Curso de Medicina Interna
Módulo Hepatología

Julio 2022

Hepatitis C

Jorge Daruich
Hospital de Clínicas, UBA
jdhcv7@gmail.com

Agenda

- Epidemiología del HCV
- Historia natural - Impacto sistémico
- Diagnóstico
- Tratamiento

Agenda

- ***Epidemiología del HCV***
- **Historia natural - Impacto sistémico**
- **Diagnóstico**
- **Tratamiento**

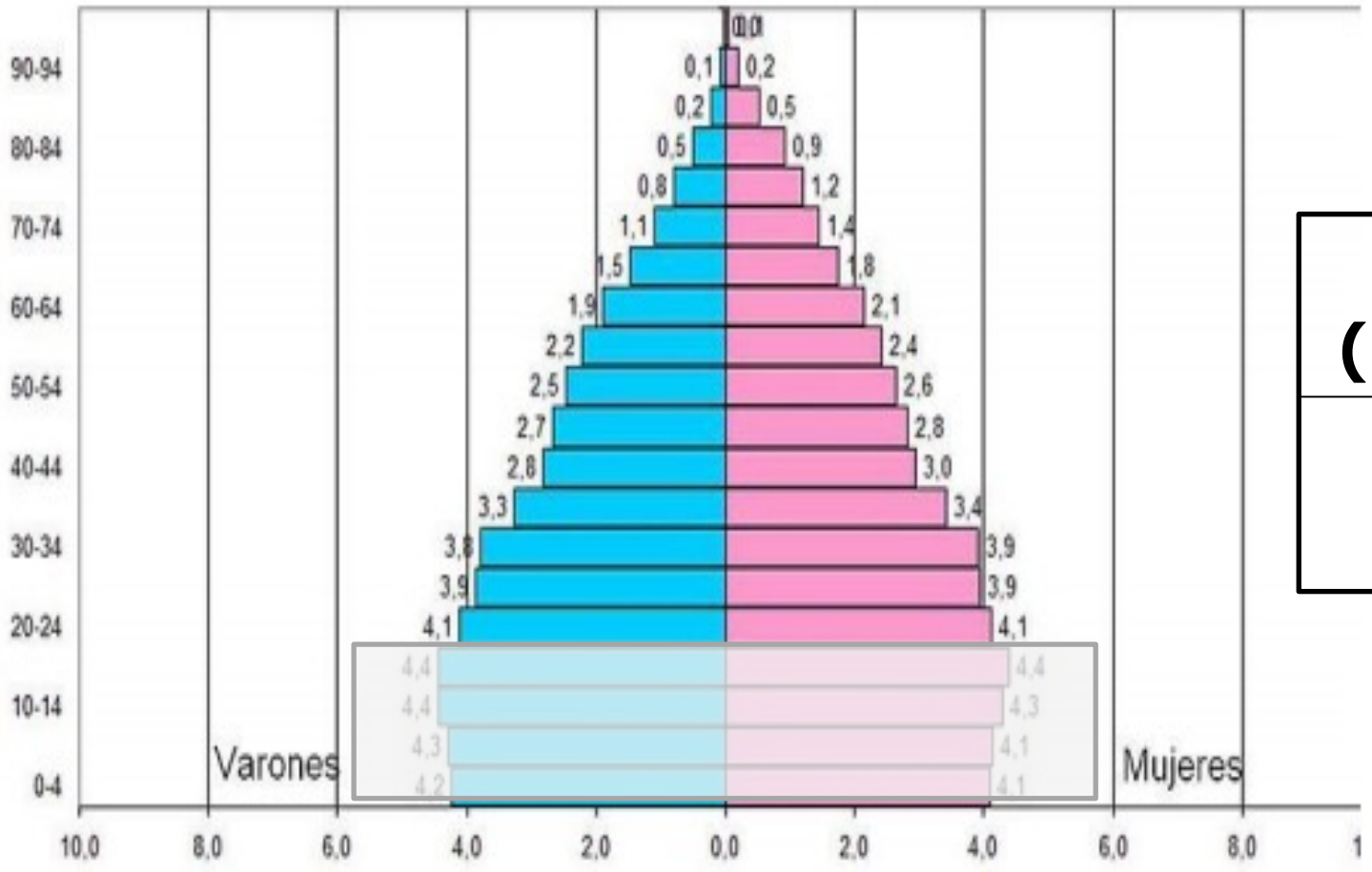
Epidemiología del HCV en la Argentina

Escasos datos epidemiológicos en la Argentina. Prevalencia de anti HCV en adultos (≥20 años) se estimó en 1.5% a partir de información obtenida de los Consensos.

Saraswat V, et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in select countries – volume 2. *J Viral Hepat* 2015;22 (Suppl. S1): 6–25.

Epidemiología del HCV en la Argentina

Pirámide poblacional Argentina (habitantes 2022: 47 millones)



Anti HCV (≥20 años)
~400000

Genotipos HCV en América Latina

Genotipo 1, el más común en América Latina

País	Gt 1a (%)	Gt 1b (%)	Gt 2 (%)	Gt 3 (%)
Argentina	12	48	22	18
Brasil	76		3	24
Chile	6	82		12
Perú	86		2	10
Venezuela	70		26	

Petruzzielo A, et al. *World J Gastroenterol* 2016; 22:7824-7840.

HCV en América Latina en poblaciones en riesgo

- **HIV: 0.7% a 29.9%**
- **Hemodiálisis: 6.7% a 71%**
- **IVDU: 2.4% a 62%%**
- **HBV: ~30%**
- **Encarcelados: sin datos**
- **Vagabundos: sin datos**

