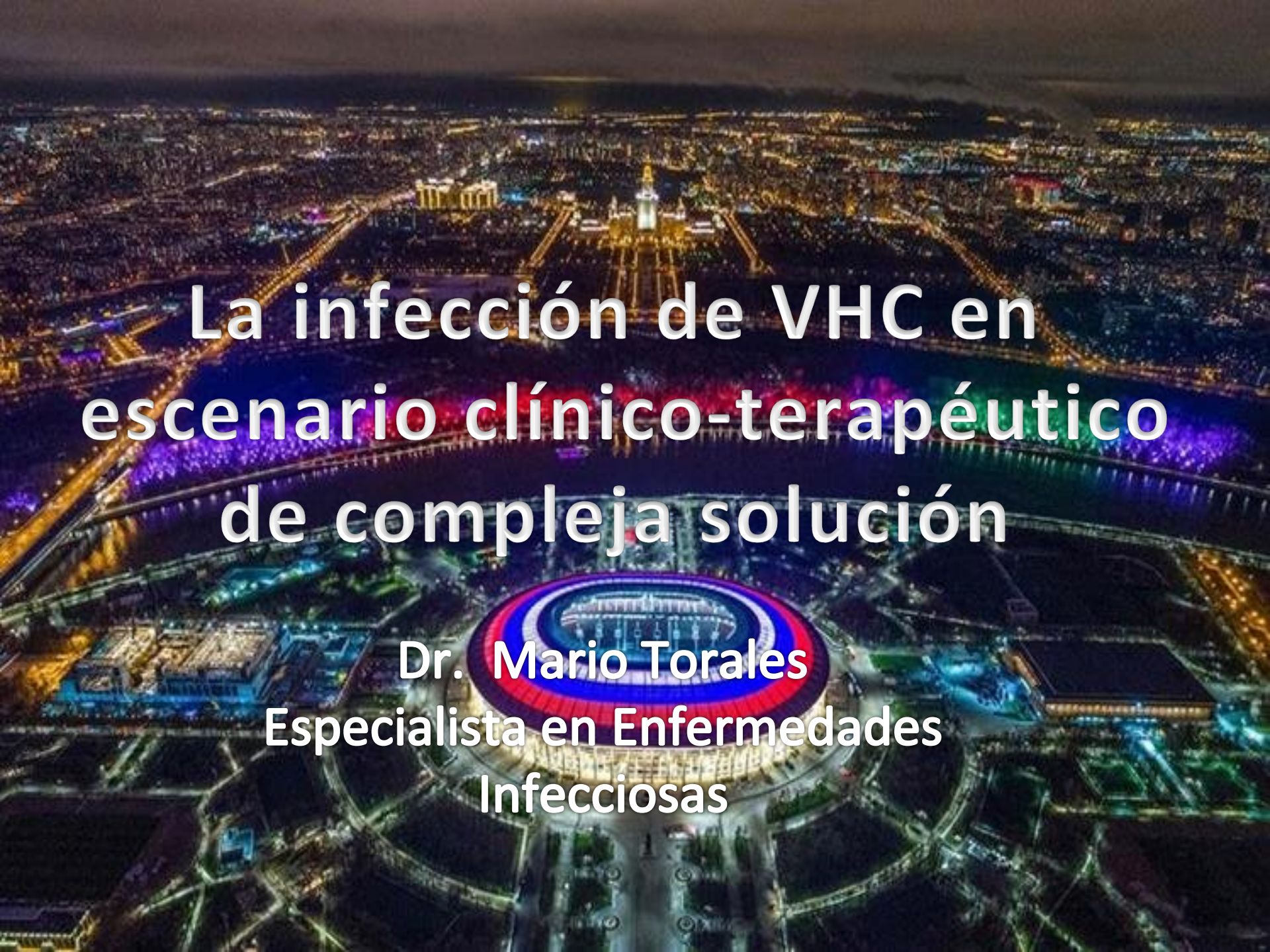


An aerial night photograph of a city, likely Mexico City, featuring a large stadium with a red, white, and blue circular roof in the foreground. The city lights and a river are visible in the background.

La infección de VHC en escenario clínico-terapéutico de compleja solución

Dr. Mario Torales
Especialista en Enfermedades
Infecciosas

Historia clínica

- Pte 59 a, SM
- **Antecedentes personales:** HTA, Litiasis renal, Trasplante renal hace 26 años, nefropatía glomerular no filiada . Micofenolato y Ciclosporina cifras creatinina 1,7mg/dl , azoemia 0,7 g/l con diuresis conservada ,en los últimos 12 meses ascenso progresivo de la creatinina 2,2.
- Hace 2 meses antes del ingreso obstrucción ureteral en 2 oportunidades que se resolvió con doble J. Complicación de la intervención
- Absceso de psoas y derrame pleural que se resuelve con drenaje de tórax sin germen aislado y antibióticos. ERC agudizada que requiere HD. Mejora se le otorga el alta , con diuresis conservada
- **Enfermedad actual:** Ingreso por disnea progresiva y tos expectoración escasa mucosa de 5 días de evolución, disminución de la diuresis. Sensación febril TU: sin elementos urinarios bajos. TD:, no dolor abdominal ,no diarrea
-

Historia clínica

- **Examen clínico :** Lúcido , Fresp 18 , SatO2 98 MFL, relleno capilar de 2 s, PA 120/60,Tax37,8, en piel petequias en miembros, equimosis en piel y mucosas(paladar blando). Cv: RR90 pm No IY No edemas PP No estertores, no angiomas estelares, vello pubiano androgenico. TU anuria
- Abd :No se palpa viceromegalia, sin ascitis clínica. Neuro s/p
- Creatinina 4,3 y azoemia 2, 6 . GB 12,500, Plq39000
- Plantea ERC agudizada Uremia. Probable NAC, plaquetopenia
- Se coordina HD, se inicia Piperacilina-tazobactam.

Analítica

- Ronda bacteriológica (urocultivo, hemocultivo, expectoración, Ag neumococo, PCR para patógenos respiratorios atípicos y virus respiratorios negativos). Baciloscopias negativas
- Hb 10 gr/dl, VCM 90fl
- GB 4700 cel/ml Neutr 90% y Linf 4%
- **PLq 22.000 cel/ml**
- BT 0,39 mg/dl BD 0,27 mg/dl
- **Alb 2,34 g/dl**
- GPT 30 , GOT 16 U/L (n 49, 46)
- FA 309 U/l (n 300)
- **GGT 93 U/L** (n 45)
- Colinesterasa 1210 U/L (5000-13700)
- **TP 70 %** , Fibrinógeno 390 mg/l.
- Na 136 meq/l, K 3,6 meq/l
- Post diálisis azoemia 1,17 g/l, creatinina 3,79 mg/dl
- Rx de tórax: infiltrado bilateral a predominio basal derecho

Analítica

- VHB Ag VHBs negativo, Ant core VHB negativo
- **Serología de VHC reactiva**
- Serología VHA, VDRL, VIH negativo, EB y CMV, Tx positivos para IG.
- ANA, ANCA, complementemia negativo.
- PEF sin elementos destacables
- Procalcitonina 0,1, PCR 20 , VES 30
- Ferritina 650 . Fibrinógeno. 300 mg/dl
- Resto de la analítica s/p

Se plantea neumonía aguda comunitaria se inicio tratamiento con piperacilina- tazobactam por 7 días mejoría del clínica -radiológica.

