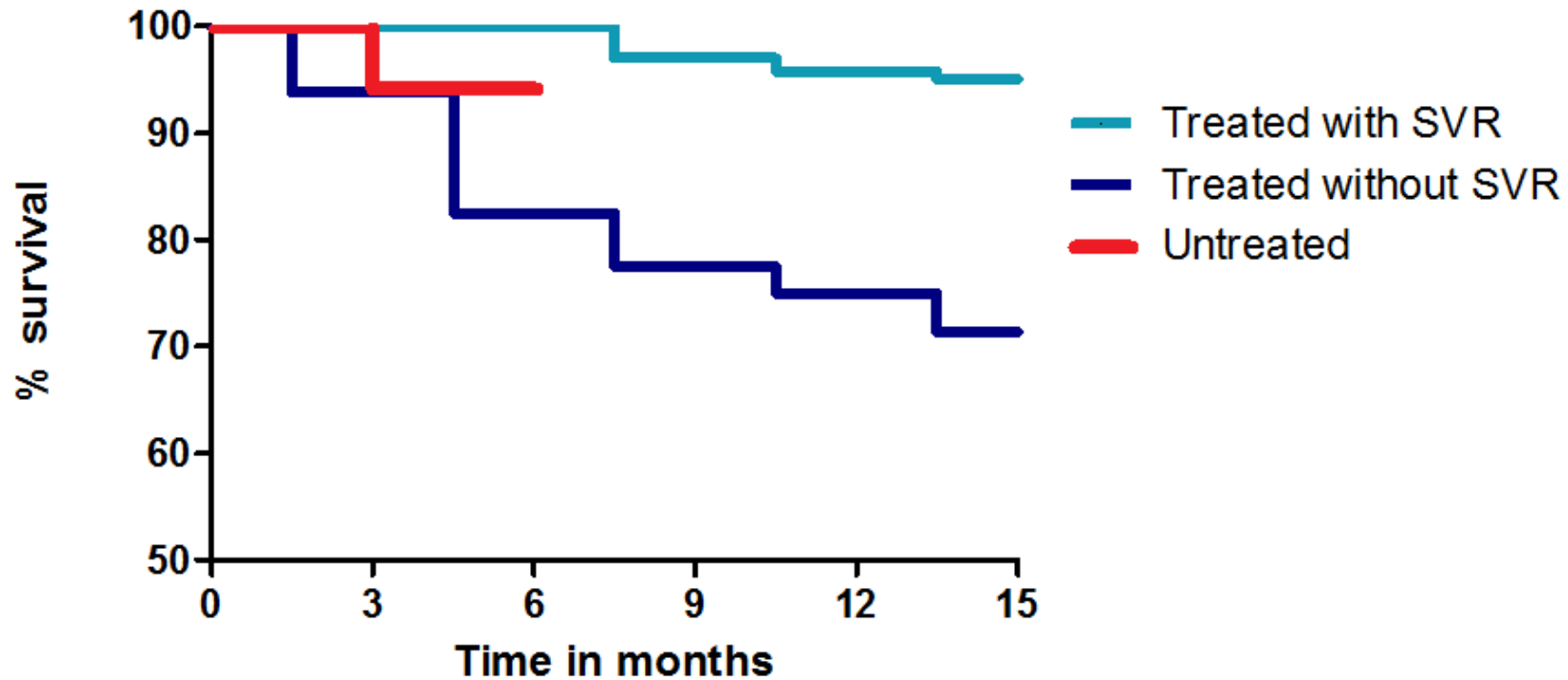


Variable	Univariate HR (95% CI)	P value	Multivariate HR (95% CI)	P value
Age	1.019 (0.970-1.071)	0.455		
Sex	0.474 (0.139-1.610)	0.231		
Baseline MELD score	1.177 (1.108-1.249)	0.000	1.137 (1.061-1.218)	0.003
Regimen prescribed	2.328 (0.673-8.053)	0.182		
Baseline serum albumin	0.257 (0.109-0.601)	0.002	0.376 (0.155-0.910)	0.030
Baseline serum bilirubin	1.064 (1.027-1.101)	0.000		
Baseline serum creatinine	2.256 (1.241-3.942)	0.004		
Baseline INR	3.486 (1.415-8.586)	0.006		
Previous antiviral therapy	1.529 (0.587-3.980)	0.384		
Use of ribavirin	0.445 (0.149-1.329)	0.147		
Genotype	0.943 (0.587-1.514)	0.809		
Interval between LT and antiviral therapy	1.003 (0.996-1.010)	0.408		
