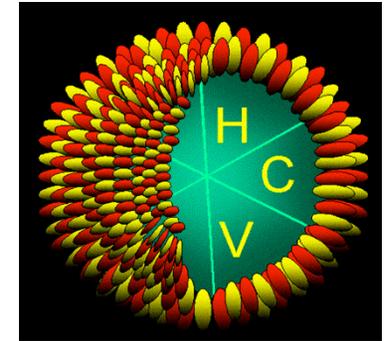


National AIDS Treatment Advocacy Project, NATAP

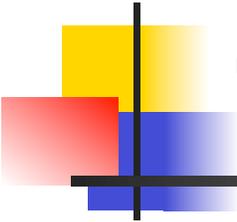


Actualización: Hepatitis C, & VIH/VHC Co-infección

Universidad de Puerto Rico
Recinto Rio Piedras, PR.

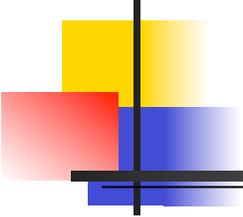
21 de Octubre, 2010

Dr. Rafael Ortega
Dir. Of Treatment & Education Programs.
NATAP



“MAX, MI FIEL AMIGO”



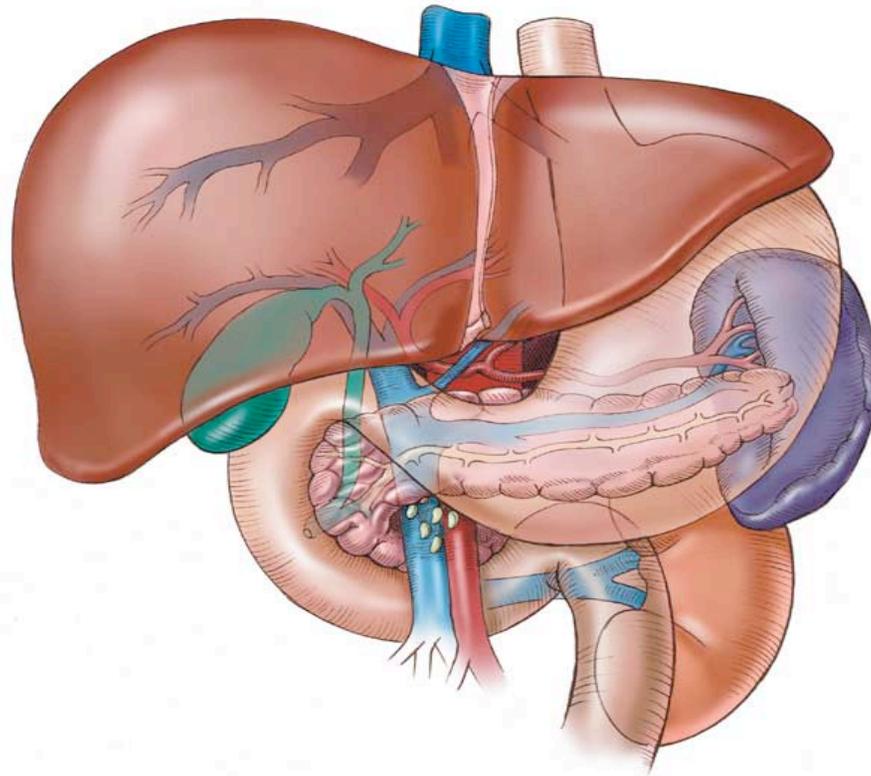


EL HIGADO

- **EL HIGADO ESTA UBICADO EN LA PARTE SUPERIOR DERECHA DEL ABDOMEN, POR DEBAJO DE LA CAJA DEL TORAX, PARTE DEL HIGADO CRUZA POR EL MEDIO DEL ABDOMEN HACIA EL LADO IZQUIERDO.**

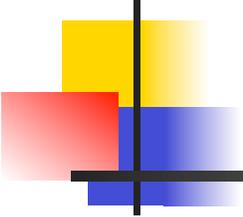
- **EL HIGADO ES EL ORGANO INTERNO MAS GRANDE**
- **NORMALMENTE ES LISO**
- **TIENE UN COLOR ROJIZO**
- **PESA APROX. 3 LIBRAS**
- **ESTA DIVIDIDO EN 4 LOBULOS**
- **REALIZA MUCHAS FUNCIONES VITALES**
- **GRAN CAPACIDAD REGENERATIVA**

EL HIGADO



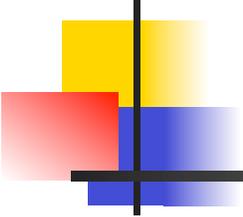
¿Por qué su Hígado es tan Importante para su Salud?

- El Hígado juega un rol importante en muchos de los procesos vitales de la vida, esto incluye, más de 500 funciones distintas que realiza el hígado.
 - Convertir los alimentos en químicos necesarios
 - Produce bilis (necesario para la digestión)
 - Almacena vitaminas, minerales y azúcares
 - Mantenimiento del balance hormonal
 - Eliminación de tóxicos
 - Ayuda al procesamiento de medicamentos
 - Factores de Coagulación
 - Un hígado saludable filtra alrededor de 1.5/L/minuto de sangre, significa que filtra 540 galones de sangre/día.



HEPATITIS

- Hepatitis-es la inflamación (hinchazón) del hígado.
 - Existen más de 100 causas que producen hepatitis y la causa más común en EE.UU. es el **alcohol**.
- Agentes que pueden afectar al hígado:
 - **1-Alcohol**
 - **2-Drogas**
 - **3-Toxinas**
 - **4-Virus**
 - **5-Parasitos**
 - **Medicamentos**
 - **Enfermedades genéticas o químicas**



HEPATITIS

Hepatitis Viral es la causa más común. Los virus más comunes son : **A, B, C, D, E, G**. También existen otros virus que causan hepatitis. Los virus de la hepatitis invaden el interior de la célula (Hepatocito) del hígado para reproducirse.

Las causas principales de Hepatitis no viral son **Alcohol y drogas**.

La hepatitis es un problema importante de salud pública.

A nivel mundial, cerca de 400 millones de personas tienen VHB.

Aprox. 170-200 millones tienen VHC mundialmente. Tanto VHB y VHC causan enfermedad crónica del hígado que puede ser mortal.

Types of Hepatitis

Hepatitis A
HAV

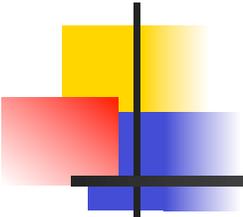
Hepatitis B
HBV

Hepatitis C
HCV

Hepatitis D
HDV

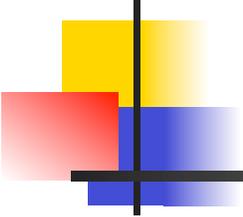
Hepatitis E
HEV

	Hepatitis A HAV	Hepatitis B HBV	Hepatitis C HCV	Hepatitis D HDV	Hepatitis E HEV
Transmission	<p><u>Fecal/oral</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ingestion of contaminated food or water • Sex 	<p><u>Blood/body fluids</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Contact with blood, semen, vaginal fluids • Sex • IDU 	<p><u>Blood/blood</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Contact with blood • IDU • Transfusions • Dialysis • Sex 	<p><u>Blood/body fluids</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Same as HBV • Requires co-infection with HBV 	<p><u>Fecal/oral</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ingestion of contaminated water
Vaccine	YES	YES	NO	Indirect with HBV	NO



HEPATITIS

- En etapa aguda, hepatitis por virus A & B tienden a ser más severas y sintomáticas que VHC. Sin embargo, A&B son prevenibles por medio de la vacunación. La vacuna contra VHB es única para prevenir el cáncer de hígado producido por VHB.
- VHC-no hay una vacuna disponible apesar de los grandes esfuerzos que se han venido haciendo, pero la investigación continúa para obtener la vacuna contra VHC.



HEPATITIS

- Tanto la hepatitis B & C presentan mayores riesgos de causar problemas de salud. Hepatitis B & C están implicadas en 80% de los casos de cáncer hepático, siendo la 4ta. causa principal de muerte por cáncer mundialmente.
- Haberse expuesto a algunos de estos virus no te confiere protección contra otra infección, es probable estar infectado con más de un virus, ya que estos se pueden adquirir simultáneamente.

¿QUE ES LA HEPATITIS C (VHC)?

- Es una enfermedad del hígado causada por el VHC, éste causa inflamación del hígado hasta causar daños más severos (Cirrosis).
- Es la principal causa de hepatitis **crónica, cirrosis & cáncer**
- Es la infección crónica más común por contacto de sangre en US.
- Principal causa de muerte por Enfermedad Hepática en los US.
- Principal causa de muerte en las personas VIH+
- Una de las más Importantes causas de transplante de hígado



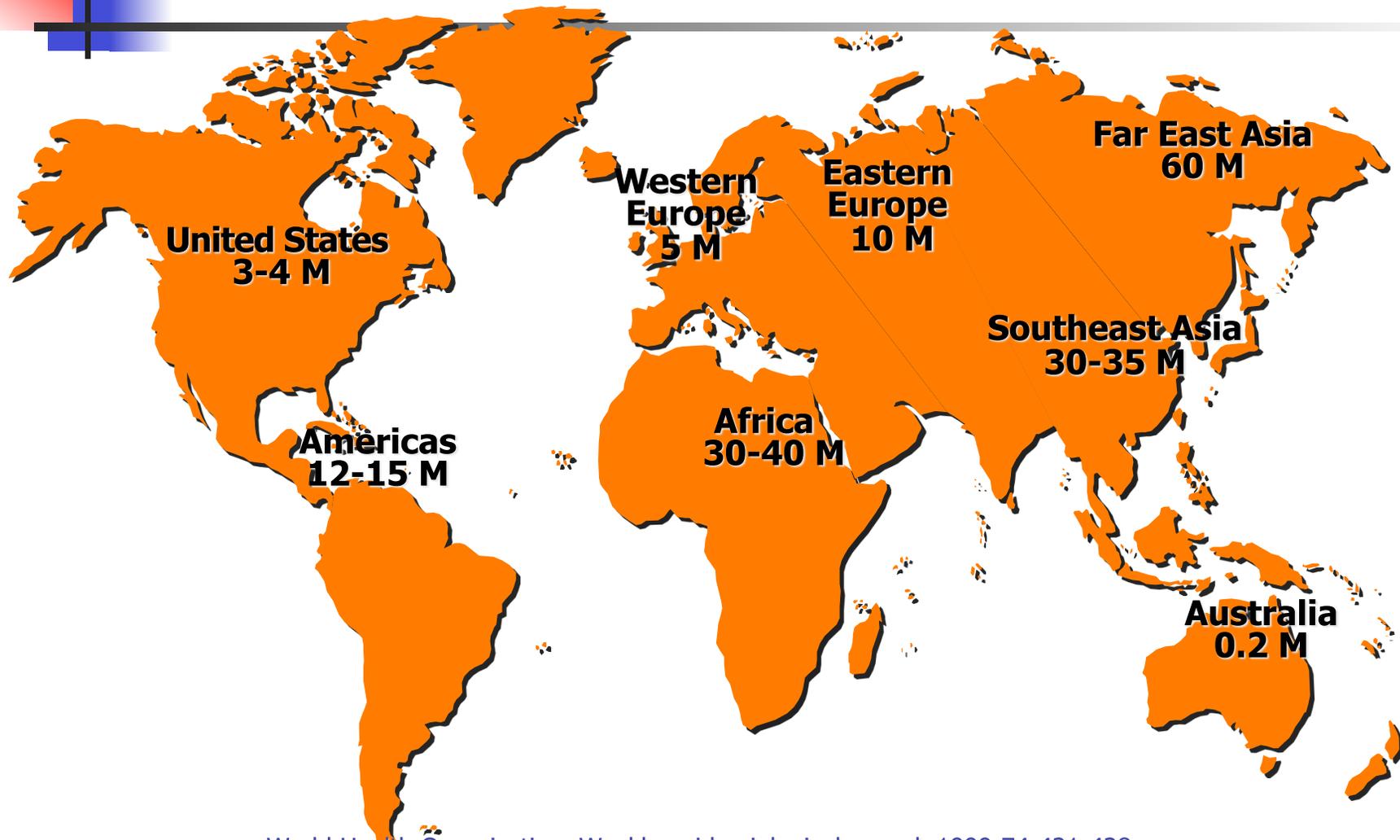
Epidemiology



HEPATITIS RESOURCE NETWORK

Hepatitis C: Un problema de salud global

170-200 Millones portadores en el mundo



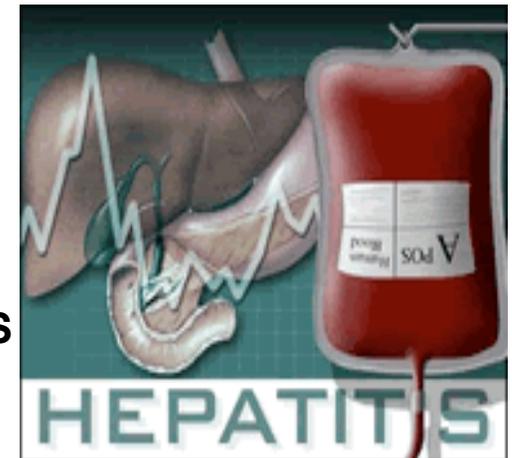
World Health Organization. Weekly epidemiological record. 1999;74:421-428.