En la mayoría de los países de América Latina no hay estudios poblacionales

ALEH. Practice Guidelines on Hepatitis C. *Ann Hepatol* 2010;9 (S1):S8-S26.

¿Cómo se podría mejorar el diagnóstico en América Latina?

Debido a que globalmente el porcentaje de personas que aún desconocen estar infectadas por el HCV es muy elevado

Screening Universal con anti HCV al menos una vez en adultos (= HIV)

Coffin PO, et al. *BMC Infectious Diseases* 2011;11:160.

Consenso Argentino HCV 2013

- **Realizar el test (Anti HCV) en todos los individuos alguna vez en la vida. Mandatorio en aquellos con algún factor de riesgo**

Reggiardo MV, et al. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2014;44:154-173.

US Preventive Services Task Force – AASLD/IDSA

- **Hacer el test (anti HCV) en una sola oportunidad en adultos (18 - 79 años) y periódicamente en aquellos con factores de riesgo independiente de la edad**
- **Test (anti HCV) prenatal en cada gestación**

US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2020; 323:970-975. AASLD-IDSA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. http://www.hcvguidelines.org. (Ingreso junio/2022)

Plan Nacional de Hepatitis Virales

Ministerio de Salud
Presidencia de la Nación

- **Salud promueve la detección de las hepatitis virales con un test simple y gratuito** (27/06/2016)

