Historia Natural de La Hepatitis Cronica por VHC

¿Tratar la infección en todos los pacientes?

M. A. Serra
Servicio Medicina Digestiva. Hospital Clinico Universitario de Valencia

Historia Natural

- Evolucion de un proceso morbido sin aplicaciones terapeuticas
  - Valoracion de progresion de enfermedad
  - Valoracion de desarrollo de complicaciones que alteran calidad de vida y pueden determinar mortalidad
  - Valoracion de mortalidad

Historia natural VHC

- Fundamental para establecer pronostico
- Fundamental para tomar decisiones terapeuticas
  - Coste- Beneficio
    - 29000 €/23688 €(triple) versus 7151 €(doble)
  - Riesgo – Beneficio
    - 10-15% de SAE

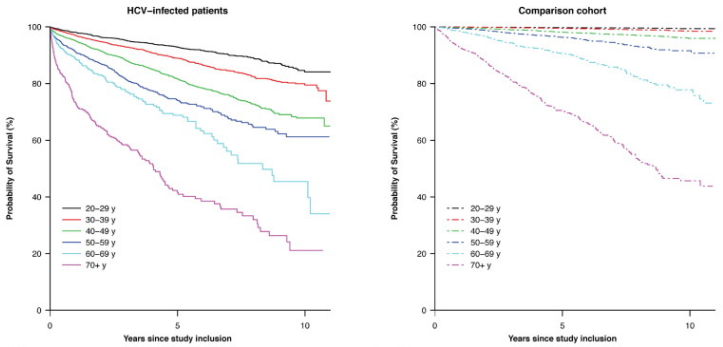
Problemas en valoracion historia natural

- Comienzo
  - Dificil de precisar
    - Cuadro agudo frecuentemente asintomatico
    - Solo en
      - Brotes epidemicos
      - Comienzo ADVP
      - Transfusion
- Evento final
  - Muerte: Mortalidad a largo plazo
  - Desarrollo de fibrosis
    - Dificil de precisar en el tiempo

Cuestiones

- El estar infectado por VHC supone una mayor mortalidad?
- El tratamiento y la RVS supone una reduccion parcial o global de riesgo

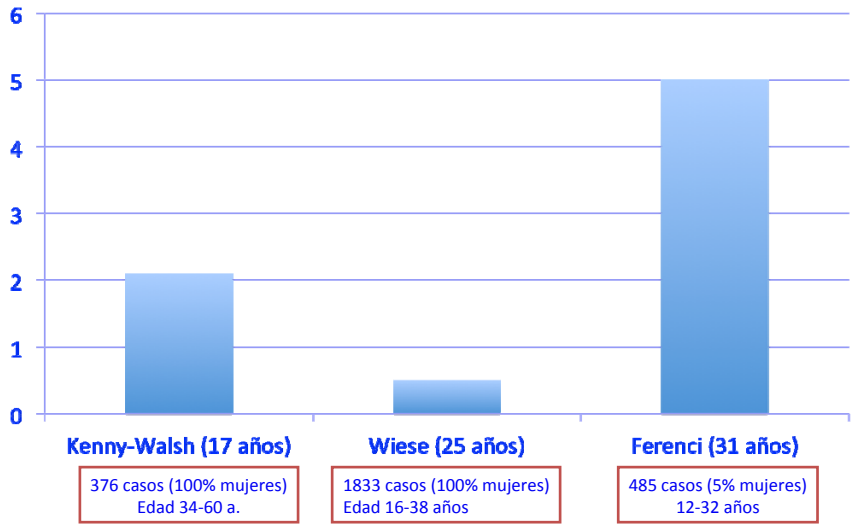
Mortalidad en VHC positivos
Omland LH. Clin Gastroenterol Hepatol 2011



No. at Risk	HCV–infected patients			Comparison cohort		
20–29 y	2,156	1,235	151	8,624	5,302	723
30–39 y	3,381	1,668	173	13,524	7,524	916
40–49 y	3,263	1,322	100	13,052	6,407	565
50–59 y	1,384	357	21	5,536	1,822	114
60–69 y	426	104	10	1,704	568	83
70+ y	381	60	2	1,524	397	36

