

# Simposio Hepatitis C

22 de septiembre de 2020 de 16:00 a 19:30

## Manifestaciones Extrahepáticas del HCV

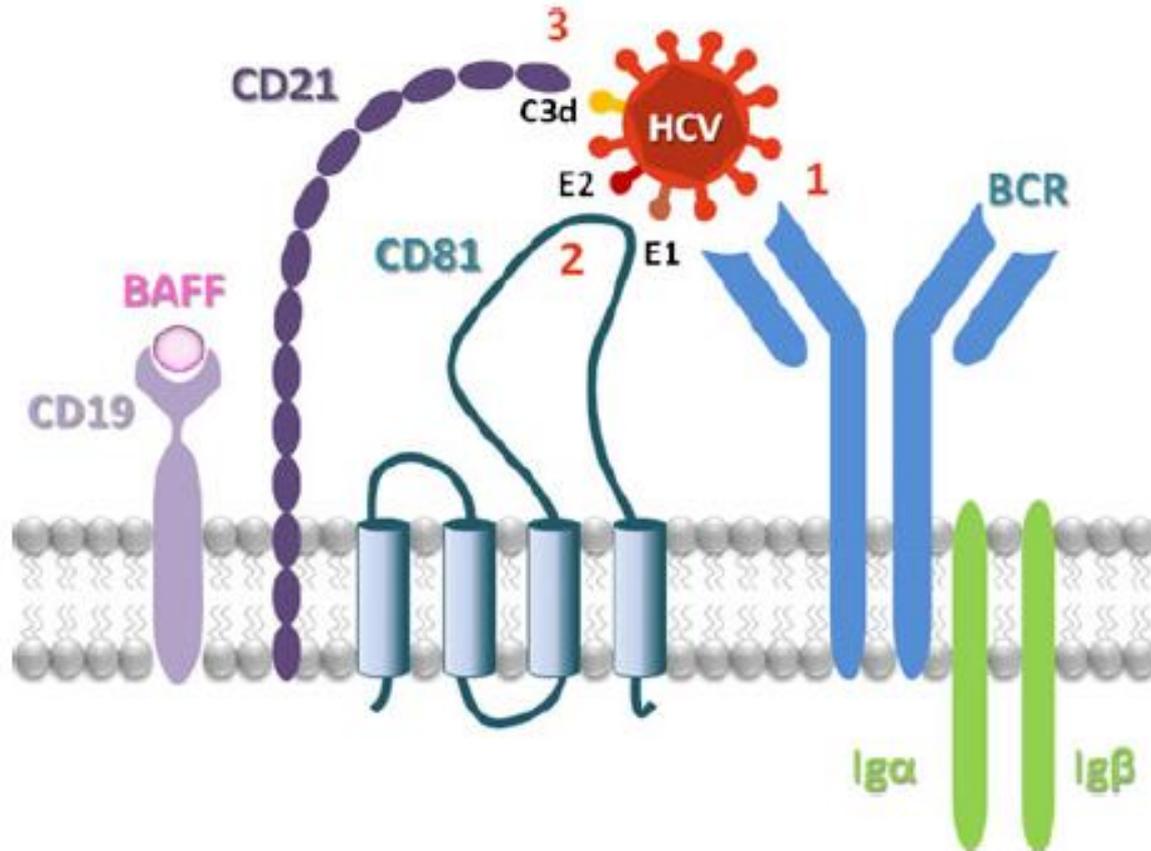
**Federico G. Villamil, FAASLD**



abbvie

# Los Linfocitos B y el HCV

Los linfocitos B tienen un receptor (CD81) para antígenos del HCV (proteína E2 como ligando)



