

# Seguimiento de la hepatitis C con fibrosis avanzada con RVS

Jose Luis Calleja

Jefe del Servicio de Gastroenterología y Hepatología

Hospital Universitario Puerta de Hierro

Universidad Autónoma de Madrid



## Después del tratamiento - Control de la eficacia



12 semanas después de finalizar la terapia



12 semanas después de finalizar la terapia

“En algunas partes del mundo, dadas las altas tasas de RVS12 esperadas con los regímenes basados en DAA, el control de la RVS puede ser prescindible, excepto en los pacientes con comportamientos de alto riesgo y riesgo de reinfección”.



12 semanas después de finalizar la terapia



12 semanas después de finalizar la terapia

RVS: respuesta virológica sostenida

OMS. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. Julio de 2018. Disponible en:

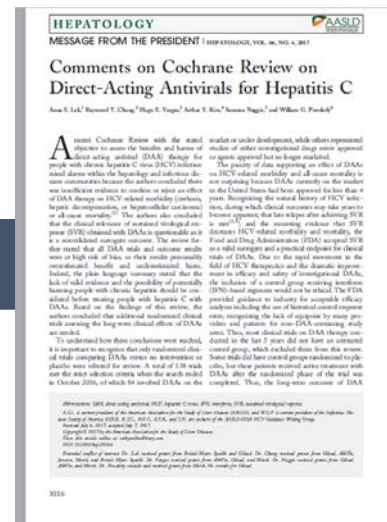
<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273174/9789241550345-eng.pdf?ua=1>; EASL. J Hepatol 2018;69:461–511; AASLD-IDSA. Recommendations for

testing, managing, and treating hepatitis C. Disponible en: <http://www.hcvguidelines.org> AFEF. Recommandations AFEF pour l'élimination de l'infection par le virus de

l'hépatite C, en Francia. Disponible en: <https://afef.asso.fr/wp-content/uploads/2018/06/VF-INTERACTIF-RECO-VHC-AFEF-v2103.pdf> (a todos los sitios web se accedió

en enero de 2019)

# Resultados a largo plazo de los pacientes después de la RVS



“No hay ensayos a largo plazo que hayan evaluado si el tratamiento con DAA mejora o no la morbilidad o la mortalidad”.

“Puede ser poco ético esperar que los sistemas de salud cambien los escasos recursos de otras intervenciones, sobre todo aquellas con mejor evidencia, para implementar el tratamiento con DAA que solo ha demostrado mejorar los resultados indirectos y no la morbilidad o la mortalidad”.

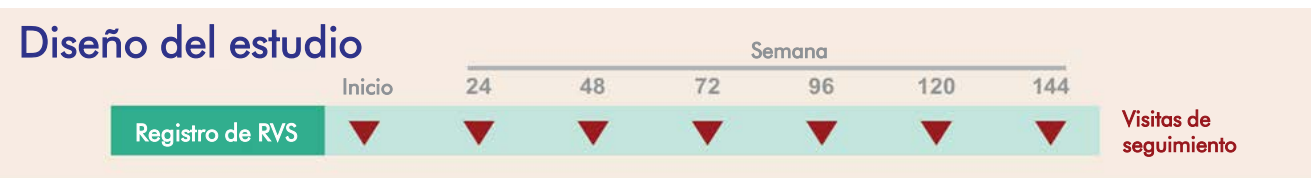
DAA: antiviral de acción directa, RVS: respuesta virológica sostenida

Jakobsen JC, et al. Cochrane Database Syst Rev 2017;9:CD012143; Lok AS, et al. Hepatology 2017;66:1016-9; Koretz RL, et al. Hepatology 2018; doi:

10.1002/hep.30298

# Registro de RVS de Gilead: Resultados a largo plazo de >6600 pacientes tratados con regímenes basados en SOF

- Estudio de registro de 3 años de pacientes tratados en ensayos patrocinados por Gilead que lograron una RVS<sup>§</sup>



|  | SOF + RBV ± IFN peg.<br>(n = 1724)                                  | LDV/SOF ± RBV<br>(n = 2204)   | SOF/VEL ± RBV<br>(n = 1422)  | SOF/VEL/VOX<br>(n = 597)   | Otros<br>(n = 660)                          | Total<br>(N = 6607)   |
|--|---|---|--|--|---|---|
| Media de edad, años (rango)                              | 52 (19-76)  | 55 (19-83)  | 55 (20-82)   | 56 (23-82)   | 51 (20-76)                                  | 54 (19-83)  |
| Hombres, n (%)   | 1117 (65)   | 1404 (64)   | 844 (60)   | 364 (61)   | 373 (57)                                    | 4102 (62)   |
| Raza/etnia*  |   |   |  |  |   |   |
| Blancos  | 1489 (86)   | 1843 (84)   | 1194 (84)  | 486 (81)   | 562 (85)                                    | 5574 (84)   |
| Hispanos/latinos   | 203 (12)  | 217 (10)  | 128 (9)  | 52 (9)   | 69 (10)                                     | 669 (10)  |
| Cirrosis, n (%)  | 349 (20)  | 526 (24)  | 200 (14)   | 51 (9)   | 61 (9)                                      | 1187 (18)**   |
| IL28B CC, n (%)  | 613 (36)  | 500 (23)  | 431 (30)   | 157 (26)   | 259 (39)                                    | 1960 (30)   |
| Genotipo del VHC, n (%)<br>1 / 2 / 3 / 4 / 5 / 6 / otro† | 532 (31) / 362 (21) /<br>756 (44) / 70 (4) /<br>1 (<1) / 3 (<1) / 0 | 2103 (95) / 9 (<1) /<br>35 (2) / 27 (1) / 23 (1)<br>3 (<1) / 5 (<1) | 607 (43) / 257 (18) /<br>385 (27) / 109 (8) /<br>27 (2) / 37 (3) / 0 | 340 (57) / 64 (11) /<br>108 (18) / 49 (8) /<br>14 (2) / 19 (3) / 3 | 651 (99) / 3 (<1) /<br>6 (<1) / 0 / 0 / 0 / | 4233 (64) / 695 (11) /<br>1289 (20) / 255 (4) /<br>65 (1) / 62 (<1) / 8 |

§Respuesta virológica sostenida en la última visita. \*Según los datos recopilados de estudios de tratamiento;

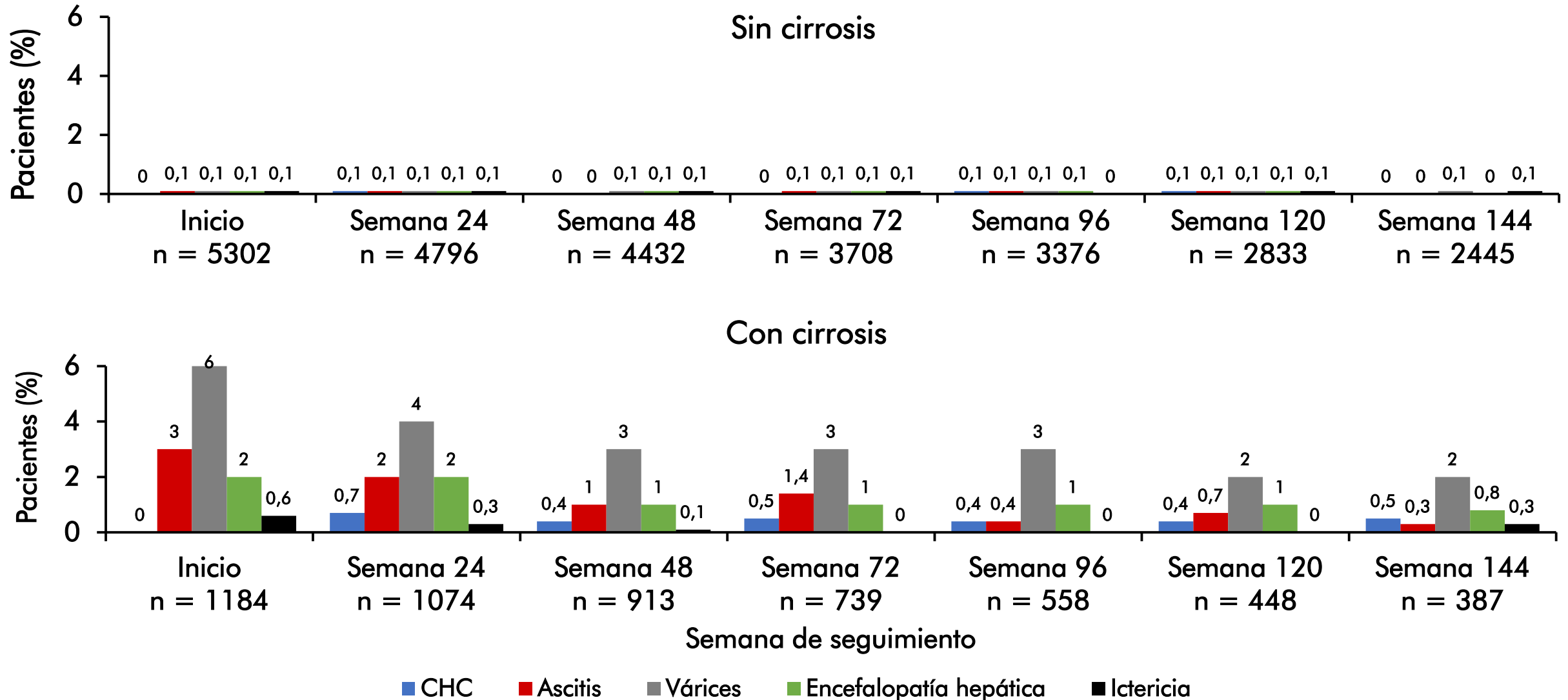
\*\*Entre los pacientes con cirrosis, la media de la puntuación de CTP al inicio fue 5,2 (rango 5-10); †Mezclado/indeterminado/faltante.

