

ARTÍCULO ESPECIAL**ACTUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS POR VIRUS C EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA EN HEMODIÁLISIS***UPDATE OF HEPATITIS C THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE ON HEMODIALYSIS*

Silvina G. Tártara

Servicio de Infectología, Hospital Especializado de Agudos y Crónicos Dr. Antonio Cetrángolo, Buenos Aires, Argentina

Rev Nefrol Dial Traspl. 2017; 37 (3): 172-82

RESUMEN

El Virus de la Hepatitis C (VHC), agente etiológico de la hepatitis ocasionada por el VHC, fué descubierto hace 25 años. En la mayoría de los casos evoluciona hacia la cronicidad como hepatitis crónica a virus C (55-85%) y cursa con manifestaciones clínicas de sus complicaciones hepáticas: cirrosis, hepatocarcinoma y extrahepáticas. Este virus es endémico en las unidades de Hemodiálisis (HD), con frecuentes brotes que afectan a múltiples pacientes y a pesar que ha disminuido su prevalencia aún hoy triplica la de la población general y continúa siendo un problema en especial para aquellos pacientes con serología anti-VHC positiva que reciben un trasplante renal. En la década pasada el pilar del tratamiento para VHC era Interferón Pegilado y Ribavirina, muy complejo por: la toxicidad de algunas drogas (ej. Ribavirina), la alta prevalencia de eventos adversos y la baja tasa de respuesta virológica y clínica. La reciente aparición de drogas de acción directa (DAA) que pueden curar más del 95% de los casos de infección por el VHC, ha modificado sustancialmente el pronóstico de estos pacientes con reducción del riesgo de muerte por cáncer de hígado y cirrosis, pero el acceso al diagnóstico y el tratamiento es limitado por los elevados costos. Este trabajo tiene como objetivo intro-

ducir al especialista en nefrología a cargo de los pacientes en HD en el nuevo escenario que promueve la aparición de diversas DAA para el tratamiento del VHC y plantear las controversias que deben dilucidarse sobre conductas en los pacientes tratados.

PALABRAS CLAVE: virus de hepatitis C; tratamiento; hemodiálisis; enfermedad renal crónica; farmacología.

ABSTRACT

Hepatitis C virus (HCV), causative agent of hepatitis C, was discovered 25 years ago. Most patients develop chronic HCV infection (55-85%), which manifests with hepatic complications (cirrhosis, hepatocellular carcinoma) and extrahepatic ones. This virus is endemic in hemodialysis (HD) units, many patients being affected by its frequent outbreaks; although its prevalence has diminished, it is still three times higher than the one in the general population, and it continues to be a problem, especially for kidney transplantation patients with positive anti-HCV tests. In the last decade, the most important HCV infection treatment drugs were peginterferon and ribavirin; however, treatment was very complex due to some drugs toxicity (e.g. ribavirin), frequent adverse events

and low virological and clinical response. The appearance of direct-acting antivirals (DAA) that cure more than 95 % of HCV infection cases has changed these patients' prognoses considerably and reduced the risk of death by liver cancer and cirrhosis. Access to diagnosis and treatment, on the other hand, is limited due to high costs. The aim of this study is to show nephrologists treating patients on HD the scenario brought about by the introduction of DAAs for HCV infection treatment and to discuss the dilemmas over the patients' treatment which needs to be solved.

KEYWORDS: hepatitis C virus; treatment; hemodialysis; chronic kidney disease; pharmacology.

INTRODUCCIÓN

El Virus de la Hepatitis C (VHC), es una enfermedad hemática que se transmite mediante contacto con sangre o fluidos corporales. Es el agente etiológico de la hepatitis clínica ocasionada por el virus C, que fue descubierto hace 25 años. Previamente la enfermedad se describía dentro de un síndrome conocido como Hepatitis "noA noB". La evolución natural de la enfermedad es en la mayoría de los casos hacia la cronicidad como hepatitis crónica a virus C en un 55-85%. Eventualmente cursa con manifestaciones clínicas de sus complicaciones hepáticas: cirrosis, hepato-carcinoma y extra-hépatas tales como: enfermedad cardiovascular, DBT tipo 2, insulino-resistencia, disfunción neurocognitiva, vasculitis sistémica, linfoma No Hodgkin, enfermedad renal crónica debido a crioglobulinemia, glomerulopatía membrano-proliferativa, y nefropatía no crioglobulinémica.

Se consideran factores de riesgo para su transmisión: transfusiones con sangre, trasplantes de órganos y hemoderivados antes de 1992, el contacto con elementos corto punzantes y el uso compartido de objetos personales tales como máquinas de afeitar, cepillos de dientes y cortaúñas; prácticas poco seguras en entornos sanitarios, debido a la reutilización o la esterilización inadecuada de equipo médico, especialmente jeringas y agujas antes de la era de las precauciones universales y control de infecciones en los procedi-

mientos médicos; tatuajes, body-piercing, adicción a drogas endovenosas e inhalatorias donde se comparten agujas, jeringas y otros elementos usados para la práctica inhalatoria compartidos entre distintos usuarios; también debe considerarse la transmisión sexual. El riesgo de que una persona adquiera el virus mediante relaciones sexuales sin protección con una pareja infectada es bajo, del 2,5% en un plazo de 20 años. Algunos estudios indican que el contagio sexual de hombres a mujeres es más probable que el de mujeres a hombres. Dado que el VHC se transmite a través de la sangre, el riesgo de contagio sexual puede ser más elevado cuando una mujer tiene el período menstrual. Considerar para testeo especialmente a aquellas personas nacidas entre 1945 al 1965, llamados Baby Boomers ya que tienen 5 veces más frecuencia de estar infectados y estar asintomáticos, las altas tasas de VHC en esta población no son completamente entendidas, se cree que fueron infectados entre los años 1960 al 1980 cuando la transmisión del VHC era alta.⁽¹⁻²⁾