La plaquetopenia de 22000 se interpreta por el compromiso infeccioso.

En la esfera nefrolouologica, el equipo de nefrología considera que el riñón trasplantado es **no funcional** y se inicia plan de HD por fistula AV nativa.

En la evolución persiste con Plaquetopenia severa.

Se confirma en la lamina, y no se halla esquistocitos , ni blastos .

Mielograma: sin elementos destacables, megacariocitos normales.

Vista por Hematólogo considera Purpura trombocitopenico autoinmune se inicio

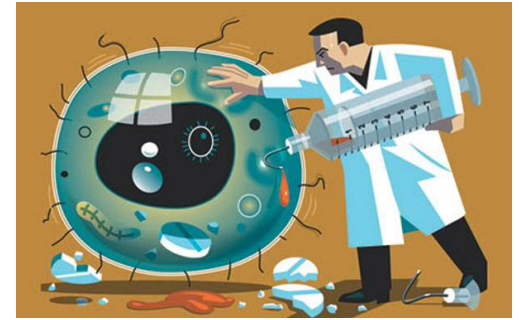
Metilprednisolona y transfusión de plaquetas dado que descienden a 10000 plaquetas

En evolución mejora parcialmente pero mantiene Plq 20.000 cel/mm³ sin sangrado visceral.

Se plantea Trombopenia vinculada al VHC como manifestación extrahepática.

Consulta con Infectólogo.

Se solicitó ...

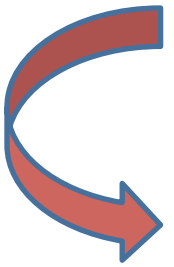
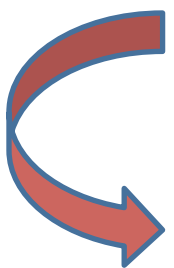


- **VHC genotipo 3a , CV de 6.700.000 cop/ml**
- Fibroelastograma hepático que mostro 10,7 Kpa(F3).
- Alfetoproteína 2 ng/ml
- Ecografía abdominal: no se observan nódulos ,
- Doppler abdominal- mostro vena porta 10cm , velocidad media portal >12 cm /s. Vena porta permeable
- No circulación colateral . No ascitis
- Esplenomegalia leve.
- Fibroendoscopia esofago- gastrica : no mostro varices esofágica

DIAGNOSTICO

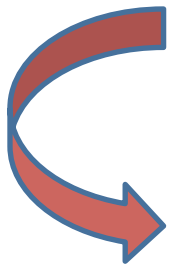
- HEPATOPATIA CRONICA VHC EN PACIENTE CON ENFERMEDAD RENAL CRONICA EN ESTADIO 5 ,TRANSPLANTE RENAL ACTUALMENTE NO FUNCIONANTE EN HEMODIALISIS COMPLICADO CON NEUMONIA AGUDA COMUNITARIA DE BUENA EVOLUCIÓN CLÍNICA -RADIOLÓGICA - TROMBOPENIA NO FILIADA.

3 PROBLEMAS A RESOLVER



1) DIAGNOSTICO DE LA TROMBOPENIA ?

**2) ES EL VHC EL CAUSANTE DE LA TROMBOPENIA ?
QUE TRATAMIENTO REALIZAR , DONDE EL PACIENTE PRESENTA
UN G3 Y CON ENFERMEDAD RENAL CRONICA EN HD?**



**EL RIÑON TRANSPLANTADO FUE LESIONADO
POR LA ASOCIACION CON EL VHC ?**

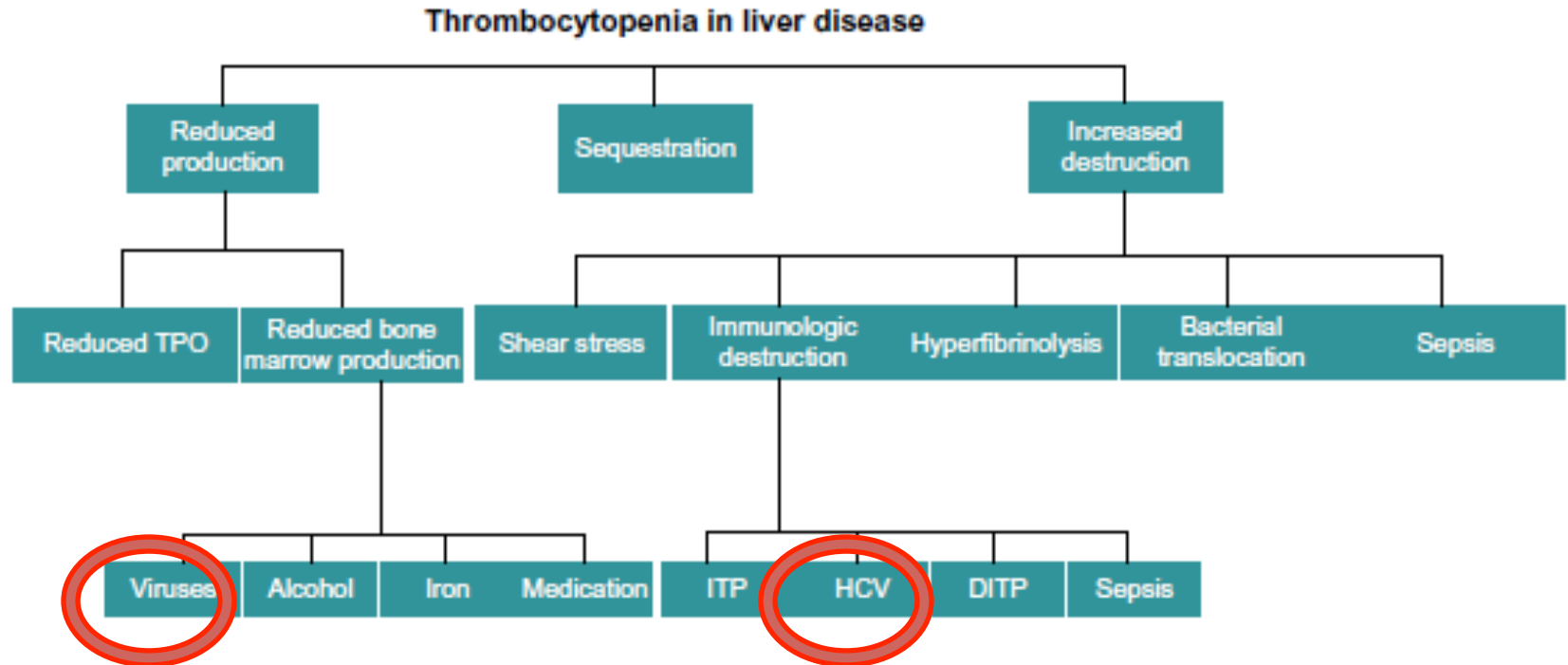
POLO HEMATOLÓGICO



CUALES SON LAS CAUSAS DE TROMBOPENIA EN EL PACIENTE CON VHC ?