CTP: Child-Turcotte-Pugh, LDV: ledipasvir, IFN peg.: interferón, RBV: ribavirina, SOF: sofosbuvir, VEL: velpatasvir, VOX: voxilaprevir

# La RVS se mantuvo en el 99,5 % (6577/6607) de los pacientes

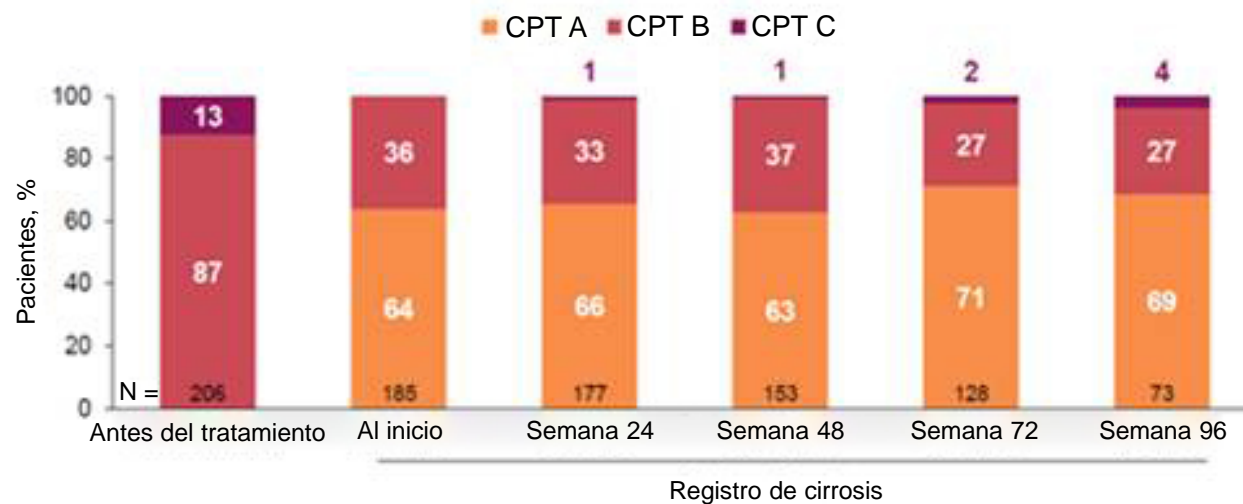
|  | Paciente n.º | GT del    | Tratamiento en el estudio del paciente (duración, semanas) | Tiempo hasta la recaída desde el EOT, |
|--|--------------|-----------|--|---------------------------------------|
| Recaída<br>(n = 8)                               | 1            | 1a        | LDV + VDV + TGV: 8; LDV + VDV + IFN peg. + RBV (48)        | 51                                    |
|  | 2            | 1a        | LDV + VDV + IFN peg. + RBV (12)                            | 61                                    |
|  | 3            | 1a        | LDV + VDV + TGV + RBV (12)                                 | 38                                    |
|  | 4            | 3a        | SOF + RBV (24)   | 32                                    |
|  | 5            | 3a        | SOF + RBV (24)   | 53                                    |
|  | 6            | 3a        | SOF + RBV (24)   | 32                                    |
|  | 7            | 3a        | SOF + RBV (12)   | 141                                   |
|  | 8            | 1 a       | SOF/VEL (12)   | 32                                    |
| Reinfección con<br>el mismo genotipo<br>(n = 15) | 9            | 3a        | SOF + RBV (12)   | 155                                   |
|  | 10           | 3a        | SOF + RBV (12)   | 83                                    |
|  | 11           | 3g        | SOF + RBV (16)   | 132                                   |
|  | 12           | 1 a       | SOF + RBV (24)   | 60                                    |
|  | 13           | 1 a       | SOF + RBV (24)   | 177                                   |
|  | 14           | 1 a       | SOF + RBV (24)   | 78                                    |
|  | 15           | 1 a       | SOF + RBV (24)   | 60                                    |
|  | 16           | 3a        | SOF + RBV (24)   | 83                                    |
|  | 17           | 1 a       | LDV/SOF (8)  | 55                                    |
|  | 18           | 1 a       | LDV/SOF (8)  | 160                                   |
|  | 19           | 1 a       | LDV/SOF + RBV (8)  | 61                                    |
|  | 20           | 1 a       | LDV/SOF + RBV (8)  | 104                                   |
|  | 21           | 1 a       | LDV/SOF (12)   | 55                                    |
|  | 22           | 3a        | SOF/VEL (12)   | 100                                   |
|  | 23           | 1 a       | SOF/VEL/VOX (8)  | 60                                    |
| Reinfección con<br>otro genotipo<br>(n = 7)      | 24           | 1a a 3a   | LDV + VDV + IFN peg. + RBV (24)                            | 37                                    |
|  | 25           | 1a a 3a   | LDV + VDV + IFN peg. + RBV (24)                            | 36                                    |
|  | 26           | 4d a 3a   | SOF + RBV (24)   | 81                                    |
|  | 27           | 1a a 3a   | SOF + RBV (24)   | 147                                   |
|  | 28           | 3 a a 1 a | LDV/SOF (12)   | 38                                    |
|  | 29           | 1a a 3a   | LDV/SOF (24)   | 77                                    |
|  | 30           | 2b a 1 a  | SOF/VEL (12)   | 50                                    |

Los eventos clínicos fueron poco frecuentes, pero se informaron más a menudo en los pacientes con cirrosis inicial

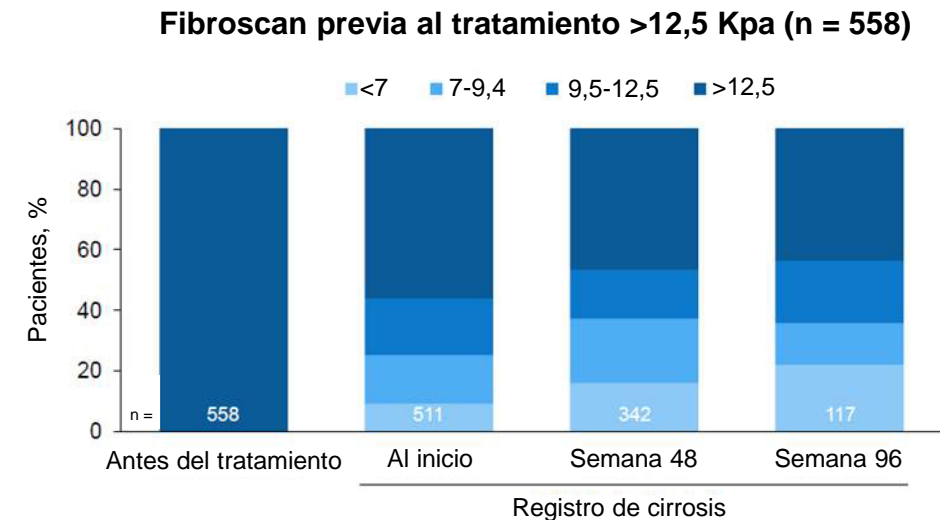


# Seguimiento a largo plazo de pacientes con cirrosis después de alcanzar la RVS en ensayos clínicos basados en SOF

## Resultados: Cambios en la clase de CPT en pacientes con Cirrosis CPT B + C

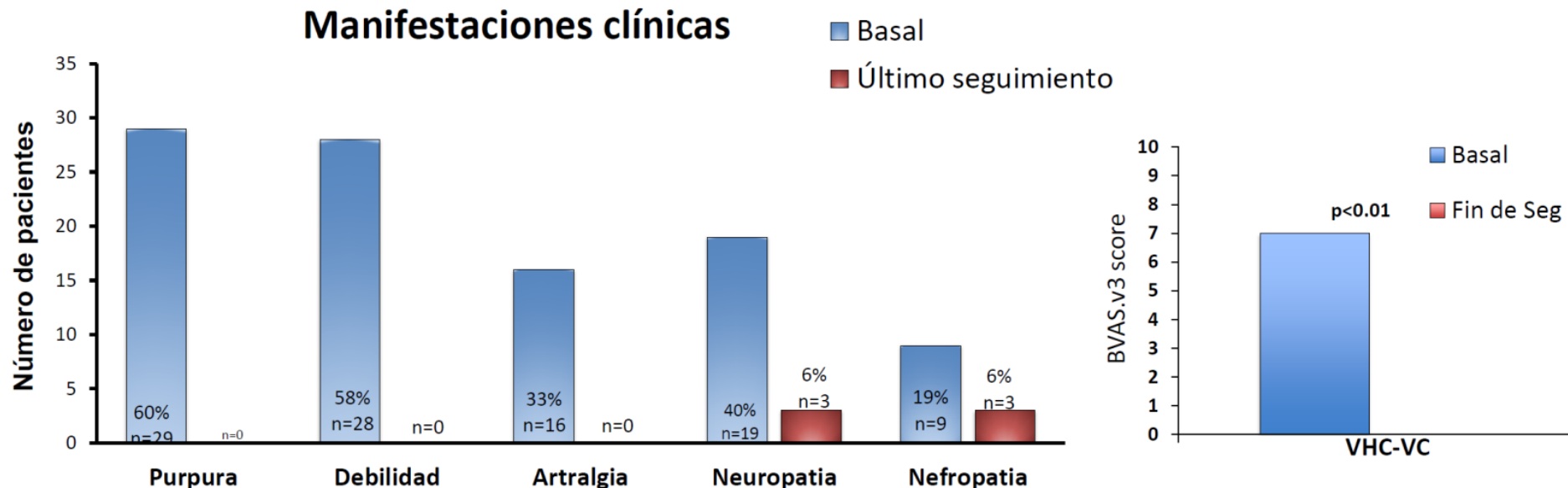


## Resultados: Cambios en la clase de Fibroscan en pacientes con Fibroscan previa al tratamiento >12,5 kPa



# Impacto Clínico e inmunológico a largo plazo de la erradicación del VHC con antivirales de accdirecta (AAD) en pacientes con vasculitis crioglobulinémica asociada al VHC