Este virus es endémico en las unidades de Hemodiálisis (HD), con frecuentes brotes que afectan a múltiples pacientes y a pesar de las recomendaciones de los organismos de Salud Pública sobre las normas de bioseguridad y prevención de su transmisión nosocomial, que han disminuido su prevalencia aún hoy continúa siendo un problema vigente. En especial para aquellos pacientes con serología anti-VHC positiva que reciben un trasplante renal y debido a la inmunosupresión evolucionan rápidamente hacia cirrosis hepática, insuficiencia hepática o hepatocarcinoma (HCC).⁽³⁾

Un reciente reporte del CDC sobre brotes de hepatitis C en instituciones de salud de USA entre 2008 y 2015⁽¹⁾ mostró que la frecuencia más elevada fue en centros de hemodiálisis, donde se observó seroconversión en 18 unidades, de 2622 pacientes y familiares estudiados con serología anti-VHC, 96 pacientes presentaron seroconversión anti VHC (+).⁽¹⁾

El tratamiento de la VHC fue discutido durante mucho tiempo en los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) en HD; en la década pasada el pilar del tratamiento para VHC era con interferón pegilado y ribavirina, tratar a ésta población de pacientes era una gran desafío médico por: la toxicidad de algunas drogas (ej.

Ribavirina la alta prevalencia de eventos adversos; la baja tasa de respuesta virológica y clínica del tratamiento, también debido a las interacciones medicamentosas del tratamiento antiviral con las drogas inmunosupresoras utilizadas en el trasplante renal (ej. Interferon), y además a la tórpida evolución de los pacientes con hepatitis crónica y ERC.⁽²⁻³⁾

Actualmente con las nuevas drogas de acción directa (DAA) libres de interferón el nuevo reto es la “promesa de cura de la infección viral”. Los antivirales pueden curar más del 95% de los casos de infección por el virus de la hepatitis C, lo que reduce el riesgo de muerte por cáncer de hígado y cirrosis, pero el acceso al diagnóstico y el tratamiento es limitado por los elevados costos. En la actualidad no existe ninguna vacuna contra la hepatitis C, pero la investigación en esa esfera continúa.⁽¹⁻³⁾

Epidemiología

Se estima que aproximadamente 170 millones de personas están infectadas por el VHC 2,35 % de la población mundial.⁽²⁻³⁾ Cada año mueren unas 399.000 personas debido a la hepatitis C, sobre todo por cirrosis y HCC.⁽⁴⁾

En el 2004, se publicó el estudio DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study), un estudio randomizado que analizó el status serológico de VHC en 8.516 pacientes que estaban en HD en 308 centros de diálisis en 8 países de Europa, USA y Japón, encontrando una prevalencia de anticuerpos anti-VHC del 14,7 %.⁽³⁻⁴⁾ Una reciente actualización de éste estudio; el estudio DOPPS 5 que consideró el período del 2012 al 2015, incluyó 500 centros de diálisis y 17.000 pacientes en 21 países; mostró un descenso en la prevalencia de VHC (9,5%), pero aún sigue siendo superior a la prevalencia de VHC en la población general. La seroprevalencia de VHC en la población en HD tiene un rango de 7,8 % a 44 % en USA y en otros países desarrollados.⁽⁴⁾

A continuación se detallan los datos obtenidos del último Registro Nacional de la República Argentina de Diálisis Crónica del año 2015, el 1.0% de los nuevos pacientes pre ingreso a HD tenía anticuerpos positivos contra anti HVC; sin embargo para el mismo año, la población prevalente en HD mostraba un 3.05%

de Ac-VHC, en descenso, pero con diferencias notables entre las distintas regiones.⁽⁵⁾ (**Tabla 1 y Gráfico 1 y 2**).

Tabla 1. Prevalencia de AcHVC positivos por provincia de residencia del centro de DC.

Tomado del Registro Argentino de Diálisis Crónica (5)

PROVINCIA	2011-13	2014-15
BUENOS AIRES	3,86	2,77
CAPITAL FEDERAL	5,01	4,20
CATAMARCA	5,63	2,38
CHACO	3,89	3,07
CHUBUT	7,20	3,77
CÓRDOBA	2,64	1,96
CORRIENTES	2,34	1,59
ENTRE RÍOS	2,15	1,89
FORMOSA	1,88	1,36
JUJUY	7,35	4,33
LA PAMPA	1,90	2,52
LA RIOJA	3,85	2,99
MENDOZA	3,14	2,33
MISIONES	1,86	1,10
NEUQUÉN	3,40	2,54
RÍO NEGRO	3,68	2,43
SALTA	5,01	3,59
SAN JUAN	5,74	4,69
SAN LUIS	4,27	5,70
SANTA CRUZ	14,51	6,38
SANTA FE	4,83	3,60
SANTIAGO	2,73	2,10
TIERRA D. FUEGO	3,23	2,26
TUCUMÁN	7,27	5,10
TOTAL PAÍS	4,14	3,05
Proporción (%) de pacientes prevalentes con Serología positiva		