Activación policlonal → Autoanticuerpos y  
crioglobulinas

# El Linfotropismo del HCV

**Enfermedad  
linfoproliferativa  
maligna**

**Autoinmunidad**

**Sistémica**

**Organo-  
Específica**

**Vasculítica**

**No Vasculítica**

**Crioglobulinemia**

**Sjogren**

**AR**

**LES**

**SAF**

**Sarcoidosis**

**Esclerodermia**

**Behcet**

**Tiroiditis**

**GNF no crio**

**Fibrosis pulmonar**

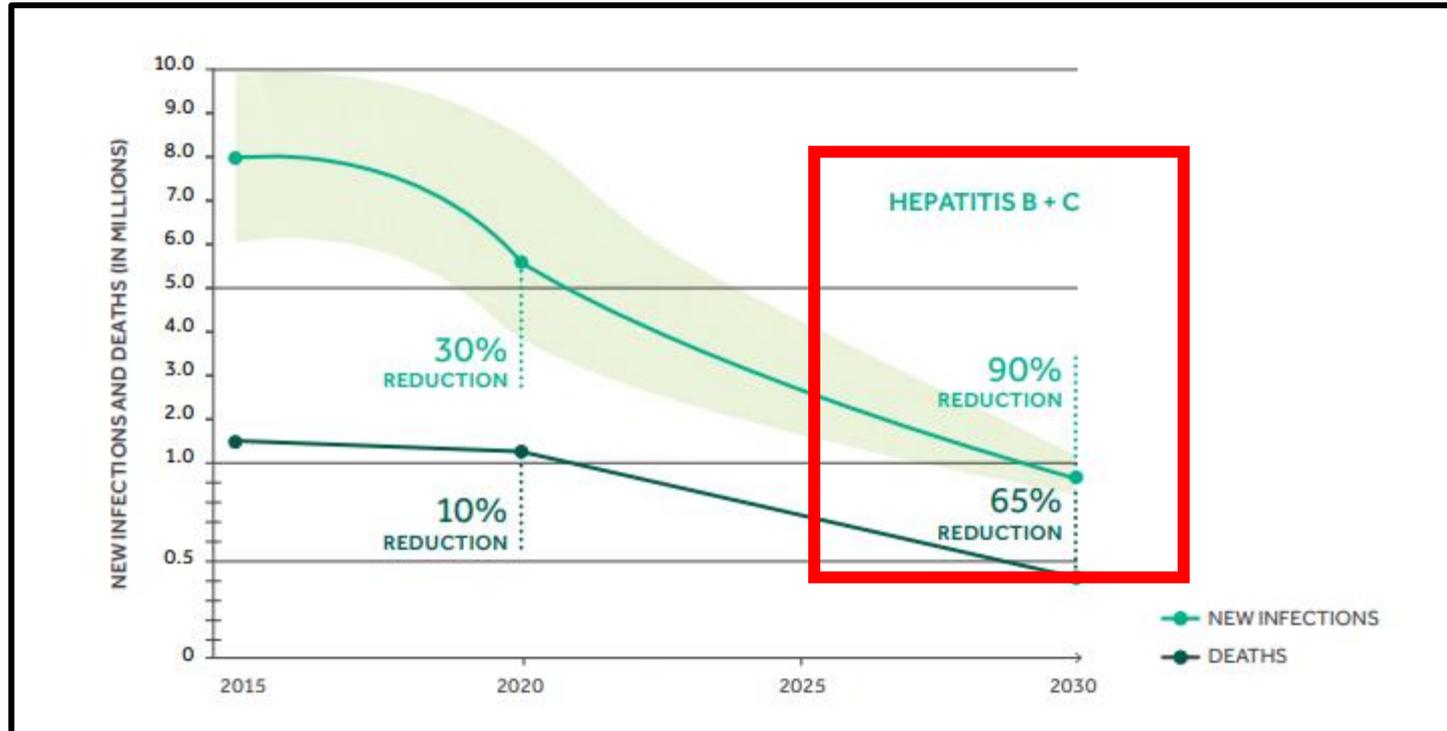
**Liquen plano**

**PCT**

**HAI-2**

# GLOBAL HEALTH SECTOR STRATEGY ON VIRAL HEPATITIS 2016–2021

## TOWARDS ENDING VIRAL HEPATITIS



**Diagnosticar al 90% de los infectados**

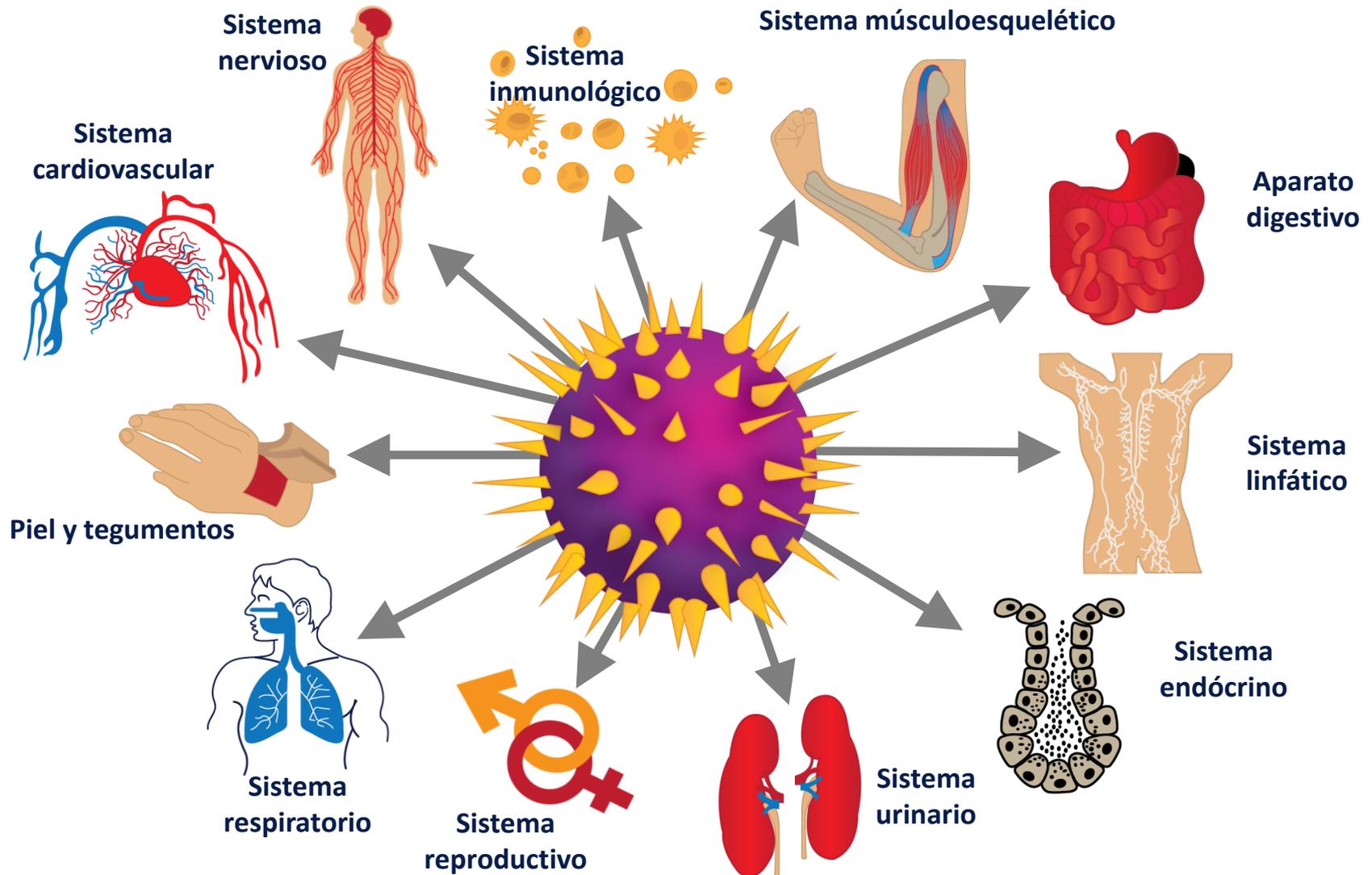
# **Estrategia para Identificar a los Portadores de HCV en la Comunidad**

**Todos los individuos deberían testearse al menos una vez en su vida**



**Los internistas, médicos de familia y muchos especialistas deben saber que solicitar pruebas para HCV debe ser parte del diagnóstico diferencial de muchas enfermedades “comunes” que atienden en su práctica clínica diaria (diabetes, coronariopatía, ACV, GN, etc)**