- Frecuencia **es 10-34%**
- **Causa multifactorial** a) hepatopatía crónica en etapa de cirrosis(hiperesplenismo, disminución de trombopoyetina) b) autoinmune (vasculitis) c)supresión medular.
- Casi siempre es de bajo grado y no provoca sangrado que comprometa la vida
- En el pasado condicionaba el tratamiento con PEG y Ribavirina ; con AAD se minimizo el riesgo de trombopenia que se aproxima a 1%.
- Su presencia condiciona menor respuesta al AAD
- El tratamiento con AAD mejoran la trombopenia , también regresa la fibrosis hepática como se observa en el seguimiento con fibro-elastograma hepático o por biopsia hepática

Factores que contribuyen al desarrollo de trombocitopenia en paciente con hepatopatía crónica



Tratamiento

- Erradicar el VHC
- Esteroides.
- IgG humana.
- Análogos de la trombopoyetina- Romiplostin incrementan 3 veces el valor basal 3 semanas de tratamiento es s/c. Eltrombopag es v/o agonista de receptor de trombopoyetina. Como efecto adverso es la Cefalea mas común.
- Otros. Eritropoyetina, Danazol , L carnitina, Anticuerpo monoclonal antiCD20.
- Transfusión de plaquetas
- Esplenectomía – aumento de 200 %, riesgo de sangrado , sepsis, trombosis portal.
- Embolización de arteria esplénica- 342% tiene menos complicaciones

Evolución

- Se mantuvo tratamiento corticoideo mejoría plaquetopenia con recuento de 90000 cel/ml.

Purpura trombocitopenico autoinmune

A photograph of the Aurora Borealis (Northern Lights) in a snowy landscape. The aurora displays vibrant green and yellow-green curtains of light against a dark blue night sky. The ground is covered in snow, with a few small evergreen trees and a distant building visible. The text 'POLO NEFROLOGICO' is overlaid in a white box with a black border.

POLO NEFROLOGICO

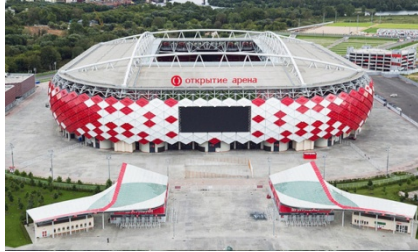
VARIOS ESCENARIOS !!!!!

Adulto mayor
con polifarmacia

Adictos a drogas

Enfermedad renal
crónica

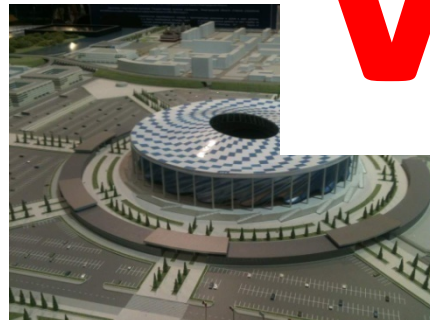
Naive, no respondedor
respondedor parcial



Transplantado
hepatico

Enfermedad he
avanzada

VHC-G3



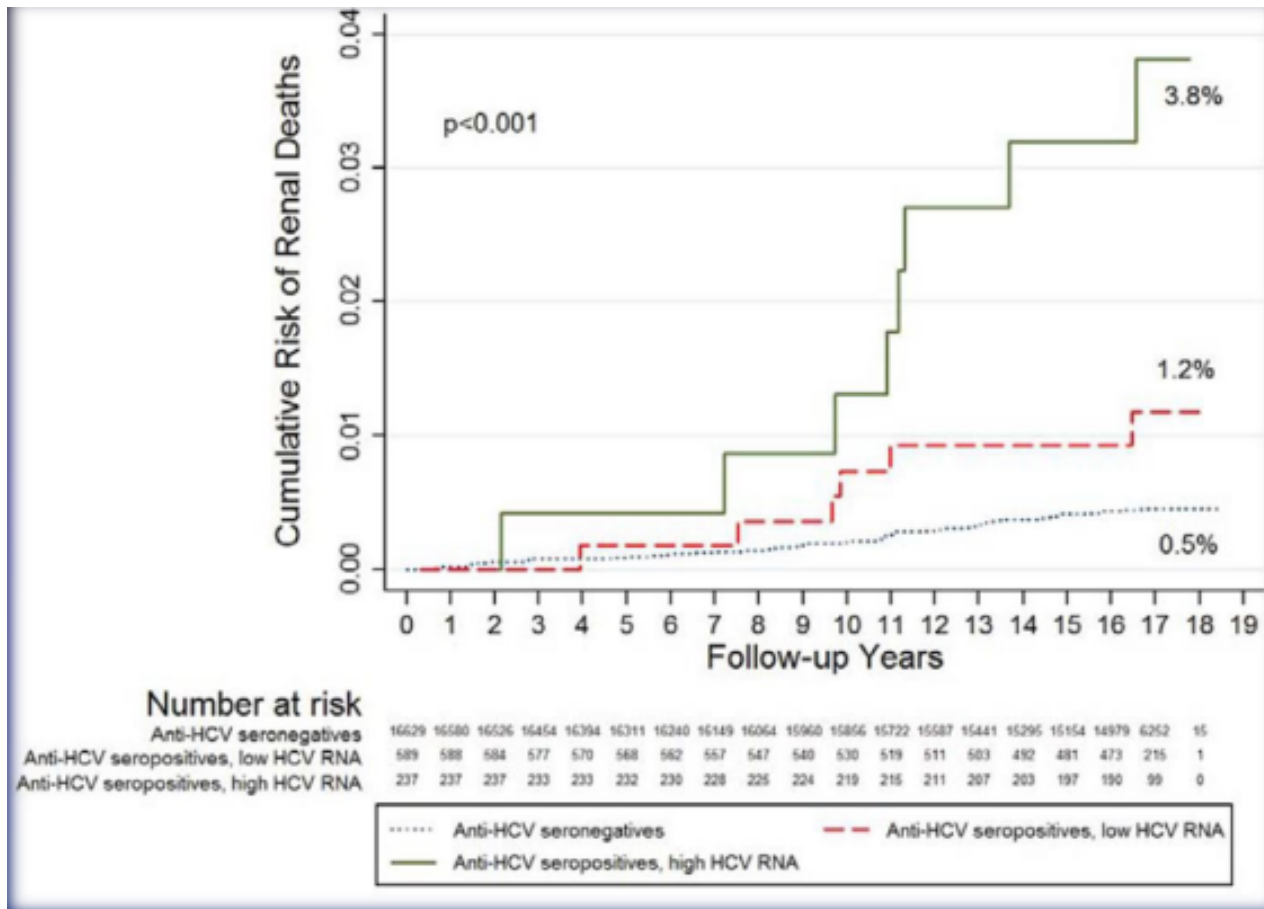
Hepatitis C Virus Infection Increases the Risk of Developing Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis

Fabrizio Fabrizi^{1,2} • Simona Verdesca¹ • Piergiorgio Messa¹ • Paul Martin²

23 estudios .2842 pacientes. Confirma la asociación de **Ac VHC y proteinuria** RR 1.58 (95% 1.19-1.89) y **de insuficiencia renal** RR 1.43 95% CI 1.23-1.63

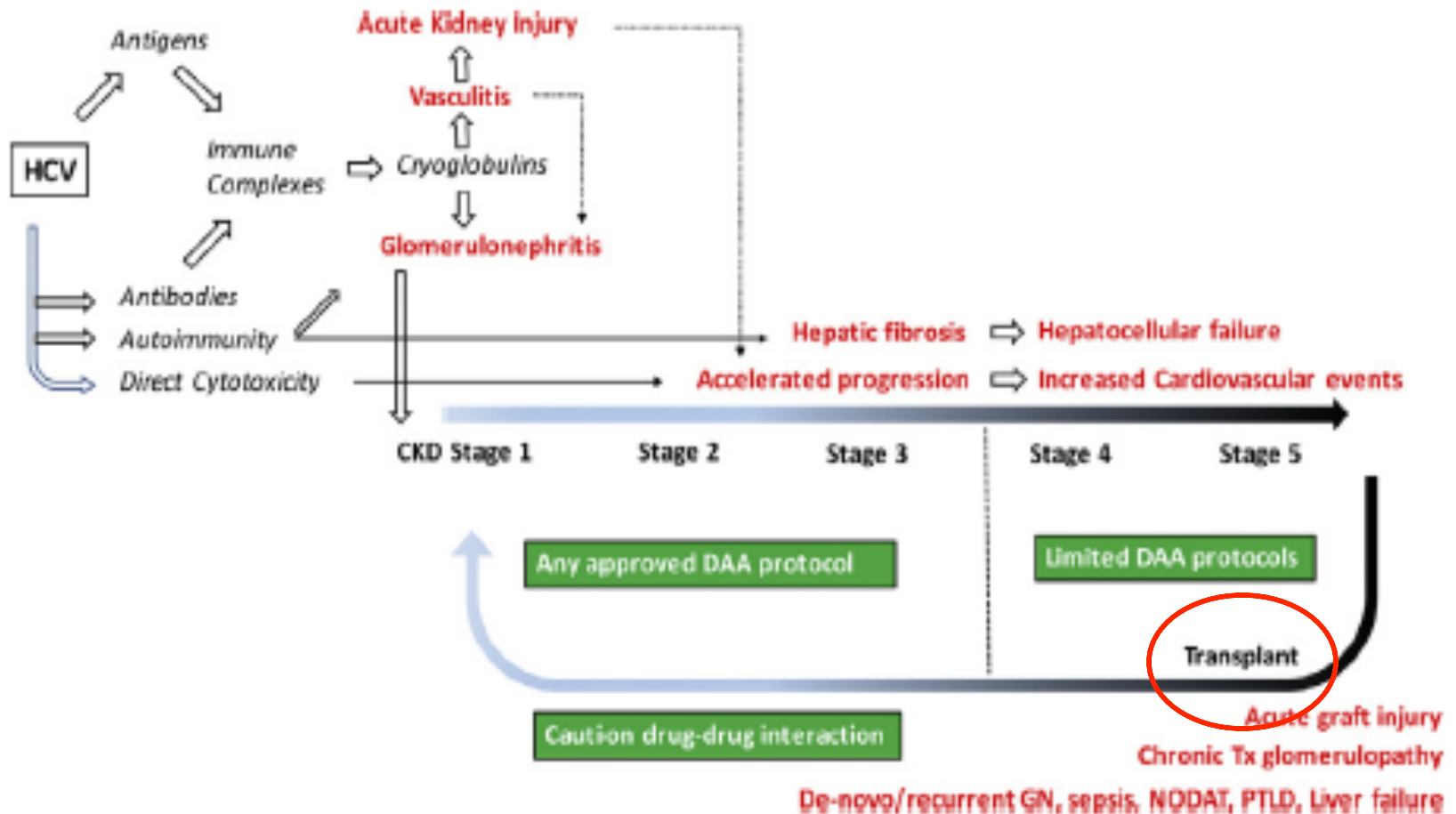
Dig Dis Sci. 2015;60(12):3801-3813.

Hepatitis C Virus Infection Increases Risk of Chronic Kidney Disease: REVEAL-HCV Study



Riesgo acumulado de muerte por causas renales de acuerdo a los nivel de RNA-VHC

Mecanismo lesional renal por VHC



A wide-angle photograph of a glacier lagoon, likely Jökulsárlón in Iceland. The foreground is filled with numerous icebergs of various sizes, some showing a distinct blue hue, floating in the water. In the background, a large glacier extends towards the horizon, with dark, rocky mountains visible in the distance. The sky is filled with heavy, grey clouds, with some light breaking through near the horizon.

POLO INFECTOLOGICO



Que solicito para evaluar al paciente portador de VHC?