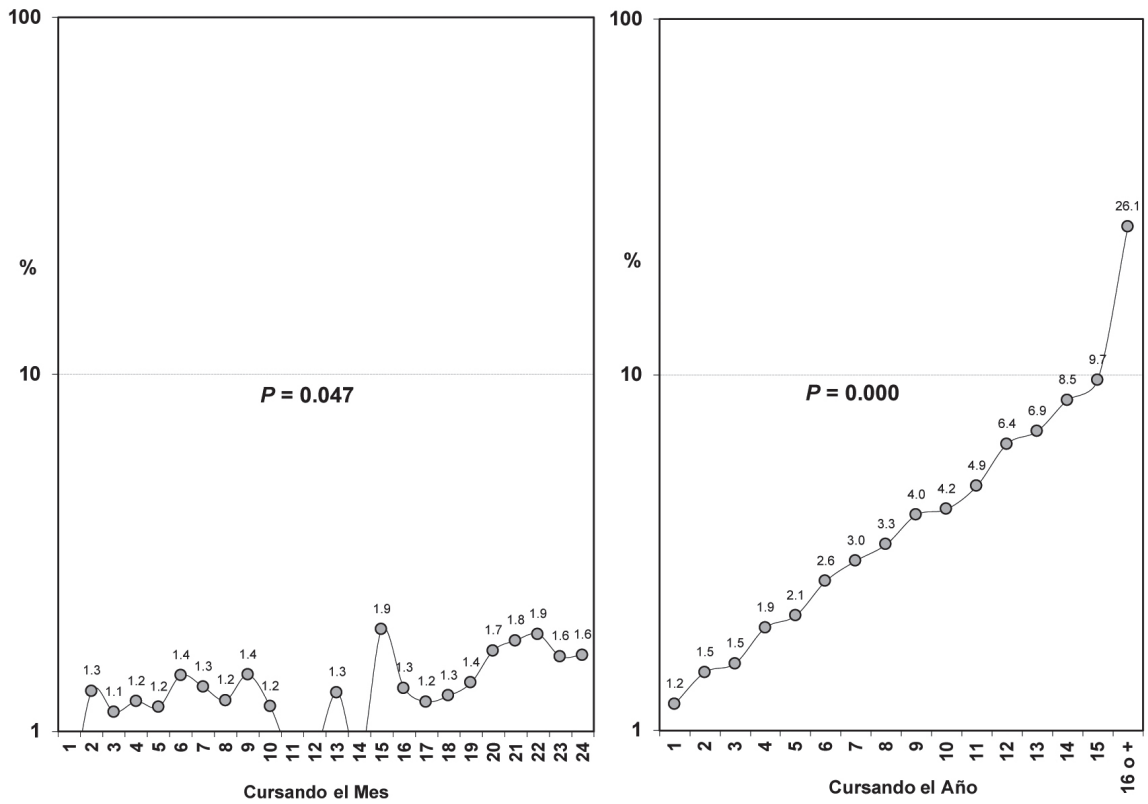
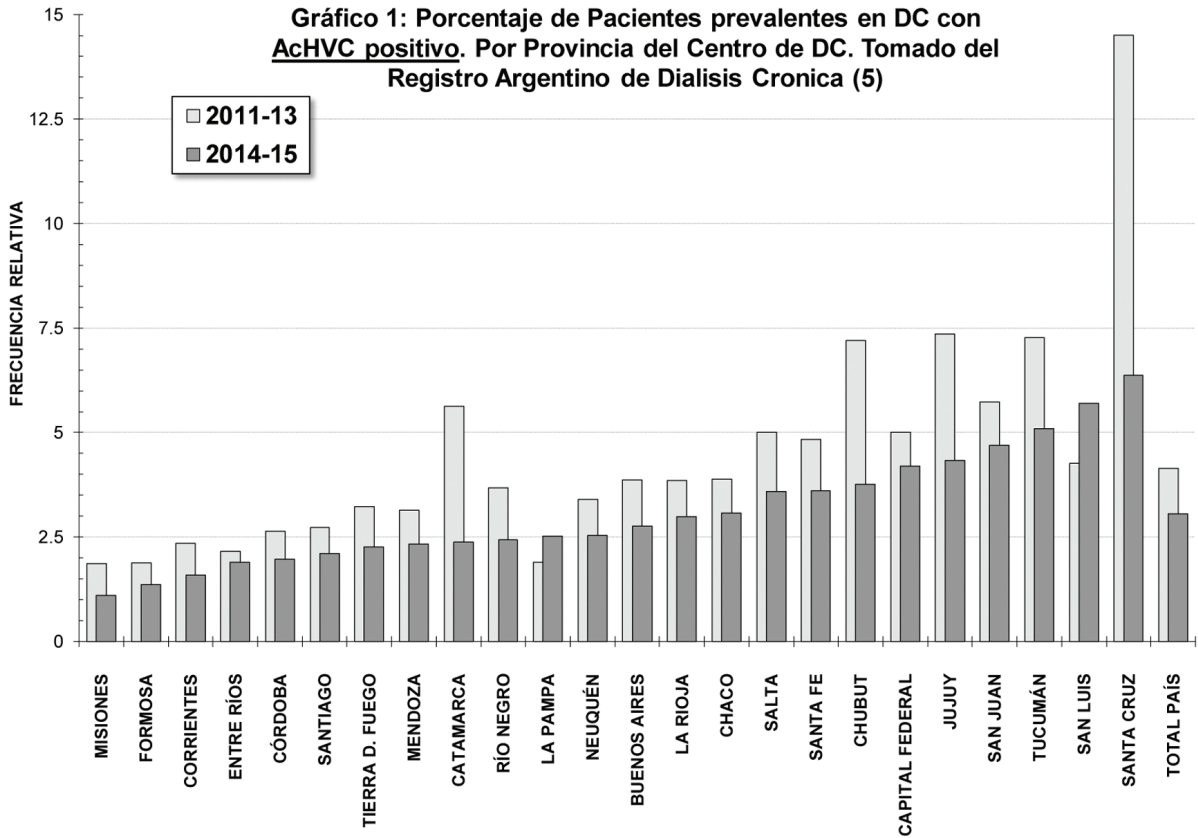


Gráfico 2: Porcentaje de prevalentes con AchVC positivo en el Tiempo. Tomado del Registro Argentino de Dialisis Cronica (5)

La prevalencia del Ac-VHC positivo aumenta significativamente en los primeros 24 meses de tratamiento de HD, especialmente a partir del mes 20; posteriormente el aumento es constante y muy significativo con el paso de los años llegando a representar al 26% de los pacientes con 16 años o más en tratamiento. (**Gráfico 2**) Reflejando seguramente la situación de años previos, de muy elevada prevalencia de Ac-VHC en hemodiálisis crónica y elevada transmisión nosocomial de esta endemia.⁽⁵⁾

Por otro lado, en el estudio de sobrevida actuarial, sobre los pacientes incidentes a diálisis entre los años 2011 y 2015. Aquellos que ingresan con Ac-VHC positivos muestran un elevado riesgo relativo de muerte de en el estudio multivariado. (HR 1,307, $p < 0.05$).⁽⁵⁾

Agentes Antivirales Directos (DAA)

1- Primera generación de Inhibidores de Proteasa en pacientes con IRC

Durante la década del 2000 se conocieron los mecanismos y se caracterizaron las proteínas involucradas en la replicación viral del VHC, que ha llevado al desarrollo de drogas antivirales específicas para el tratamiento de la VHC.