Probability of Survival, % (95% CI)	HCV–infected patients			Comparison cohort		
20–29 y	100	92.9 (91.7 – 94.1)	84.1 (81.3 – 86.9)	100	99.8 (99.6 – 99.9)	99.4 (99.1 – 99.7)
30–39 y	100	89.0 (87.8 – 90.2)	79.5 (77.2 – 81.8)	100	99.5 (99.3 – 99.6)	98.6 (98.2 – 98.9)
40–49 y	100	81.7 (80.2 – 83.2)	67.8 (64.9 – 70.8)	100	98.1 (97.8 – 98.4)	96.0 (95.2 – 96.7)
50–59 y	100	74.0 (71.2 – 76.8)	61.2 (56.0 – 66.5)	100	96.4 (95.7 – 97.0)	91.6 (90.0 – 93.2)
60–69 y	100	68.8 (63.5 – 74.2)	45.4 (35.3 – 55.6)	100	90.7 (88.9 – 92.3)	77.8 (73.7 – 82.0)
70+ y	100	41.6 (35.3 – 47.9)	21.1 (12.0 – 30.2)	100	70.4 (67.5 – 73.2)	45.7 (40.6 – 50.8)

Mortalidad por Cirrosis en grupos especiales



RVS y Mortalidad

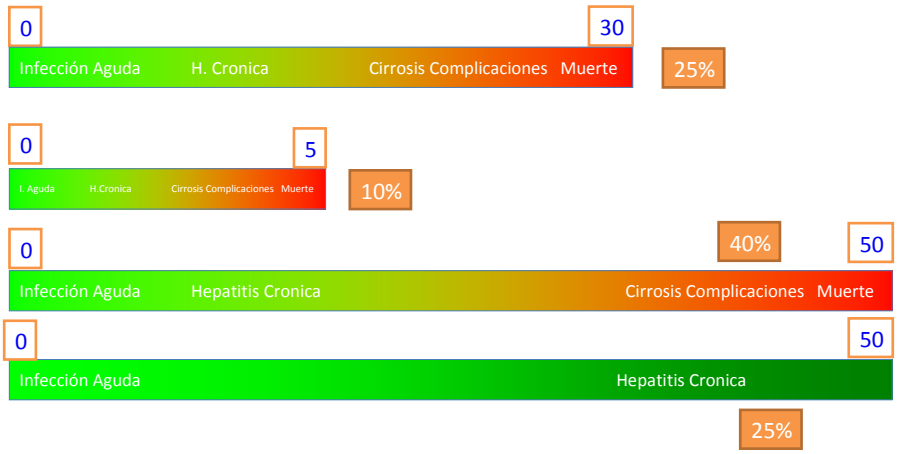
	SMBR respecto a control		
	P. Hepaticos	P. No Hepaticos	Alcohol
RVS no Cirrosis	5,92	1,32	1,26
RVS Todos	10,53	1,32	1,99
NO RVS	53,17	1,85	4,54

SMBR: Standard morbidity ratio

Innes HA. Excess liver relar¡ted morbidity of chronic hepatitis c patients , who achieve a sustained viral response and are discharged from care Hepatology 201;54:1547-1558

Historia Natural Global

TIPOS EVOLUTIVOS INFECCIÓN CRONICA VIRUS C



Identificacion del tipo de historia natural

- Muy dificil
  - Multiples factores de penetrancia variable
- La mejor aproximacion es establecer cuanto ha evolucionado la enfermedad hasta el momento actual o de diagnostico
  - Estadio de Fibrosis en la biopsia
  - Su relacion si se conoce con el momento de la infección
    - Año de transfusion
    - Año de inicio de drogadiccion
    - Brote epidemico

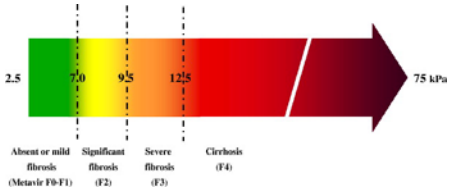
Como se establece el estadio de Fibrosis en el higado