TRANSMISION DE VHC

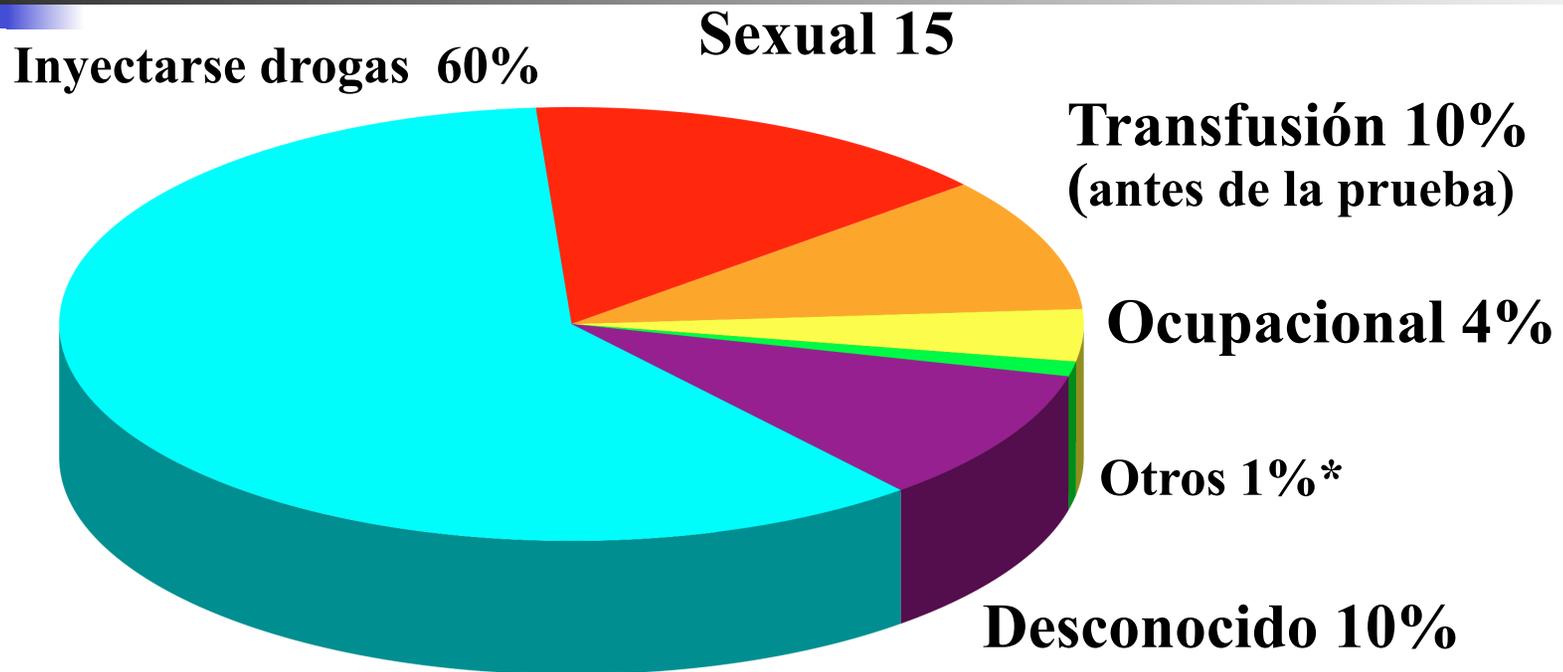
- 1-USO DE DROGAS INTRAVENOSA (una sola vez)
- 2-EL 70-80% DE VHC SE PRODUCE EN EL 1 AÑO DE UDIV
- 3-TRANSFUSION SANGUINEA (antes de 1992)
- 4-SEXO SIN PROTECCION (es bajo, pero c/VIH 9-13%)
- 5-TRANSMISION VERTICAL (7%) pero c/VIH (17%)
- 6-EXPOSICION OCUPACIONAL-TSS (3-5% por pinchazo)
- 7-HEMODIALISIS

* OTROS FACTORES DE RIESGO:

- -INHALAR COCAINA (solbete infectado)
- TATUAJE (TINTA Y AGUJA)
- PERFORACION DE LA PIEL C/AGUJAS REUSADAS
- CEPILLO DENTAL/RAZURADORAS



¿Como Se Adquiere VHC?



Nosocomial; iatrogenic; perinatal

Source: Centers for Disease Control and Prevention

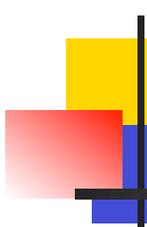
Source: Sentinel Counties, CDC



VHC-Transmisión Sexual

Aumentado en HIV+ MSM

- **VHC (+) semen asociado con viremia VHC**
- ***VHC Monoinfección: 18.4%**
- ***VIH/VHC Co-infección: 37.8%**
- Factores de Riesgos para la Transmisión VHC en VIH infectados en MSM:
 - **-Sexo anal sin protección**
 - **-Práctica traumática de la mucosa : fisting (puño), juguetes sexuales**
 - **-Sexo en grupo o sexo bajo la influencia de drogas:**
 - **Crystal meth, ketamina, GHB, poppers, LSD, Ecstasy**



VHC- Transmisión Sexual: *Menos frecuente en pareja Heterosexual Monógamo*

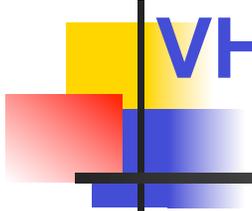
- 895 parejas monógamos heterosexuales de pacientes infectados con HCV.
 - 10-años de seguimiento en estudio prospectivo
- 3 infecciones con VHC se observó durante el seguimiento, (0.37 por 1000 persona-años)
 - Ningunas fueron transmitidas sexualmente por su pareja
 - En 1 pareja, el paciente tenía VHC GT 2a; la esposa adquirió GT 1b
 - En 2 parejas, los compañeros tenían los mismos GTs pero diferentes cepas

Transmisión de VHC: Utensilios, Sangre.



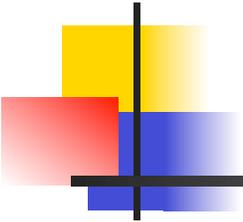
Hepatitis C Harm Reduction Project





VHC-Transmisión Vertical en Coinfección

- **VIH-coinfección podría ↑ transmisión vertical VHC**
 - **VHC proporc. Transmisión vertical**
 - Infantes de VHC-monoinfectadas pts → 5%
 - Infantes de VIH/VHC-coinfectadas pts → 17%
 - Razón: Viremia de HCV aumentada
- **VHC-coinfección podría ↑ transmisión vertical VIH**
 - **VIH proporc. Transmisión vertical**
 - Infantes de VIH-monoinfectadas pts → 16.3%
 - Infantes de VIH/VHC-coinfectadas pts → 26.1%



COMO PREVENIR LA INFECCION “HEPATITIS C”

- No reusar o compartir jeringas, agujas, agua contaminada, o material de la droga.
- No compartir utensilios personales ej.. Cepillo dental y afeitador que pudiera contener sangre
- Considerar de riesgo los tatuajes y perforación de la piel con agujas contaminadas
- Use condones...no se condene

HCV Life Cycle

Hepatitis C Virus

Virus Binding and receptor mediated endocytosis

CD81 Receptor

B1 Receptors

Transport and release

Liver cell

Core of the virus released

RNA uncoating

Nucleus

Nucleocapside assembly

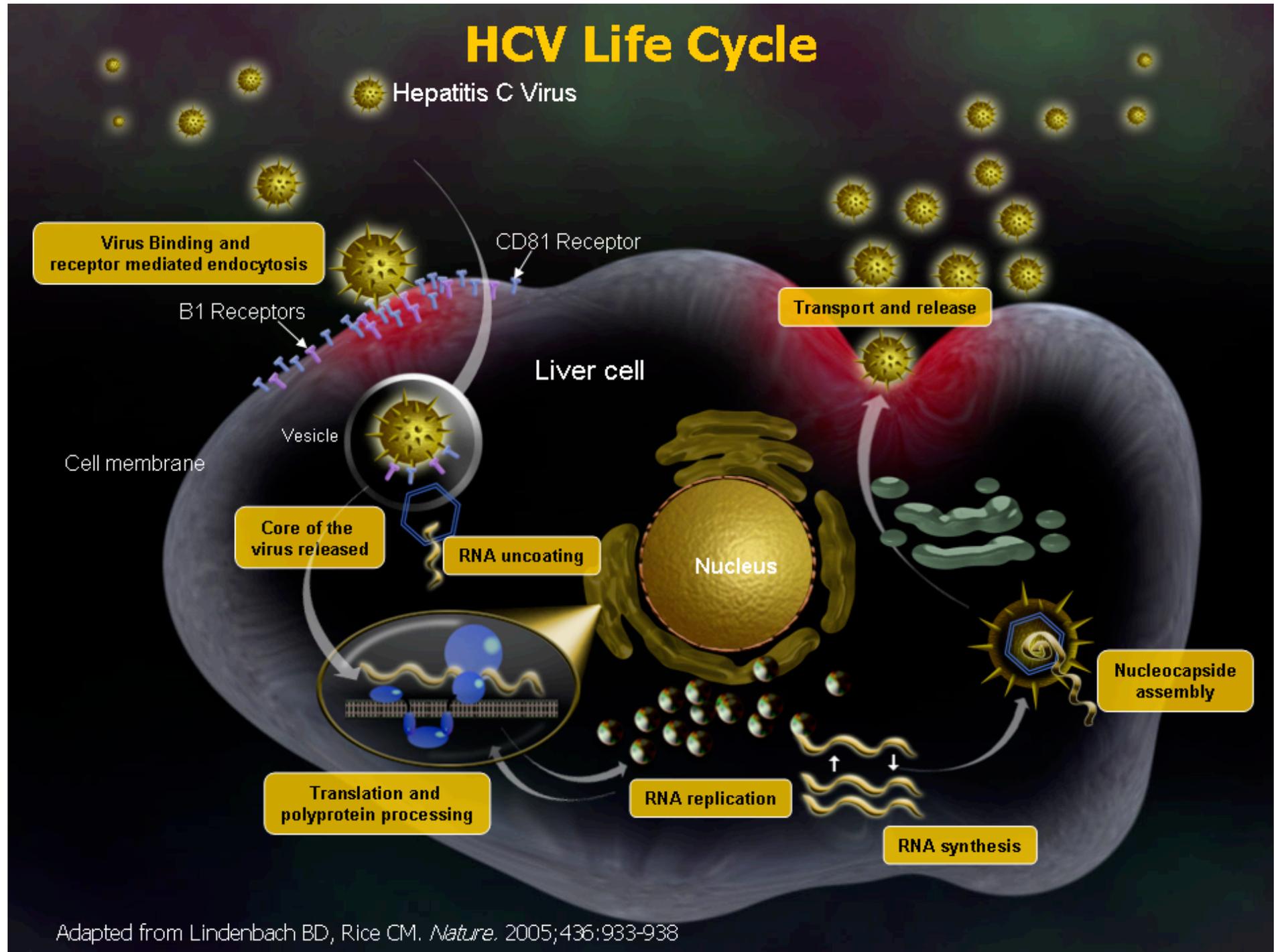
Translation and polyprotein processing

RNA replication

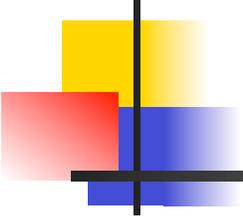
RNA synthesis

Cell membrane

Vesicle

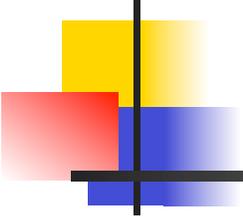


Adapted from Lindenbach BD, Rice CM. *Nature*. 2005;436:933-938



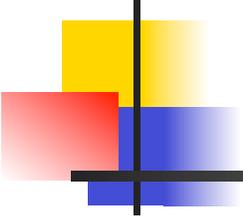
IMPACTO DE VHC

- La característica más notoria de VHC es la habilidad de inducir una infección persistente en la mayoría de los infectados.
- El curso clínico de VHC crónica es altamente variable y su pronóstico es difícil de predecir, en la mayoría de los casos, la enfermedad es leve y estable por décadas, mientras que en otros puede avanzar más rápido.



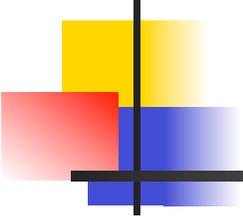
IMPACTO-VHC

- El 85% de los infectados desarrollan VHC crónica después de los 6 meses infección.
- El 15% de los expuestos podrán eliminar el virus en su fase aguda.
- Puede reinfectarse, no deja inmunidad.
- El 20% del paciente crónico desarrollaran cirrosis en 20-30 años (mono infectado).



IMPACTO-VHC

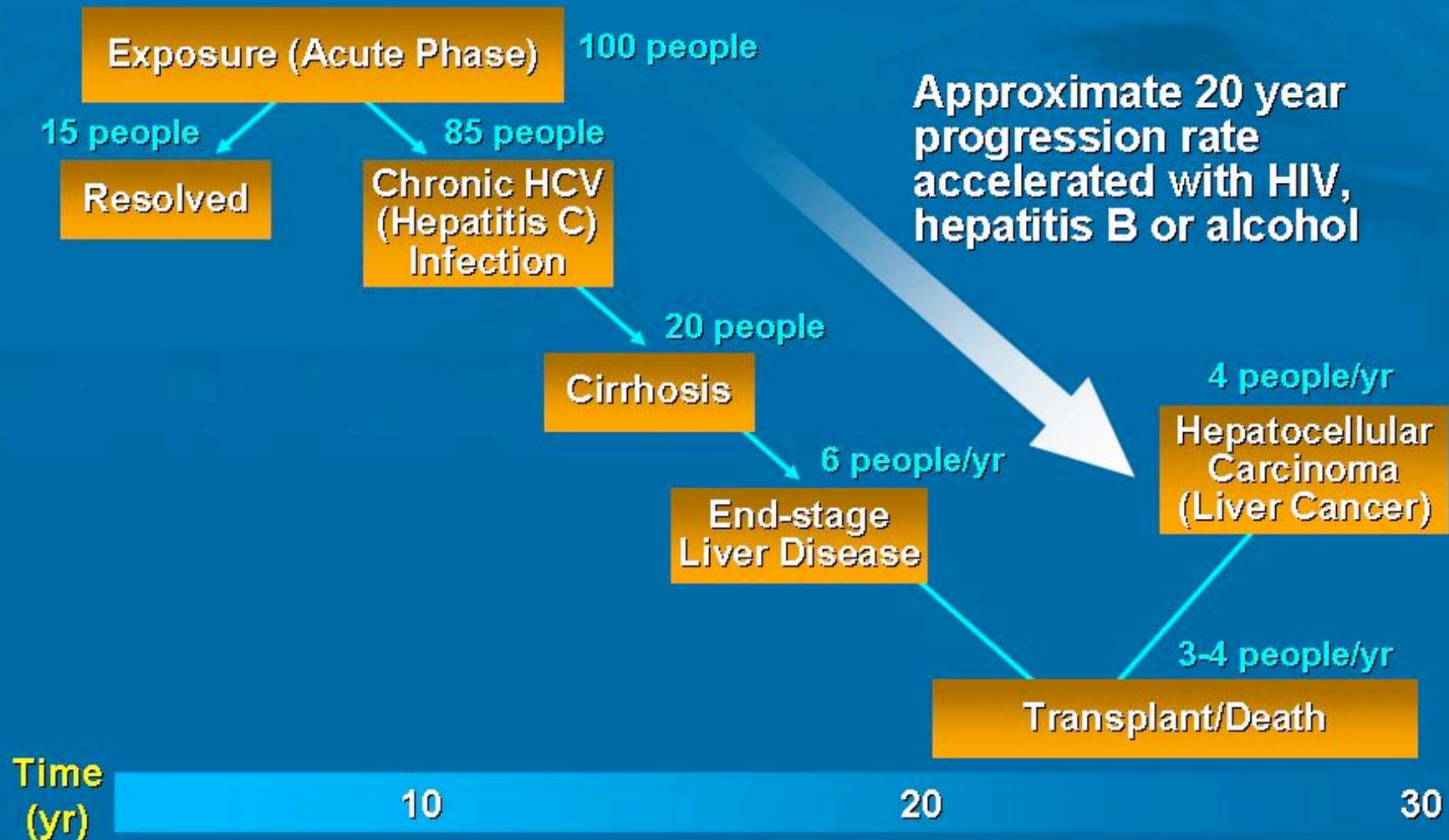
- Riesgo de cáncer del hígado es 1-5% anual después de establecida la cirrosis
- 10,000-12,000 muertes anualmente por VHC en EE.UU.
- 36,000 nuevos casos anualmente de VHC en EE.UU.