El comienzo de la revolución terapéutica fue en el 2011 con la introducción de los Inhibidores de proteasas (IP), especialmente Boceprevir y Telaprevir, con actividad contra la proteasa NS3/4A.

Los primeros estudios de triple terapia con PEG interferón, ribavirina plus Boceprevir o Telaprevir se realizaron en pacientes con función renal normal, sin tratamientos previos y los que presentaron recaída al tratamiento standard con PEG interferón más ribavirina: siendo la tasa de respuesta virológica del 75 al 85%.

En la literatura científica hay muy pocos estudios donde se hayan reclutado pacientes con ERC que hayan recibido la triple terapia, solo se documentan 41 pacientes con ERC en HD que realizaron la triple terapia por 24 a 48 semanas desde el 2013 al 2015 en distintos países de Europa (Durmortier y col., Wiegand y col., Patel y col., Kaya y col., Mehawej y col.), con baja tasa de respuesta, abandono por efectos adversos y mala adherencia al tratamiento. Un estudio de USA evaluó el tratamiento con triple terapia

en 16 pacientes con ERC en lista de espera para trasplante renal, 6 de ellos estaban considerados para trasplante combinado hepato-renal. Todos estaban infectados por el VHC genotipo 1, realizaron tratamiento por 12 semanas, hubo abandonos de tratamiento por efectos adversos principalmente anemia con necesidad de hospitalización y transfusión a pesar del aumento de requerimiento de eritropoyetina; la tasa de respuesta fue del 44 % (7/16 pacientes), uno de ellos tuvo regresión de fibrosis hepática y mejora de la hipertensión portal no requirió trasplante hepático solo el renal.⁽⁶⁾

2- Segunda generación de DAA para tratamiento de VHC en pacientes con función renal normal

Segunda "ola" de IP activos contra la proteasa NS3/4A, Simeprevir, Paritaprevir, Grazoprevir y Asunaprevir, presentan mejor posología y tolerabilidad. La limitación de los IP es la baja barrera genética de resistencia por ello deben indicarse con otras drogas antivirales para evitar la emergencia de resistencia por mutaciones. Principalmente en pacientes infectados con VHC genotipo 1.

Posteriormente aparece otro grupo de DAA, son los inhibidores NS5A; proteína esencial de la replicación y ensamble viral del VHC. El primer inhibidor NS5A descubierto fue Daclatasvir, luego fueron apareciendo en mercado el Ledipasvir, Ombistavir, y el Elbasvir. Todas estas drogas tienen actividad contra los distintos genotipos del VHC, presentan baja barrera genética por lo que deben ser utilizadas en combinación con otros DAA para evitar emergencia de cepas mutantes del VHC.

El ultimo target de acción farmacológico descubierto, fue contra la sub-tipo de proteasa NS5B, proteína esencial de replicación viral, existiendo 2 clases de inhibidores de NS5B una para la acción de drogas nucleósidas y otra para drogas no nucleósidas. El más importante inhibidor nucleósido de NS5B es el Sofosbuvir que debe combinarse con Ledipasvir o Simeprevir; y drogas no-nucleosidas inhibidoras de NSB5 como Dasabuvir, Beclabuvir y otras, que son menos potentes y deben combinarse para evitar la ocurrencia de resistencia.

En el 2015, FDA aprobó 3 regímenes orales

para tratamiento: Sofosbuvir/ Ledipasvir, Sofosbuvir/ Simeprevir, y Ombitasvir, Paritaprevir, Ritonavir, y Dasabuvir (3D). Numerosos regímenes libres de Interferon basados en combinaciones de DAA están siendo desarrollados y en fases clínicas de investigación. La tasa de respuesta virológica es superior al 95% de los casos con estos regímenes, aunque siguen existiendo pacientes complejos de tratamiento y con fallas a esquemas previos de DAA.

El gold standard del tratamiento anti-VHC es la respuesta virológica a la semana 12 luego de finalizado el tratamiento, definida por la ausencia de genoma viral de VHC. Los pacientes tratados que adquieren una respuesta virológica sostenida (RVS) quedan con anticuerpos anti-VHC (+) pero sin viremia detectable en suero, tejido hepáticos y células mononucleares. No se ha observado a la fecha recaída tardía sin una reinfección aun cuando los pacientes reciban una intensa terapia inmunosupresora.⁽⁶⁻⁸⁾

En resumen, las dianas terapéuticas específicas del proceso de replicación de VHC:

a- **Inhibidores de la proteasa NS3/4A** (“previr”): simeprevir, paritaprevir.

b- **Inhibidores de la polimerasa NS5B** (“buvir”): sofosbuvir, dasabuvir.

c- **Inhibidores de la polimerasa NS5A** (“asvir”): daclatasvir, ombitasvir.⁽⁵⁾

Trabajos de investigación con AAD en pacientes con ERC: Segunda generación de DAA para el tratamiento de VHC en pacientes con ERC

1- Evidencia del uso de la combinación de Ombitasvir, Paritaprevir, Ritonavir, y Dasabuvir (3D) en pacientes con enfermedad renal crónica