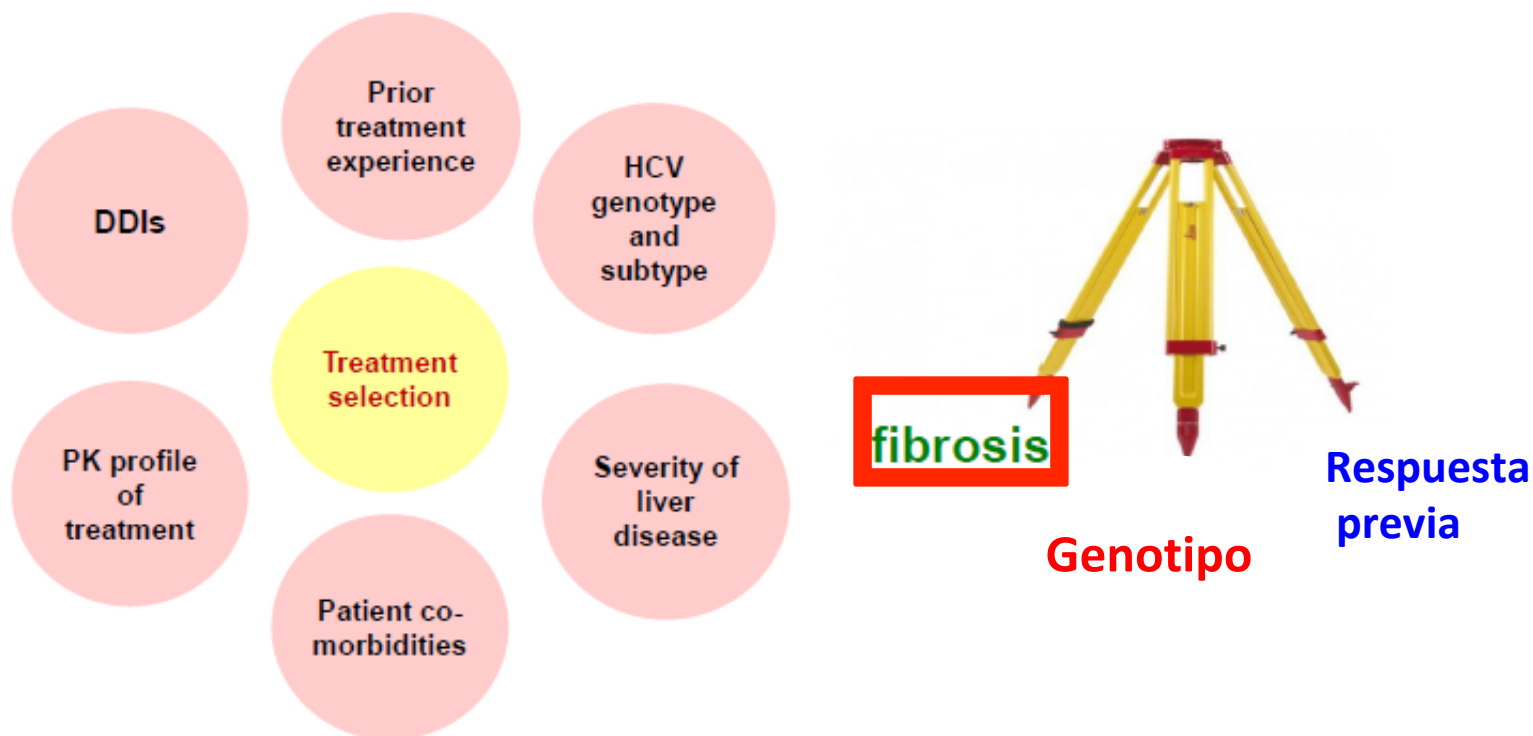
Al inicio del tratamiento se debe disponer de una analítica general, el genotipo y subtipo viral, una determinación de carga viral y una evaluación del grado de fibrosis (AI).

- *Se debe conocer la historia de fracasos a tratamientos antivirales previos y evaluar la existencia de comorbilidades y medicación concomitante (AI).*
- *En pacientes con fibrosis avanzada (F3-F4) se debe disponer de una ecografía abdominal para descartar hepatocarcinoma (BI). Se debe conocer el estadio de CPT y el antecedente de descompensaciones (AI). Se debe realizar una fibrogastroscopia para el cribado de varices esofagogástricas en los pacientes con cirrosis, si bien este estudio se puede evitar en aquellos con elastografía hepática <20Kpa y >150 000 plaquetas (BII).*
- *Durante el tratamiento y seguimiento, la única carga viral imprescindible es la que determinará la respuesta viral sostenida, es decir, la que se realiza 12 semanas después de terminar el tratamiento. El resto son opcionales (AI).*



ASOCIACIÓN ESPAÑOLA
PARA EL ESTUDIO DEL HÍGADO

Que variables debemos tener en cuenta a la hora de iniciar el tratamiento para VHC CON AAD ?



DDIs, drug-drug interactions; HCV, hepatitis C virus; PK, pharmacokinetic.