IMPACTO-VHC

- Una vez que la infección es crónica, la eliminación del virus de forma espontánea es más difícil que ocurra.
- En la fase aguda, esta eliminación viral es más frecuente que ocurra con genotipos 2-3 que con el genotipo 1.
- La resolución ocurre menos frecuente en co-infectados VHC/VIH debido a su afección inmunológica.

What Happens to People with Hepatitis C – WITHOUT HIV?



SINTOMAS DE VHC

- VHC es conocido como un virus “Silente” debido a que los pacientes pueden sentirse saludables por un largo tiempo (10-30 años) antes de desarrollar síntomas de la enfermedad hepática. En la fase aguda los síntomas son inaparentes, sin embargo, en fase más avanzada aparecerán síntomas importantes como:

Fatiga,

- **Perdida del apetito**
- **Nausea/vomito**
- **Ictericia (color amarillento en piel y ojos)**
- **Edema, Ascitis**
- **Dolor muscular y coyunturas**
- **Dolor en el lado derecho superior del abdomen**
- **Trastorno del humor, depresión**

MANIFESTACIONES EXTRAHEPATITICAS ASOCIADAS A LA HEPATITIS C

Hematologic

- Mixed cryoglobulinemia¹
- Aplastic anemia²
- Thrombocytopenia²
- Non-Hodgkin's b-cell lymphoma²

Dermatologic

- Porphyria cutanea tarda¹
- Lichen planus²
- Cutaneous necrotizing vasculitis²

Renal

- Glomerulonephritis¹
- Nephrotic syndrome²

Endocrine

- Hypothyroidism²
- Diabetes mellitus²



Ocular

- Corneal ulcer²
- Uveitis²

Vascular

- Necrotizing vasculitis²
- Polyarteritis nodosa²

Neuromuscular²

- Weakness/myalgia
- Peripheral neuropathy
- Arthritis/arthralgia

Autoimmune Phenomena²

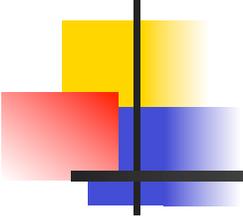
- CREST syndrome

Neuropsychiatric

- Depression¹

¹NIH. *NIH Consensus State Sci Statements*. 2002;19(3):1-46.

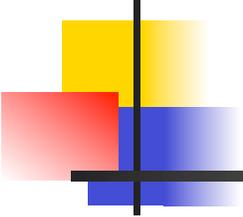
²Sene et al. *Metab Brain Dis*. 2004;19(3-4):357-381.



CUANDO EL HIGADO ESTA LESIONADO

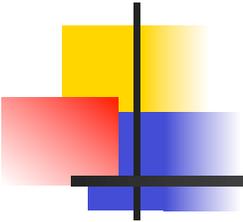
- **1-Fibrosis**-es el inicio del proceso de cicatrización del hígado causado por la infección, inflamación o lesión de las células del hígado.
- -Esto podría impedir la función normal del hígado, trastornar el flujo sanguíneo y remover tóxicos.

- **2-Cirrosis**-significa “cicatrización más severas del hígado”. El tejido cicatrizado ha empezado a sustituir células normales del hígado y esto impide que el hígado pueda repararse completamente por sí solo

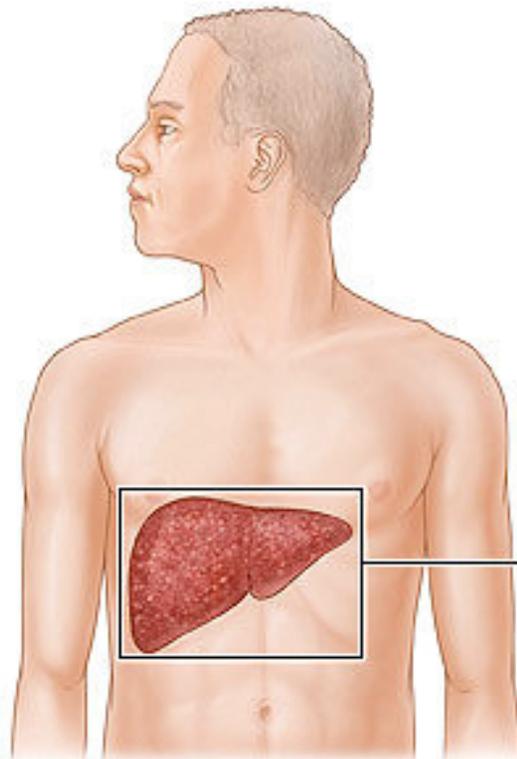


CIRROSIS: COMPLICACIONES

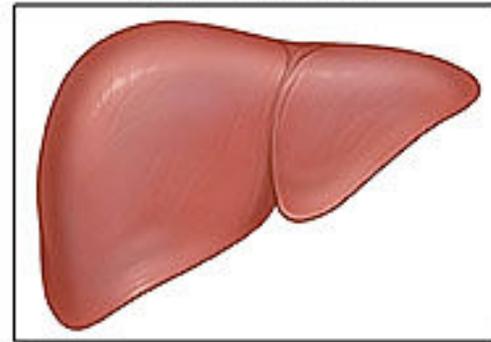
- Cuando el hígado está cirrótico, la sangre no puede fluir apropiadamente, produciendo hipertensión portal; esto conllevaría a complicaciones serias que amenazan con la vida, tales:
 - 1-Várice Esofágica
 - 2-Sangrado Masivo
 - 3-Encefalopatía Hepática
 - 4-Ascitis (acúmulo de líquido en abdomen)
 - Síndrome hepato-renal (HRS)



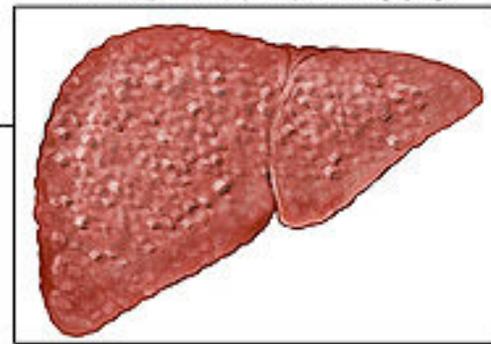
HIGADO NORMAL & CIRROSIS

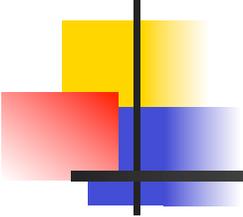


Normal liver



Liver with cirrhosis



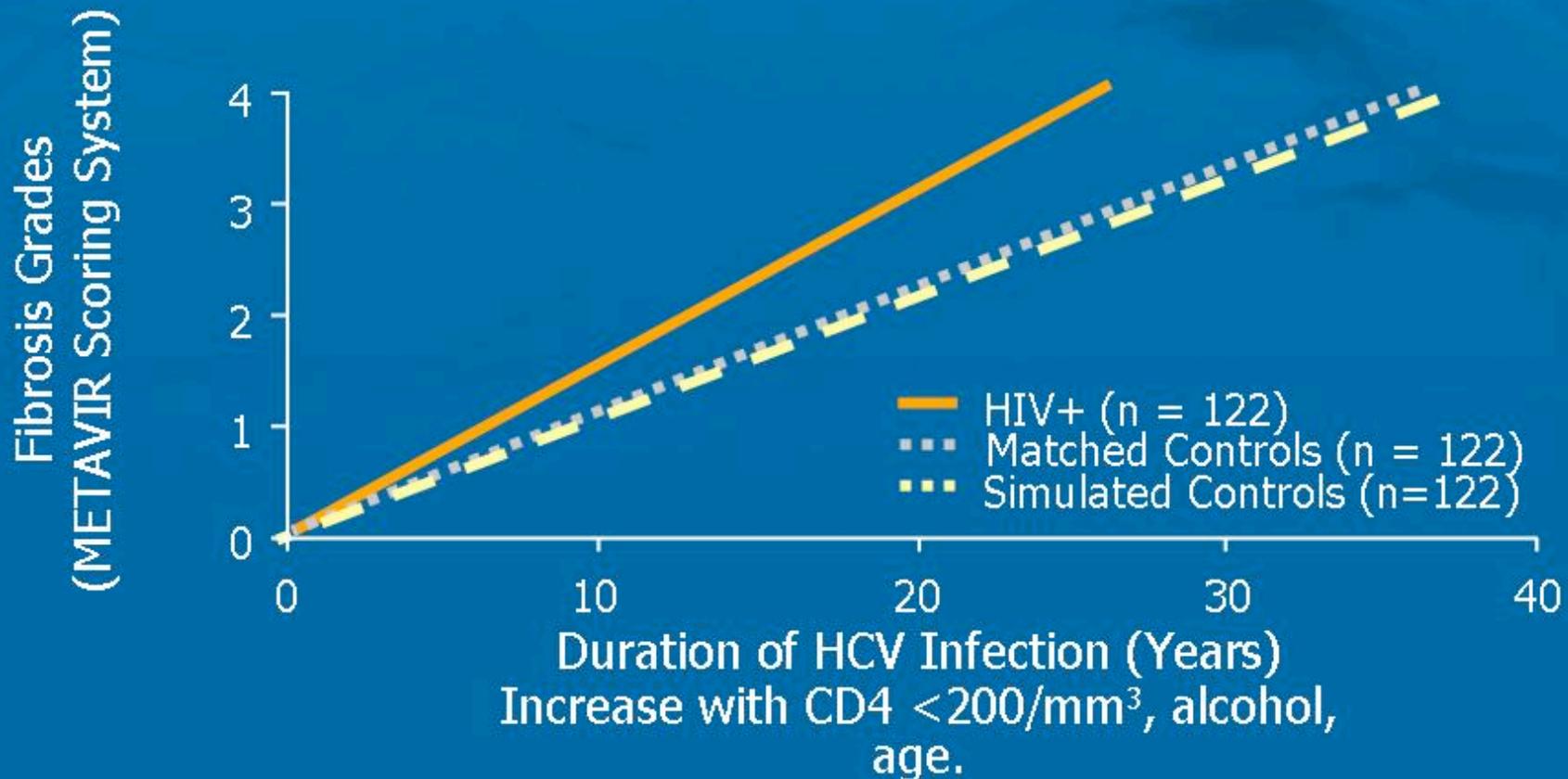


CUANDO EL HIGADO ESTA LESIONADO

- **3-Fallo Hepático**-Es cuando las funciones del hígado están seriamente comprometidas y la vida de la persona corre graves peligros de complicaciones.
 - (cirrosis descompensada)

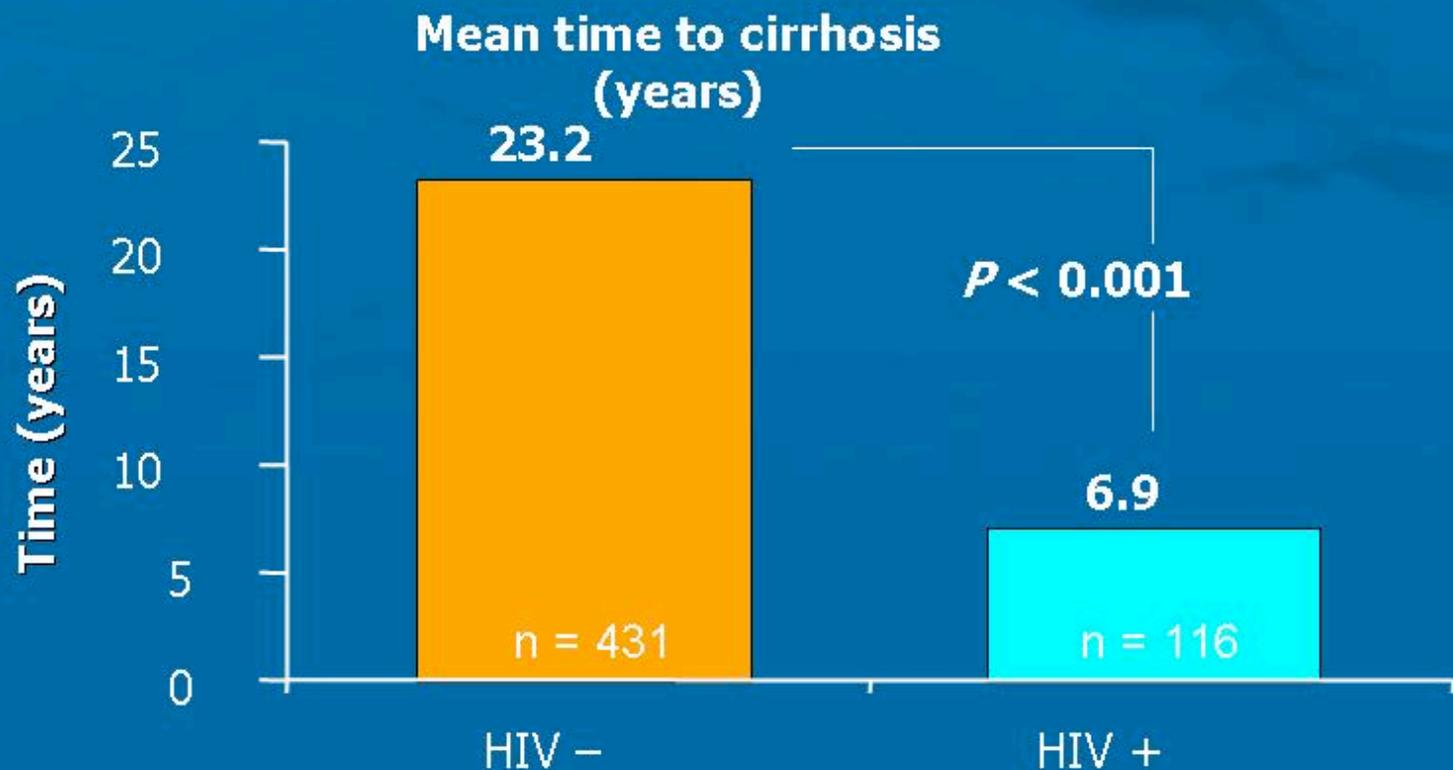
- **4-Cáncer Hepático** (carcinoma hepatocelular) es una complicación más agresiva que compromete la vida del paciente.
 - En casos de HCC y cirrosis descompensada, el trasplante de hígado es la mejor opción.