RUBY1. Ombitasvir es un inhibidor de la NS5A, Paritaprevir es un inhibidor de la proteasa NS3/4A y Dasabuvir es un nucleósido inhibidor de la polimerasa NS5B, todos tienen actividad antiviral contra VHC, genotipo (GT) 1a y 1b. El Ritonavir es un potente inhibidor de la enzima CYP3A4 usado farmacológicamente como “booster” (potenciador) para el Paritaprevir. Este régimen puede ser usado con o sin ribavirina (RBV). La combinación de tres drogas en tableta de dosis fijas con el Ombitasvir+Parit

aprevir+Ritonavir y Dasabuvir en tableta separada. En un estudio de cohorte de 20 pacientes con Hepatitis crónica a virus C (VHC), GT1 con estadio 4 o 5 avanzado de ERC, con o sin necesidad de HD, los pacientes fueron tratados con Ombitasvir, Paritaprevir, Ritonavir y Dasabuvir por 12 semanas. Los pacientes con GT1se les adicionó la RBV al tratamiento. Un total de 35% de los pacientes tenían ERC estadio 4, 65% estadio 5, y un 65 % de los pacientes estaban en HD. En general 2/3 de los pacientes eran GT1a, y 35% eran GT1b y 20% tenían estadio 3 de fibrosis hepática (F3). El resultado fue: 18 de 20 pacientes (90%) lograron RVS12 (respuesta virológica sostenida después de la semana 12). Un paciente falleció antes de alcanzar la RVS12 por disfunción sistólica ventricular izquierda; lo cual no fue relacionado como evento vinculado al VHC ni al tratamiento con AAD. Hubo un paciente con GT1a que tuvo regular adherencia al tratamiento, con un conteo de píldoras menor al 92 % y suspensión de toma de RBV al día 58. Dicho paciente presentó recaída post tratamiento. La mayoría de los efectos adversos reportados incluyeron fatiga, diarrea, náuseas, cefalea y mareos. En general, los pacientes GT1a que requirieron adicionar RBV al esquema desarrollaron anemia (62%), en comparación a los pacientes con GT1b que no requirieron RBV en su régimen. De los que desarrollaron anemia; cuatro necesitaron dosis extras de EPOrh (eritropoyetina recombinante humana) y uno presentó hemoglobina < 8gr/ dl.^(6,8)

2- Evidencia del uso de Daclatasvir y Asunaprevir en pacientes con ERC

Ensayo clínico Hallmark dual. Daclatasvir es un inhibidor no estructural de la proteína NS5A del VHC. Asunaprevir es un inhibidor de la proteasa NS3/4A del VHC. Daclatasvir y Asunaprevir tienen actividad *in vitro* contra el VHC GT 1 al 6, y 1, 4, 5 y 6 respectivamente. La combinación de Asunaprevir y Daclatasvir para pacientes con ERC fue evaluada en dos cohortes de estudios.⁽⁸⁾ Un estudio controlado de pacientes japoneses GT1b, evaluó la eficacia de esta combinación a la semana 24 del tratamiento.⁽⁹⁾ Un total de 28 pacientes con VHC en HD y 193 tenían pacientes control con VHC sin disfunción renal fueron tratados simultáneamente

con DAA. Todos los pacientes estaban infectados con VHC GT1b y 39 % de los pacientes con ERC tenían cirrosis compensada al inicio del estudio. Todos los pacientes con ERC alcanzaron la RVS 12. Los efectos adversos fueron similares en las dos poblaciones (con y sin ERC); en particular la injuria hepática inducida por drogas fue común y similar (21,4 % versus 26,8 % respectivamente) con rápida normalización de la alanino-transaminasa (ALT) después de discontinuar el tratamiento. En el segundo estudio de cohorte con Asunaprevir y Daclatasvir por 24 semanas, 21 pacientes japoneses en HD fueron incluidos.⁽⁹⁻¹⁰⁾ En general, 90% de los pacientes infectados con VHC eran GT1b, y cuatro pacientes (19%) tenían cirrosis. Un total de 20 (95,5%) de los pacientes alcanzaron RVS a la semana 12 y un paciente sin cirrosis (4,5%) tuvo recaída post tratamiento a la semana 4. Un paciente discontinuó el tratamiento a la semana 12 por elevación por 10 veces el valor normal de ALT sin embargo alcanzaron RVS12. Los más comunes efectos adversos fueron faringitis, anemia y aumento de las ALT en 28,6%, 28,6% y 14,3 % de los pacientes respectivamente. La anemia fue relacionada a la ERC.^(6,9-10)

3- Evidencia del uso de Sofosbuvir y ribavirina en ERC

Estudio BOSON. Sofosbuvir es un potente inhibidor de la NS5B región que codifica el ARN viral polimerasa del VHC. En un estudio de cohorte, Sofosbuvir y RBV fueron usados juntos por 24 semanas en 10 pacientes con estadio 4 de ERC. Un total de 7 pacientes fueron infectados con VHC GT1a, 2 pacientes con GT 1b, y un paciente con GT3. A pesar de la rápida supresión viral, sólo en 40 % de los pacientes alcanzó la RVS12. Entre los 6 pacientes que fallaron al tratamiento; 2 discontinuaron el tratamiento por falta de adherencia. Se reportaron efectos adversos como anemia (50%), cefalea (40%), prurito (30 %) y rash (30 %).^(6,11)

4- Evidencia del uso de Sofosbuvir y Simeprevir en enfermedad renal crónica

Estudio QUEST 1. Simeprevir es inhibidor de la proteasa NS3/4A con eficacia contra GT1 y GT4. En tres estudios de cohortes se evaluó en uso de Sofosbuvir y Simeprevir en pacientes

con ERC. En un estudio de cohorte, Sofosbuvir y Simeprevir fueron usados para tratar a 15 pacientes (11 estaban en HD, 1 en Diálisis peritoneal, y tres de los pacientes tenían estadio 5 de ERC sin requerimiento de HD).⁽¹²⁾ Un total de 60% (n=9) de los pacientes tenían cirrosis, y uno tuvo cirrosis descompensada. En general, 93% (n= 14) de los pacientes fueron tratados por 12 semanas con Sofosbuvir y Simeprevir. El dosaje de Sofosbuvir varió en el 73 % (n=11) de los pacientes recibieron 200 mg diariamente mientras el resto, 26% (n= 4) recibieron dosis plenas de 400 mg diariamente. El Sofosbuvir presenta un metabolito activo que se elimina por excreción renal. Entre los pacientes tratados por 12 semanas, 93 % alcanzaron RVS12. Un paciente con cirrosis fue tratado por 24 semanas pero tuvo recaída de tratamiento. En general RVS12 fue en el 87%. En un subgrupo del análisis tuvieron RVS 12 mayor los pacientes sin cirrosis (100%) comparado con pacientes con cirrosis en un 78 %.⁽¹²⁻¹⁴⁾