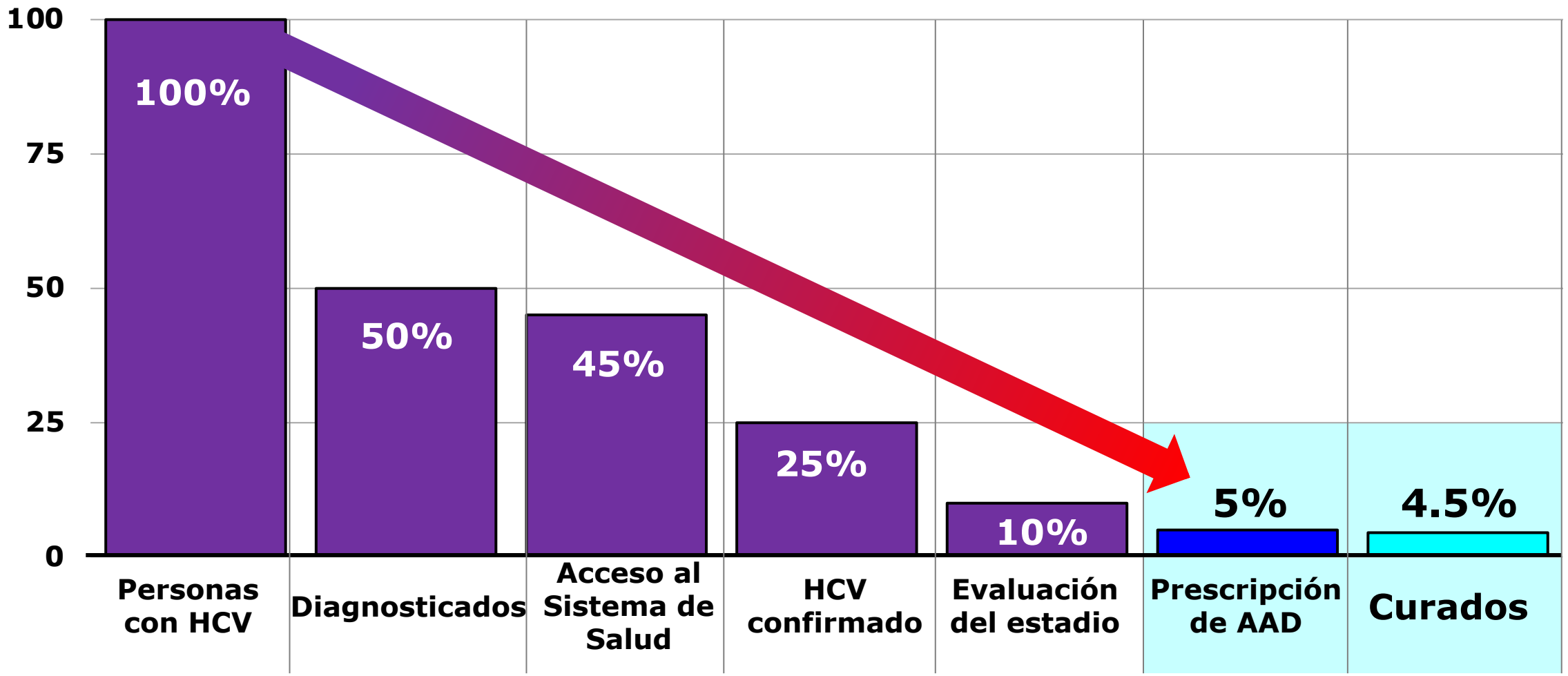
- **La hepatitis C se diagnostica por un análisis de sangre. No es un análisis de rutina, *tenés que pedirle la prueba específica a tu médico*** (27/06/2016)

http://www.msal.gob.ar/prensa/index.php/noticias-de-la-semana/3196-salud-promueve-la-deteccion-de-las-hepatitis-virales-con-un-test-simple-y-gratuito- (Ingreso junio/2017)

- **Ministerio de Salud dispone de tratamientos pangenotípicos**

Hepatitis virales en la Argentina. Ministerio de Salud. Boletín N.º 3: Año III - Diciembre 2021