What Happens to People with Hepatitis C and HIV?



Fibrosis progression is faster and less predictable in patients with HIV

What Happens to People with Hepatitis C and HIV?



Progression to cirrhosis can occur in as little as 7 years in patients with HIV

ASCITIS



¿Que acelera la progresión de la Hepatitis C?

- Consumir alcohol
- VHC cuando adquirió >40
- Masculino
- Fumar Cigarrillos
- Hepatitis B
- Infección VIH
- Tener debilitado el Sistema Inmunológico



MI MEDICO DIJO QUE “UNA COPA DE ALCOHOL AL DIA ESTA” BIEN” YO PIENSO IGUAL...PERO MI HIGADO SE QUEJA.



Pruebas/Diagnóstico

Pruebas para detectar VHC:

- Pruebas de anticuerpo Anti-VHC (EIA-3)
 - Detecta la presencia de los anticuerpos VHC
 - RIBA-Es una prueba confirmatoria (N/A)
- Pruebas Cualitativas
 - Determina la presencia o ausencia del virus
- Pruebas Cuantitativas
 - Mide la cantidad de virus en sangre y ayuda a determinar como el cuerpo responderá al tratamiento.

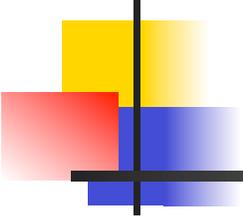
(Cont.) PRUEBAS

■ **Biopsia Hepática**

- Determina la severidad o progresión de la enfermedad hepática
- Unica herramienta que ofrece mejor información sobre la salud del hígado

■ **VHC genotipo**

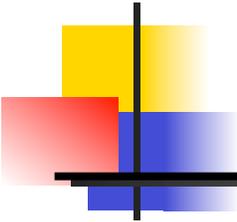
- Es usado para determinar el subtipo de virus, el cual tiene una implicación directa en el tiempo y predicción de la Respuesta virica Sostenida.



¿QUIENES DEBEN HACERSE LA PRUEBA VHC? CDC guidelines

- Personas con VIH
- Personas con hepatitis B
- Personas con historia de uso de droga intravenosa, recibió transfusión sanguínea o transplante de organo antes de Julio, 1992

- Recibió factor(s) de coagulación antes 1987
- Haber recibido hemodiálisis
- Tener evidencia de una enfermedad hepática (e.g., persistencia anormal de niveles de ALT)



Diagnóstico de VHC en un ambiente de VIH

- 1990: Informe de ensayos de anticuerpos ELISA falsos negativos (primera generación) en pacientes coinfectados¹
- ELISA de tercera generación, realizado con la sensibilidad y especificidad más altas²
 - Sin embargo, el recuento CD4 de $<100/\text{mm}^3$ está asociado con ELISA falso negativo ($\bar{O} = 49, P < ,01$)³
- Se justifica el VHC RNA por PCR si existiera alta sospecha de VHC, a pesar de que los resultados de la prueba de anticuerpo haya sido negativo.

Tests Used in Evaluating Hepatitis C

HCV Antibody Test

ELISA (EIA) (enzyme immunoassay)
PCPs call this test: Hep C Test, Hep C Antibody,
Hepatitis Panel

Confirmatory Testing

RIBA (recombinant immunoblot assay)
Qualitative PCR (polymerase chain reaction)
Yes/No

Viral Loads

Molecular assay test (ex., Amplicor® Monitor Test)
Quantitative Hepatitis C PCR

Liver Function Tests (LFTs)

Nonspecific tests of liver function

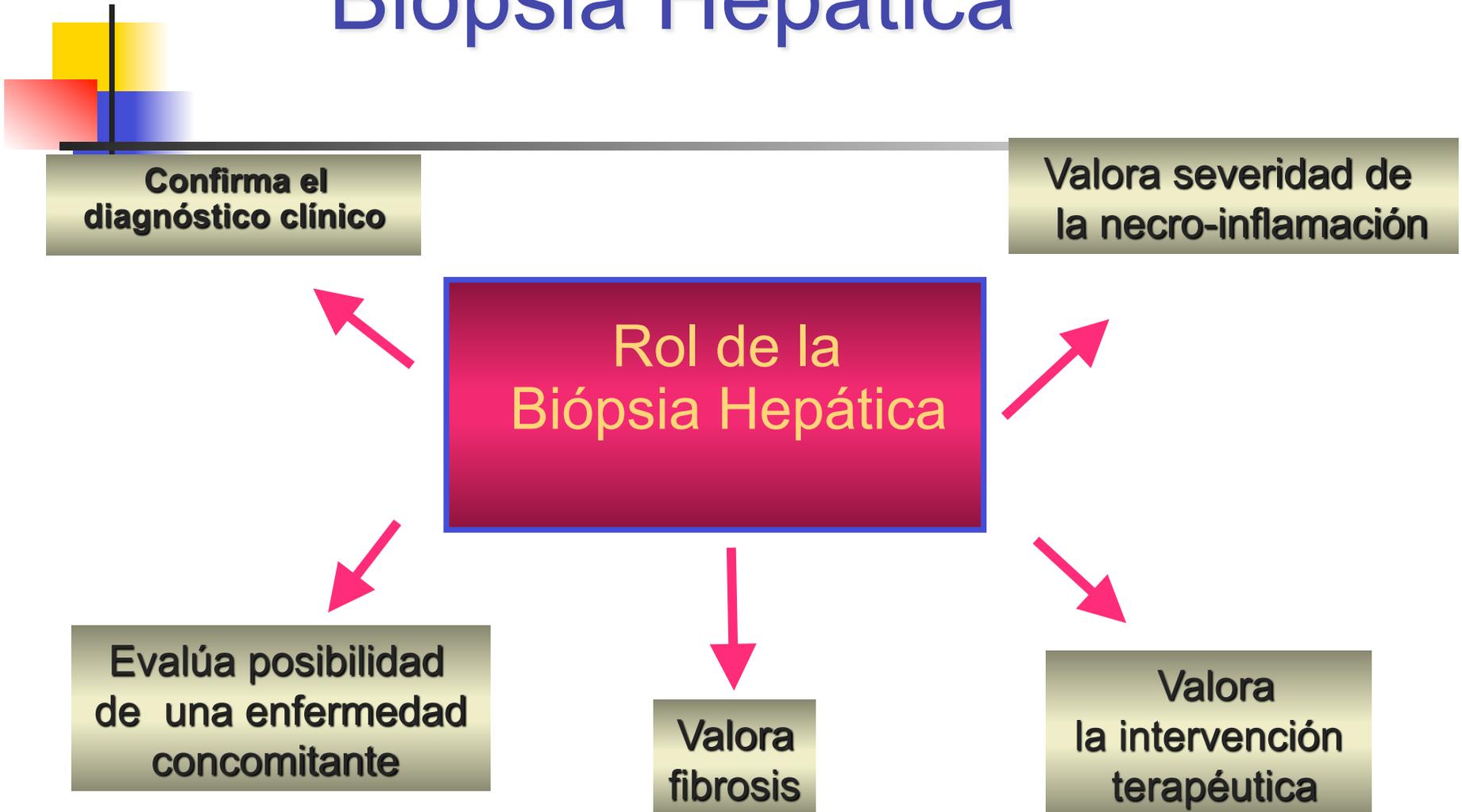
Liver Biopsies

Imaging Tests

CDC. *MMWR*. 1998;47(RR-19):1-39.

AMPLICOR is a registered trademark of a member of the Roche Group.

Biópsia Hepática

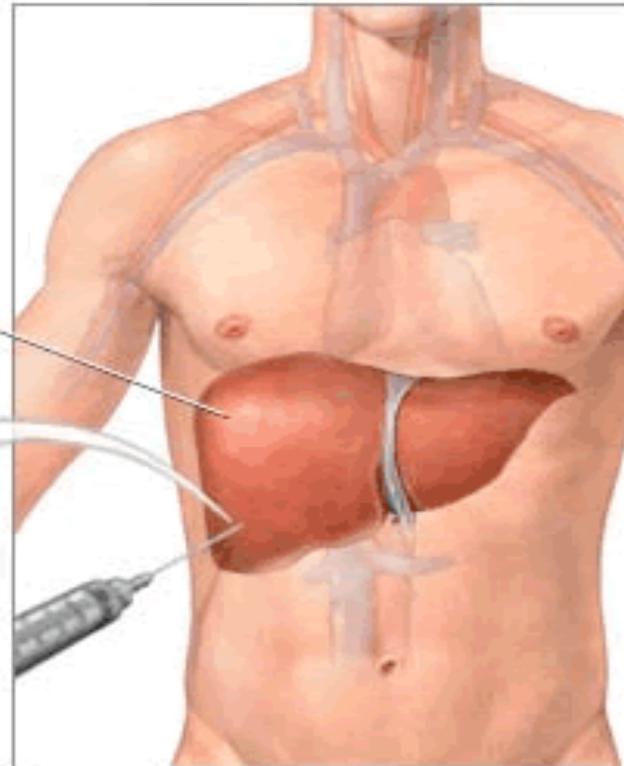


BIOPSY

A small slender core of tissue is removed with a biopsy needle



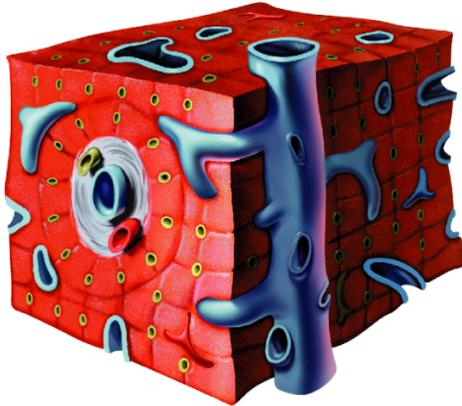
Liver



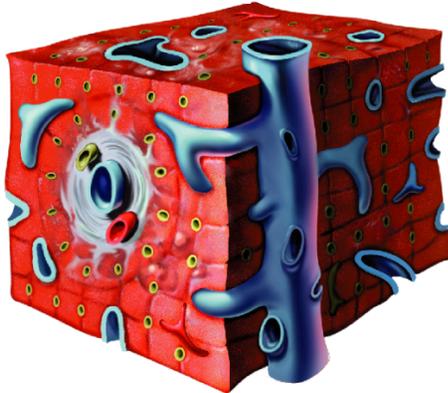
Estadío Histológico



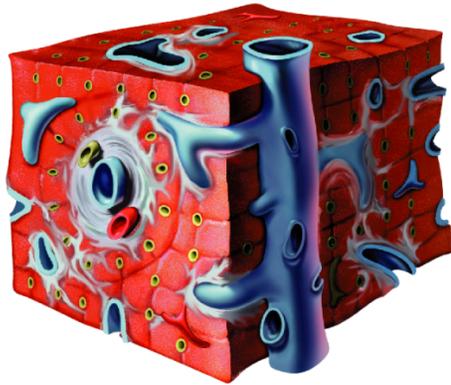
Stage 0



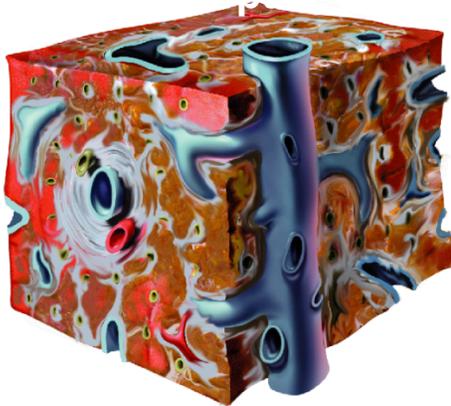
Stage 1



Stage 2



Stage 3



Stage 4



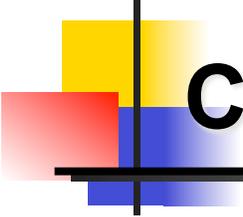
FibroScan® Technology



Marcadores Séricos de Fibrosis

¿Es esta una Opción Viable para la Biópsia hepática?