5- Evidencia del uso de Sofosbuvir y Ledipasvir en pacientes con ERC

En una cohorte de estudio, 4 pacientes en HD fueron tratados con 400 mg día de Sofosbuvir y Ledipasvir por 12 semanas. Todos los pacientes completaron la terapia alcanzando SVR12.⁽¹⁵⁻¹⁶⁾

6- Evidencia del uso de Sofosbuvir y Daclatasvir en pacientes con ERC

En un estudio de cohorte, ocho pacientes en HD fueron tratados con Sofosbuvir y Daclatasvir, *Estudio COSMOS.* Un total de 4 pacientes fueron tratados por 4 semanas, todos alcanzaron la RVS 12. Sólo 2 de los 4 pacientes tratados por 12 semanas alcanzaron la RVS 12 (50%). Los otros 2 pacientes recayeron y eran cirróticos.⁽⁶⁾

7- Evidencia del uso de Grazoprevir y Elbasvir en pacientes con ERC

Otra combinación que muestra buena eficacia y tolerabilidad en ERC se describe en el *Estudio C- SURFER*,⁽⁶⁾ es un estudio multicéntrico fase III en pacientes con VHC GT 1 con estadio 4 y 5 de ERC y cirrosis compensada. Combinación oral de Grazoprevir 100mg/día,

inhibidor VHC NS3/4A y Elbasvir 50 mg/día, inhibidor VHC NS5A; el 99.1% de los pacientes presentaron RVS12. El tratamiento en general fue bien tolerado. Menos del 1 % del Grazoprevir y Elbasvir tiene excreción renal. Pacientes bajo hemodiálisis fueron incluidos en este estudio, no hay publicaciones respecto a pacientes en diálisis peritoneal. Esta combinación con o sin RBV fue recientemente aprobada por la FDA para tratamiento de VHC crónica GT1 y 4 en pacientes adultos y para tratamiento de VHC crónica GT1/GT4 en pacientes con ERC y en HD. (6,17)

Recomendaciones según las Guías de la Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado 2017

Los pacientes en HD, especialmente aquellos que son candidatos a Tx deben ser considerados para el tratamiento antiviral, de acuerdo al genotipo y a la severidad de la enfermedad hepática. Los pacientes en HD deben recibir esquemas libres de IFN, en lo posible sin ribavirina, por 12 semanas en los pacientes sin cirrosis y por 24 semanas en los pacientes con cirrosis. Estos pacientes deben ser tratados en centros con experiencia y bajo un estricto monitoreo (B1). (Tabla 2)

Tabla 2: Grado de las recomendaciones⁽¹⁸⁾

Nivel de evidencia	
1	Condiciones en las cuáles hay evidencia y/o acuerdo general que un procedimiento diagnóstico o tratamiento beneficioso, útil o efectivo.
2	Condiciones en las cuáles la evidencia sobre la utilidad o eficacia de un procedimiento diagnóstico o tratamiento es contradictoria o hay diversidad de opiniones.
2a	El peso de la opinión/ evidencia es a favor de la utilidad/ eficacia.
2b	La utilidad / eficacia no está bien establecida por la opinión/ evidencia.
3	Condiciones en las cuáles hay evidencia y/ o acuerdo general que un procedimiento diagnóstico o tratamiento no es beneficioso, útil o efectivo, pudiendo ser perjudicial.
Grado de la recomendación	
A	La evidencia proviene del meta-análisis o de múltiples ensayos controlados, aleatorizados.
B	La evidencia proviene de, al menos, un ensayo controlado aleatorizado o múltiples ensayos no aleatorizados.
C	La evidencia proviene de documentos u opiniones de comités de expertos o experiencias clínicas de autoridades de prestigio o los estudios de series de casos.

- ✓ Simeprevir; Daclatasvir; Ledipasvir; la combinación Paritaprevir/r, Ombitasvir y Dasabuvir; y la combinación Grazoprevir y Elbasvir tienen metabolismo hepático y pueden ser utilizados en pacientes con enfermedad renal avanzada.
- ✓ Sofosbuvir, solo o en combinación con otros fármacos, no debe ser administrado a pacientes con un eGFR <30 ml / min / 1,73 m² o con enfermedad renal terminal (B1).

Todas las drogas actualmente aprobadas pueden ser utilizadas en pacientes con enfermedad renal leve a moderada (eGFR entre 30-80 ml/min).⁽¹⁸⁾

Recomendación según genotipificación:⁽¹⁸⁾

✓ **Genotipo 1a:**

- 3D + ribavirina por 12 semanas (B1)
- Grazoprevir + Elbasvir por 12 semanas (B1)

✓ **Genotipo 1b:**

- 3D por 12 semanas (A1)
- Grazoprevir + Elbasvir por 12 semanas (A1)

Se debe monitorear en forma estricta la dosis de ribavirina de acuerdo a los niveles de hemoglobina (B1). En los pacientes con cirrosis o que no toleren la ribavirina pueden utilizarse los mismos esquemas por 24 semanas (B2).⁽²²⁾

En caso de una necesidad de tratamiento urgente, los pacientes con enfermedad renal avanzada infectados con los genotipos 2 y 3 pueden recibir tratamiento con Sofosbuvir + Daclatasvir por 12 semanas (con Ribavirina en el caso del genotipo 3).⁽¹⁸⁾

Esta decisión deberá individualizarse en cada

paciente. Se realizará un monitoreo estricto de la función renal remanente y en caso de deterioro de la misma, se suspenderá el tratamiento (B1). Esta decisión del momento de tratamiento, deberá individualizarse en cada paciente (B2).⁽¹⁸⁾