# Compromiso Multisistémico en la Infección por HCV



# Relación Entre el HCV y las Manifestaciones Extrahepáticas (Meta-Análisis de 102 estudios)

Enfermedad	OR (IC 95%)
Crioglobulinemia	11.50 (4.56-29)
PCT	8.53 (4.14-17.52)
Poliartritis (AR)	2.39 (1.52-3.77)
Depresión	2.30 (1.31-4.01)
Sjogren	2.29 (0.19-27.09)
Liquen plano	2.27 (1.41-5.66)
Linfoma	1.60 (1.34-1.86)
Diabetes	1.58 (1.30-1.86)
Stroke	1.35 (1.00-1.82)
Renal crónico	1.26 (1.12-1.40)
Cardiovascular	1.20 (1.03-1.40)

# Compromiso Multisistémico en la Infección por HCV

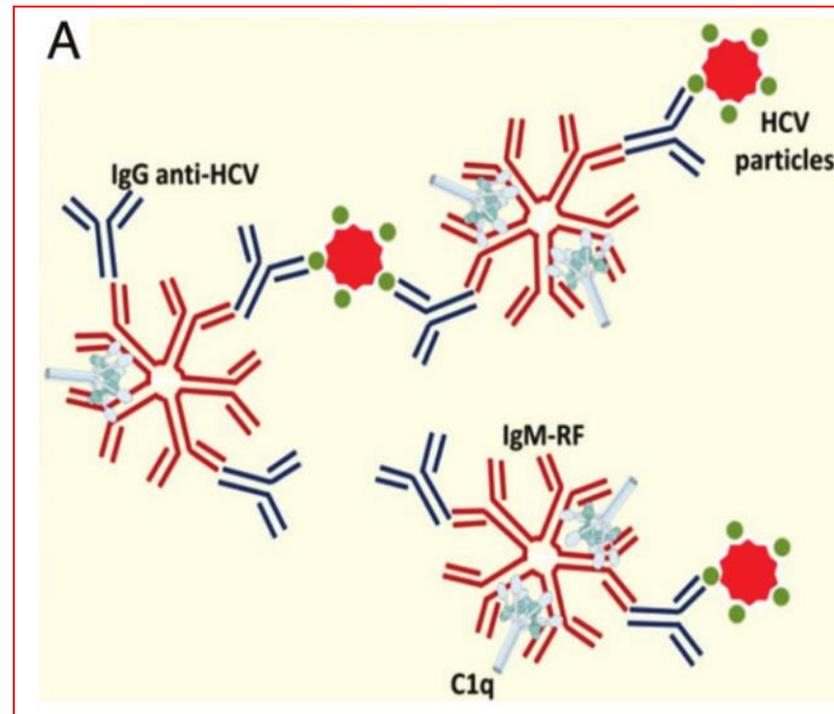
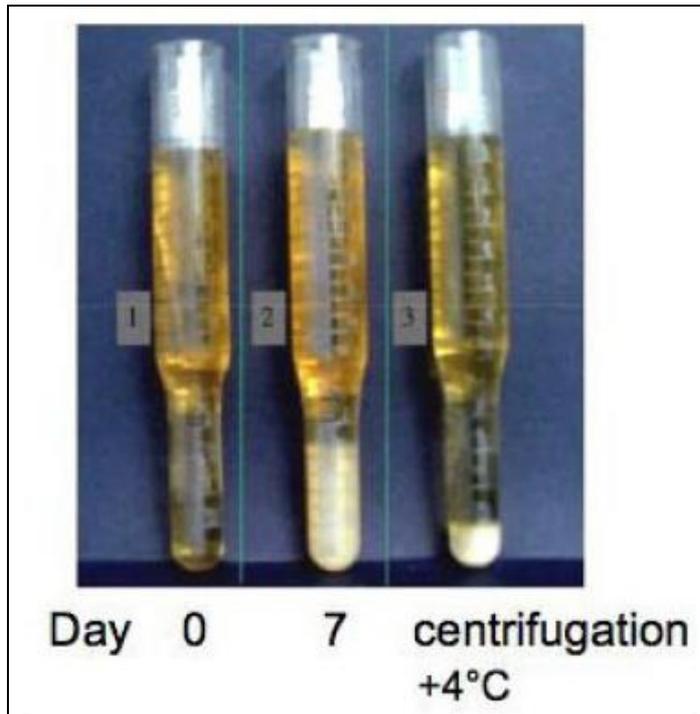
Podría deberse a la coincidencia con otras comorbilidades frecuentes (DM, ACV, IAM) y ser una relación casual y no causal

Si la relación es **CAUSAL**, la erradicación del HCV debería cambiar la evolución de las manifestaciones sistémicas