- Minimamente-invasivo algoritmo-basado en ensayos de marcadores sericos estan disponibles
 - HCV FIBROSURE™ (LabCorp®)
 - FibroSpectSM (Prometheus Laboratories)
- Con certeza refleja fibrosis leve
- No utilidad demostrada con fibrosis intermedia
- Rol en el manejo del paciente permanece controversial.
- Utilidad en HIV/HCV paciente, bajo investigación



Complicaciones de la biópsia hepática

- Bajo índice de complicaciones¹
 - Entre un 1% y un 3% de los pacientes sufren complicaciones que requieren hospitalización
 - Muerte en 1/10.000 a 1/12.000
- Las complicaciones posibles incluyen

Para percutáneas

Hemorragia

Hemotórax

Neumotórax

Hematoma de la pared torácica/ dolor

Perforación colónica

Peritonitis biliar

Para transyugulares

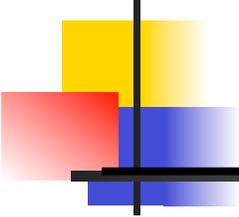
Arritmia cardíaca

Hemorragia

Hematoma

GENOTIPOS: IMPORTANCIA

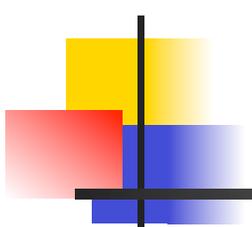
- EL Genotipo Podría indicar cómo el paciente va a responder al tratamiento.
- Hay Seis (6) principales Genotipos en VHC.
- En EE.UU., genotipos (1a) y (1b) son predominantes en pacientes con VHC crónica, hasta 73%.
- Estudios muestran que pacientes con genotipo 1a y 1b tienen una respuesta más baja al tratamiento que otros genotipos.



TRATAMIENTO:

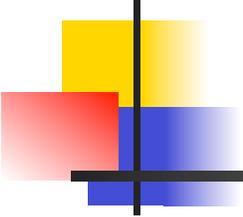
Metas de la terapia de VHC

- Erradicar el VHC ARN
- Retrasar la progresión de la fibrosis
- Prevenir los resultados clínicos:
 - Descompensación
 - Carcinoma hepatocelular
 - Muerte
- Mejorar la tolerancia y la eficacia de HAART
 - Permitir la terapia farmacológica antirretroviral agresiva
 - ¿Mejorar la reconstitución inmunológica?



Definiciones: Respuesta Viroológica Por Detección HCV RNA Cualitativa

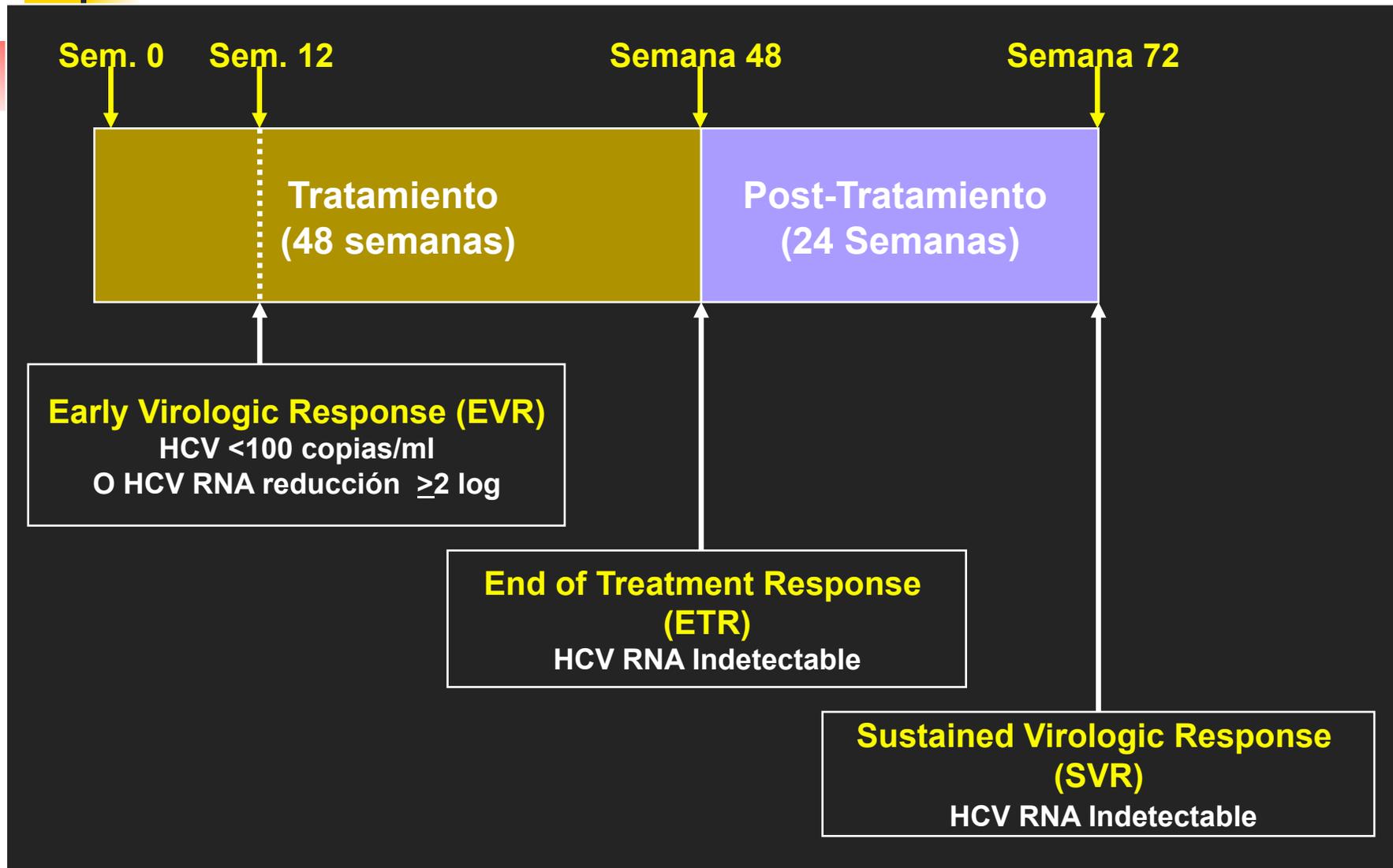
- **RVR:** Indetectable HCV RNA cualitativa sérica en **4ta. Semana**
- **EVR:** Indetectable HCV RNA cualitativa sérica o reducción $\geq 2\text{-log}_{10}$ HCV RNA en prueba cualitativa en **12va. Semana**
- **ETR:** Indetectable HCV RNA cualitativa sérica en PCR **al final del tratamiento**
- **SVR:** Indetectable HCV RNA cualitativa sérica PCR **6 meses después de completar tratamiento**



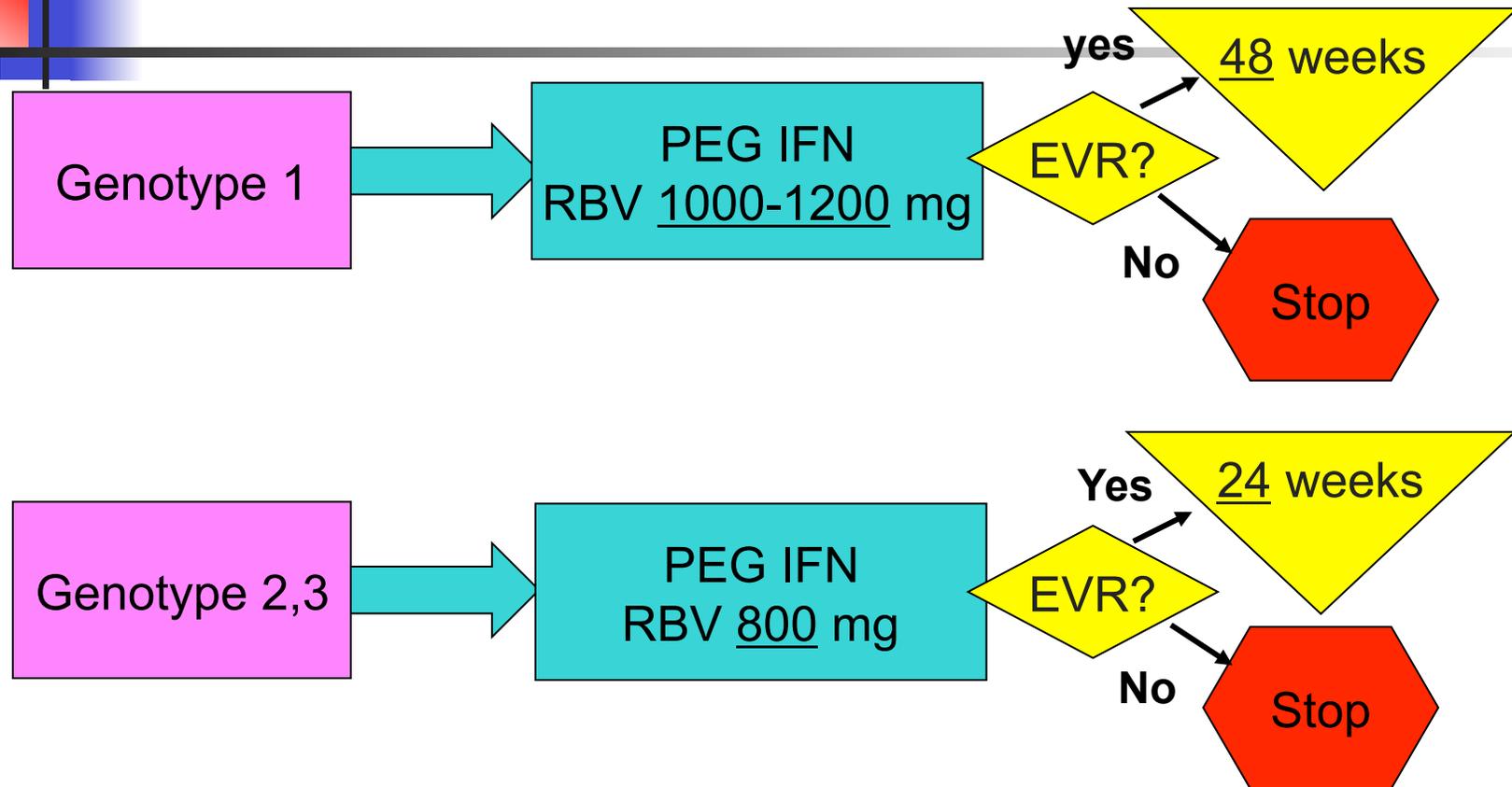
Definiciones: Respuesta al Tratamiento VHC

- **Null/no-respondedor:** No lograr Carga Viral indetectable 12 ó 24 semanas después del tratamiento.
- **Aparición rápida (breakthrough):** Después de haber alcanzado una Carga Viral indetectable, hace una nueva aparición viral.
- **Reaparición (Relapser):** Después de alcanzar la indetección viral al final del tratamiento, pero al parar el tratamiento se produce una reaparición viral.

Terapia de VHC: Terminología



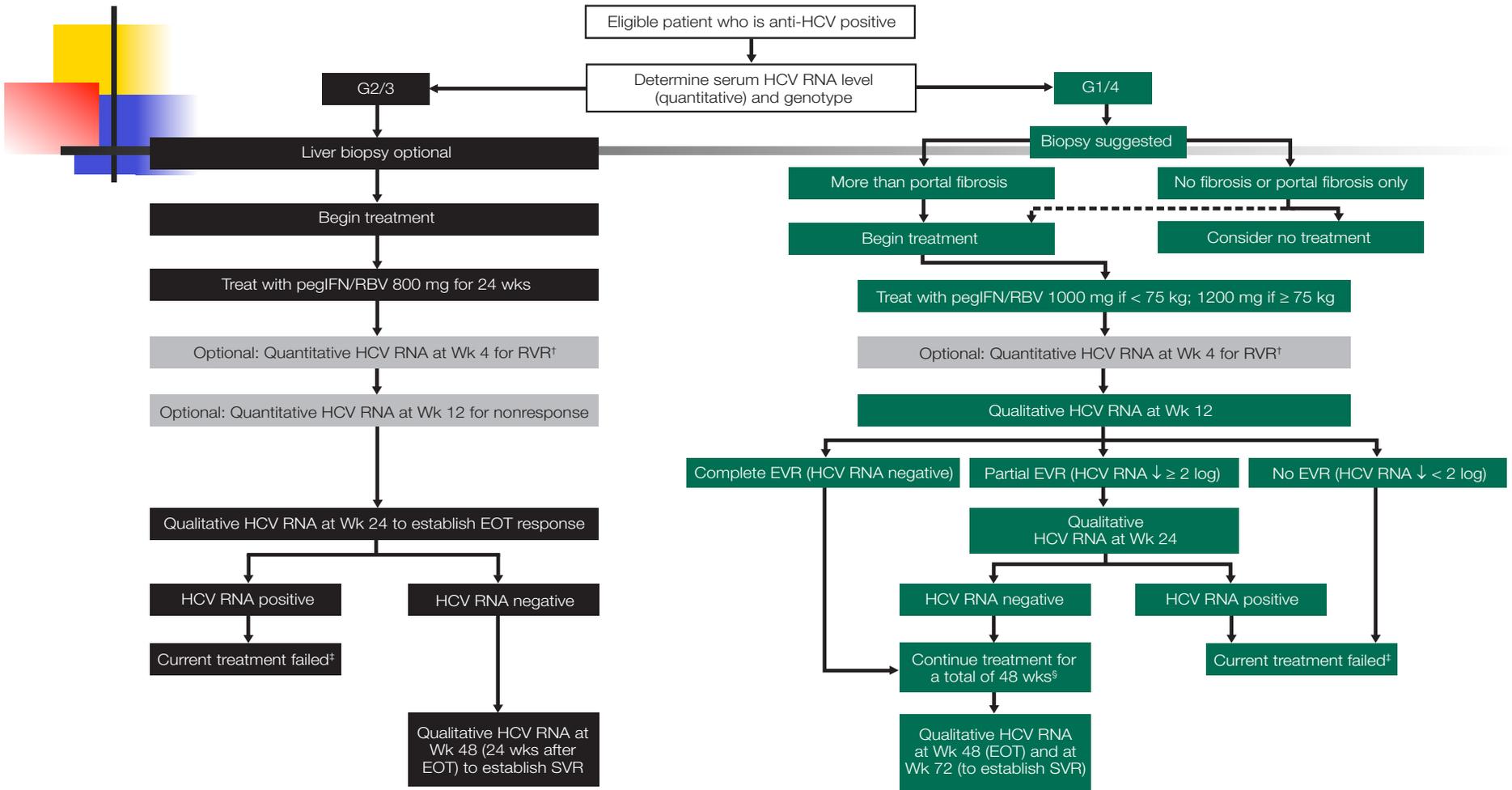
Cuidado Standard de Tratamiento de HCV



NOTE: RBV is approved at 800 mg/day for all genotypes when administered with PEG IFN alfa-2b with 48 weeks duration of therapy.