Objetivos de Establecer el grado de Fibrosis

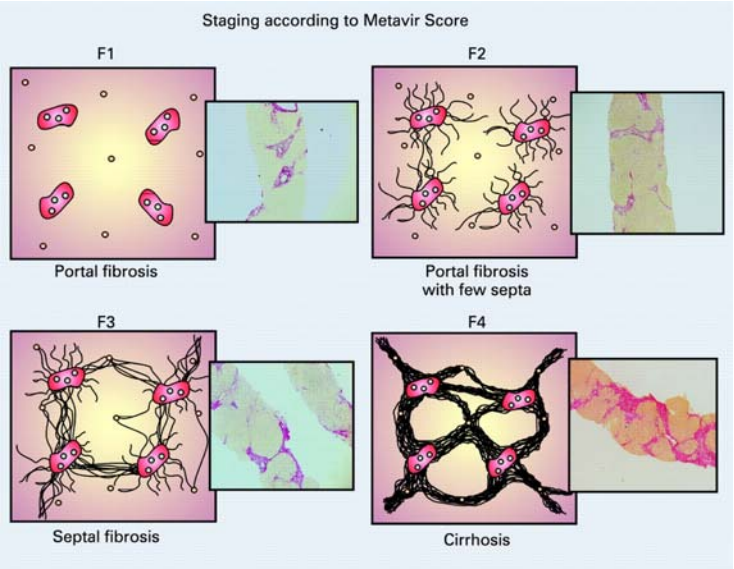
- Establecer un grado de fibrosis significativa
  - Indicacion de tratamiento
- Establecer si existe Cirrosis o no
  - Riesgo de complicaciones

Diagnostico de estadio de fibrosis

- Progresion o extension de la Fibrosis Hepatica
  - Parametros biologicos
    - Descenso Plaquetas y elevacion GOT
  - Parametros indirectos
    - Fibroscan
    - Fibrotest



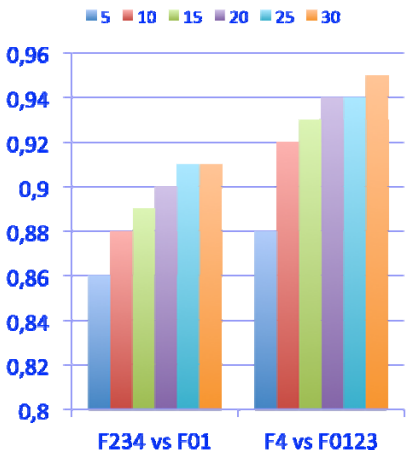
  - Grados/estadios de Fibrosis en la biopsia hepatica



Fibroscan /Biopsia Hepatica

Biopsia / Fibroscan

- Biopsia
  - "gold standard"
    - Cilindro 2-3 cm
    - Aguja 16 G
    - > 10 espacios porta[1]
  - Costes
  - Riesgos
    - Sangrado 1/2500
    - Muerte 1/10000
  - Controles sucesivos



Rockey DC. Liver biopsy. Hepatology 2009;97:2614

Poynard T. Liver biopsy analysis a low of performance for diagnosis intermediate stage of fibrosis Clinical Gastroenterol Hepatol 2012

Biopsia/Fibroscan

- "gold standard"
  - Biopsia
  - Evolucion
- Criterios calidad
  - IQ<25%
- Causas error
  - Esteatosis
  - Citolisis
  - Diltacion via biliar
  - Estasis venoso
- Repetibilidad
- No riesgo
- Coste

Autor	≥ F2		F4	
	Punto	Rendimiento	Punto	Rendimiento
Castera	7,1	73%	12,5	90%
Ziol	8,6	68%	14,6	94%
Arena	7,8	83%	14,8	92%
Degos	5,2	57%	12,9	87%
Zarski	5,2	64%	12,9	88%

Factores de Progresion

En razon de velocidad de progresion

- Establecer ante un enfermo concreto
  - Fibrosante rapido (rapida evolucion hacia cirrosis)
  - Fibrosante lento (tardara o no desarrolla una cirrosis a largo de un esopacio vital habitual)

Factores de Progresion

	Marcellin	Ghany	Alberti
Numero	110	123	105
Intervalo	3,2 a.	3,6 a.	8,3 a.
% Progresion 2 p.	2%	9%	15%
Edad	NS	NS	Si
Sexo	NS	NS	NS
Alcohol	NS	NS	Si
ALT	Si	Si	Si
Inflamacion	NS	Si	Si
Fibrosis basal	100%F0-F1	Si	100%F0-F1

Marcellin P. Fibrosis and Diseases progression in Hepatitis C Hepatology 2002;36:S47-S56

Factores de Progresion

- Establecidos
  - Sexo masculino
  - Duracion infección
  - Adquisicion infección > 40 años
  - Consumo de Alcohol
  - Inmunosupresion
  - Coinfeccion por VHB
- Nuevos
  - La respuesta inflamatoria[1]
  - Resistencia a Insulina[2]
  - Polimorfismos geneticos[3]