**Que debemos plantearnos a la hora de
optar
por un tratamiento?**



Eficacia



Seguridad



INF-PEG

mas

Ribavirina

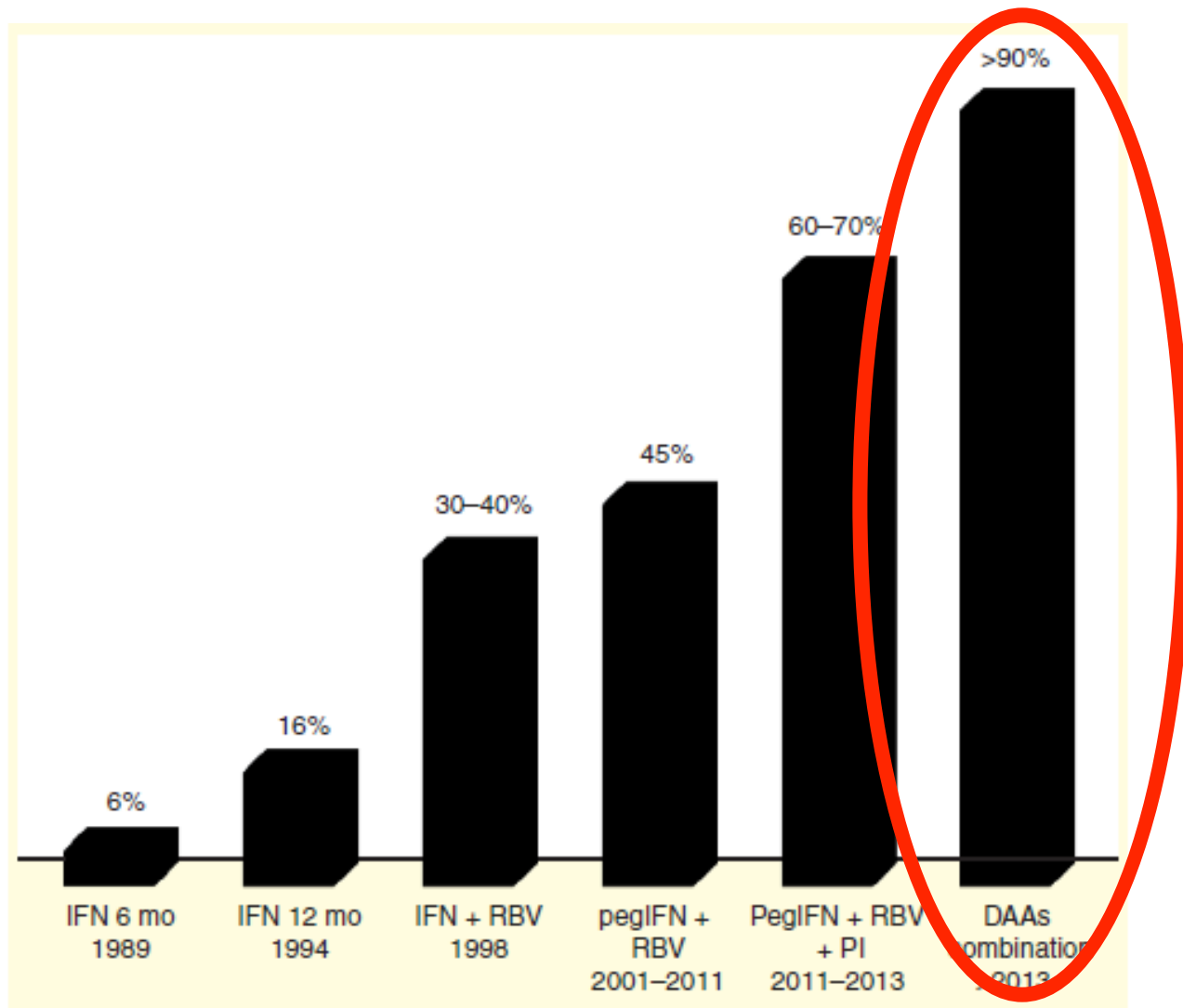


REACCIONES GRAVES CON INF-RBV



- DESCOMPENSACIÓN HEPÁTICA
- PROBLEMAS NEUROPSIQUÍATRICOS
- TOXICIDAD MITOCONDRIAL
- TROMBOPENIA, ANEMIA NEUTROPENIA

EFICACIA de 60-70%
Muy limitado su uso en ERC



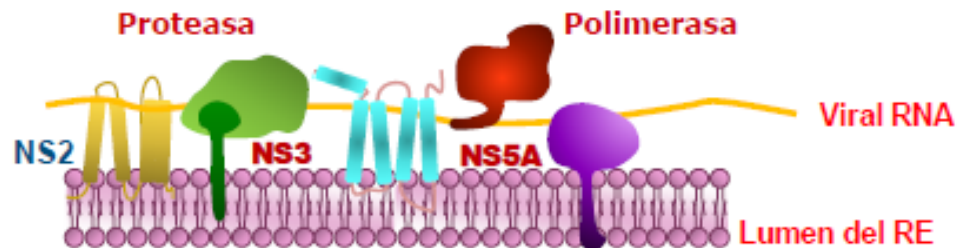
Expert Rev. Clin. Pharmacol. Early online, 1–9
(2015)

QUE SON LAS DROGAS DE ACCIÓN DIRECTA (DAD)?

El genoma viral y el target de los DAAs

Región Estructural

Región No-Estructural



**Inibidores
de Proteasa
NS3/NS4**

"PREVIRs"

Telaprevir
Boceprevir
Simeprevir
Faldaprevir
Asunaprevir
Paritaprevir
Grazoprevir

**Inibidores
de Polimerasa
NS5B**

"BUVIRs"

Sofosbuvir
Deleobuvir
Tegobuvir
Dasabuvir

**Inibidores
de NS5A**

"ASVIRs"

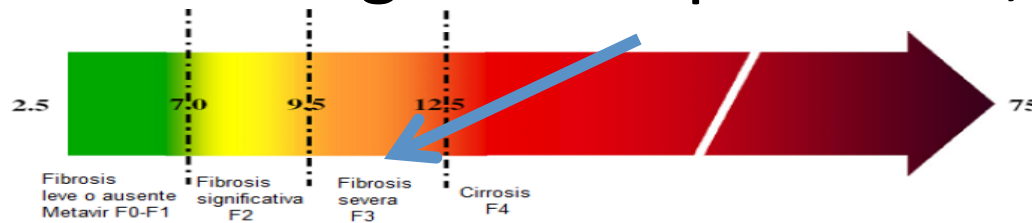
Daclatasvir
Ledipasvir
Elbasvir
Ombitasvir
Velpatasvir
Elbasvir

Pibrentasvir

Glecaprevir

Perfil clínico- terapéutico del paciente

- Paciente portador de VHC
- Genotipo 3
- Carga viral 6.000.000 cop/ml
- Fibroelastograma hepático 10,4 Kpa- F3



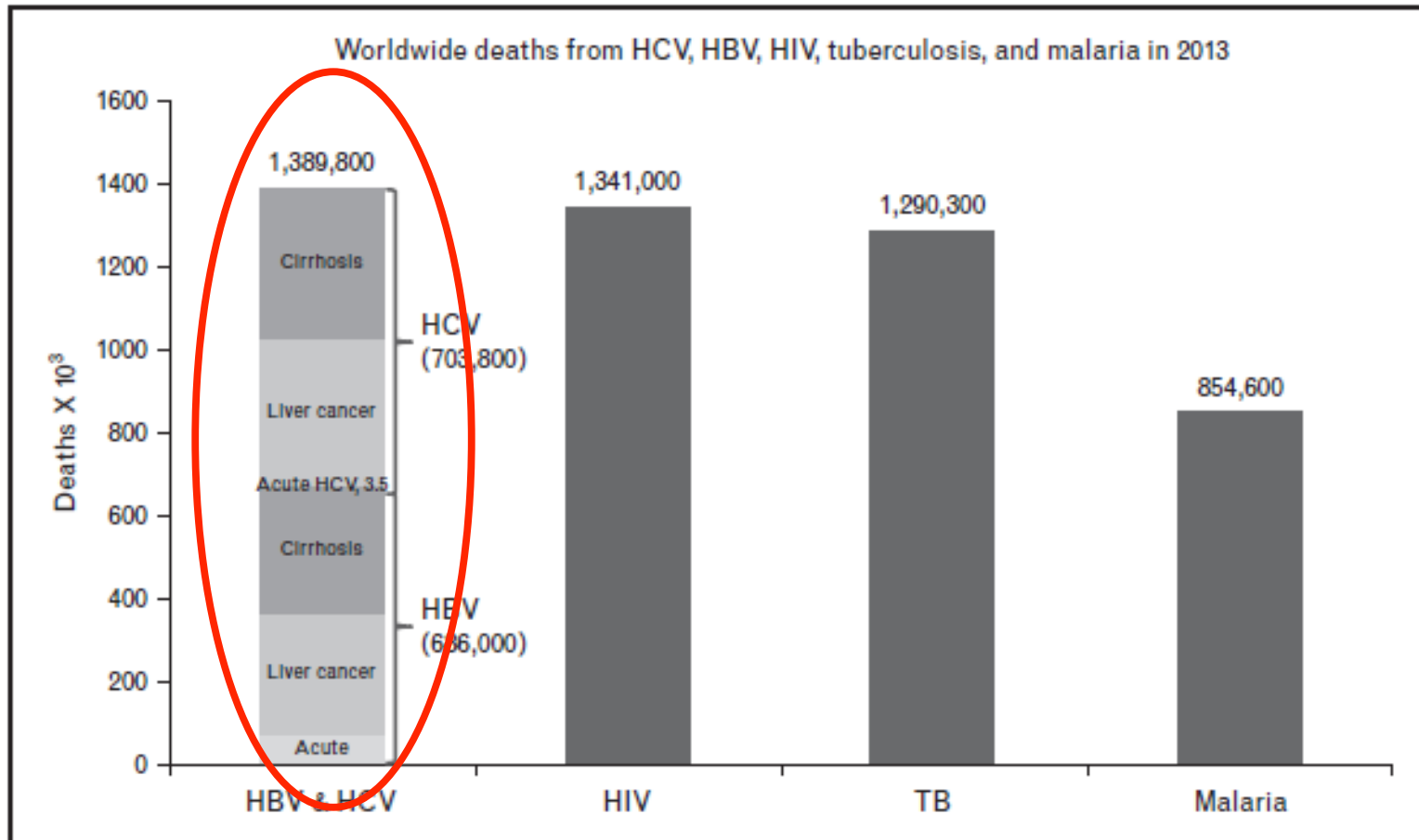
- Portador de enfermedad renal crónica en estadio 5 en hemodiálisis (escenario)