Varios estudios demuestran la eficacia y seguridad de los tratamientos con AAD en pacientes trasplantados renales. En estos pacientes la elección del esquema dependerá de la función renal y de las interacciones medicamentosas de los AAD con los inmunosupresores. Los esquemas a utilizar son iguales a los recomendados en pacientes sin trasplante renal. Los pacientes no cirróticos con RVS que tengan una VHC RNA no detectable 48 semanas luego de suspendido el tratamiento, pueden considerarse "curados" y no requieren otro seguimiento (A1).⁽¹⁸⁾

Los pacientes con fibrosis avanzada (F3) o cirróticos con RVS deben continuar con su seguimiento hepatológico clínico y con su screening de HCC cada 6 meses (A1).^(17,19-21)

Contraindicaciones para el tratamiento

Sobre la base de los conocimientos actuales, no hay contraindicaciones absolutas para el tratamiento de la VHC, con los DAA. No se recomienda utilizar Sofosbuvir, en pacientes con insuficiencia renal grave (filtración glomerular <30 ml/min/1,73m²); la farmacocinética y seguridad de Sofosbuvir o sus metabolitos en pacientes con disfunción renal grave, aún no ha sido establecida, aunque algunos autores lo han utilizado en casos aislados⁽¹⁵⁾. Sofosbuvir está contraindicado en pacientes que reciben amiodarona y que no pueden recibir otro antiarrítmico. Los esquemas de tratamiento con inhibidores de proteasa NS3-4A, tales como Simeprevir, Paritaprevir/ Ritonavir o Grazoprevir, no deben ser utilizados en pacientes con cirrosis descompensada (Child-Pugh B) o en pacientes con cirrosis compensada con episodios previos de descompensación (Child-Pugh C).⁽¹⁸⁾

DISCUSIÓN

Con el advenimiento de nuevas tecnologías, métodos invasivos para el diagnóstico y tratamiento se observa un aumento de casos de transmisión nosocomial del VHC, siendo una patología con gran impacto en la salud pública de nuestro país, ya sea por la accesibilidad al

diagnóstico como a los tratamientos de alto costo. Por ello es fundamental reforzar las Normas de Bioseguridad en los centros de salud y primordialmente en las unidades de hemodiálisis. El refuerzo de la observación de estas normas y la toma de conciencia de los profesionales de la salud, ha llevado a disminuir progresivamente la prevalencia de VHC en las unidades de hemodiálisis. Sin embargo aún hoy la prevalencia triplica la de la población general y se siguen observando casos de transmisión nosocomial.⁽¹⁾ Los pacientes con más antigüedad en este tratamiento tienen una más elevada prevalencia y más riesgo de las complicaciones relacionadas con el VHC descriptos.

Con la nueva generación de fármacos antivirales de acción directa, hay una nueva alternativa de tratamiento para VHC en los pacientes con ERC en HD, especialmente para aquellos pacientes que se encuentran en lista de espera para trasplante renal. Además en casos de Glomerulonefritis relacionadas con el VHC el tratamiento con DAA resulta en tratamiento específico para revertir esta afección. La terapia con DAA en pacientes con ERC deben ser monitoreados cercanamente por los eventos adversos por médicos especialista en el área. Para los pacientes con VHC GT 1a, 1b, o 4 y ERC estadio 4-5 se sugiere el tratamiento con Elbasvir/ Grazoprevir y para a HVC GT1b la combinación de Paritaprevir/ Ritonavir/ Ombistavir / Dasabuvir estas son las terapias de DAA con mayor eficacia y tolerabilidad recomendadas por sociedades científicas como AASLD/ IDSA 2016.

Un estudio reciente en Madrid,⁽²²⁾ en el que se tratan 29 pacientes en HD (18 GT1b, 8 GT1a y 4 GT3) muestra una gran eficacia con mínimos efectos secundarios. Los autores proponen en base a su experiencia que los pacientes con anticuerpos anti-VHC + pero con RVS post tratamiento deberían continuar dializándose en la unidad general junto con pacientes con anti-VHC negativos, dado que los riesgos de dejarlos con otros pacientes no tratados y con otros genotipos pueden generar riesgos de reinfección y mayores complicaciones; y en la medida en que se vayan tratando la mayoría de los pacientes con infección VHC, es posible que las salas de aislamiento para VHC en HD tiendan a desaparecer.

Estos temas quedan en discusión por socie-

dades científicas y en controversia hasta la fecha sobre que conducta adoptar con aquellos pacientes virológicamente curados para VHC, con anti-VHC positivos que cumplen indicaciones de aislamiento funcional en Unidades de HD.⁽²²⁾

En nuestro país, se presentaron los resultados del tratamiento de 6 pacientes con ERC en HD con DAA, con resultados equivalentes a los observados en estudios previos y muy alentadores con respecto al pronóstico de los pacientes con anti-VHC positivos, especialmente aquellos en lista de espera para un trasplante renal.⁽²³⁾

En mayo de 2016, la Asamblea Mundial de la Salud adoptó la primera *Estrategia mundial del sector de la salud contra la hepatitis vírica 2016-2021*, que destaca la función crucial de la cobertura sanitaria universal y cuyas metas están alineadas con las de los Objetivos de Desarrollo Sostenible. El objetivo final es eliminar las hepatitis víricas como problema de salud pública, y las metas consisten en reducir los casos incidentes en un 90% y la mortalidad en un 65% de aquí a 2030.