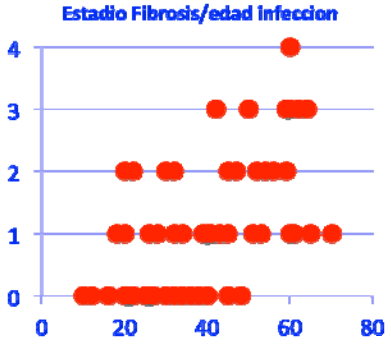
1 Ryder SD. Gut 2004;53:451; 2 Hui JM. Gastroenterology 2003; 52:1695; 3 Powell EE. Hepatology 2000; 31:828

Influencia Edad Infeccion

HEPATOLOGY, November 2002

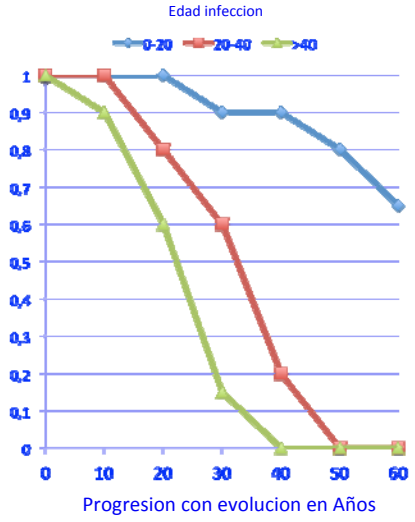
rate of progression was higher for men than women (0.15 vs. 0.11 fibrosis units per year), in older than younger persons (0.33 if infected over the age of 50 vs. 0.09 if below the age of 20 years), and in heavy alcohol drinkers than in non-drinkers (0.17 vs. 0.12). As a consequence, the estimated average time to development of cirrhosis ranged considerably, from as short as 13 years in men

Marcellin P. Hepatology 2002;36 supp:S47

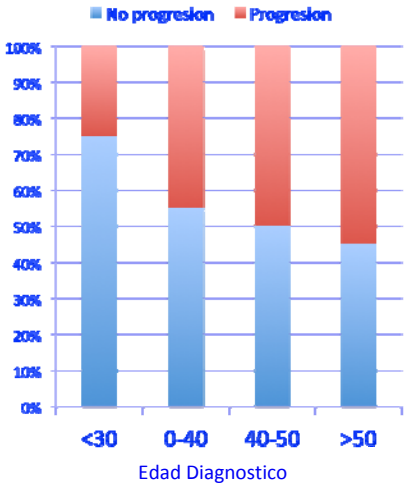


Enfermos Brote epidemico Valencia
Intervalo 12-24 meses

Edad Infección/Diagnostico



Marabita F. Hepatology 2011;54:1127

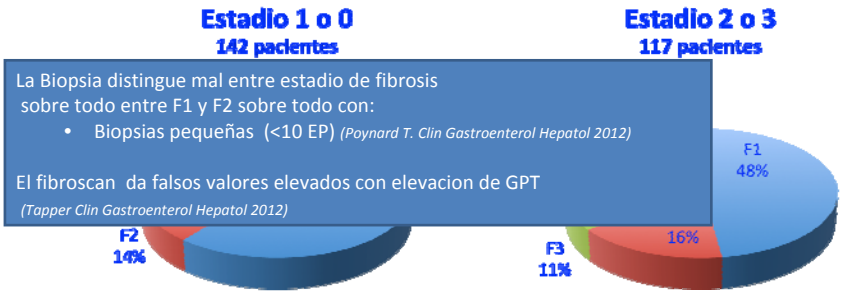


Willians MJ. J Viral Hep 2011;18:17-22

Evolucion Natural(HCUV 259 pacientes)

Mediana Tiempo entre biopsia 1 y Ultimo Fibroscan: 118 meses FOF1 y 145 meses F2F3

Evolucion Natural(HCUV 259 pacientes)



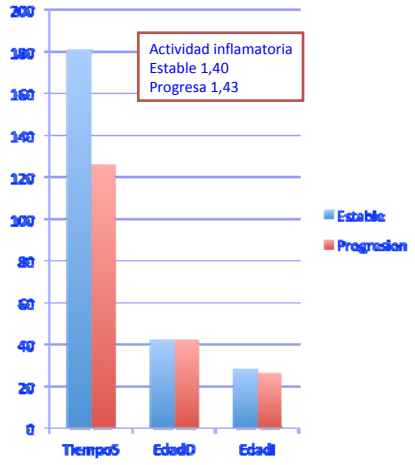
La Biopsia distingue mal entre estadio de fibrosis sobre todo entre F1 y F2 sobre todo con:

- Biopsias pequeñas (<10 EP) *(Poynard T. Clin Gastroenterol Hepatol 2012)*

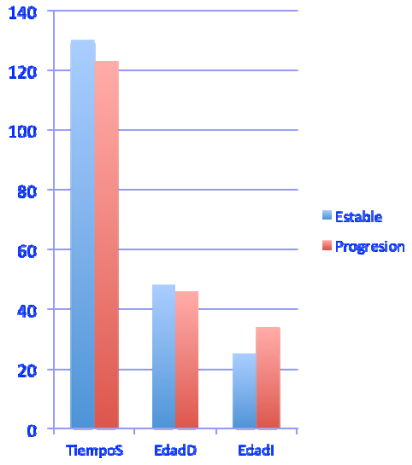
El fibroscan da falsos valores elevados con elevacion de GPT *(Tapper Clin Gastroenterol Hepatol 2012)*

Mediana Tiempo entre biopsia 1 y Ultimo Fibroscan: 118 meses FOF1 y 145 meses F2F3

Factores de Progresion

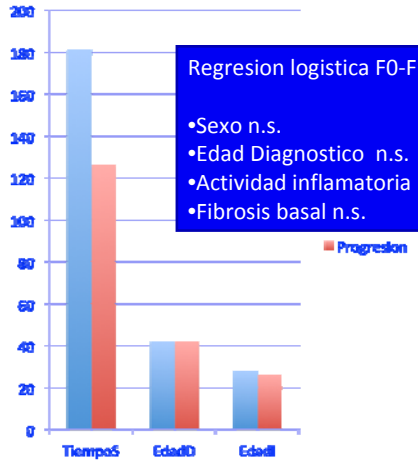


F0-F1



F2-F3

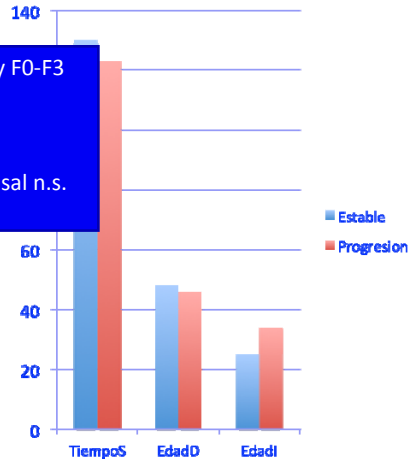
Factores de Progresion



Regresion logistica F0-F1 y F0-F3

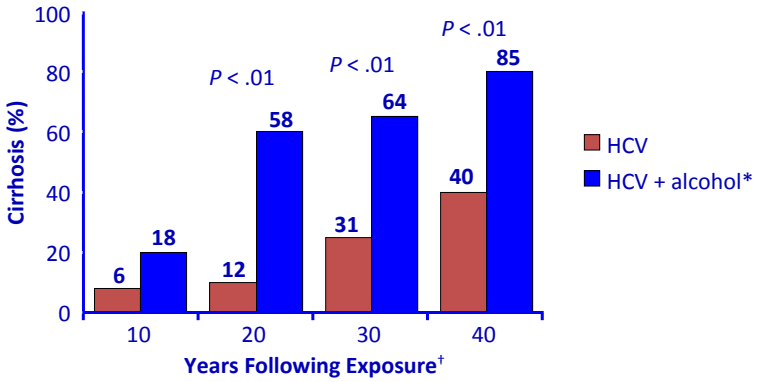
- Sexo n.s.
- Edad Diagnostico n.s.
- Actividad inflamatoria basal n.s.
- Fibrosis basal n.s.

F0-F1



F2-F3

Consumo alcohol y riesgo de Cirrosis



*Excesivo alcohol es > 60 g/dia hombre y > 40 g/dia mujeres
†Duracion es definido como tiempo entre transfusion o inicio de ADVP y diagnostico.

Wiley TE, et al. Hepatology. 1998:28:805-809.