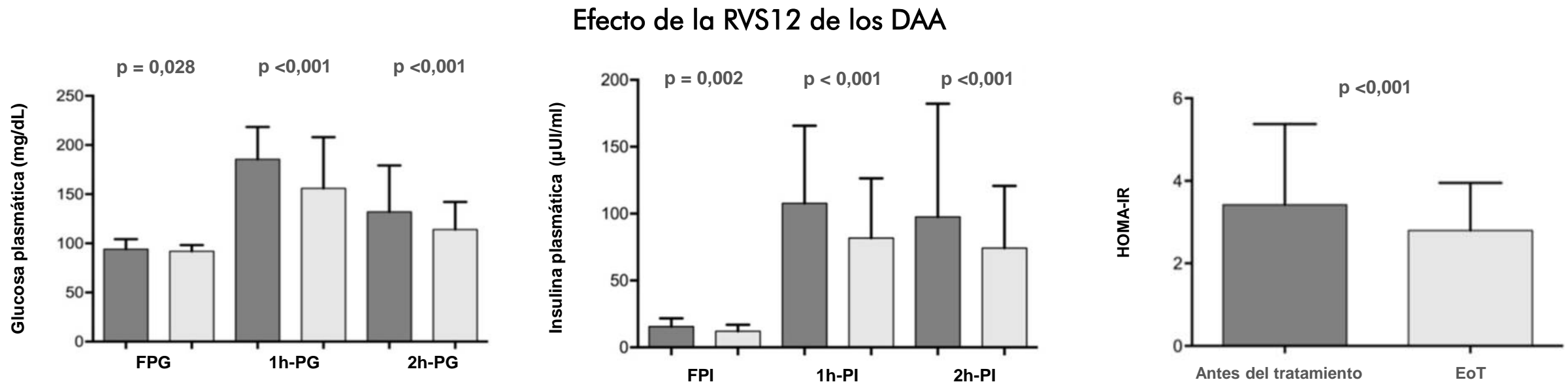
- N=90 sujetos con crioglobulinemia sintomática (48) o asintomática (22). Hep C curada con AADs.
- Seguimiento 2 años. G1B 76%, 60% CH.
- **Mejoría de manifestaciones vasculíticas:** 90% púrpura, 84% PN, 67% nefropatía reduce uso de inmunosupresores.
- **Mejoría uso Corticoides:** retirada (78%) o reducción (11%). No rituximab.
- 20% persisten con crioglobulinemia. Se requiere seguimiento mantenido (especialmente cirróticos).
- 6 (12.5%, mayoría cirróticos) sujetos sufren recaída de VC con daño orgánico grave o muerte.





El tratamiento antiviral contra la hepatitis C mejora el metabolismo de la glucosa en todo el espectro desde la tolerancia normal a la glucosa hasta la diabetes.

- **N = 82**, no seleccionados. 89 % F3-4, GT 1B 50 %. Diagnóstico de diabetes excluido. Cura del VHC en 81/82.
- Inicio: 17 % DM II, 38 % PreDM II (HbA1c  $\geq 5,7$ ). Solo el 45 % tenía una tolerancia normal a la glucosa (NGT).
- **Mejoras significativas de TODOS los parámetros de glucosa** después de la RVS12 con DAA.
- NGT aumenta de 45 % a 65 % ( $p = 0,01$ ).

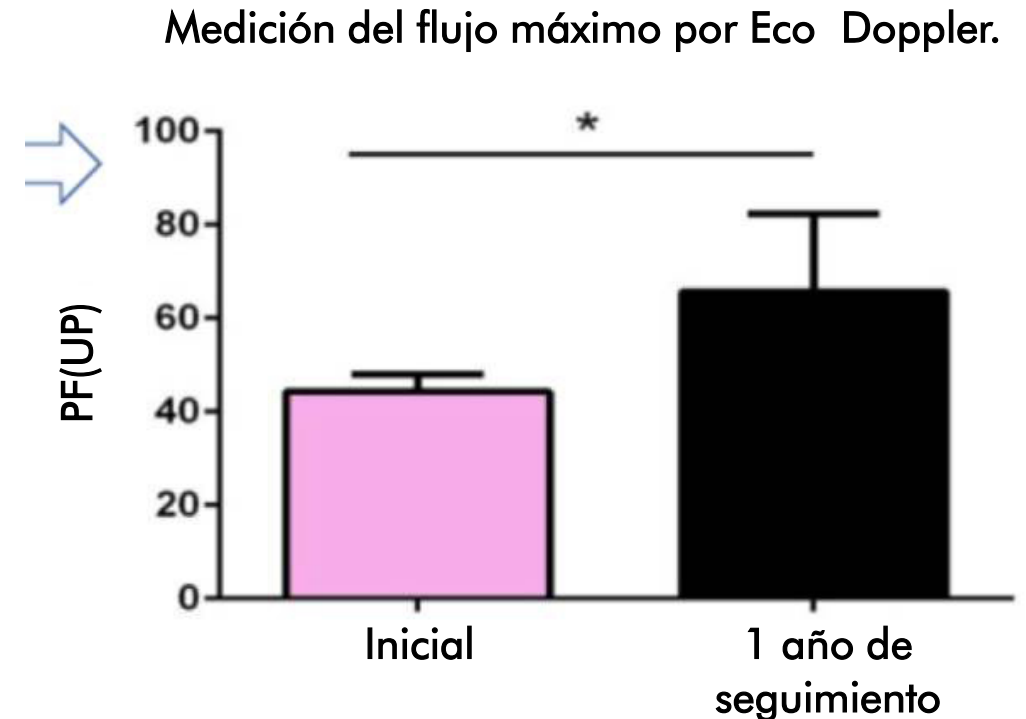


# El rol de la erradicación del virus de la hepatitis C con DAA en la regulación de la resistencia a la insulina

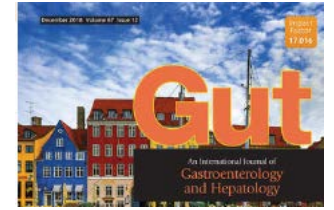
- Resistencia insulínica (40%) y diabetes (17%) son comunes en hepatitis crónica HCV.
- RI definida como score HOMA  $\geq 2.5$ .
- **N=161** , 70% CH, 21% F3 (elastografía ). SVR12 98%.
- **73% tienen RI, asociada con mayor IMC y fibrosis avanzada** ( $p < 0.01$ ).
- **Mejoría de la fibrosis a los 6 y 12 meses** ( $p < 0.01$ ).
- **Mejoría significativa de RI** ( $p < 0.01$ ) y de **HOMA** ( $p < 0.05$ ) a los 6 y 12 meses.
- **Factores asociados:**
  - No hay influencia de CH o GT.
  - La mejoría de la fibrosis se asocia a mejoría de RI ( $p < 0.01$ ).
  - Menor mejoría en obesidad/sobrepeso ( $p = 0.03$ ).
- Complicaciones hepáticas (HCC 5%) frecuentes, mortalidad global 2.5%.

# Impacto de la cura de la hepatitis C en la disfunción endotelial y el riesgo cardiovascular. Estudio HepCAR

- **N = 71**, no seleccionados. 77 % GT 1, 51 % HC, 20 % diabéticos, 28 % HTN, 50 % fumadores (RCV alto).
- Evaluación antes del DAA y 1 año después de la RVS12.
- Mejora en la flujometría por Eco Doppler ( $p = 0,015$ ).
- Mejora en los biomarcadores solubles de angiogénesis (VCAM, selectina E),  $p < 0,001$ .
- Mejora en los biomarcadores de daño celular y endotelial (ADN libre de células y micropartículas apoptóticas endoteliales),  $p < 0,05$ .
- Empeoramiento significativo del perfil lipídico (colesterol total, colesterol LDL),  $p < 0,001$ .



Los datos sugieren una mejora de la disfunción endotelial 1 año después de la RVS12 con DAA.



ARTÍCULO ORIGINAL

# Impacto de la respuesta virológica sostenida en las manifestaciones extrahepáticas de la hepatitis C crónica: un metaanálisis

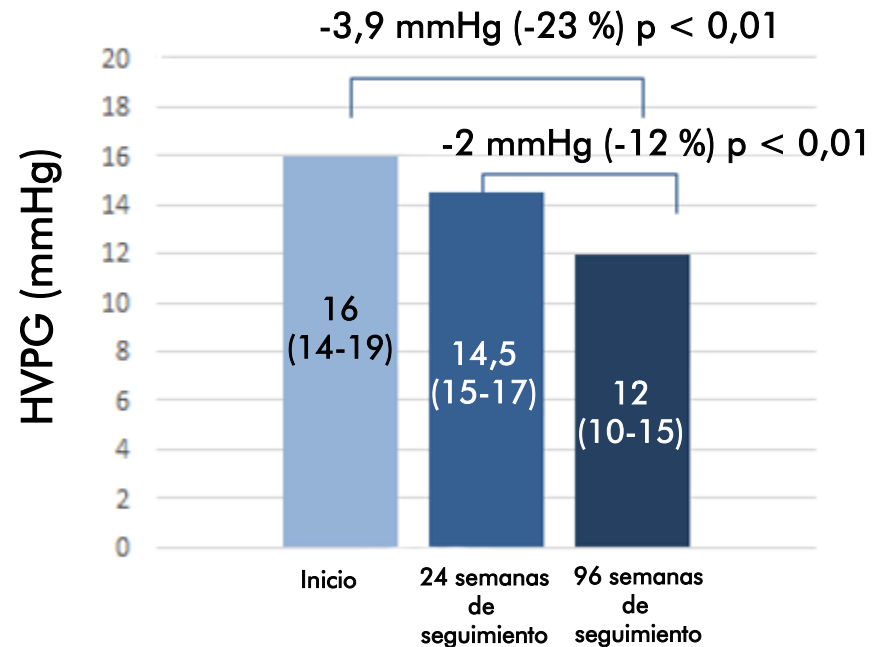
Patrice Cacoub<sup>1, 2, 3, 4</sup> Arme Claire Desbois,<sup>1, 2, 3, 4</sup> Cloe Cornarmand,<sup>1, 2, 3, 4</sup> David Saadoun<sup>1, 2, 3, 4</sup>