Conflicto de intereses: La autora declara no poseer conflicto de intereses ni haber recibido honorarios de la industria farmacéutica.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Estados Unidos. Centers for Disease Control and Prevention, Department of Health & Human Services. Healthcare-Associated Hepatitis B and C Outbreaks (≥ 2 cases) Reported to the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2008-2016 [Internet]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/hepatitis/outbreaks/pdfs/HealthcareInvestigationTable.pdf> [Consulta: 16/08/2017].
- 2) Isnard Bagnis C, Cacoub P. Hepatitis C Therapy in Renal Patients: Who, How, When? *Infect Dis Ther.* 2016;5(3):313-27.
- 3) Pol S, Vallet-Pichard A, Corouge M, Mallet VO. Hepatitis C: epidemiology, diagnosis, natural history and therapy. *Contrib Nephrol.* 2012;176:1-9.
- 4) Fissell RB, Bragg-Gresham JL, Woods JD, Jadoul M, Gillespie B, Hedderwick SA, et al. Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS. *Kidney Int.* 2004;65(6):2335-42.
- 5) Marinovich S, Lavorato C, Bisigniano L, Hansen Krogh D, Celia E, Tagliafichi V, et al. Registro Argentino de Diálisis Crónica 2014-2015 [Internet]. Buenos Aires: Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante; Sociedad Argentina de Nefrología, 2016. 241 p. Disponible en: http://san.org.ar/2015/docs/registros/REGISTRO_ARGENTINO_dialConica2014_2015.pdf [Consulta: 16/08/2017].
- 6) Fabrizi F, Martin P, Messa P. New treatment for hepatitis C in chronic kidney disease, dialysis, and transplant. *Kidney Int.* 2016;89(5):988-994.
- 7) Pockros PJ, Reddy KR, Mantry PS, Cohen E, Bennett M, Sulkowski MS, et al. Efficacy of direct-acting antiviral combination for patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and severe renal impairment or end-stage renal disease. *Gastroenterology.* 2016;150(7):1590-8.
- 8) Kohli A, Alshati A, Georgie F, Manch R, Gish RG. Direct-acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C in patients with chronic kidney disease. *Therap Adv Gastroenterol.* 2016;9(6):887-97.
- 9) Suda G, Kudo M, Nagasaka A, Furuya K, Yamamoto Y, Kobayashi T, et al. Efficacy and safety of daclatasvir and asunaprevir combination therapy in chronic hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol.* 2016;51(7):733-40.
- 10) Toyoda H, Kumada T, Tada T, Takaguchi K, Ishikawa T, Tsuji K, et al. Safety and efficacy of dual direct-acting antiviral therapy (daclatasvir and asunaprevir) for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in patients on hemodialysis. *J Gastroenterol.* 2016;51(7):741-7.
- 11) Gane EJ, Robson RA, Bonacini M, Maliakkal B, Kirby B, Liu L, et al. Safety, antiviral efficacy, and pharmacokinetics of sofosbuvir in patients with severe renal impairment [poster]. Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (65th: 7-11 Nov. 2014 : Boston, Mass.). Disponible en: http://www.natap.org/2014/AASLD/AASLD_85.htm [Consulta: 16/08/2017].
- 12) Bhamidimarri KR, Czul F, Peyton A, Levy C, Hernandez M, Jeffers L, et al. Safety, efficacy and tolerability of half-dose sofosbuvir plus simeprevir in treatment of Hepatitis C in patients with end stage renal disease. *J Hepatol.* 2015;63(3):763-5.
- 13) Nazario HE, Ndungu M, Modi AA. Sofosbuvir and simeprevir in hepatitis C genotype 1-patients with end-stage renal disease on haemodialysis or GFR <30 ml/min. *Liver Int.* 2016;36(6):798-801.
- 14) Singh T, Guirguis J, Anthony S, Rivas J, Hanounch IA, Alkhouri N. Sofosbuvir-based treatment is safe and

- effective in patients with chronic hepatitis C infection and end stage renal disease: a case series. *Liver Int.* 2016;36(6):802-6.
- 15) Desnoyer A, Pospai D, Lê MP, Gervais A, Heurgué-Berlot A, Laradi A, et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of a full dose sofosbuvir-based regimen given daily in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2016;65(1):40-7.
- 16) Colombo M, Aghemo A, Liu H, Zhang J, Dvory-Sobol H, Hyland R, et al. Treatment with Ledipasvir-Sofosbuvir for 12 or 24 weeks in kidney transplant recipients with chronic hepatitis C virus genotype 1 or 4 infection: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2017;166(2):109-17.
- 17) Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, Liapakis A, Silva M, Monsour H Jr, et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet.* 2015;386(10003):1537-45.
- 18) Ridruejo E, Galdame O. Recomendaciones para el Tratamiento de la Hepatitis Crónica por Virus C. Esquemas libres de Interferón: indicaciones de tratamiento 2017 [Internet]. Buenos Aires: Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado, 2017. 34 p. Disponible en: <http://www.aaeeh.org.ar/consensos-y-guias/> [Consulta: 16/08/2017].
- 19) Beinhardt S, Al Zoairy R, Ferenci P, Kozbial K, Freissmuth C, Stern R, et al. DAA-based antiviral treatment of patients with chronic hepatitis C in the pre- and postkidney transplantation setting. *Transpl Int.* 2016;29(9):999-1007.
- 20) Kamar N, Marion O, Rostaing L, Cointault O, Ribes D, Lavayssière L, et al. Efficacy and safety of Sofosbuvir-Based Antiviral Therapy to treat Hepatitis C Virus infection after kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2016;16(5):1474-9.
- 21) Lin MV, Sise ME, Pavlakis M, Amundsen BM, Chute D, Rutherford AE, et al. Efficacy and safety of direct acting antivirals in kidney transplant recipients with chronic hepatitis C virus infection. *PLoS One* 2016;11:e0158431.
- 22) Abad S, Vega A, Rincón D, Hernández E, Mérida E, Macías E, et al. Eficacia de los antivirales de acción directa en la infección por virus de la hepatitis C en pacientes en hemodiálisis. *Nefrología (Madr.)* 2017;37(2):158-63.
- 23) Tártara S, Levy F, Otreras F, et al. Tratamiento de pacientes portadores del virus de hepatitis C en hemodiálisis con nuevas drogas de acción directa. Nuestra experiencia [E- Poster]. Congreso Argentino de Nefrología (20° : 13-16 sept. : Mar del Plata, Buenos Aires).

Recibido en su forma original: 18 de agosto de 2017

En su forma corregida: 23 de agosto de 2017

Aceptación final: 28 de agosto de 2017

Dra. Silvina G. Tártara

Servicio de Infectología, Hospital Especializado de Agudos y Crónicos

Dr. Antonio Cetrángolo, Buenos Aires, Argentina

e-mail: silvina.tartara@gmail.com