**El HCV es un factor de riesgo reversible para muchas enfermedades**

# Compromiso Extrahepático en la Hepatitis C

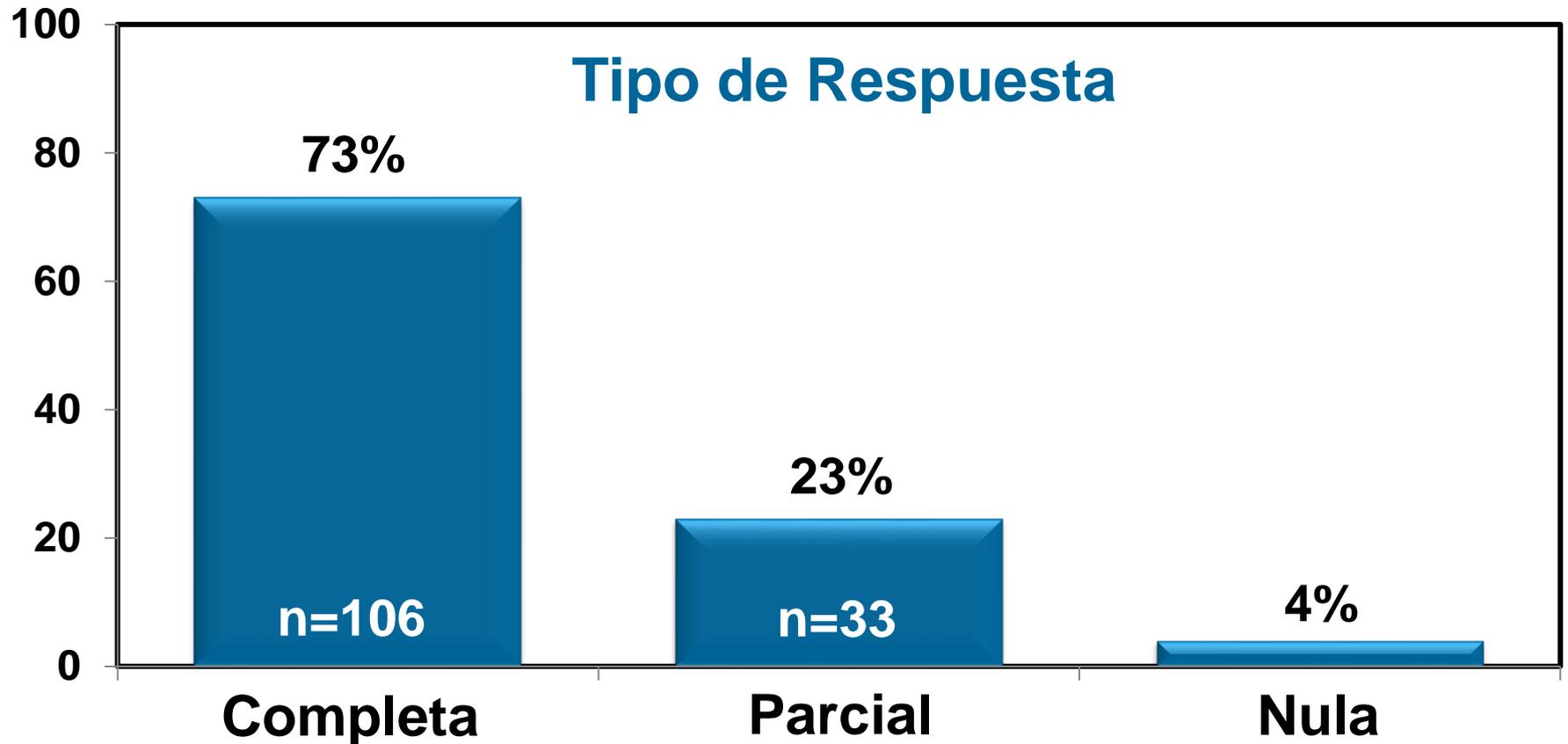
## Crioglobulinemia Mixta Esencial



Crioglobulinemia Mixta por HCV (90%)

# Tratamiento de la Vasculitis Crioglobulinémica por HCV con AAD

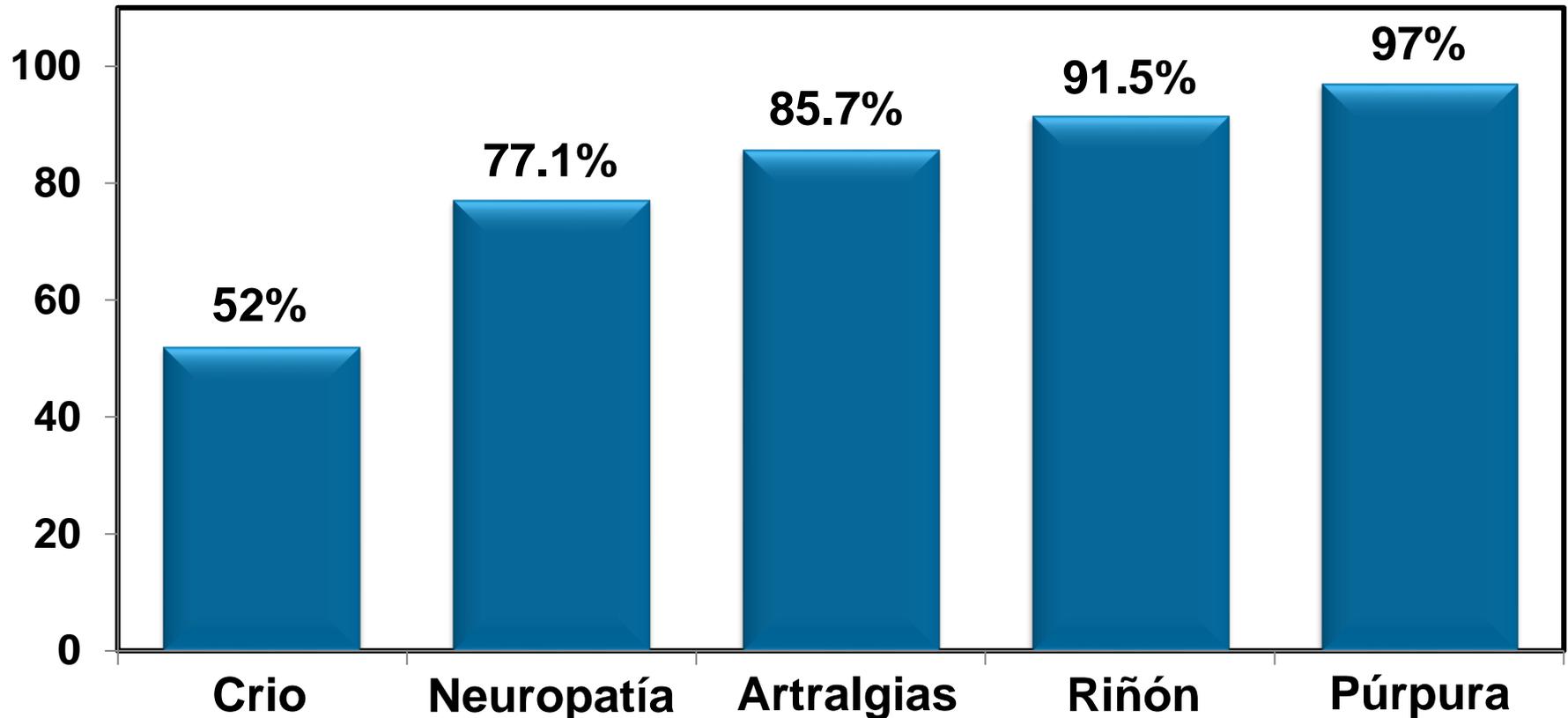
Respuesta completa: mejoría de todos los órganos y sin recaída. RVS con AAD: 97.2%



# Tratamiento de la Vasculitis Crioglobulinémica por HCV con AAD

Estudio Multicéntrico Internacional (n=148)

## Respuesta por Organo



# Compromiso Extrahepático en la Hepatitis C

## Linfoma No-Hodgkin (Meta-análisis)

Primer Autor	N° Casos	OR
<b>Gisbert JP (2003)</b>	<b>5542</b>	<b>10.8</b>
<b>Matsuo K (2004)</b>	<b>4049</b>	<b>5.7</b>
<b>Del Maso L (2006)</b>	<b>4678</b>	<b>2.5</b>