El **metaanálisis** determinó que los pacientes con RVS presentaron:

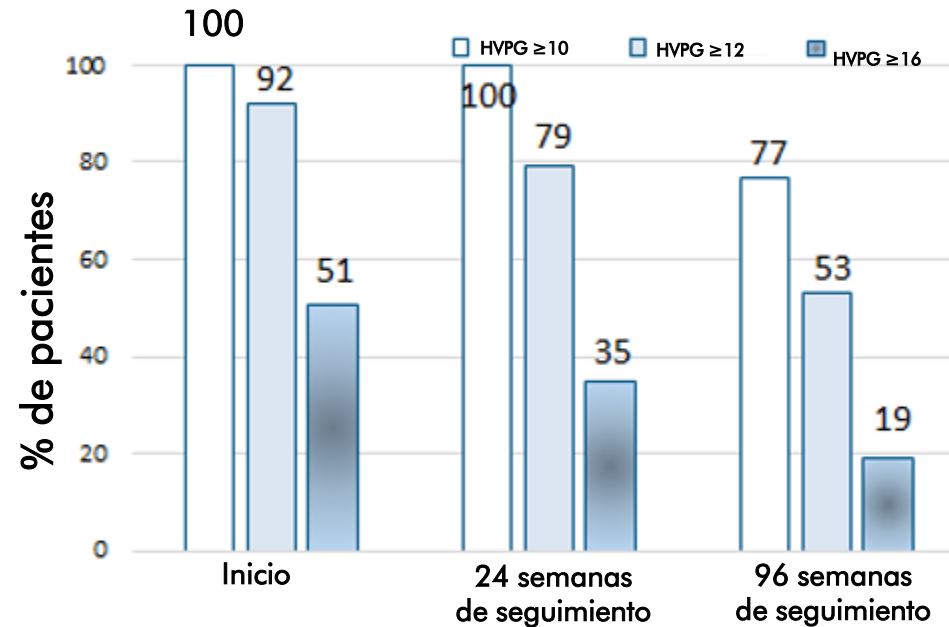
- Reducción en la **mortalidad extrahepática**
- Mayor **remisión total en los pacientes con vasculitis asociada a crioglobulinemia y**
- Mayor respuesta objetiva en aquellos con **enfermedades linfoproliferativas de células B malignas** Impacto positivo en el metabolismo de la glucosa

# Impacto de la eliminación del VHC en el HVPG: Seguimiento a largo plazo

Cambio en el HVPG en pacientes con HVPG > 10 mmHg a la semana 24 de seguimiento (n = 77)



Pacientes en riesgo según el HVPG

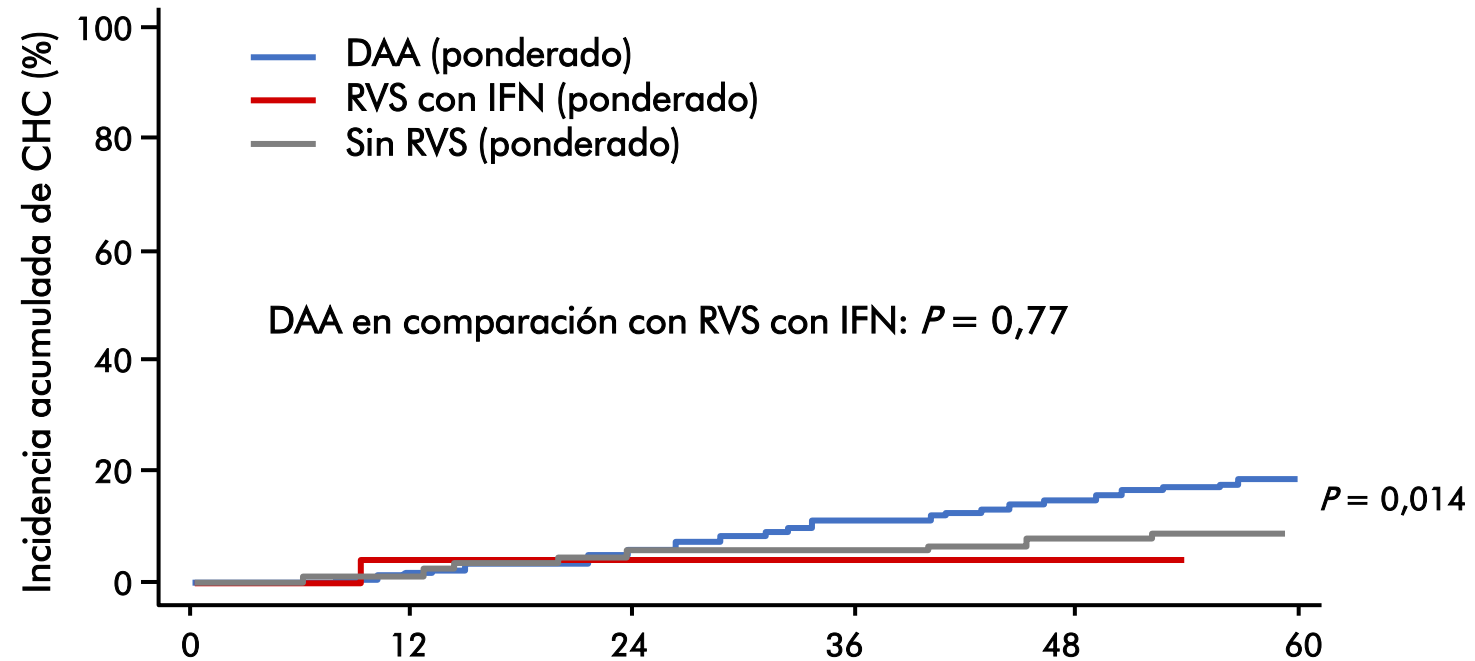


CSPH persistente después de 2 años: HVPG inicial (OR 1,55 [1,18-2,1]) o descompensación hepática previa (OR 10 [1,4-80])



Lograr una RVS con regímenes de DAA se asocia a una reducción significativa en la incidencia del CHC en los pacientes con cirrosis.

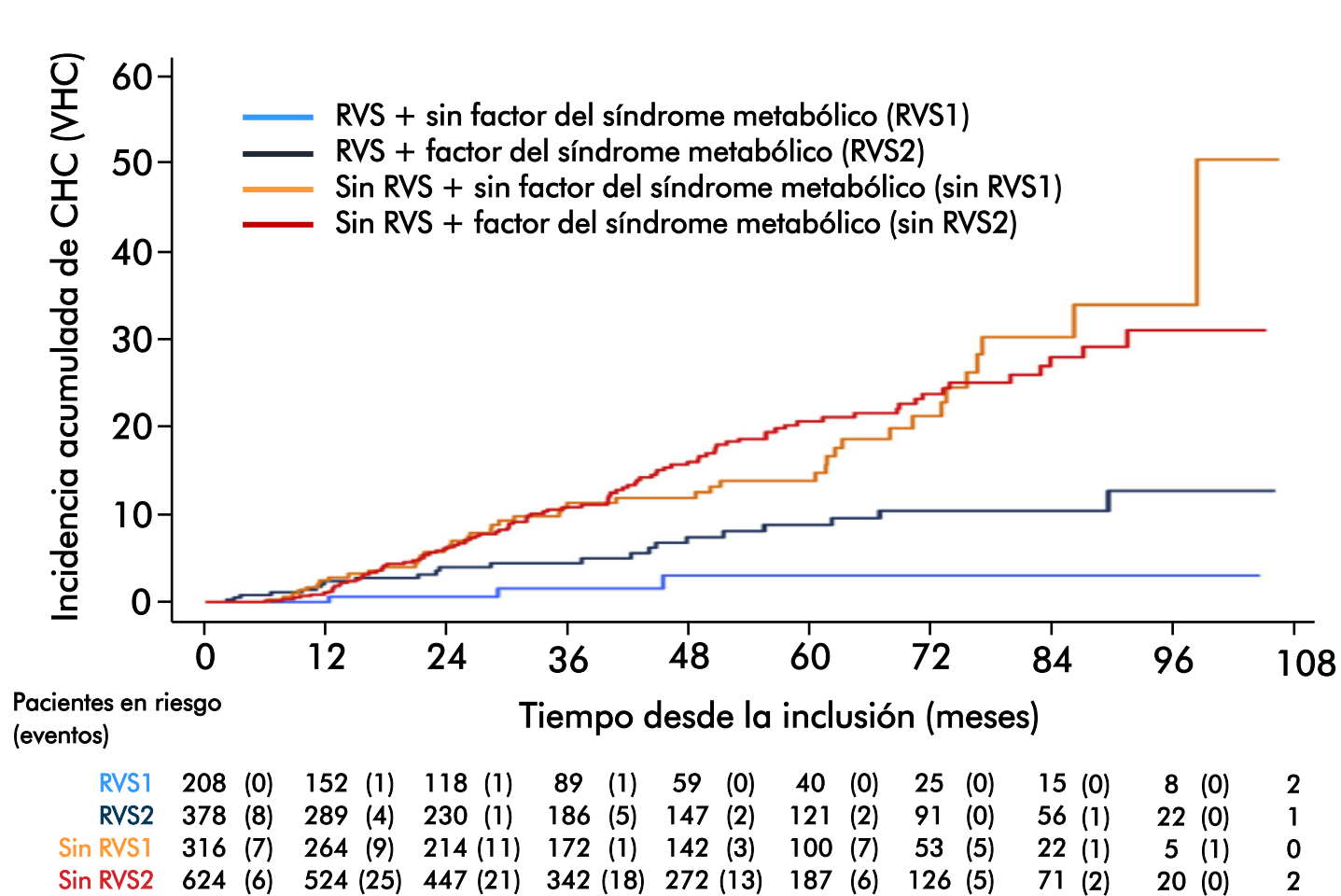
Estudio retrospectivo de 1270 pacientes de la cohorte CirVir CO12 de ANRS