VHC G3

- 175000000 son portadores del VHC en el mundo ,donde 54000000 son G3, predomina en la India, Pakistán .
- En Europa y América Latina es el segundo en frecuencia detrás G1
- G3 diferentes autores lo consideran un grupo especial, son difícil de tratar especialmente en cirróticos y pacientes experimentados.
- Tienen mayor probabilidad de hepatocarcinoma , y de esteatosis hepática que condiciona a la fibrosis hepática en etapas mas tempranas en la historia natural de VHC.
- Se asocia a mayor descompensación hepática por cirrosis, mayor hospitalización por enfermedad hepática .
- Durante el tratamiento pueden emerger variantes asociada a resistencia (RAS)como NS5A.

El VHC es la enfermedad infecciosa que mayores decesos junto con el VHB.

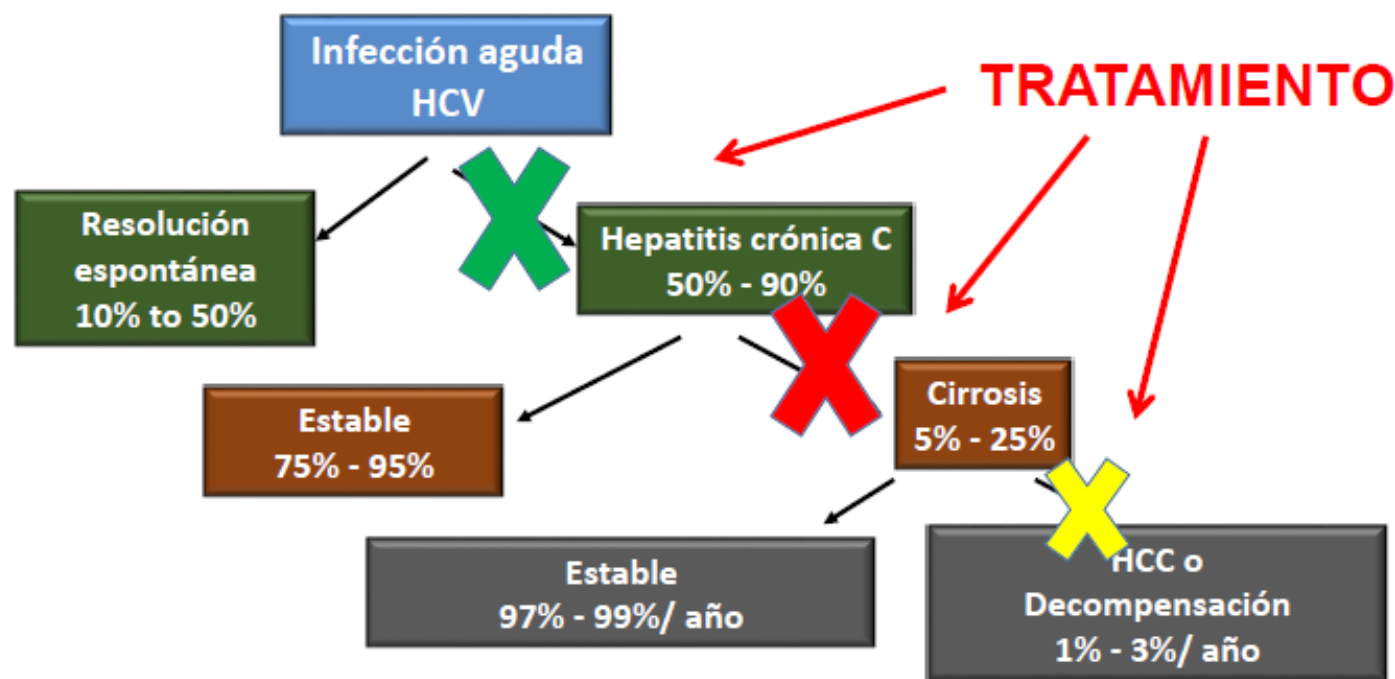
En el VHC, el G3 contribuye en alta proporción a la mortalidad, mas que el G1.



Tratamiento VHC

- **Objetivo**
- Respuesta viral sostenida(RSV) es aquella que presenta carga viral sérica indetectable 12 semanas después de finalizado el tratamiento.

Objetivo del Tratamiento: Impacto en la **Historia Natural HCV**



Thomas DL, et al. *Clin Liver Dis.* 2005;9:383-398 Liang TJ, et al. *Ann Intern Med.* 2000;132:296-305.

Fattovich G, et al. *Gastroenterology.* 1997;112:463-472. Strader DB, et al. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1996;8:324-328.

Seeff LB, et al. *Hepatology.* 2002;36(suppl):S35-S46.

Elección de candidatos a recibir tratamiento

- *Todos los pacientes con hepatitis crónica por HCV, naïve de tratamiento o no respondedores a un tratamiento previo, que quieran ser tratados y no tengan contraindicaciones, **pueden ser considerados candidatos a recibir tratamiento.***

Elección de candidatos a recibir tratamiento

- **PACIENTES CON ALTA PRIORIDAD**
- •Fibrosis avanzada o cirrosis compensada (CPS A)
- –Biopsia hepática con scores de fibrosis F3-4 o
- –Fibroscan: ≥ 9.5 kPa o
- –Fibrotest $\geq 0,62$ o
- –Diagnóstico por imágenes y Endoscopia compatible con cirrosis y/o hipertensión portal.

Elección de candidatos a recibir tratamiento

- **PACIENTES CON ALTA PRIORIDAD**
- •Receptores de trasplante de órganos
- –Diagnóstico por imágenes y Endoscopía compatible con cirrosis y/o hipertensión portal.
- •Pacientes con alto riesgo de transmisión de HCV (personal de salud, **hemodializado**).
- Pacientes con manifestaciones extrahepaticas
- Paciente portador de VIH

Guía de Consulta

USA (AASLD)

Latinoamericana(ALEH)

Europea(EASL)

**Normas de tratamiento para el VHC
FNR-2018**

Española (AEEH)



GRUPO DE ESTUDIO DE HEPATITIS
VÍRICAS - SEIMC

Recomendaciones de GEHEP para el tratamiento de la hepatitis C. Marzo 2018.