Patrones Fibrosis

ideal approach to define rates of fibrosis in this disease. However, such prospective studies are difficult to organize and conduct. Because there are effective therapies for hepatitis C, it is not reasonable or ethical to follow patients with severe disease without therapy. Patients willing to enroll in a natural history study in which they do not receive treatment are not likely to be representative of hepatitis C overall. In addition, in most prospective studies, the time between 2 liver biopsies is usually relatively short (3 to 8 years) in relationship to the natural duration of the disease (20 to 50 years). Nevertheless, prospective studies have been conducted, but largely on patients with mild disease or normal serum aminotransferase levels.

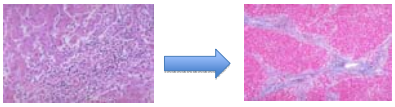
The Lancet 1997;349:825

Enfermo ideal de progresion lenta

- Infectado en edad muy joven
- Sexo femenino
- Minima lesion
- Minima elevacion de transaminasas
- No comorbilidades

Importancia Fibrosis

Fibrosis y Evolucion



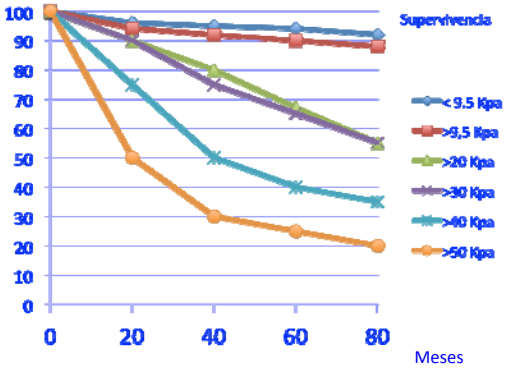
PROGRESION FIBROSIS

HT PORTAL
I. HEPATICA

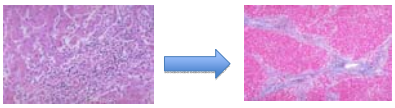
COMPLICACIONES

MUERTE

Vergiol J. Gastroenterology 2011



Fibrosis y Evolucion



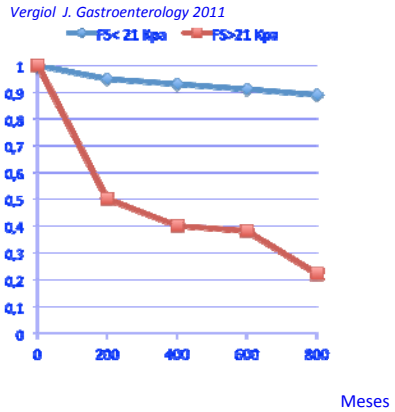
PROGRESION FIBROSIS

HT PORTAL
I. HEPATICA

COMPLICACIONES

MUERTE

Vergiol J. Gastroenterology 2011



Establecer ante un caso individual

- Basalmente
  - Estado de fibrosis en el momento del diagnostico
  - Sexo
  - Edad infeccion
- A lo largo de evolucion
  - Transaminasas
  - Cofactores

Control Evolutivo

- Biopsia
- Fibroscan
- Parametros Biologicos
  - I.Forns
  - APRI
  - Fibrotest
  - ELF[1]
  - …

1.-Parkes J. Journal Viral Hepatitis 2011;18:23

Evolucion Cirrosis Hepatica por VHC

Diagnostico Cirrosis

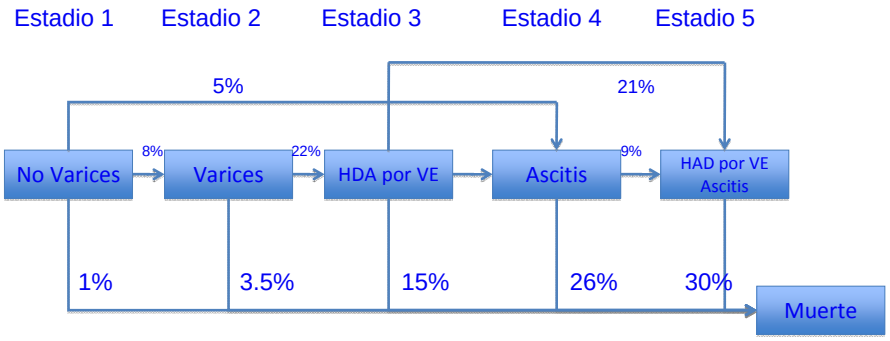
- Datos Clinicos
  - Desarrollo complicaciones
- Datos Morfologicos
  - Deteccion Varices Esofagicas
  - Valores de Fibroscan
  - Hallazgos Ecograficos: Higado Nodular , Aumento calibre de Porta
- Biopsia Hepatica
  - Sensibilidad un 90%; Especificidad 99%.