Cantidad de pacientes en riesgo  
DAA (ponderado)  
RVS con IFN (ponderado)  
Sin RVS (ponderado)

| Meses                   | 0    | 12   | 24  | 36  | 48  | 60  |
|-------------------------|------|------|-----|-----|-----|-----|
| DAA (ponderado)         | 956  | 698  | 384 | 92  | 53  | 43  |
| RVS con IFN (ponderado) | 1076 | 1043 | 965 | 849 | 771 | 532 |
| Sin RVS (ponderado)     | 1029 | 892  | 760 | 613 | 478 | 357 |

# Lograr una RVS puede reducir el riesgo de CHC



# Recurrencia del Carcinoma hepatocelular en pacientes en respuesta completa tratados con antivirales de acción directa en el contexto de practica clínica

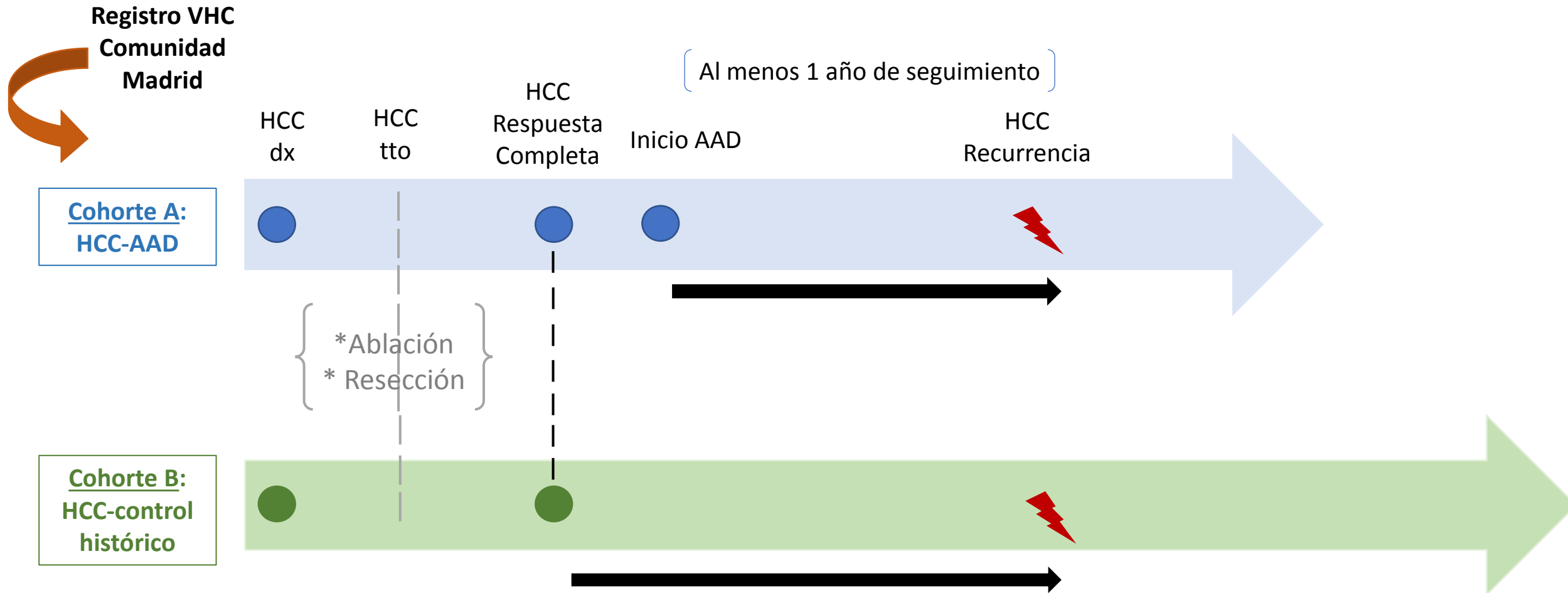
Christie Perelló <sup>(1)</sup>, Elba Llop<sup>(1)</sup>, Inmaculada Fernández<sup>(2)</sup>, Ana Matilla<sup>(3)</sup>, Francisco Gea<sup>(4)</sup>  
Javier García Samaniego<sup>(5)</sup>, Ana Martín<sup>(2)</sup>, Araceli García-Sánchez<sup>(5)</sup>, Rafael Bañares<sup>(3)</sup>,  
Agustín Albillos <sup>(4)</sup>, José Luis Calleja<sup>(1)</sup>

- 1- Servicio de Gastroenterología y Hepatología. **Hospital Universitario Puerta de Hierro**. IDIPHISA. CIBERehd
- 2- Unidad de Hepatología. Servicio de Aparato Digestivo. **Hospital Universitario 12 de Octubre**. CIBERehd
- 3- Unidad de Hepatología. Servicio de Aparato Digestivo. **Hospital Universitario Gregorio Marañón**. CIBERehd
- 4- Unidad de Hepatología. Servicio de Aparato Digestivo. **Hospital Universitario Ramón y Cajal**. CIBERehd
- 5- Servicio de Aparato Digestivo. **Hospital Universitario La Paz**. CIBERehd