NIH Consensus Development Conference Statement. Bethesda, Md: National Institutes of Health; June 10-12, 2002.

HCV Management Algorithm Based on the 2009 AASLD Practice Guideline “Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C: An Update”*



*The AASLD 2009 Practice Guidelines were developed solely by AASLD without industry funding or influence.

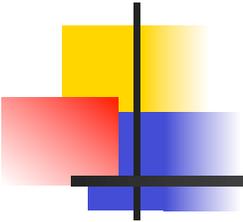
†Shortening of treatment duration for patients achieving an RVR may be possible for those infected with HCV genotype 2, 3, or 4 and possibly genotype 1 infections with low baseline viral load. However, patients should be informed of the higher relapse rate associated with this strategy and be advised that retreatment may be required.

§For patients with HCV genotype 1 infection who have delayed virus clearance (HCV RNA test becomes negative between Week 12 and 24), consideration should be given to extending therapy to 72 weeks.

‡The decision to undergo retreatment should be individualized.

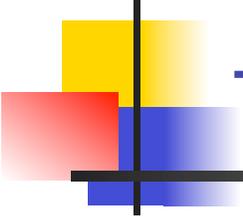
Interferon Peg. & Ribavirina

- Terapia combinada con Interferon Pegilado y Ribavirina es el tratamiento apropiado para tratar VHC.
- El Interferon Pegilado (es inyectado) ayuda a combatir el virus en dos formas:
 - Ayuda a las células a defenderse contra el virus
 - Fortalece el sistema inmunológico, el cual impide el proceso de replicación viral.
- La Ribavirina son pastillas tomadas como parte del tratamiento con el Interferon, la cual ayuda a detener la multiplicación viral.
- La Ribavirina no puede combatir VHC por si sola.



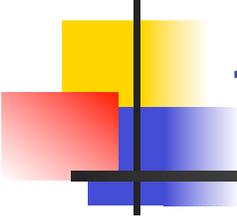
Dosis en el Tratamiento de Hepatitis C

- Pegylated interferon
 - 180 μg (PEG-IFN alfa-2a)--Pegasys
 - 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (PEG-IFN alfa-2b)--PegIntron
 - **Una inyección por semana**
- Ribavirin
 - (800-1400 mg/day);
 - “exacto” dosis basado en el peso corporal 13 mg/kg
 - “standard” dosificación en base al peso corporal:
 - <75 kg 1000 mg, >75 kg 1200 mg
 - Dosis ajustada ribavirin (800 mg/day)
 - **Capsulas 2/veces por día**



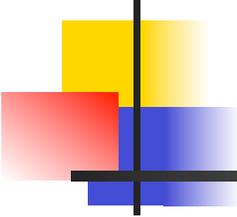
Tratamiento VHC en Pediatría

- Aprox. Un año que la FDA aprobó el IFN-pegilado alfa-2b + RBV (pegIntron+Rebetol) para el tratamiento de VHC crónica en edad pediátrica, niños y adolescentes entre edades de 3 años a 17 años de edad.
- En estudio, niños con genotipo 1-4 tratados con PegIFN/RBV por 48 semanas, alcanzaron un 55% de RVS, comparado con un 36% en aquellos que usaron IFN convencional, usado anteriormente para pacientes pediátricos
- PegIntron/RBV usado en genotipo 2-3 por 24 semanas alcanzaron RVS 96%.



Tratamiento de VHC en Pediatría

- Esta modalidad de manejo VHC en pediatría, recomienda dosis del PegIntron/RBV, basado en el área de superficie corporal:
- PegIntron: 60mcg/m²/inyección subcutánea semanalmente en combinación con
- Ribavirina (Rebetol): 15 mg/kg/por día, vía oral dividida en dos dosis al día.
- Si estos pacientes no responden con una reducción al menos de 2-log a la 12va. semana después de iniciar terapia, entonces podría suspender el tratamiento.



Efectos Adversos de PegIFN en Pediatría

- Pérdida de peso & inhibición de crecimiento
- Fiebre
- Dolor de cabeza
- Neutropenia
- Fatiga
- Anorexia
- Hipotiroidismo
- Anemia
- Eritema en área de inyección
- Otros

Factores que afectan la Respuesta Viroológica de la Terapia de VHC (sin VIH)

Viral

- Genotipo
- Carga viral (VL)
- RVR
- EVR

Enfermedad

- Estadío de la fibrosis
- Esteatosis

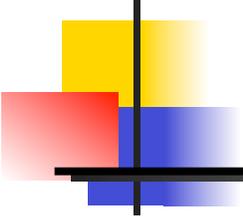
Paciente

- Edad, sexo, BMI, raza
- Estatus VIH
- Adherencia a la terapia

VHC:

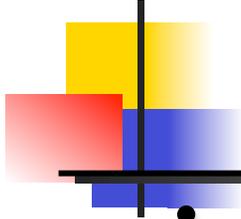
Una Infección Curable

- Una Respuesta Sostenida casi siempre permanente.
- El Hígado mantiene un PCR negativo en Respondedor Sostenido
- Regresión de la Fibrosis con la eliminación viral



Efectos secundarios del interferón

- Síntomas de tipo gripal
- Fatiga
- Inestabilidad emocional
- Depresión
- Insomnio
- Anorexia
- Diarrea
- Erupción
- Alopecia
- Pérdida de peso
- Neutropenia
- Trombocitopenia
- Disfunción tiroidea
- Retinopatía
- Pérdida de audición
- Neuropatía



La Ribavirina y Embarazo

- RBV es teratogénica en los modelos con animales
- Evitar el embarazo durante la terapia y hasta 6 meses después del tratamiento de cada componente de la pareja
 - Usar 2 métodos anticonceptivos
 - Prueba de embarazo antes del tratamiento, mensualmente durante el tratamiento y durante 6 meses, después del tratamiento
- Documentar el debate cuidadosamente
 - Contrato de anticoncepción

Interacciones entre Medicamentos

■ Nucleósido Análogo Didanosine (ddl)

- Co-administración de ddl y ribavirin está contraindicado
 - Aumenta el riesgo de toxicidad mitocondrial incluyendo acidosis láctica severa, pancreatitis, esteatosis hepática
- **ddl= No lo haga**
- **D4T y ribavirin**
- **AZT y ribavirin**

CUIDADO CON ALGUNAS PLANTAS & HIERBAS. SIEMPRE CONSULTE CON SU MEDICO

Terapia Herbática

Podría Causar

Jin Bu Huan

Hepatitis Aguda

Raíz de Valeriana/skullcap

Hepatitis Aguda

Comfrey

Enf.Veno-oclusiva

Germander

Hepatotoxicidad Severa

Hoja de Chaparral

Fallo Fulminante

Kava kava

Fallo Fulminante

Gordolobo herbal tea

Enf.Veno-oclusiva

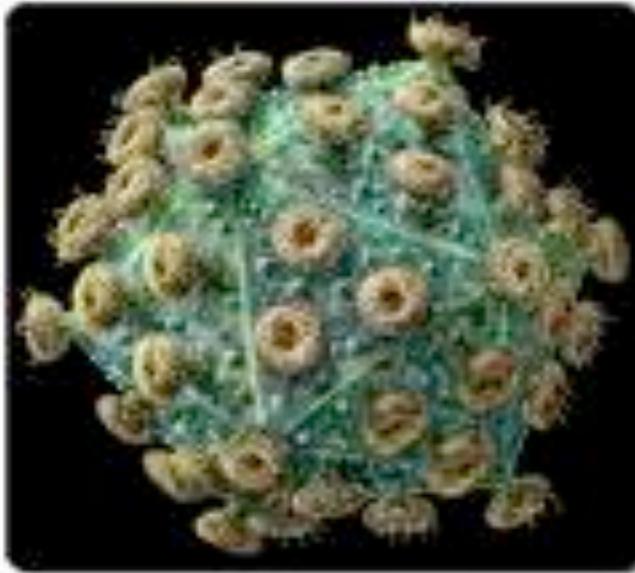
Mistletoe

Hepatitis Crónica

HEPATITIS C/VIH CO-INFECCION

Co-infección-es el termino médico que significa la existencia de dos o más infecciones en el cuerpo al mismo tiempo.

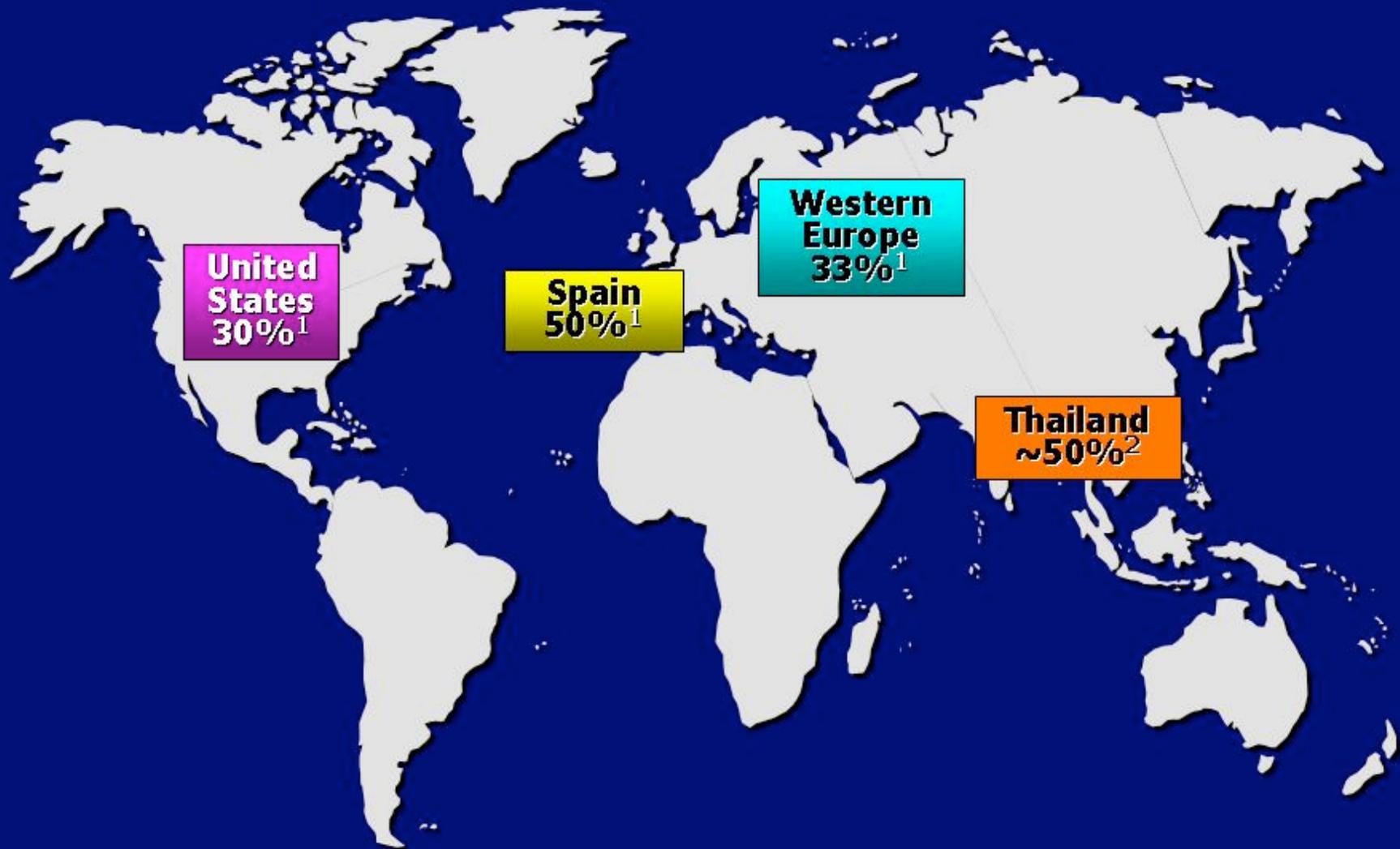
VIH



VHC

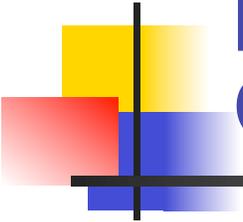


PREVALENCIA MUNDIAL: % DE PACIENTES COINFECTADOS CON VIH/VHC



¹Soriano et al. *AIDS*. 2002;16:813-826

²Chanbancherd et al. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2003;Sept;34(3):580-582