Argentina. Cascada infectados - Curados

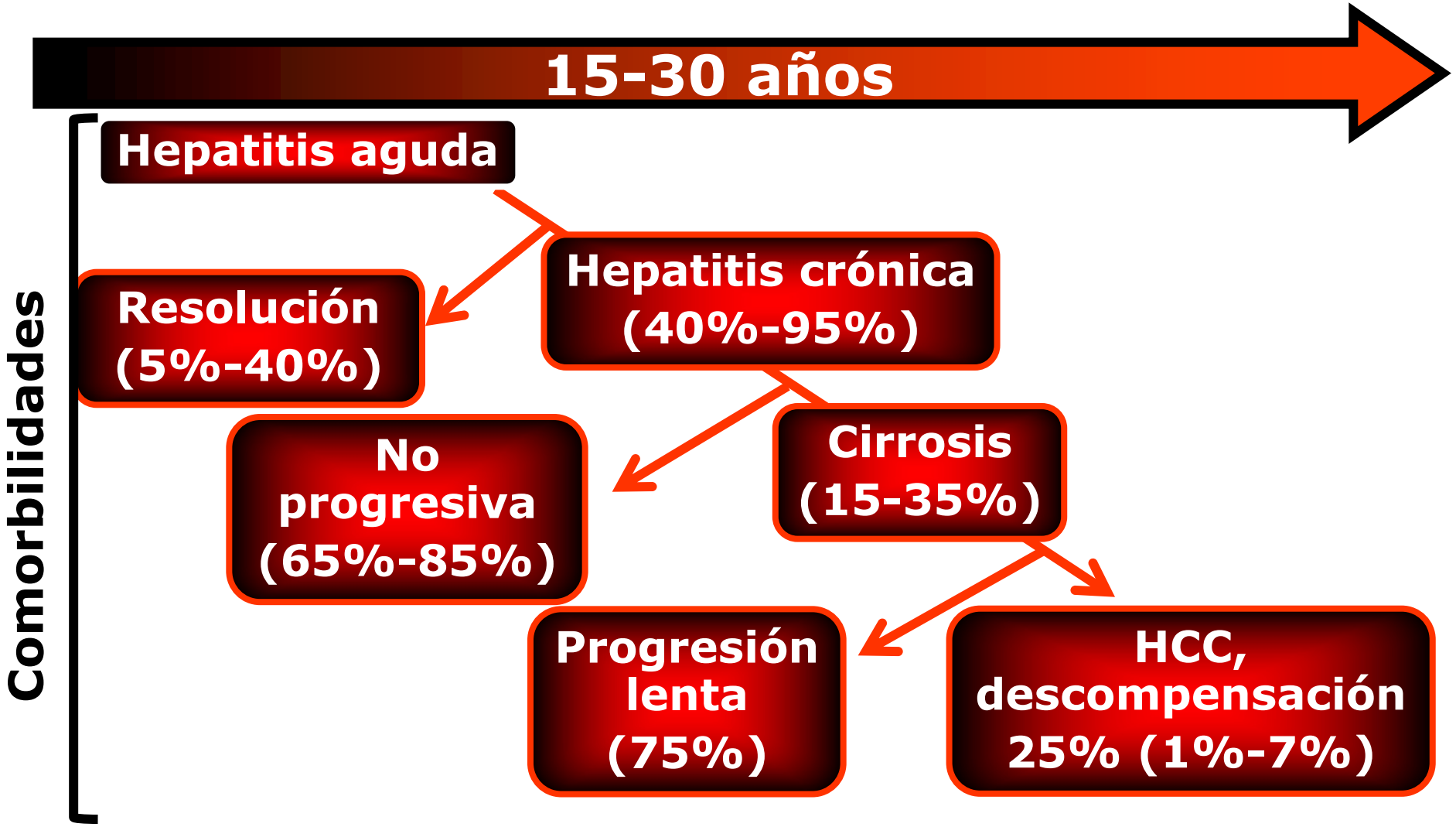


Hepatitis virales en la Argentina. Ministerio de Salud. Boletín N.º 3: Año III - Diciembre 2021

Agenda

- Epidemiología del HCV
- ***Historia natural - Impacto sistémico***
- Diagnóstico
- Tratamiento

Historia Natural clásica y repetida. . . Pero incompleta



Modificado de: NHI Consensus HCV. *Hepatology* 1997;26: 2S–10S.

Infección HCV. *Manifestaciones extrahepáticas/sistémicas*

Review

EASL JOURNAL OF HEPATOLOGY

Reversion of disease manifestations after HCV eradication

Manifestaciones extrahepáticas hasta en un 75% de los pacientes con HCV

CM - IR

van der Meer AJ, Berenguer M. *J Hepatol* 2016;65:S95-S108. Petta S, et al. *Gastroenterology* 2016;150:145-155. Younossi Z, et al. *Gastroenterology* 2016, doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.039.