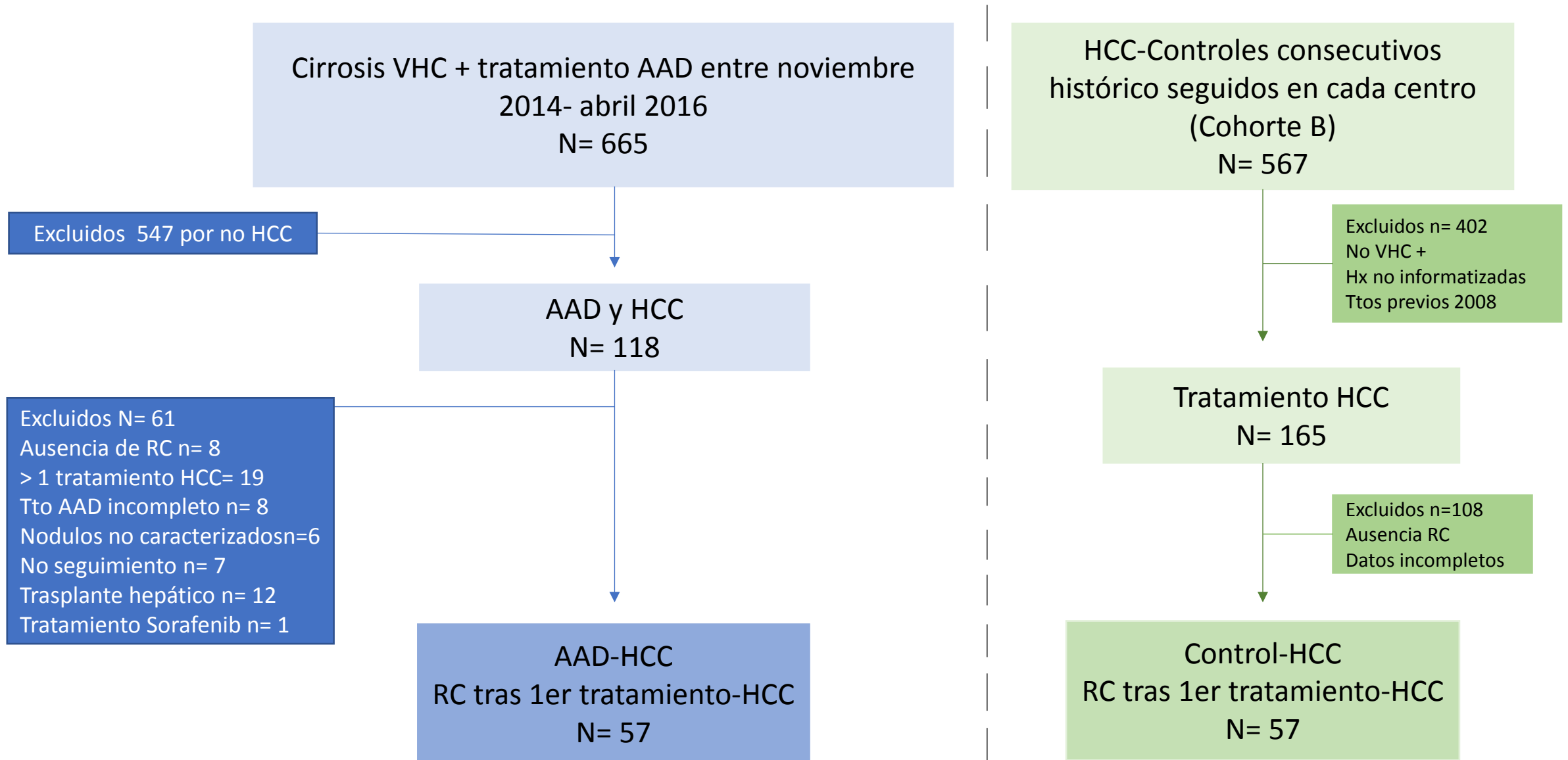


# Material y métodos

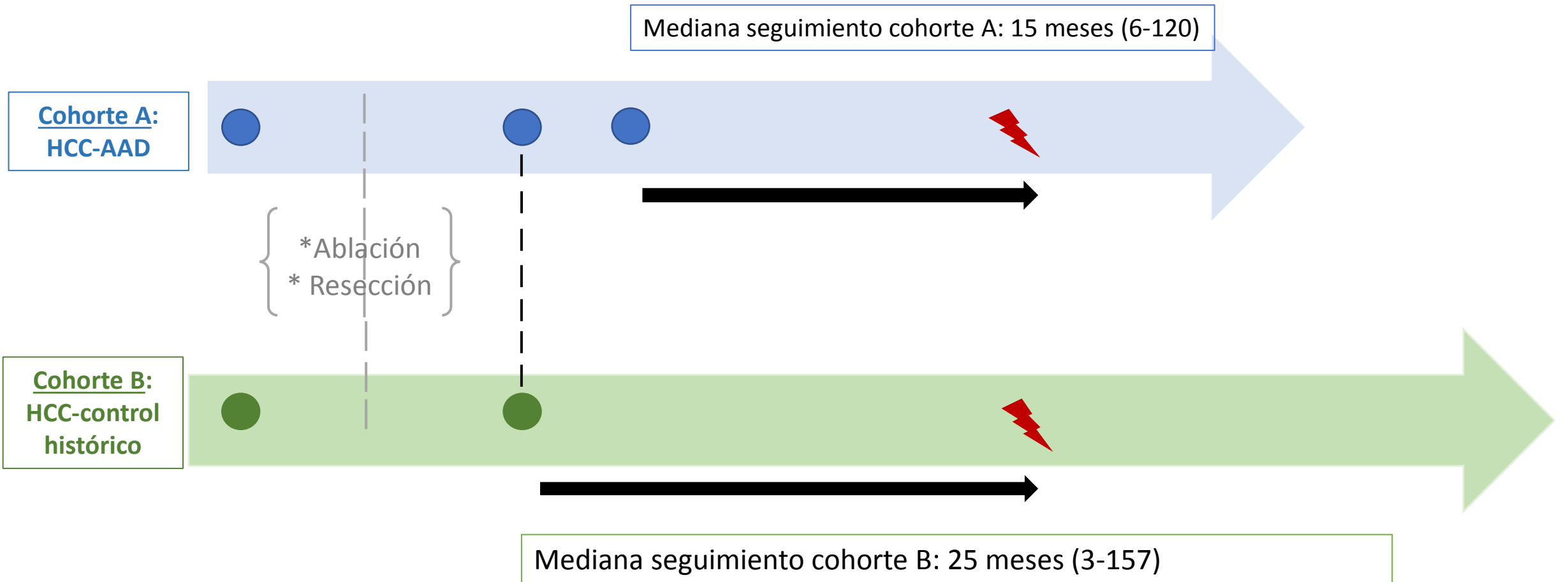
- ✓ Estudio multicéntrico, observacional, retrospectivo de datos recogidos prospectivamente en 5 hospitales universitarios de 3r nivel de Madrid (H. 12 Octubre, Gregorio Marañón, Ramón y Cajal, la Paz y Puerta de Hierro).



# Material y métodos: Flowchart



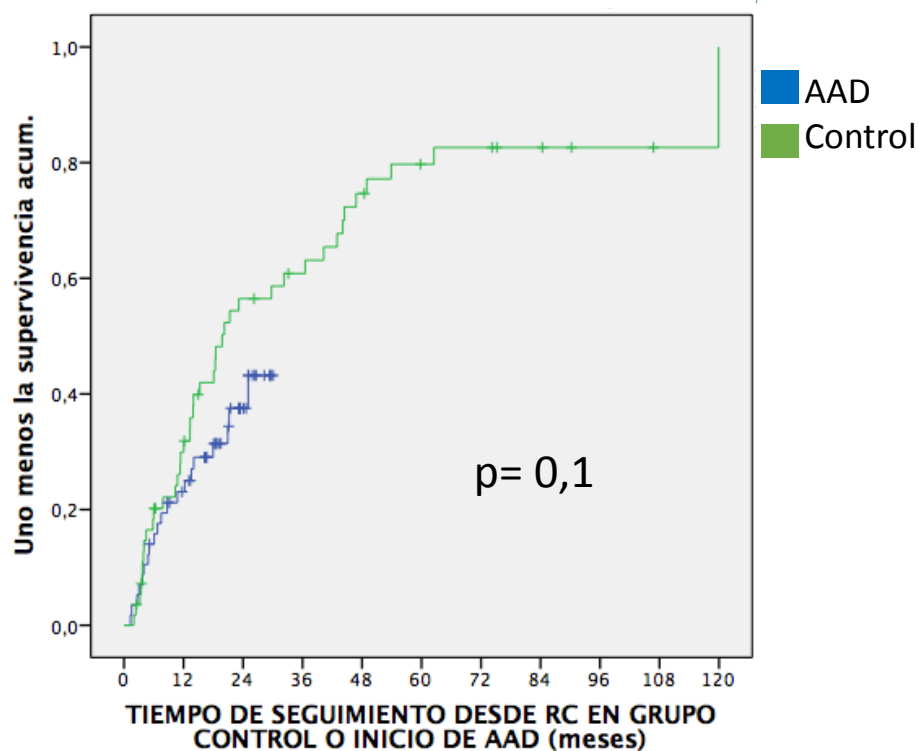
# Resultados: Seguimiento



# Resultados: Datos de recurrencia global

- Mediana de seguimiento de 15 meses, un total de 20/57 pacientes **recurren tras el inicio de AAD.**
- Mediana de seguimiento de 25 meses, un total de 42/57 pacientes **recurren desde la RC.**
- Mediana de seguimiento desde RC a inicio AAD: 12 meses (0,2-134)

**Recurrencia global**  
**AAD:** 25/100 personas-año (IC 95% 14-36)  
**Control:** 32/100 personas-año (IC 95% 23-42)



Ptes en riesgo

|         |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |   |
|---------|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|---|
| AAD.    | 57. | 40. | 13. | 0   |     |    |    |    |    |    |   |
| Control | 57. | 35. | 21. | 16. | 10. | 7. | 6. | 3. | 2. | 1. | 0 |

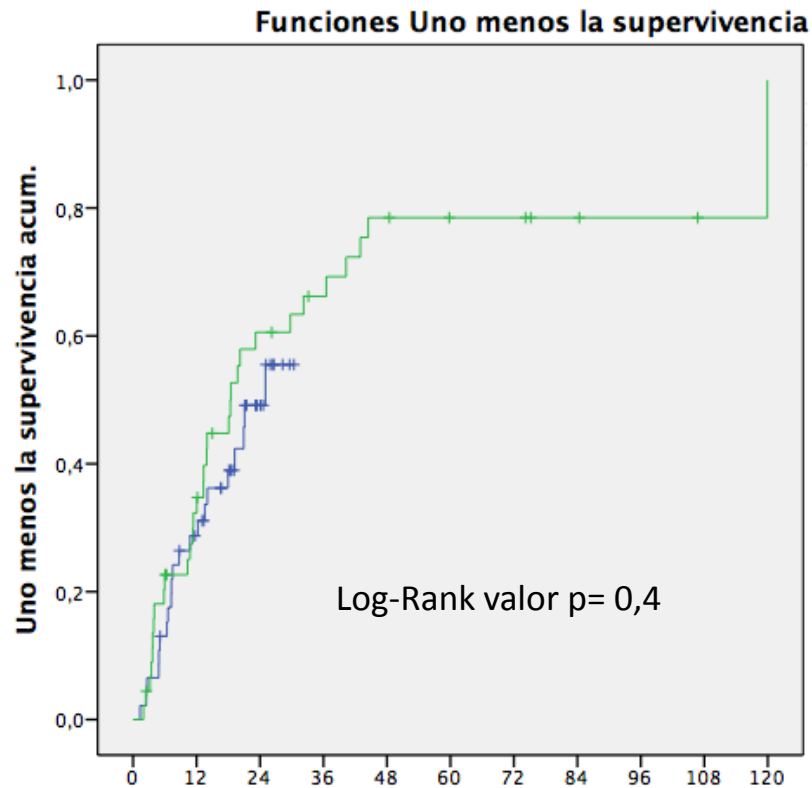
Tasa recurrencia **AAD-6 meses: 14%**  
Tasa recurrencia **AAD-12 meses: 23,1%**  
Tasa recurrencia **AAD-24 meses: 37,5%**  
(Desde inicio AAD)

Tasa recurrencia **Control-6 meses: 20,2%**  
Tasa recurrencia **Control-12 meses: 30%**  
Tasa recurrencia **Control-24 meses: 56,5%**  
(Desde respuesta completa)



# RESULTADOS: Propensity Score Matching

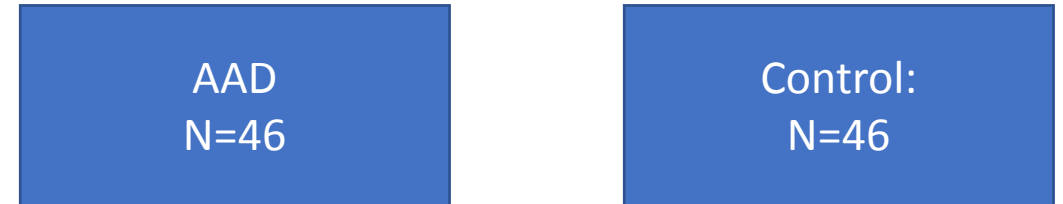
- Se realizó un PSM ajustándolo a las variables: Edad RC, sexo, diabetes mellitus, albumina y plaquetas.