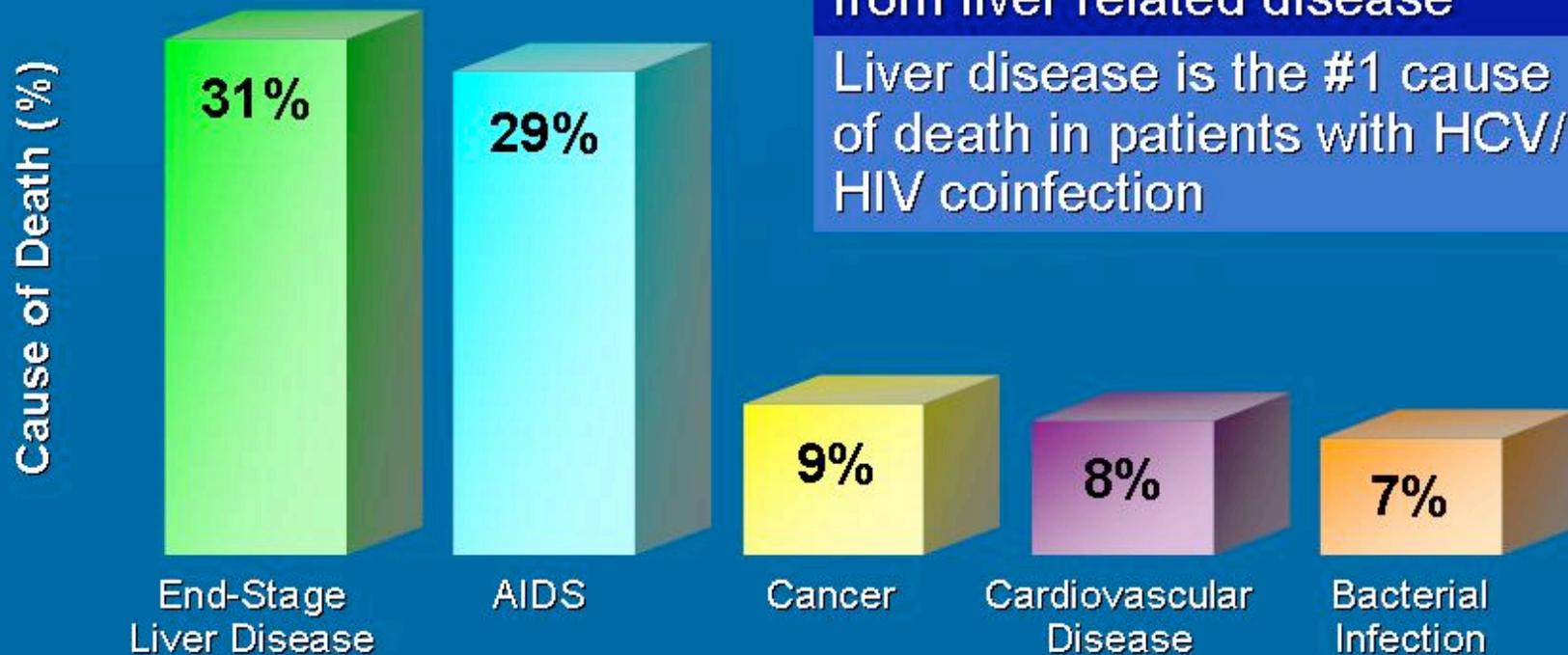


Guía Internacional: Recomendaciones para el Tratamiento de VHC en pacientes Coinfectados VHC/VIH

*Para tratar VHC se considera lo siguiente.:

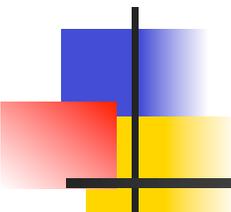
- Biopsia del hígado
- Conteo de CD4
- Carga Viral del VIH-RNA
- Consejería sobre uso de Drogas/Alcohol
- Historia de Depresión
- Infección Oportunista activa

Most Common Causes of Death in HCV/HIV Coinfected Patients



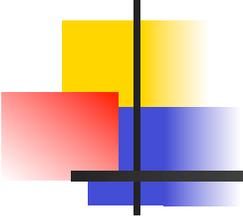
Now that HIV medications work so well, more patients are dying from liver related disease

Liver disease is the #1 cause of death in patients with HCV/HIV coinfection



¿Por qué es importante que usted hable con su doctor sobre el tratamiento de la Hepatitis C?

- 1-Mientras más tiempo se tome para tratar su hígado, mayores serán los riesgos de un daño hepático grave
- 2-Iniciar tratamiento temprano, en vez de hacerlo más tarde podría evitar que el virus cause mas daño.
- 3-La medicina usada para tratar VHC, podrían trabajar mejor si son usadas antes que se hayan producido daños mayores en el hígado.
- 4-Si tienes VHC y VIH coinfección, pregunte a su doctor si el tratamiento es apropiado para usted.

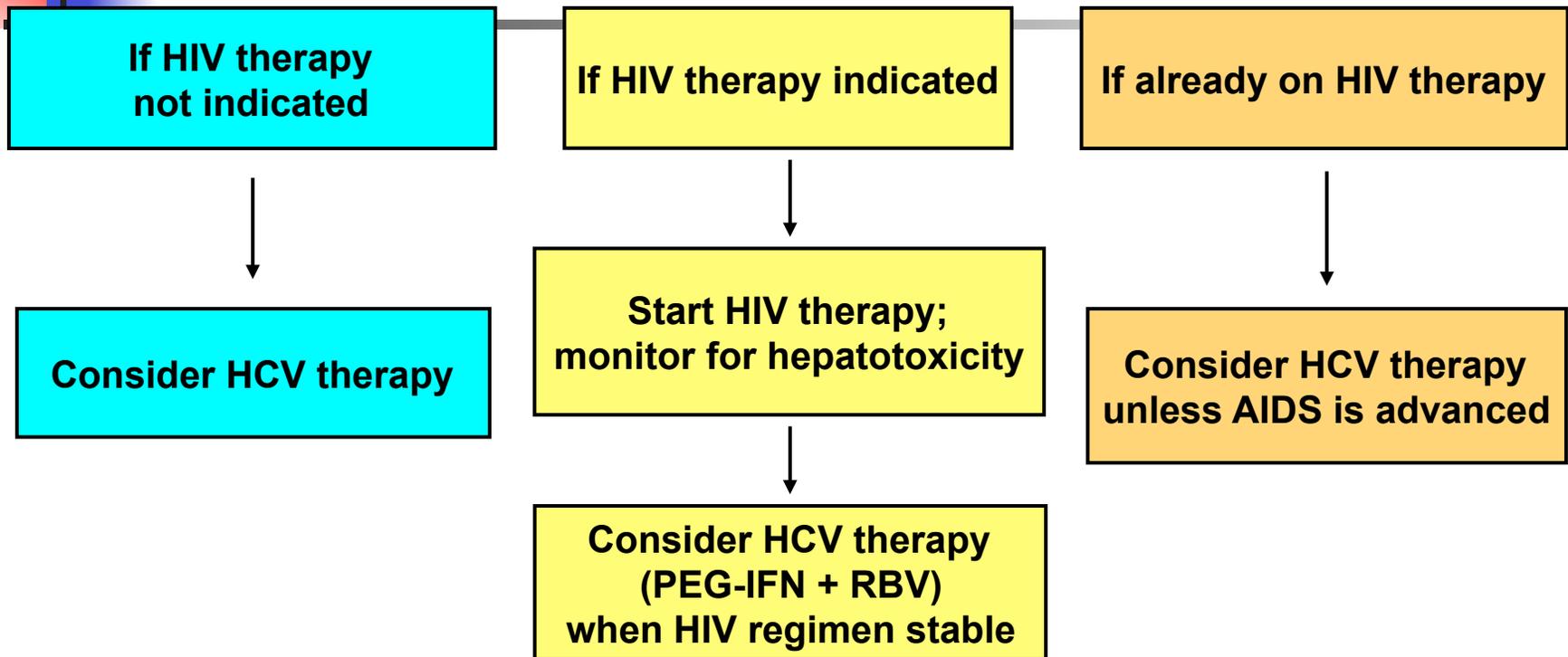


VHC/VIH

Co-infección

- Las personas co-infectadas con VIH/VHC es común, especialmente en aquellos UDIV. Aproximadamente 30% de los VIH+ se estima están co-infectados con VHC y aproximadamente 10% con VHB.
- Cerca de 60%-90% de las personas que se infectaron con el VIH a través de UDIV están co-infectados con VHC.
- Las personas co-infectadas avanzan (2-5) más rápido a una enfermedad hepática que los mono-infectados.

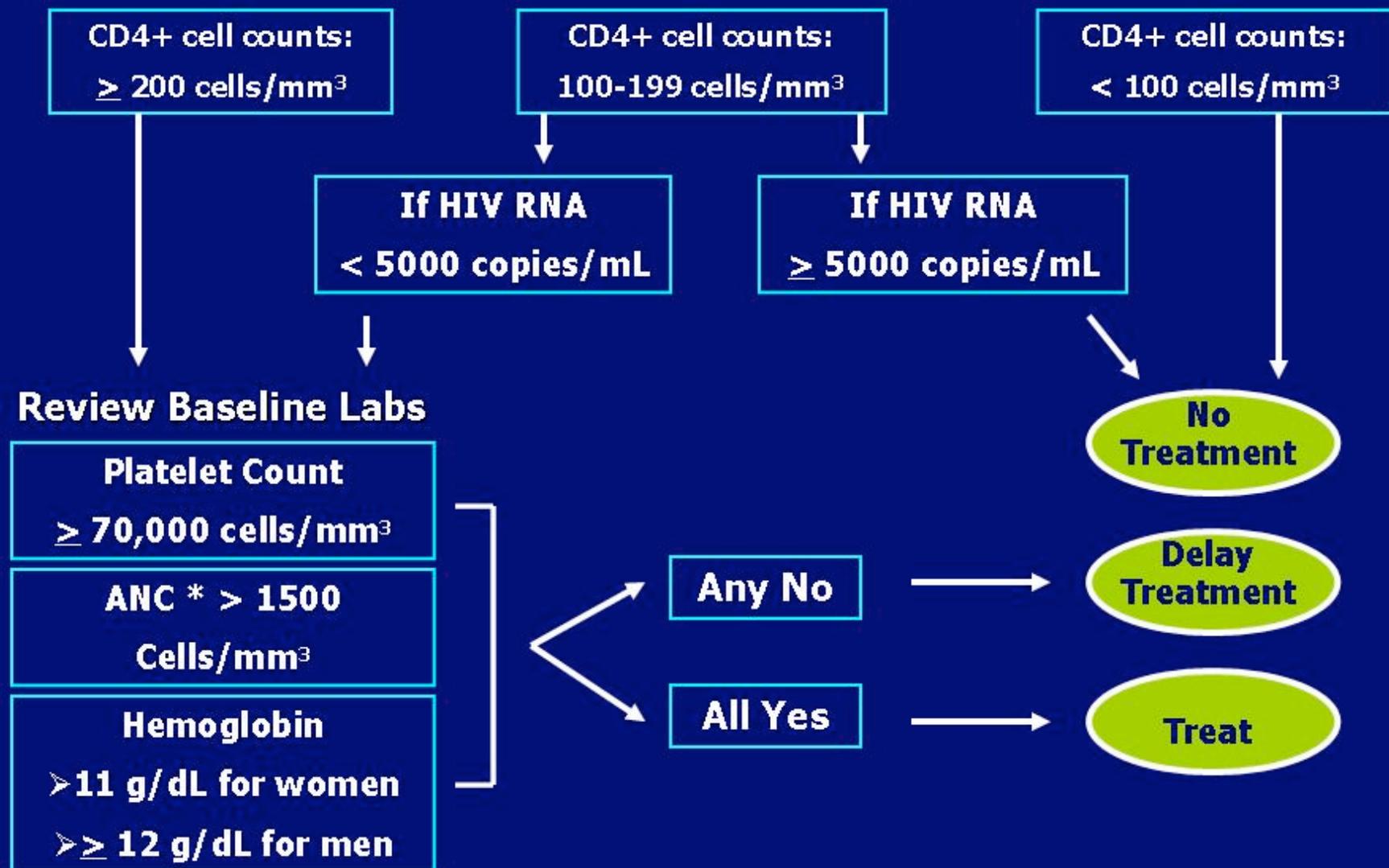
Manejo de VHC/VIH Co-Infección

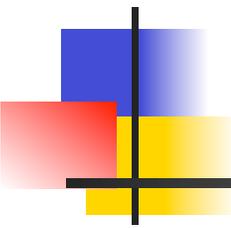


- Consider baseline liver biopsy
- Optimal adherence to dosing
- High negative predictive value of EVR failure

Russell D. Cohen, MD

HIV/HCV Coinfection Treatment Algorithm





Opción de Tratamiento Actual Nuevas Drogas en Desarrollo.

**El Centro de Control de Enfermedades
(CDC) recomienda que debe considerarse
Tratar con Antivirales a todos los
pacientes con VIH Coinfectados con
Hepatitis C Crónica.**



Multiple Anti-HCV Drugs Are In Development

Linear class

Telaprevir
Boceprevir
Narlaprevir

**NS3
Protease**

Macrocyclic class
RG7227/ITMN-191
TMC 435350
MK 7009
BI 201335
BMS-650032

NS5A

BMS-790052

Cyclophilin

Debio 025
NIM 811

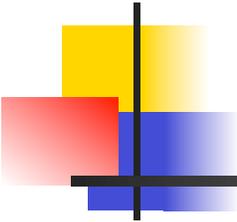
Active site

RG7128
IDX184
PSI-7977

**NS5B
Polymerase**

Palm
ABT-333
ABT-072
GS 9190
ANA598

Thumb
VCH-759
VCH-916
VX-222
BI 207127
Filibuvir



Resumen de Inhibidores de Proteasa

Telaprevir (VX-950)

- Potent antiviral efficacy;
- Side effect profile (rash and anemia) and discontinuation rate is concerning and limits ability to dose beyond 12 weeks
- Resistance develops in patients who do not achieve RVR
- 750 mg q8hrs dosing not very convenient

Boceprevir (SCH503034)