Manifestaciones extrahepáticas de la Hepatitis C. *Metaanálisis*

- **CM: <**21
- **CKD/ESRD:** 14
- **DM2:** 31
- **Linfoma:** 16
- **Liquen plano:** 18
- ***CVD:** 22
- **S. de Sjögren:** 11
- **PCT:** 7
- **AR like:** 4
- **Depresión:** 12
- ****Mieloma M.:** 17

Younossi Z, et al. *Gastroenterology* 2016, doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.039. *Petta S, et al. *Gastroenterology* 2016;150:145-155. **Li Y, et al. *J Viral Hep* 2017; doi: 10.1111/jvh.12742

MEH de la Hepatitis C. *Metaanálisis*

MEH	*Prevalencia en HCV*	Prevalencia en no HCV	OR
CM	30.1% (21.4-38.9)	1.9% (0.4-3.4)	11.50 (4.57-29.00)
Vasculitis	4.9%	0.0%	
CKD	10.1% (6.7-13.4)	7.6% (4.7-10.5)	1.23 (1.12-1.34)
DM	15% (13-18)	10% (6-15)	1.58 (1.30-1.86)
Linfoma	ND	ND	1.60 (1.34-1.86)
Liquen plano	1.9% (1.2-2.5)	1.1% (0.3-1.8)	2.27 (1.41-5.66)

Younossi Z, et al. *Gastroenterology* 2016, doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.039

MEH de la Hepatitis C. *Metaanálisis*

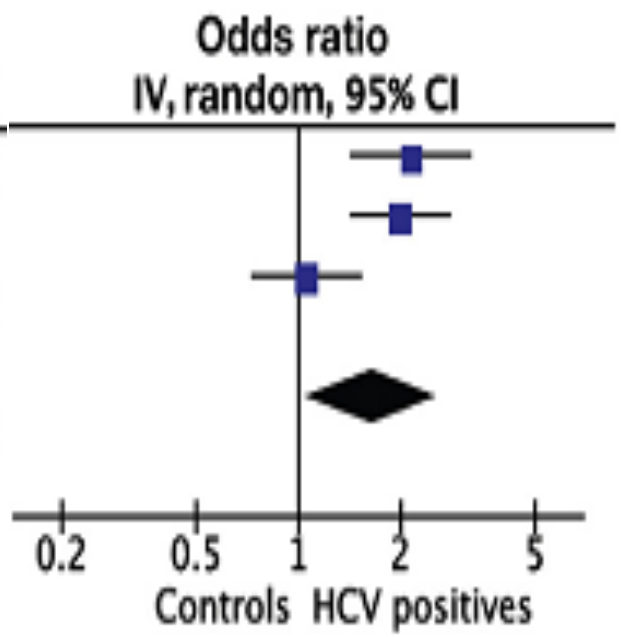
MEH	*Prevalencia en HCV*	Prevalencia en no HCV	OR
S. Sjögren	11.9% (7.6-16.2)	0.7% (0.00-3.3)	2.29 (0.19-27.09)
PCT	0.5% (0.1-0.8)	0.0% (0.0-0.1)	8.53 (4.15-17.52)
AR-like	1% (0.0-2.0)	0.09% (0.00-0.09)	2.39 (1.52-3.77)
Depresión	24.5% (14.1-34.9)	17.2% (13.4-21.0)	2.30 (1.31-4.01)

Younossi Z, et al. *Gastroenterology* 2016, doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.039

MEH de la Hepatitis C. *Metaanálisis*

Mortalidad CVD en HCV

Study or subgroup	HCV Events	HCV Total	Control Events	Control Total
Guiltinan 2008	73	10259	34	10259
Lee 2012	38	760	477	18541
Vajdic 2015	59	14498	54	14048
Total (95% CI)		**25517**		**42848**
Total events	170		565	