Liver decompensation at baseline	4.123 (1.597-10.644)	0.003	0.417 (0.115-1.505)	NS



A pesar de todo, merece la pena tratarse

Antiviral treatment in patients with advanced HCV cirrhosis using sofosbuvir and ledipasvir/daclatasvir with or without ribavirin – 6 and 12 month outcomes compared to untreated patients #PS097



Historia natural de la hepatitis C

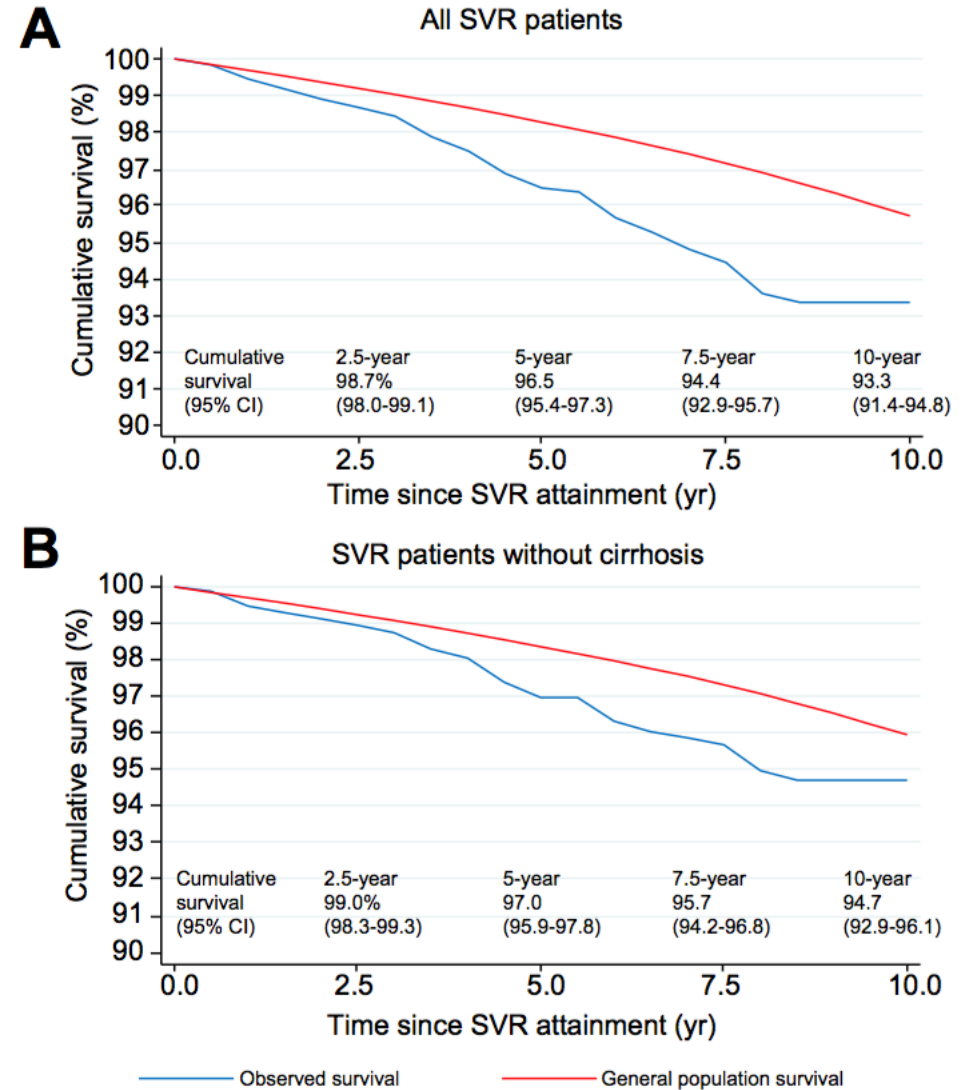
- La que fue
 - (y seguirá siendo donde no se trate)
- La que será
 - Influencia del tratamiento en la historia natural de la cirrosis
 - Influencia de la RVS con respecto a pacientes sin RVS
 - **Influencia de la RVS en la supervivencia con respecto a la población general**