Ptes en riesgo

AAD 46. 30. 10

Control 46. 28. 15



-AAD: 34/100 personas-año (IC 95% 20-49)

-Control: 34/100 personas-año (IC 95% 23-46)

# Impacto de la RVS en mortalidad y complicaciones hepáticas

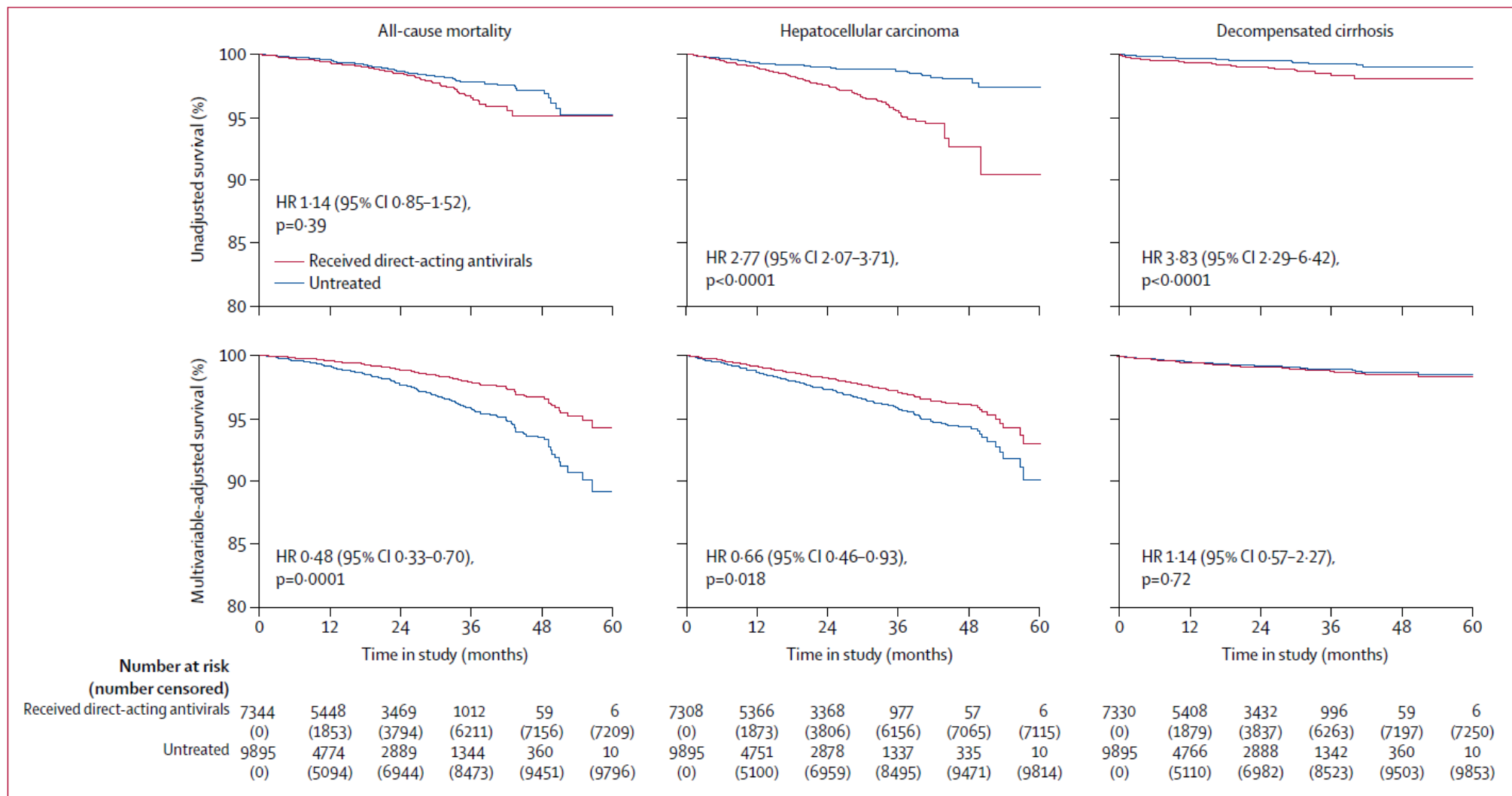
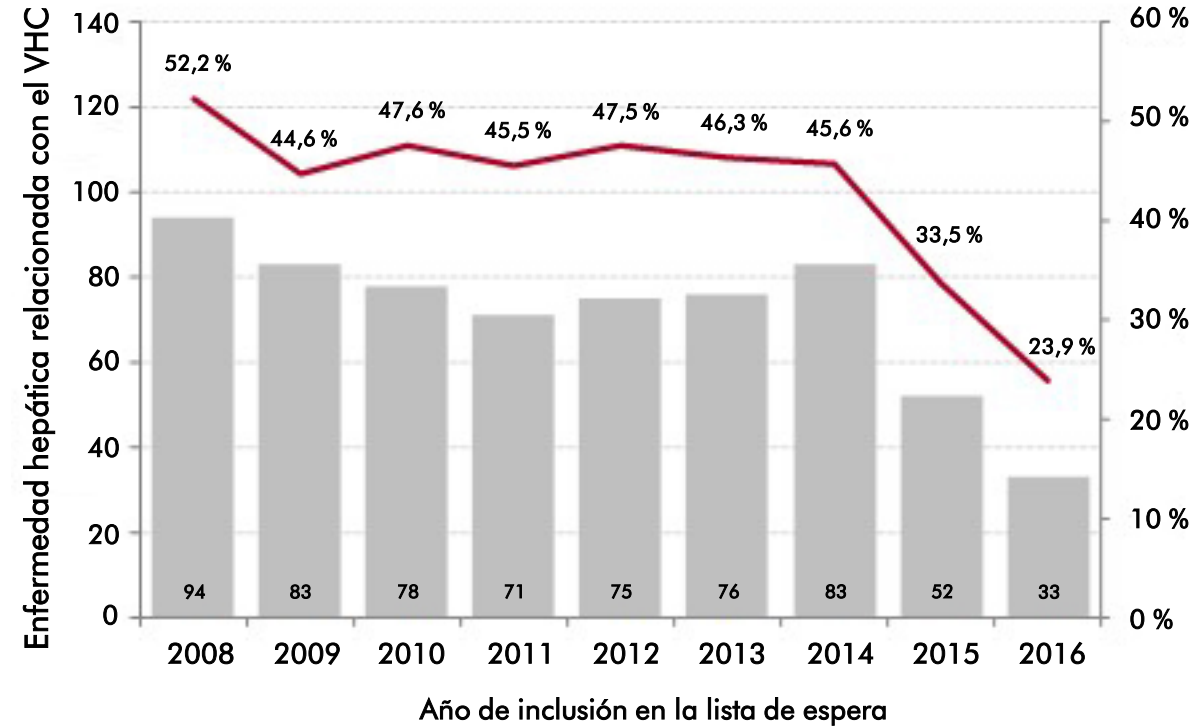


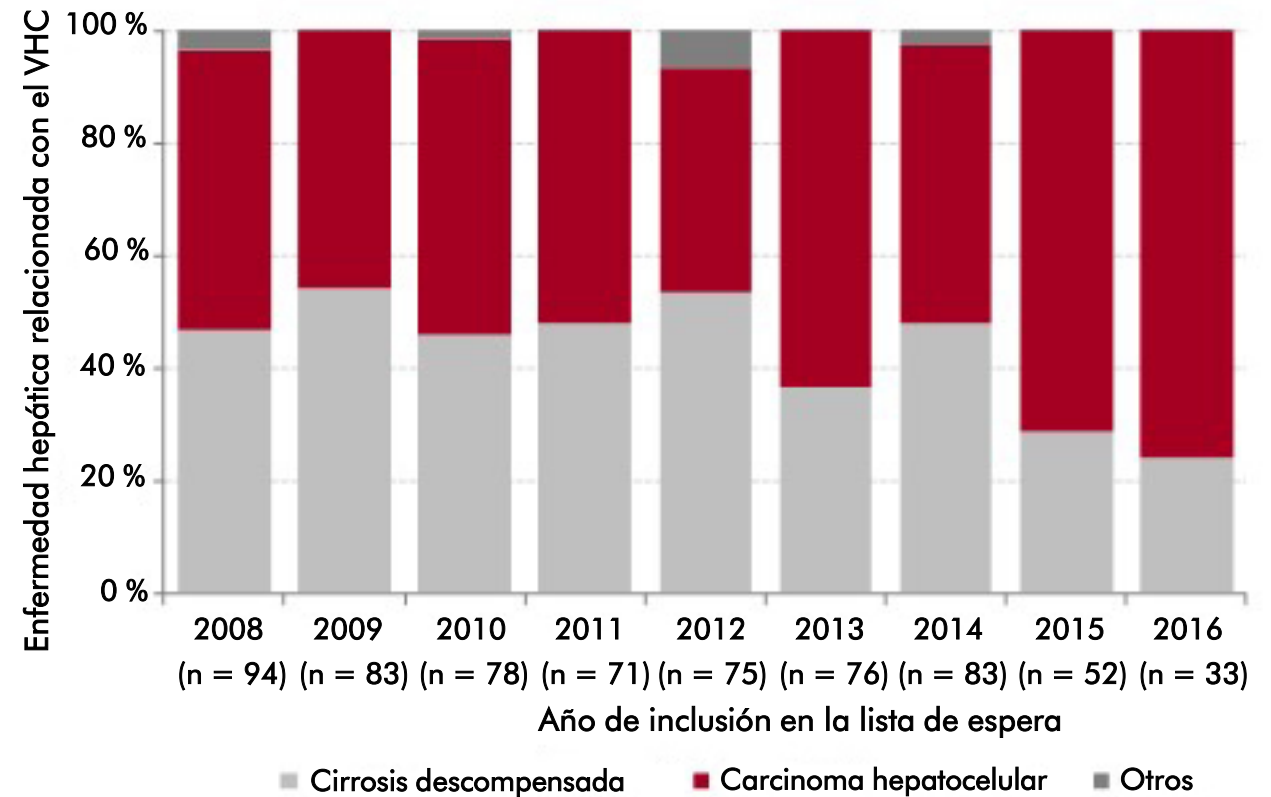
Figure 2: Global survival, survival free from hepatocellular carcinoma, and survival free from decompensated cirrhosis, according to exposure to direct-acting antivirals in all patients analysed. Upper panel shows unadjusted survival curves. Lower panel shows multivariable-adjusted survival curves estimated with a time-dependent Cox proportional hazards model. HR=hazard ratio.