# El Tratamiento del HCV Mejora el Pronóstico de los Pacientes con Linfoma B NH

Meta-Análisis de 13 estudios con 317 pacientes tratados con IFN o AAD y 250 controles

## Sobrevida sin Progresión del Linfoma

	HR (IC 95%)
Todos los tratados	9.34 (4.9-17.8)
AAD	8.97 (2.2-35.3)
Linfoma indolente	6.76 (2.3-19.2)
Linfoma agresivo	13.73 (4.5-41.8)

# Riesgo Cardiovascular y Cerebrovascular en la Hepatitis C

## Resultados de Tres Meta-Análisis

Autor	Tópico Analizado	OR (IC 95%)
Petta	Muerte CV	1.65 (1.07-2.56)
	Eventos CV	1.20 (1.03-1.40)
	Cerebrovascular	1.35 (1.00-1.82)
Ambrosino	Coronariopatía	1.38 (1.10-1.73)
	Cerebrovascular	1.48 (1.08-2.04)
Wen	Coronariopatía	1.94 (1.58-2.38)

*Petta S y col (2016); Ambrosino P y col (2016); Wen D y col (2019)*

# El Tratamiento del HCV Disminuye el Riesgo Cardio-Cerebro-Vascular

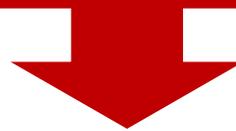
Base de datos del sistema de veteranos de EEUU sobre 242680 pacientes con hepatitis C

**PEG-RBV**  
n=4436

**AAD**  
n=12667

**No tratados**  
n=17103

**Apareados**



**Incidencia de eventos cardiovasculares luego de finalizar el tratamiento**  
(infarto, angina inestable, angioplastia, CRM, ACV, enfermedad vascular periférica)

# El Tratamiento del HCV Disminuye el Riesgo Cardiovascular

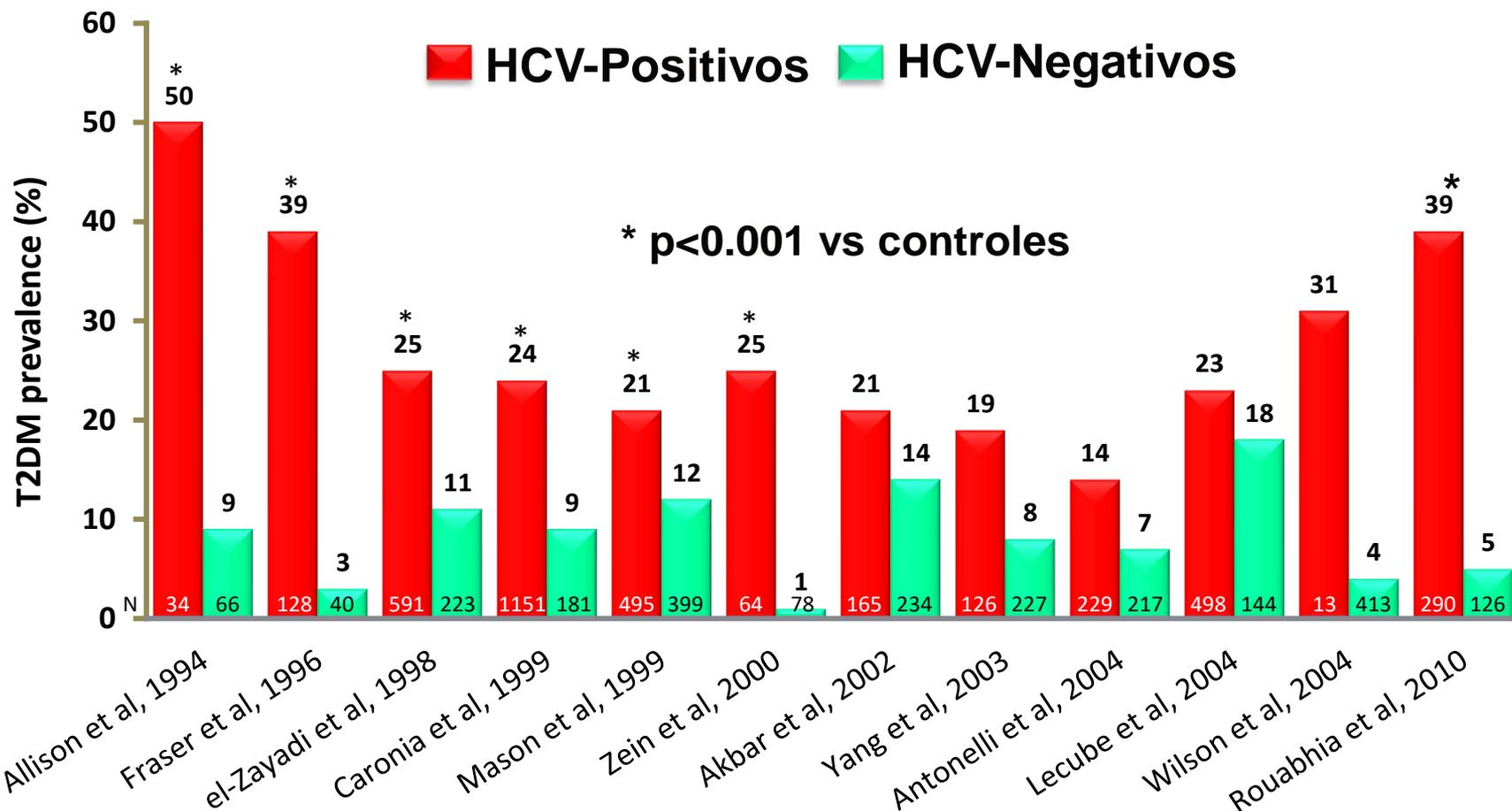
## Eventos CV en Tratados y controles

Tipo de Evento	Controles	Tratados	p
Totales	2361 (13.8%)	1239 (7.2%)	<0.0001
Enfermedad coronaria	1202 (7.0%)	638 (3.7%)	
ACV	384 (2.3%)	145 (0.9%)	
Vascular periférico	775 (4.5%)	456 (2.7%)	