OR 1.65 (IC 95%; 1.07-2.57); p= 0.02

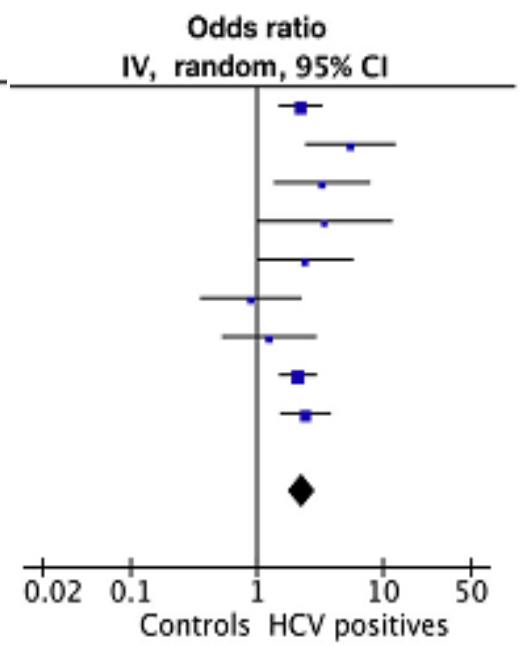
Petta S, et al. *Gastroenterology* 2016;150:145-155.

MEH de la Hepatitis C. *Metaanálisis*

Ateroesclerosis carotídea en HCV

A

Study or subgroup	HCV Events	HCV Total	Control Events	Control Total
Ishizaka 2002	40	104	1030	4680
Ishizaka 2003	16	25	480	1967
Targher 2007	22	60	9	60
Bilora 2008	11	40	4	40
Tien 2009	7	53	27	452
Caliskan 2009	16	36	17	36
Mostafa 2010	12	187	10	192
Adinolfi 2012	91	326	74	477
Petta 2012	73	174	40	174
Total (95% CI)		**1005**		**8078**
Total events	288		1691	



OR, 2.27 (IC 95%; 1.76-2.94); p<0.001

Petta S, et al. *Gastroenterology* 2016;150:145-155.