# Impacto de la terapia con DAA en la composición de la lista de espera para el trasplante hepático (Cataluña)

$p < 0,001$



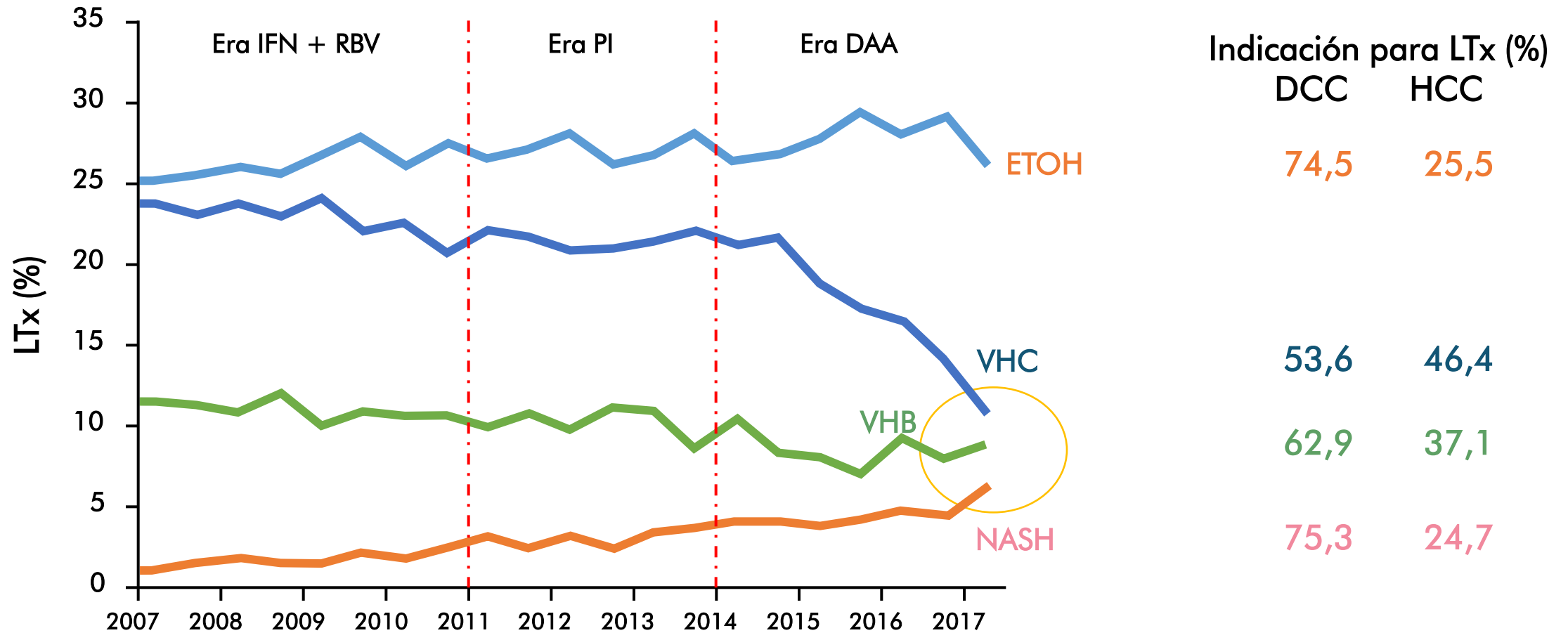
$p = 0,004$



Inclusión de pacientes anti-VHC+

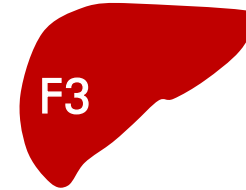


# Cambio de indicaciones para el trasplante de hígado en Europa



# Seguimiento a largo plazo - Carcinoma hepatocelular (CHC)

Después



No se dan recomendaciones de seguimiento específicas.

Vigilancia mediante ecografía o estimación de la alfafetoproteína cada 6 meses



Alta siempre y cuando no tengan otras comorbilidades

Vigilancia del CHC mediante ecografía cada 6 meses



Seguimiento como si nunca hubieran tenido VHC

Vigilancia del CHC mediante ecografía cada 6 meses

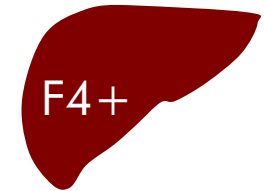
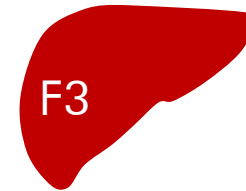
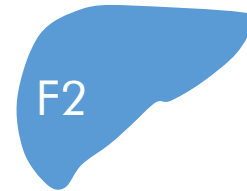
F: etapa de fibrosis

OMS. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. Julio de 2018. Disponible en:

<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273174/9789241550345-eng.pdf?ua=1>; EASL. J Hepatol 2018;69:461–511;

AASLD-IDSA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. Disponible en: <http://www.hcvguidelines.org> (a todos los sitios web se accedió en enero de 2019)

# Seguimiento a largo plazo - Várices



No se dan recomendaciones de seguimiento específicas.

Endoscopia cada 1 o 2 años para descartar várices esofágicas



Alta siempre y cuando no tengan otras comorbilidades

Se debe realizar una vigilancia mediante endoscopia si se detectaron várices en la endoscopia previa al tratamiento



Seguimiento como si nunca hubieran tenido VHC

A los pacientes que se les detectaron várices antes del tratamiento se les debe hacer un seguimiento como se indica.

# Recomendaciones de la EASL sobre el seguimiento posterior al tratamiento

Se debe dar de alta a los pacientes sin fibrosis o con fibrosis moderada (puntuación de METAVIR F0-F2), con RVS y sin comportamiento de riesgo continuo, siempre y cuando no tengan otras comorbilidades.

Los pacientes con fibrosis avanzada (F3) o cirrosis (F4) con RVS deben someterse a vigilancia para el CHC cada 6 meses mediante ecografía.

En el caso de los pacientes con cirrosis, se deben controlar las vrices esofágicas mediante endoscopia si se detectaron vrices en la endoscopia previa al tratamiento, aunque es poco probable que se observe sangrado varicoso en pacientes de bajo riesgo después de la RVS (a menos que haya otras causas de daño hepático continuo y estas sean persistentes).

## Seguimiento a largo plazo - Comportamiento



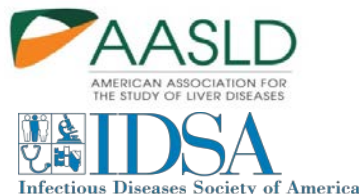
Los análisis se deben repetir de forma periódica en los pacientes con riesgo continuo de contraer la infección o de volver a infectarse.



El control de la reinfección a través de una evaluación semestral o al menos anual debe realizarse en PWID o MSM con comportamiento de riesgo continuo.



Los análisis se deben repetir de forma periódica en los pacientes con riesgo continuo de contraer la infección o de volver a infectarse.



Solo se recomienda evaluar la recidiva o la reinfección por VHC si el paciente está en riesgo continuo de contraer la infección por VHC o si presenta una disfunción hepática inexplicable.

MSM: hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, PWID: usuarios de drogas inyectables

OMS. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. Julio de 2018. Disponible en:

<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273174/9789241550345-eng.pdf?ua=1>; EASL. J Hepatol 2018;69:461–511; AASLD-IDSA. Recommendations for

testing, managing, and treating hepatitis C. Disponible en: <http://www.hcvguidelines.org> AFEF. Recommendations AFEF pour l'élimination de l'infection par le virus de

l'hépatite C, en France. Disponible en: <https://afef.asso.fr/wp-content/uploads/2018/06/VF-INTERACTIF-RECO-VHC-AFEF-v2103.pdf> (a todos los sitios web se accedió

en enero de 2019)

# Resumen

- Los datos a largo plazo demuestran la durabilidad de una RVS inducida por los DAA.
- Los eventos hepáticos y las muertes son poco frecuentes en los pacientes , al menos, hasta 3 años después de la RVS.
- Lograr una RVS puede reducir el riesgo de eventos cardiovasculares en comparación con las personas con VHC no tratadas.
- La mayor reducción en el riesgo de las complicaciones se logra en los pacientes que se encuentran en una etapa temprana de la enfermedad.

# Resumen

- Una RVS inducida por los DAA reduce el riesgo de CHC en los pacientes cirróticos.
- El desarrollo de CHC es poco frecuente en los pacientes después de la RVS, pero se produce más a menudo en los pacientes con cirrosis inicial.
- Las recomendaciones de EASL establecen que los pacientes con fibrosis avanzada (F3) o cirrosis (F4) con RVS deben someterse a vigilancia para el CHC cada 6 meses mediante ecografía.
- Es necesario un seguimiento estrecho en los pacientes que persisten en actividades de riesgo