HR PEG-RBV: 0.78 (0.71-0.85)

HR AAD: 0.57 (0.51-0.65)

# Prevalencia de Diabetes Tipo 2 en Pacientes con Infección por HCV



Akbar DH, et al. *Med Princ Pract* 2002; 11:82–85; Antonelli A, et al. *World J Diabetes* 2014; 15:586–600; Antonelli A, et al. *Rheumatology* 2004; 43:238–240; Allison ME, et al. *J Hepatol* 1994; 21:1135–1139; Caronia S, et al. *Hepatology* 1999; 30:1059–1063; Fraser GM, et al. *Isr J Med Sci* 1996; 32:526–530; el-Zayadi AR, et al. *Trop Gastroenterol* 1998; 19:141–144; Mason AL, et al. *Hepatology* 1999; 29:328–333; Leçube A, et al. *Diabetes Care* 2004; 27:1171–1175; Rouabhia S, et al. *World J Gastroenterol* 2010; 16:3427–3431; Wilson C. *Diabetes Care* 2004; 27:2116–2119; Yang SQ, et al. *Chin J Exp Clin Virol* 2003; 17:46–49; Zein NN, et al. *J Hepatol* 2000; 32:209–217.

# **El Tratamiento del HCV Revierte la Resistencia a la Insulina**

**133 pacientes con GT 1, F3-F4 y sin diabetes  
(68 tratados con AAD, 100% RVS)**

<b>Prueba</b>	<b>Determinaciones</b>			<b>p</b>
	<b>Basal</b>	<b>Fin</b>	<b>3 Meses</b>	
<b>HOMA</b>	<b>4.9 ± 4.6</b>	<b>2.4 ± 1.6</b>	<b>2.2 ± 1.6</b>	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Insulina</b>	<b>16 ± 13</b>	<b>10 ± 4</b>	<b>9.0 ± 5.0</b>	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Glucosa</b>	<b>97 ± 10</b>	<b>86 ± 22</b>	<b>85 ± 16</b>	<b>&lt;0.0001</b>
<b>RI**</b>	<b>52.3%</b>	<b>29%</b>	<b>29.5%</b>	<b>&lt;0.0001</b>

**\*\* HOMA ≥ 2.6**

# **El Tratamiento del HCV Disminuye la Incidencia de Diabetes**

**Base de datos del sistema de veteranos de EEUU  
sobre 242680 pacientes con hepatitis C**

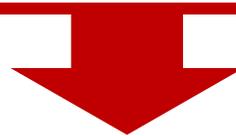
**PEG-RBV  
n=4764**

**AAD  
n=21279**

**No tratados  
n=26043**

**Apareados**

**Exclusión de pacientes con diabetes, HBV y HIV**



**Incidencia de diabetes luego de completar  
el tratamiento**

# El Tratamiento del HCV Disminuye el Riesgo de Desarrollar Diabetes

Incidencia por cada 1000 pacientes/año

Grupo	Incidencia	p
No tratados	20.6 (19.6-21.6)	-
PEG-RBV	19.8 (18.3-21.4)	0.39
AAD	9.89 (8.7-11.1)	<0.001
No RVS	19.2 (17.4-21.1)	<0.0001
RVS	13.3 (12.2-14.4)	

HR AAD: **0.53** (0.46-0.63)

# **El Tratamiento del HCV Disminuye las Complicaciones de la Diabetes**

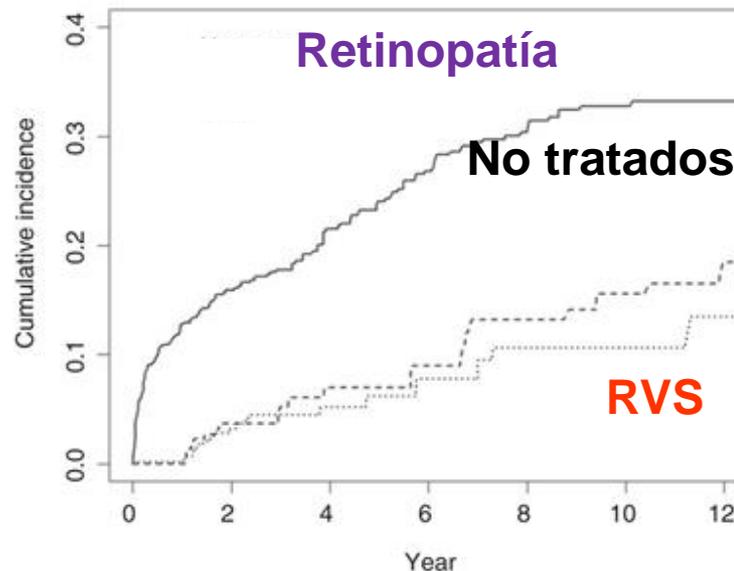
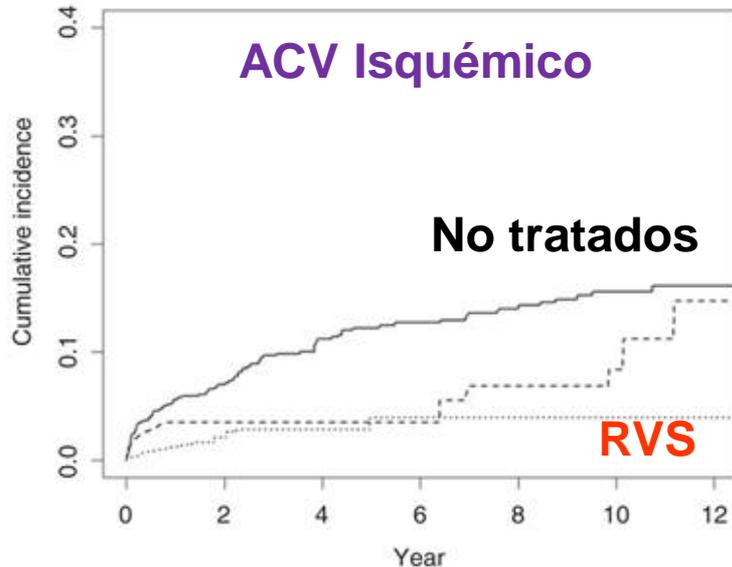
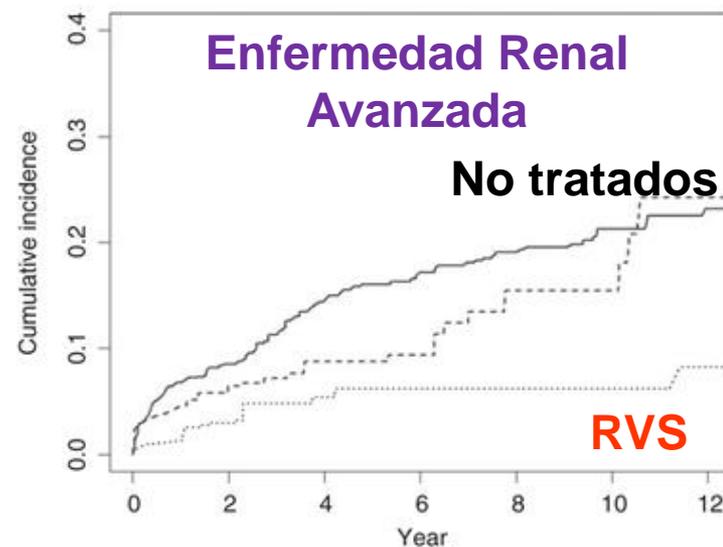
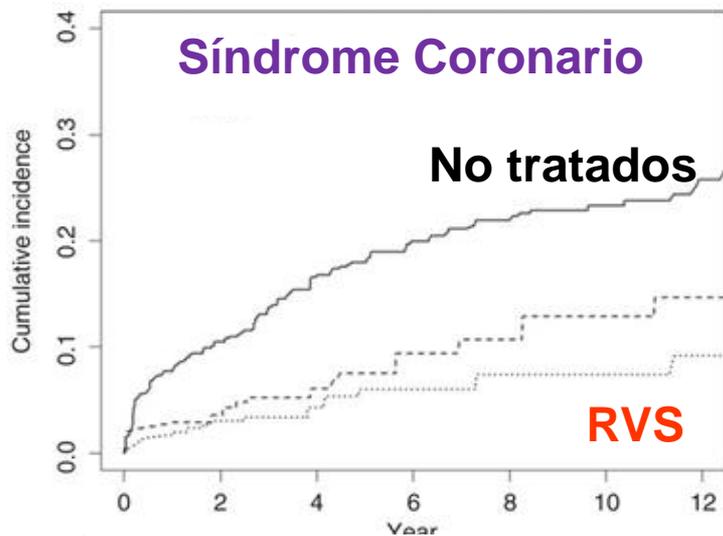
**Chronic Hepatitis Cohort Study (CHeCS)**