Mortality in hepatitis C patients who achieve a sustained viral response compared to the general population

Hamish Innes^{1,2,*}, Scott McDonald^{1,2}, Peter Hayes³, John F. Dillon⁴, Sam Allen⁵, David Goldberg^{1,2}, Peter R. Mills⁶, Stephen T. Barclay⁷, David Wilks⁸, Heather Valerio^{1,2}, Ray Fox⁹, Diptendu Bhattacharyya¹⁰, Nicholas Kennedy¹¹, Judith Morris¹², Andrew Fraser¹³, Adrian Stanley⁷, Peter Bramley¹⁴, Sharon J. Hutchinson^{1,2}

1824 pacientes escoceses con RVS
 5.8 % cirrosis
 53.6 % F0-F1 de acuerdo a APRI
 18.1% bebedores
 58.6 % ExADVP

78 muertes
 CHC: 8
 Colangiocarcinoma:1
 Muertes de causa hepática: 7
 Cánceres no hepáticos: 16 (7 pulmón)
 Enfermedad cardiovascular: 9
 Otras causas:14 (4 EPOC)



Existe un incremento de riesgo de muerte en pacientes con RVS con respecto a la población general

No.	Cause of death	(I) All SVR patients (N = 1824)		
		No. expected deaths	No. observed deaths	SMR (95% CI)
1	Primary liver cancer	0.4	9	23.50 (12.23-45.16)
2	Other liver-related (excluding liver cancer)	3.1	7	2.25 (1.07-4.71)
3	Drug-related	2.7	18	6.58 (4.15-10.45)
4	External causes	4.0	5	1.27 (0.53-3.04)
5	Non-liver cancer	12.6	16	1.27 (0.78-2.08)
6	Disease of the circulatory system	10.2	9	0.89 (0.46-1.70)
7	Other (i.e., none of the above)	9.1	14	1.54 (0.91-2.61)
1-2	All liver-related	3.5	16	4.57 (2.80-7.46)
3-7	All non-liver related	38.5	62	1.61 (1.26-2.07)
1-7	All-causes	42.0	78	1.86 (1.49-2.32)