MEH de la Hepatitis C. *Metaanálisis*

Eventos cerebro-cardiovasculares en HCV

OR= 1.30 (IC 95%; 1.10-1.55); p= 0.002

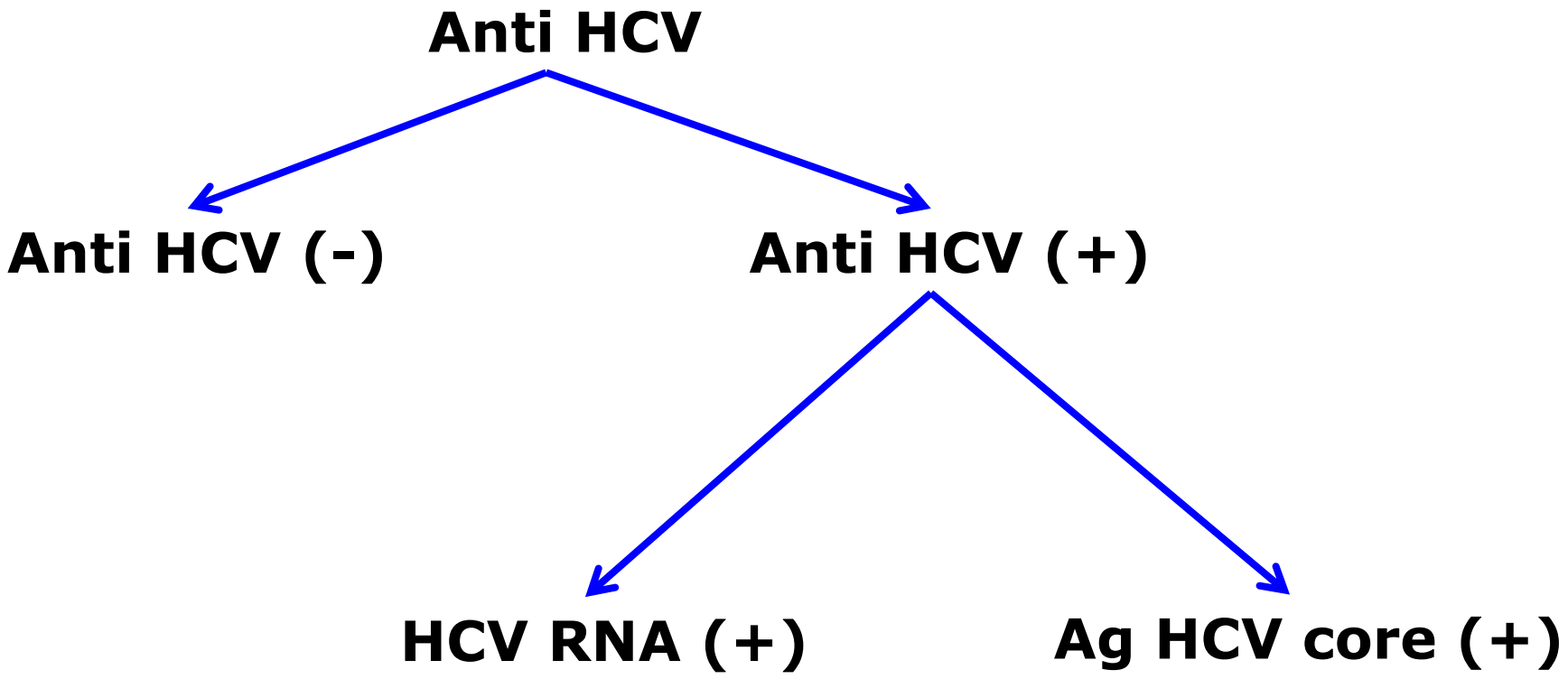
"Estos resultados sugieren que la hepatitis C incrementa el riesgo cardiovascular, particularmente en individuos que tienen factores de riesgo como DM e HTA"

Petta S, et al. *Gastroenterology* 2016;150:145-155.

Agenda

- Epidemiología del HCV
- Historia natural - Impacto sistémico
- **Diagnóstico**
- Tratamiento

Diagnóstico de hepatitis C



Diagnóstico de hepatitis C. *Test reflejo*

- **Objetivo: Acortar el periodo diagnóstico-tratamiento**
- **Primera extracción: se acondiciona la muestra para Anti HCV y HCV RNA o Ag HCV core (ELISA)**
- **Anti HCV (+): se investiga HCV RNA o Ag HCV core (ELISA)**

Kapadia SN, Marks KM. Hepatitis C management simplification from test to cure: a framework for primary care providers. *Clin Ther* 2018;40:1234–1245

Evaluación del enfermo con hepatitis C

- Antecedentes personales y familiares. Entorno socio-familiar
- Comorbilidades (Alcohol, S. metabólico), Fármacos, Estilo de vida
- Examen Físico
- Evaluaciones: Oftalmológica, CVD (Incluir Doppler de vasos de cuello), Respiratoria, Nutricional
- Vacunas
- Ecografía abdominal / Screening HCC /VEDA
- Estadificación

- Laboratorio de Rutina
- Glucemia, Colesterol, HDL, TG
- Función renal
- Bil, AST, ALT, FA, GGT, CPr
- Proteinograma electroforético
- TSH, ATPO, ANA, ASMA
- Metabolismo del hierro, HOMA-I
- Genotipo y viremia HCV (por rt-PCR)
- HBV, HAV, HIV
- Prueba de embarazo

Interacciones farmacológicas

Diagnóstico no invasivo de la fibrosis hepática en HCV

- Elastografía
  - FibroScan
  - Sheer wave ultrasound
  - RM
- Marcadores séricos
  - Fibrotest
  - FIB-4 (age, AST, ALT, PLA)
  - APRI (AST, PLA)

- Clave: determinar presencia de CIRROSIS
- Vigilancia del HCC
- Fibrosis avanzada y cirrosis pueden retrogadar con la RVS
- Monitorear mientras persista la fibrosis

- Biopsia hepática: etiologías mixtas (Autoinmune, alcoholismo, S. metabólico, etc.) o incongruencia de métodos no invasivos

Viganò M, Colombo M. *Gastroenterol Clin North Am* 2015;44:775-791.