**723 pacientes con HCV y DM tipo II tratados con PEG-RBV o AAD. RVS: 75%**

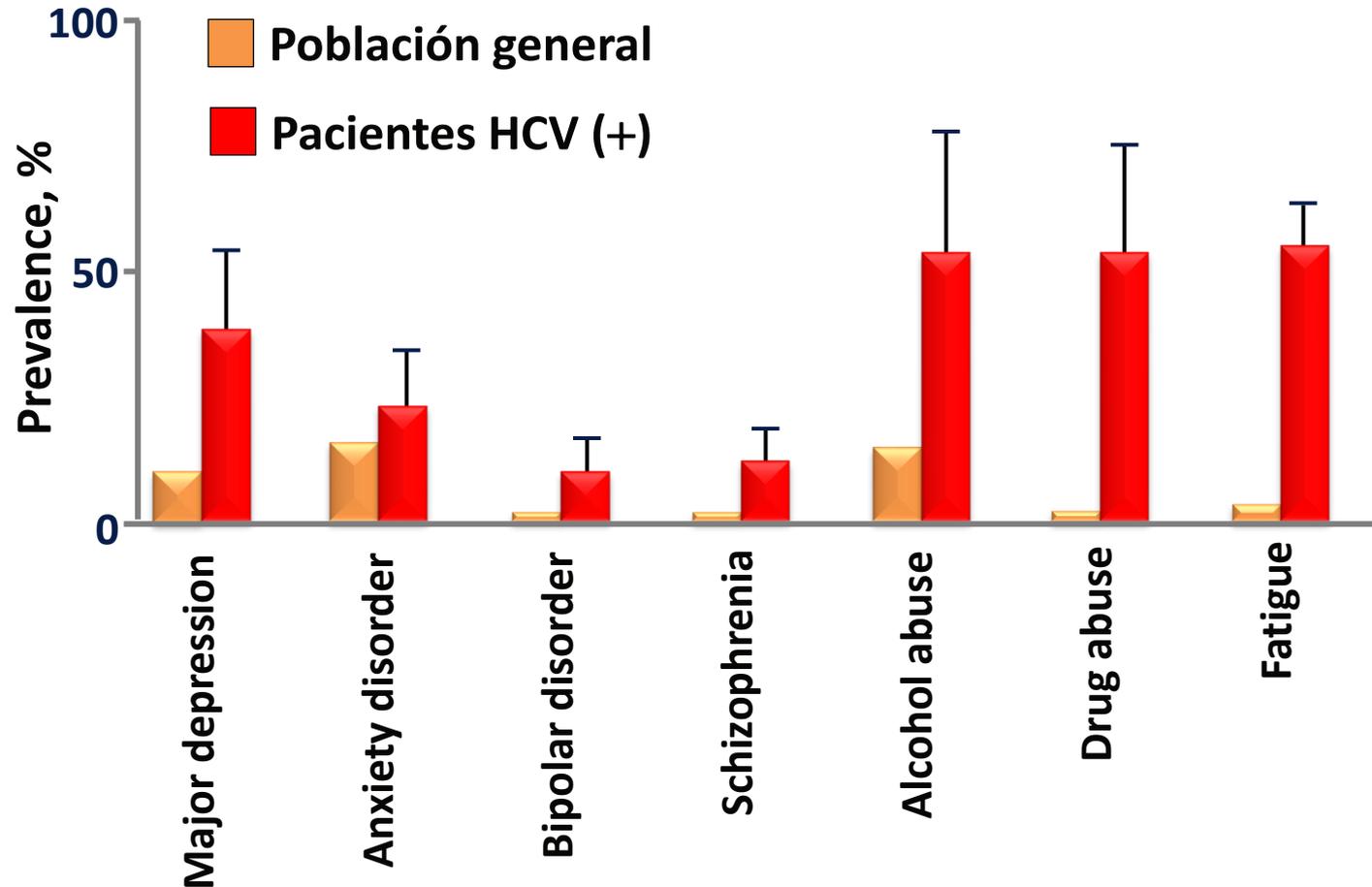
## **Incidencia de Complicaciones**

<b>Grupo</b>	<b>HR (IC 95%)</b>	<b>p</b>
<b>Síndrome coronario agudo</b>	<b>0.36 (0.25-0.54)</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Enfermedad renal crónica</b>	<b>0.46 (0.31-0.67)</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>ACV isquémico</b>	<b>0.34 (0.21-0.56)</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Retinopatía</b>	<b>0.24 (0.17-0.36)</b>	<b>&lt;0.001</b>