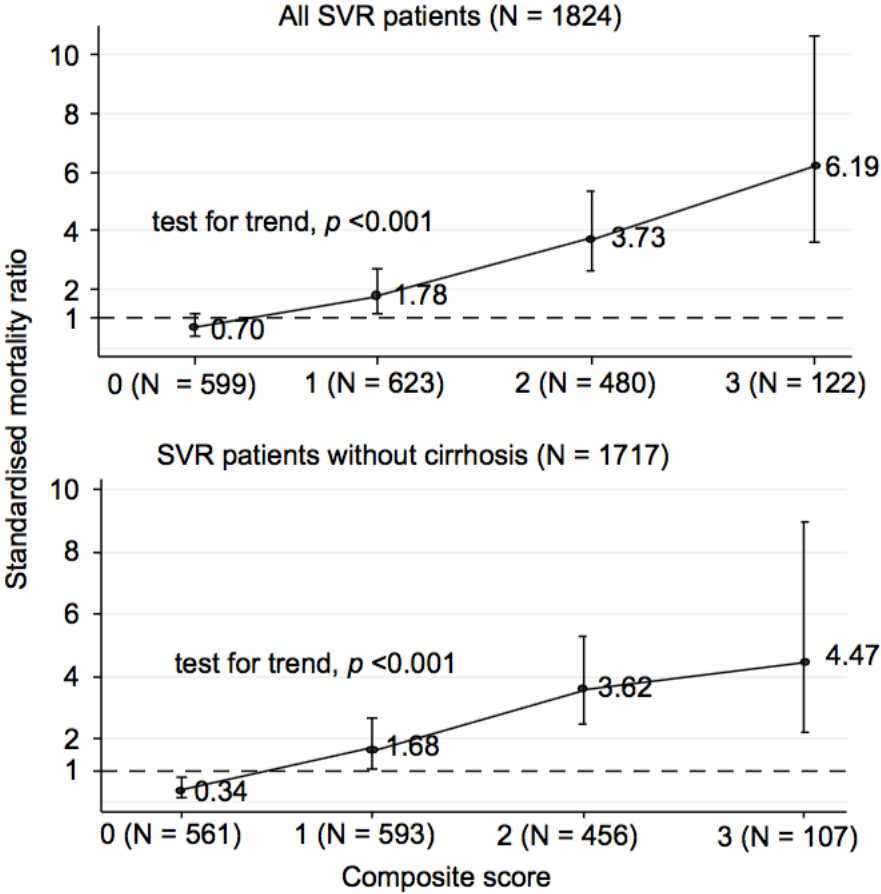
No.	Cause of death	(II) SVR patients without cirrhosis (N = 1717)		
		No. expected deaths	No. observed deaths	SMR (95% CI)
1	Primary liver cancer	0.3	3	9.02 (2.91-27.96)
2	Other liver-related (excluding liver cancer)	2.8	3	1.06 (0.34-3.30)
3	Drug-related	2.6	18	6.90 (4.35-10.96)
4	External causes	3.7	4	1.09 (0.41-2.89)
5	Non-liver cancer	11.0	14	1.28 (0.76-2.15)
6	Disease of the circulatory system	8.9	8	0.90 (0.45-1.79)
7	Other (i.e., none of the above)	8.1	8	0.99 (0.50-1.99)
1-2	All liver-related	3.2	6	1.90 (0.86-4.24)
3-7	All non-liver related	34.2	52	1.52 (1.16-2.00)
1-7	All-causes	37.4	58	1.55 (1.20-2.01)

La modificación en el estilo de vida tras la RVS influencia el exceso de mortalidad

COMPOSITE SCORE CALCULATION

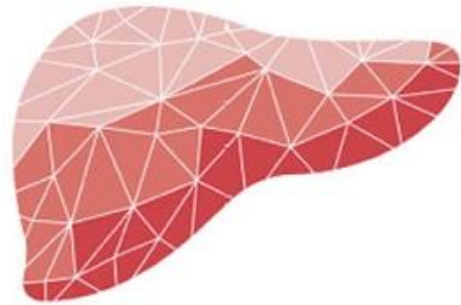
Score of 0: Neither A nor B nor C
Score of 1: Any one of A or B or C
Score of 2: Any two of A or B or C
Score of 3: A and B and C

Where.....
 A = Self-reported history of intravenous drug use
 B = Self-reported history of heavy alcohol use (>50 units/wk sustained for at least six months)
 C = past hospitalisation for either alcohol intoxication; drug intoxication; or violence-related injury.



Puntos Clave

- La hepatitis C ha sido probablemente la enfermedad hepática más relevante de la historia
- La historia natural de la hepatitis C se asocia al desarrollo de cirrosis y cáncer de hígado dependiendo de numerosos factores del virus, del hospedador y externos
- El tratamiento antiviral influencia de forma clara la historia natural de la cirrosis por virus C especialmente en pacientes compensados
- Es esencial mantener hábitos de vida saludables para permitir acercar las tasas de supervivencia de los pacientes con RVS a las de la población general



MÁSTER EN HEPATOLOGÍA



Universidad
de Alcalá