Agenda

- Epidemiología del HCV
- Historia natural - Impacto sistémico
- Diagnóstico
- ***Tratamiento***

HCV. *Características*

No tiene una forma episomal de persistencia en las células infectadas por lo que
puede erradicarse (=definitivamente)

- **El virus HCV puede erradicarse definitivamente, situación que no ocurre con el HBV ni con el HIV**
- **Las manifestaciones hepáticas y sistémicas pueden mejorar o desaparecer en la mayoría de los enfermos**

AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C 2021 (http://live-hcv-guidance-new.gotpantheon.com). EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2020. *J Hepatol* 2020;73:1170-1218

DAAs aprobados para el tratamiento de la Hepatitis C

Inhibidores de Proteasas	Inhibidores del Complejo de Replicación	Inhibidores de la Polimerasa	RBV	Gt HCV
NS3-4A	NS5A	NS5B		
	Ledipasvir	Sofosbuvir		1, 4
	Velpatasvir			1 - 6
	Daclatasvir	Sofosbuvir		"Todos"
Voxilaprevir				1-6
Paritaprevir/r	Ombitasvir	Dasabuvir	Gt 1a	1
Grazoprevir	Elbasvir		Gt 1a-NS5A	1, 4
Glecaprevir		Pibrentasvir		1 – 6

DAAs aprobados en la Argentina

- Ribavirina (RBV)
- Sofosbuvir (SOF): Sovaldi®
- Daclatasvir (DCV): Daklinza®
- Sofosbuvir (SOF)-Ledipasvir (LDV): Harvoni®
- Elbasvir (EBR)-Grazoprevir: Zepatier®
- Sofosbuvir (SOF)-Velpatasvir (VEL): Epclusa®
- Glecaprevir (GLE)-Pibrentasvir (PIB): Maviret®
- Sofosbuvir(SOF)-Velpatasvir (VEL)-Voxilaprevir (VOX): Vosevi®

Avances en el tratamiento de la Hepatitis C

No se consideran en la actualidad
Enfermedades cardiopulmonares
Enfermedades psiquiátricas
Enfermedades autoinmunes
HIV
Edad >65 años
Raza
Anemia
Trombocitopenia
Efectos adversos

Avances en el tratamiento de la Hepatitis C

Se consideran todavía
Cirrosis
Interacciones farmacológicas
Drogadicción activa
Comorbilidades
Guías AAEEH - MSN ***Pacientes con infección crónica HCV sin o con fibrosis sin o con manifestaciones sistémicas***

Respuesta al tratamiento

- **Respuesta viral sostenida (RVS): HCV RNA ND a las 12 o 24 semanas**

- **RVS con los esquemas DAAS: >95%**

Conclusiones

- La hepatitis crónica C tiene impacto hepático y sistémico
- Realizar screening en todos los individuos alguna vez en la vida. Mandatorio en todos aquellos con algún factor de riesgo
- La búsqueda del anti HCV, solamente en poblaciones en riesgo, es insuficiente
- Optimizar el acceso al diagnóstico y al tratamiento de todos los infectados (Test reflejo)

Conclusiones

- Los DAAS permiten obtener una RVS en más del 95% de los portadores de Hepatitis Crónica C

Diferir el tratamiento de la hepatitis C favorece el desarrollo de injurias orgánicas que pueden ser irreversibles

Viganò M, Colombo M. *Gastroenterol Clin North Am* 2015;44:775-791.