# El Tratamiento del HCV Disminuye la Incidencia de Complicaciones de la DM



# Comorbilidades Psiquiátricas en la Infección por HCV

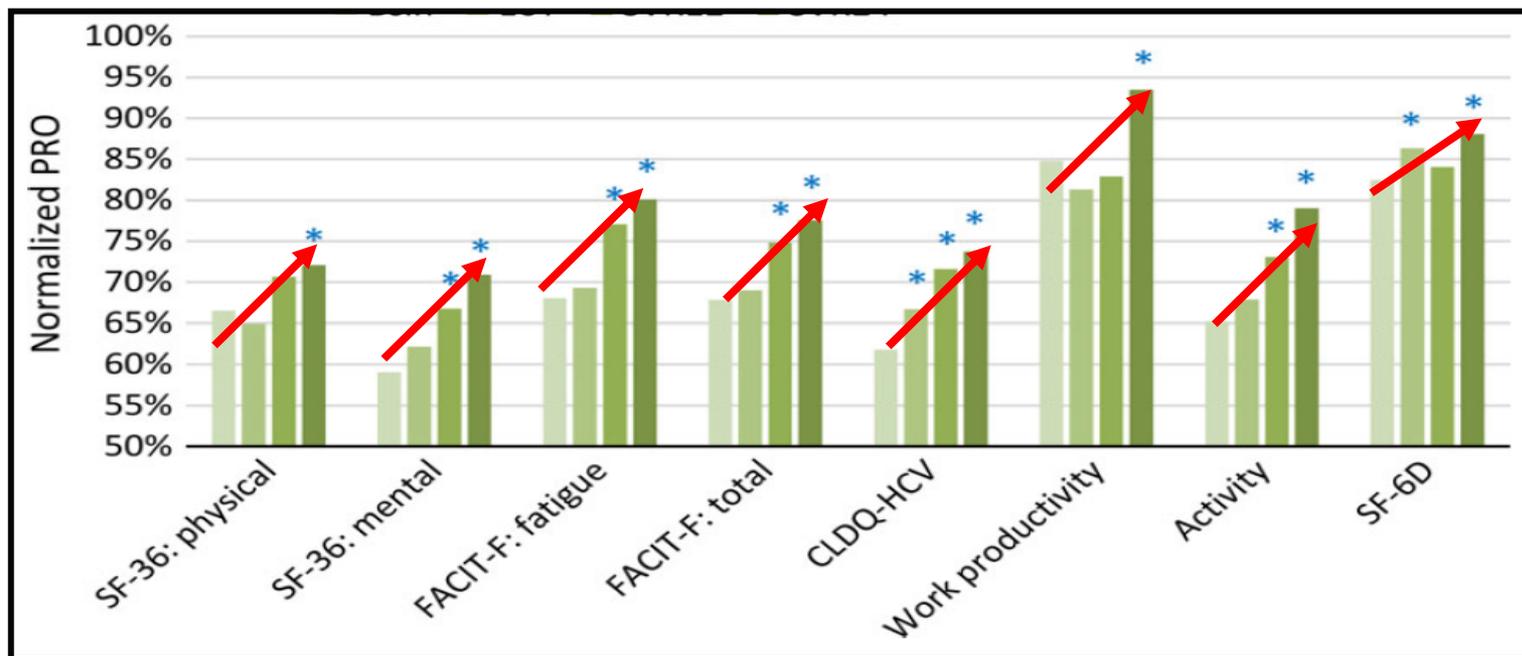


Resultados de 10 estudios sobre depresión, 7 sobre ansiedad, 6 sobre desorden bipolar, 7 sobre esquizofrenia, 9 sobre alcoholismo, 7 sobre otras adicciones y 5 sobre fatiga

# Mejoría de la Fatiga y Salud Mental Luego del Tratamiento con SOF-LDV ± RBV (SIRIUS)



\* p<0.05 vs. baseline



CLDQ-HCV = Chronic Liver Disease Questionnaire-HCV; FACIT-F = Functional Assessment of Chronic Illness  
PRO = patient-reported outcome.

# Asociación entre HCV y Porfiria Cutánea Tarda/Liquen Plano

## Meta-Análisis

### Porfiria Cutánea Tarda

Autor	N°	Anti-HCV	HR (IC 95%)
<b>Gispert</b>	<b>2167</b>	<b>40%</b>	<b>275 (104-725)</b>

### Liquen Plano

<b>Lodi</b>	<b>2197</b>	<b>22%</b>	<b>4.85 (3.58-6.56)</b>
-------------	-------------	------------	-------------------------

# El Tratamiento del HCV Mejora las Enfermedades de la Piel Asociadas al HCV

**46250 pacientes tratados con AAD**

<b>Grupo</b>	<b>SVR</b>	<b>HR (IC 95%)</b>	<b>p</b>
<b>PCT</b>	<b>15/19 (79%)</b>	<b>0.33 (0.11-1.03)</b>	<b>0.06</b>
<b>Liquen plano</b>	<b>141/167 (84%)</b>	<b>0.46 (0.30-0.70)</b>	<b>0.0003</b>

# Para cerrar ....

- **Deben solicitarse pruebas de hepatitis C a todos los pacientes al menos una vez en la vida**
- **Hay que pensar en HCV frente a todo paciente con enfermedades frecuentes como diabetes, nefropatías o IR, coronariopatía o ACV, entre muchas otras**

**¿Se convencieron?**

**Entonces difundan el mensaje!**