Diagnostico Cirrosis

Autor	P.Corte	Sensibilidad	Especificidad	Clasificacion OK
Castera	12,5	87%	91%	90%
Ziol	14,6	86%	96%	94%
Arena	14,8	94%	92%	92%
Lupsor	11,9	87%	91%	90%
Degos	12,9	72%	89%	87%
Zarski	12,9	77%	90%	88%

Historia Natural de Cirrosis

D' Amico Hepatology 2010;52 4 suppl 2010

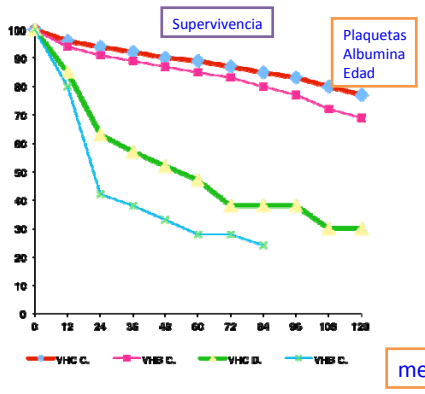


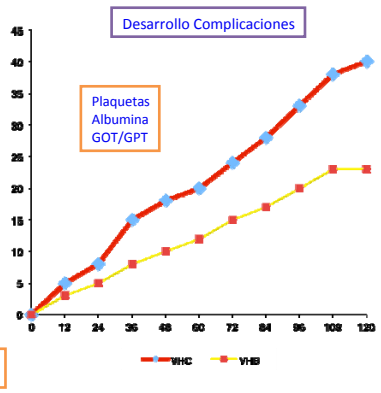
TRANSICION 1 año

1858 Cirrosis (6% VHB, 35% VHC, 41%Alcohol, 11% VHC+ALC 11% y 11% Otras)
667 compensados (330 sin VE), 1146 descompensados

Evolucion CH VHC +

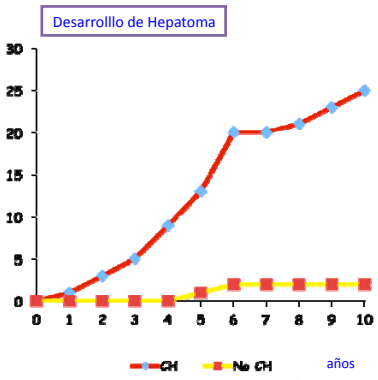
Fattovich 2002





Hepatoma y Virus C

- En relacion a presencia de Cirrosis
  - 3-7% año
  - Factores
    - Coinfeccion VHB
    - Alcohol
    - Edad > 55 años
    - Alfa feto > 20 ng/ml
    - Plaquetas < 100.000 mm^3



Niederau 1998

Es necesario tratar todos los enfermos

Objetivos

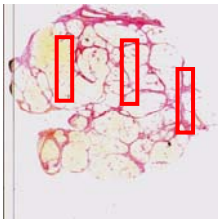
- Erradicar la infección
  - Estabiliza/Regresa lesion hepatica
  - Evita desarrollo complicaciones
    - Hepaticas/Extrahepaticas
  - Evita riesgo de transmision
- Curacion o regresion lesion Hepatica

Tratar o No tratar

- Erradicar la infección
  - Todos salvo contraindicaciones de tratamiento
- Estabilizar o Regresar lesion Hepatica
  - Enfermos con riesgo de progresion rapida
    - Eliminar Comorbilidades
    - Tratar enfermos con lesion avanzada
      - Coste/beneficio mejor

Factores

- Establecer con un alto margen de seguridad el estadio de fibrosis
  - F0-F1 pueden esperar si:
    - Enfermos con buen perfil de progresion
      - Mujer
      - Infectados en edades jovenes
      - No comorbilidades
      - Posibilidad de seguimiento



Conclusiones

- El pronostico individualizado es dificil
- El desarrollo de cirrosis supone un riesgo vital a corto/medio plazo
- En razon de coste beneficio pueden no ser tratados:
  - Enfermo infectado en edad precoz
  - Minima Fibrosis F0/F1
  - No comorbilidades
  - Clínica y biologicamente estables
  - Controles sucesivos no indicativos de progresion

FIN