Genotipo 3

Cirrosis	Pautas	Semanas	Evidencia
No	GLE/PIB ¹	12	AI
	SOF/VEL	12	AI
Compensada	GLE/PIB ^{2,3}	12	AI
	SOF/VEL ⁴	12	AI

¹ En pacientes con F0-F2 y ausencia de RAS en NS3 y NS5A, la duración podrá ser de 8 semanas

² Si experiencia previa con PR la duración será de 16 semanas

³ Sólo para pacientes en estadio Child-Pugh A

⁴ Añadir RBV si hay resistencias en NS5A o si no se dispone de esta información

Normativa de tratamiento en Uruguay (FNR)

VHC G3

No CIRROTICO	CIRROTICO
SOFOSBUVIR + VELPATASVIR	SOFOSBUVIR + VELPATASVIR+RIBAVIRINA

TRATAMIENTO DE VHC Y ERC

- Ptes con $\text{eGFR} \geq 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ deben recibir tratamiento de acuerdo a las guías para los diferentes genotipos
- En los ptes con GT1- or GT4- con severa función renal ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$), en aquellos que presentan HD, se puede realizar the GZR/EBR or OBV/PTV/r +DSV.
- **Los regímenes con Sofosbuvir demostraron ser un regimen benéfico solo en pacientes Estadio 1,2,3.**

Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens in hepatitis C-infected patients with impaired renal function

Varun Saxena¹, Farrukh M. Koraishy², Meghan E. Sise³, Joseph K. Lim⁴, Monica Schmidt⁵, Raymond T. Chung³, Annmarie Liapakis⁴, David R. Nelson⁶, Michael W. Fried⁵, Norah A. Terrault¹ and HCV-TARGET

El uso de sofosbuvir (SOF) **no se recomienda si la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) ≤ 30 ml / min / 1.73 m², pero los datos del mundo real están disponibles de HCV-TARGET en el uso de SOF en aquellos con bajo eGFR.**

- Tasas de respuestas virológicas sostenidas (RVS) con Los regímenes que **contenían SOF fueron 88% y 81%** en pacientes con eGFR basal ≤ 30 y eGFR 31-45 mL / min / 1.73m² respectivamente.
- Pacientes con función renal basal reducida frecuentemente experimentaron mas anemia , empeoramiento de la función renal y eventos adversos con el tratamiento con SOF .
- Los pacientes con insuficiencia renal avanzada , de no contar disponibilidad, se deberá estrechar el monitoreo clínico analítico durante el tratamiento y debe ser tratado por equipos terapéuticos ampliamente experimentados con regímenes que contienen SOF.

EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018^{1,2}

Recommendations

- Patients with HCV infection and mild to moderate renal impairment ($\text{eGFR} \geq 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) should be treated according to the general recommendations. No dose adjustments of HCV DAAs are needed, but these patients should be carefully monitored (A1).
- Patients with severe renal impairment ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) and patients with end-stage renal disease on haemodialysis should be treated in expert centres, with close monitoring by a multidisciplinary team (B1).
- Sofosbuvir should be used with caution in patients with an $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ or with end-stage renal disease, only if an alternative treatment is not available, because no dose recommendation can currently be given for these patients (B1).
- Patients infected with all genotypes with severe renal impairment ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$), or with end-stage renal disease on haemodialysis, without an indication for kidney transplantation, should be treated with the fixed-dose combination of glecaprevir and pibrentasvir for 8 or 12 weeks, according to the general recommendations (A1).
- Patients infected with HCV genotype 1a and treatment-naïve patients infected with genotype 4 with severe renal impairment ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$), or with end-stage renal disease on haemodialysis, without an indication for kidney transplantation and with an HCV RNA level $\leq 800,000 \text{ IU/ml}$ ($5.9 \text{ Log}_{10} \text{ IU/ml}$), can be treated with the combination of grazoprevir and elbasvir for 12 weeks (A1).

Recommended regimens listed by evidence level and alphabetically for:

Patients With CKD Stage^a 4 or 5 (eGFR <30 mL/min or End-Stage Renal Disease)

RECOMMENDED	GENOTYPE	DURATION	RATING 
Daily fixed-dose combination of elbasvir (50 mg)/grazoprevir (100 mg)	1a, 1b, 4	12 weeks	I, B
Daily fixed-dose combination of glecaprevir (300 mg)/pibrentasvir (120 mg) ^b	1,  , 5, 6	8 to 16 weeks ^c	I, B ^c

^a Chronic kidney disease (CKD) stages: 1 = normal (eGFR >90 mL/min); 2 = mild CKD (eGFR 60-89 mL/min); 3 = moderate CKD (eGFR 30-59 mL/min); 4 = severe CKD (eGFR 15-29 mL/min); 5 = end-stage CKD (eGFR <15 mL/min)

^b This is a 3-tablet coformulation. Please refer to the prescribing information.

^c Patients in this group should be treated as would patients without CKD. Duration of glecaprevir/pibrentasvir should be based on presence of cirrhosis and prior treatment experience (please refer to appropriate section). As such, strength of rating may be lower for certain subgroups.

HCV Guidance: Recommendations for Testing,
Managing, and Treating Hepatitis C .
2014-2018 AASLD and IDSA

EXPEDITION-IV: Safety and Efficacy of GLE/PIB in Adults with renal impairment and Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 – 6 Infection

Edward J. Gane³, Eric Lawitz², David Pugatch¹,

Pacientes 104, 72 % hombres, VHC G1-6. TE 42%, cirrosis compensada 19% Glecaprevir, Pibrentasvir dosis fijas Endppoint primario RVS 12s. 91% ERC con Estadio4- 5.

100% a la 12 s de RVS

Eventos adversos 4 % no relacionado a la drogas.

Conclusión: Puede ser una opción en el pacientes con enfermedad renal avanzada.

Conclusiones

- La enfermedad hepática por el síndrome del VHC se puede presentar de manera compleja en diferentes escenarios atender, en lo extra- hepático como purpura trombopenico autoinmune ;en lo nefrologico con enfermedad renal crónica avanzada , y en lo infeccioso con un genotipo viral especial el 3 que asocia una evolución mas agresiva con compromiso hepático cirrótico mas precoz.
- Existe limitado arsenal terapéutico antiviral para VHC G3, máxime en un escenario difícil como los es ERC avanzada en hemodiálisis .
- Los regímenes que proponen las guías de países desarrollados , aun no se cuentan en nuestro medio.
- En los pacientes VHC-G3 naive cirróticos , el prolongar el tratamiento y agregar ribavirina mejoran la eficacia.
- La terapia para G3 debería ser implementada lo antes posible.

Gracias !!