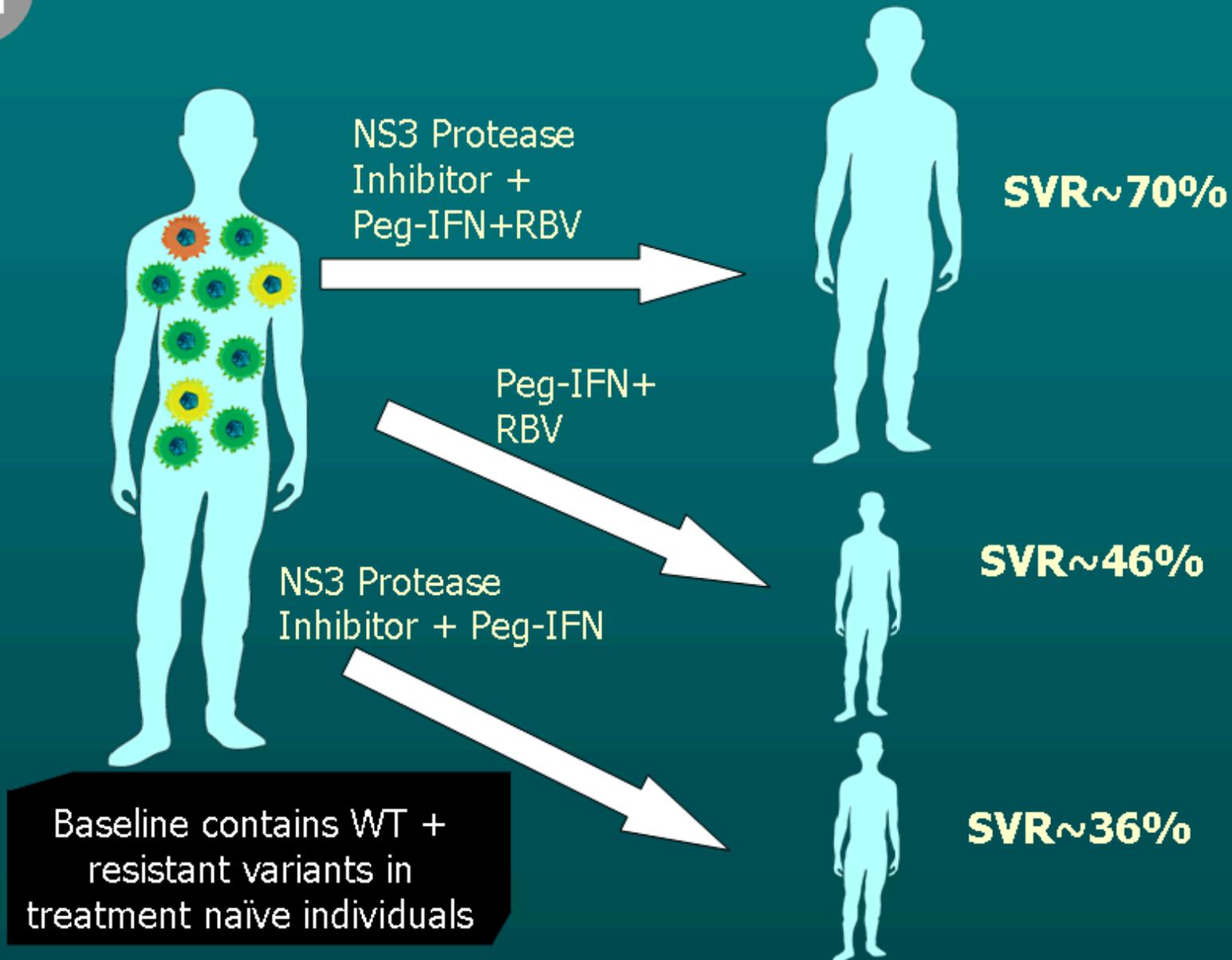
- Less potent, slower antiviral efficacy; good response in naives reported; less effective in non-responders
- Relatively well-tolerated to date, although anemia observed when combined with PegIFN/RBV
- 800 mg TID still not very convenient

TMC435350

- Once-daily dosing would be advantage; Strong antiviral efficacy rumored in Ph1b (data not yet presented)
- Photosensitivity case(s) in Ph 1a study



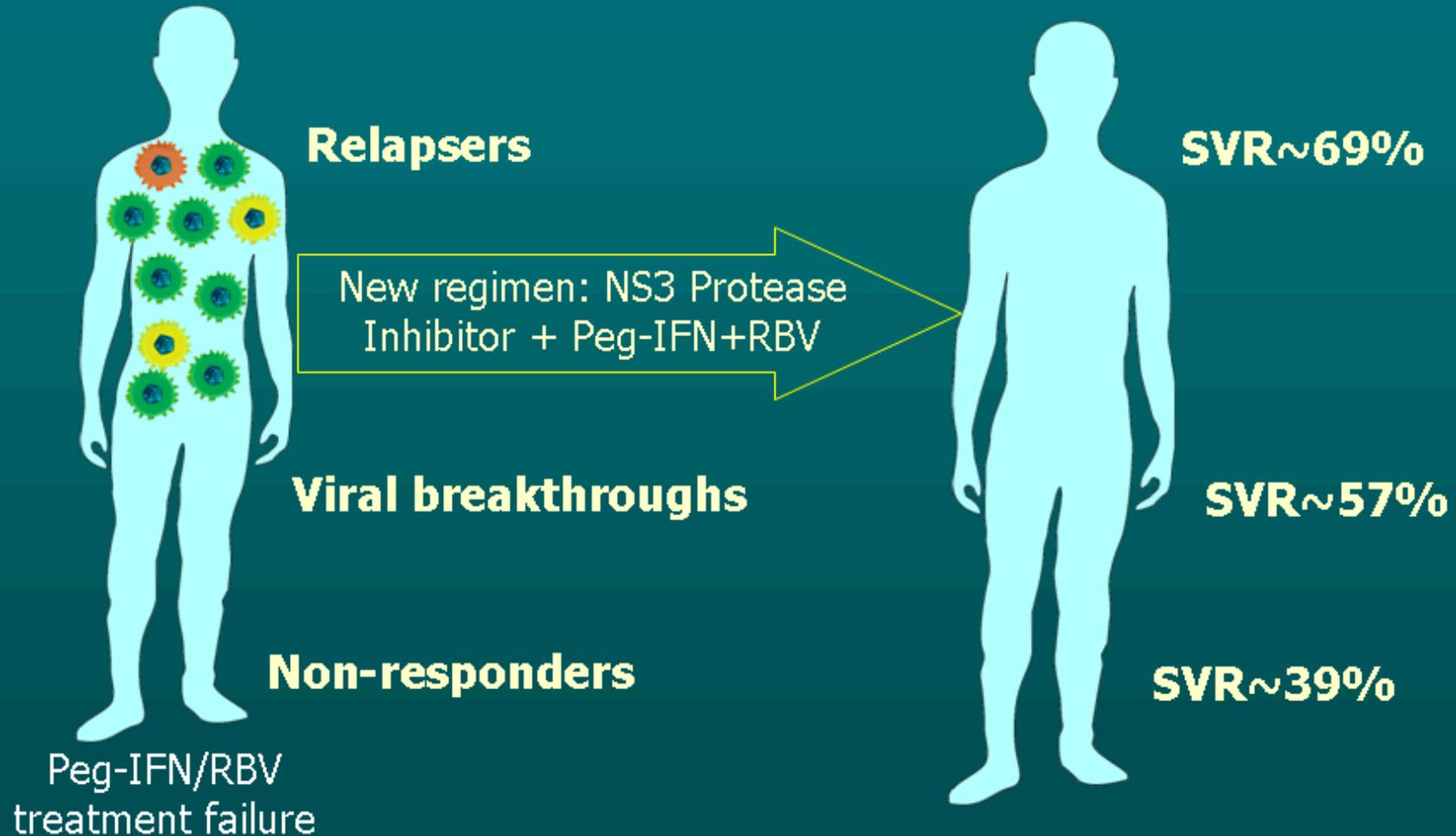
Contribution Of Peg-IFN/RBV To SVR



McHutchison JG. *N Engl J Med.* 2009; 360(18): 1827-1838
Hezode C. *N Engl J Med.* 2009; 360(18): 1839-1850
Kwo PY. *Hepatology* 2008;48:1027A



Peg-IFN/RBV Treatment Experienced Patients Can Be Re-treated

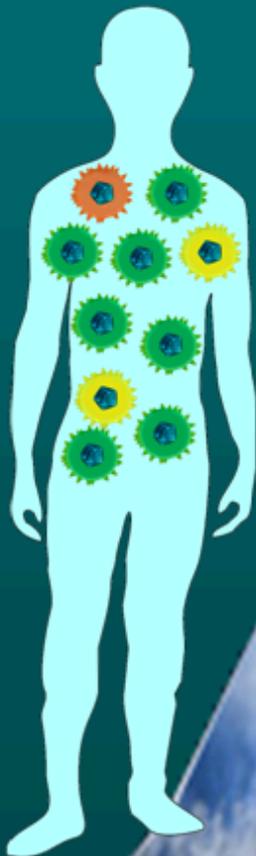




Patient Factors Can Affect Ability To Respond To Therapy



SVR



**Age
>50yrs**

Unmanaged Depression

Non-adherence

Male

**Insulin
resistance**

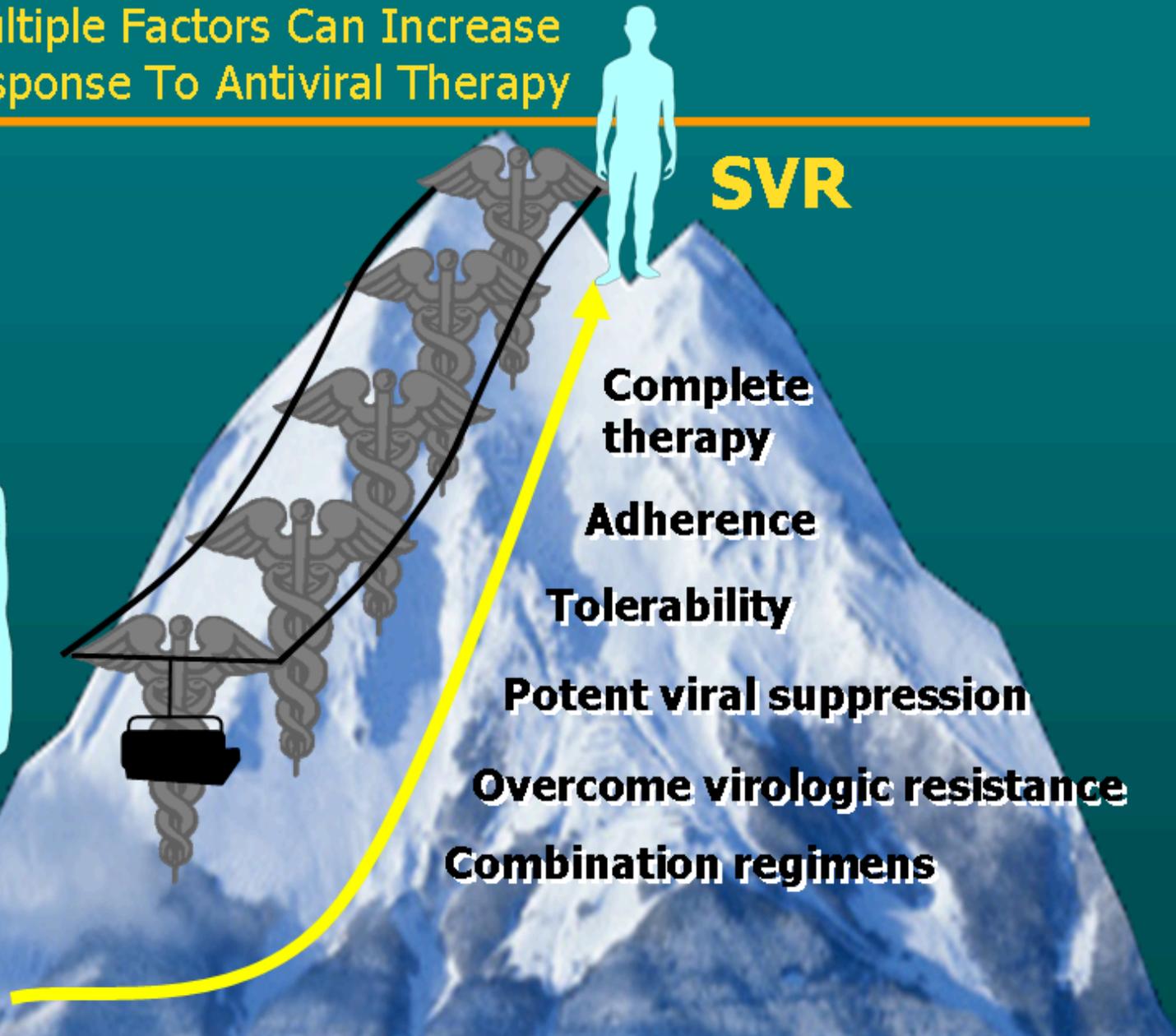
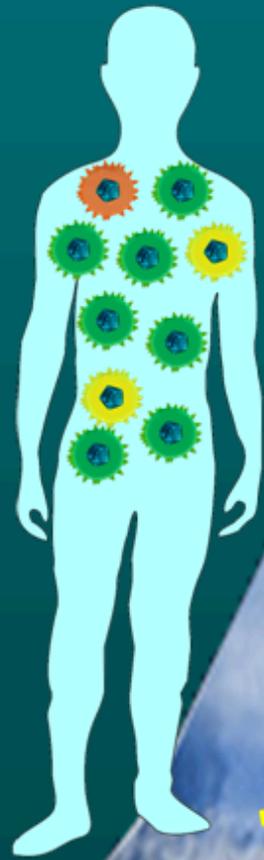
**African
American**

**Genetics
IL28B**

Fatty Liver



Multiple Factors Can Increase Response To Antiviral Therapy

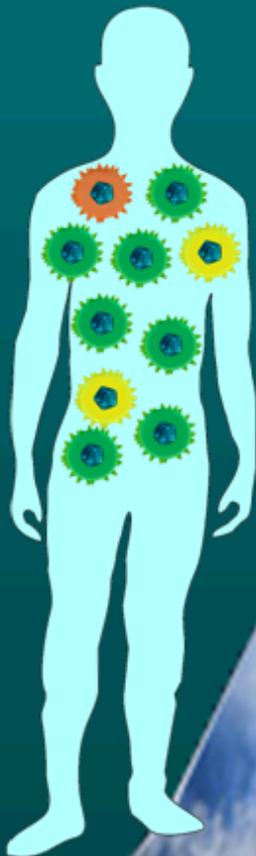




Patient Factors Can Affect Ability To Respond To Therapy



SVR



**Age
>50yrs**

Unmanaged Depression

Non-adherence

Male

**Insulin
resistance**

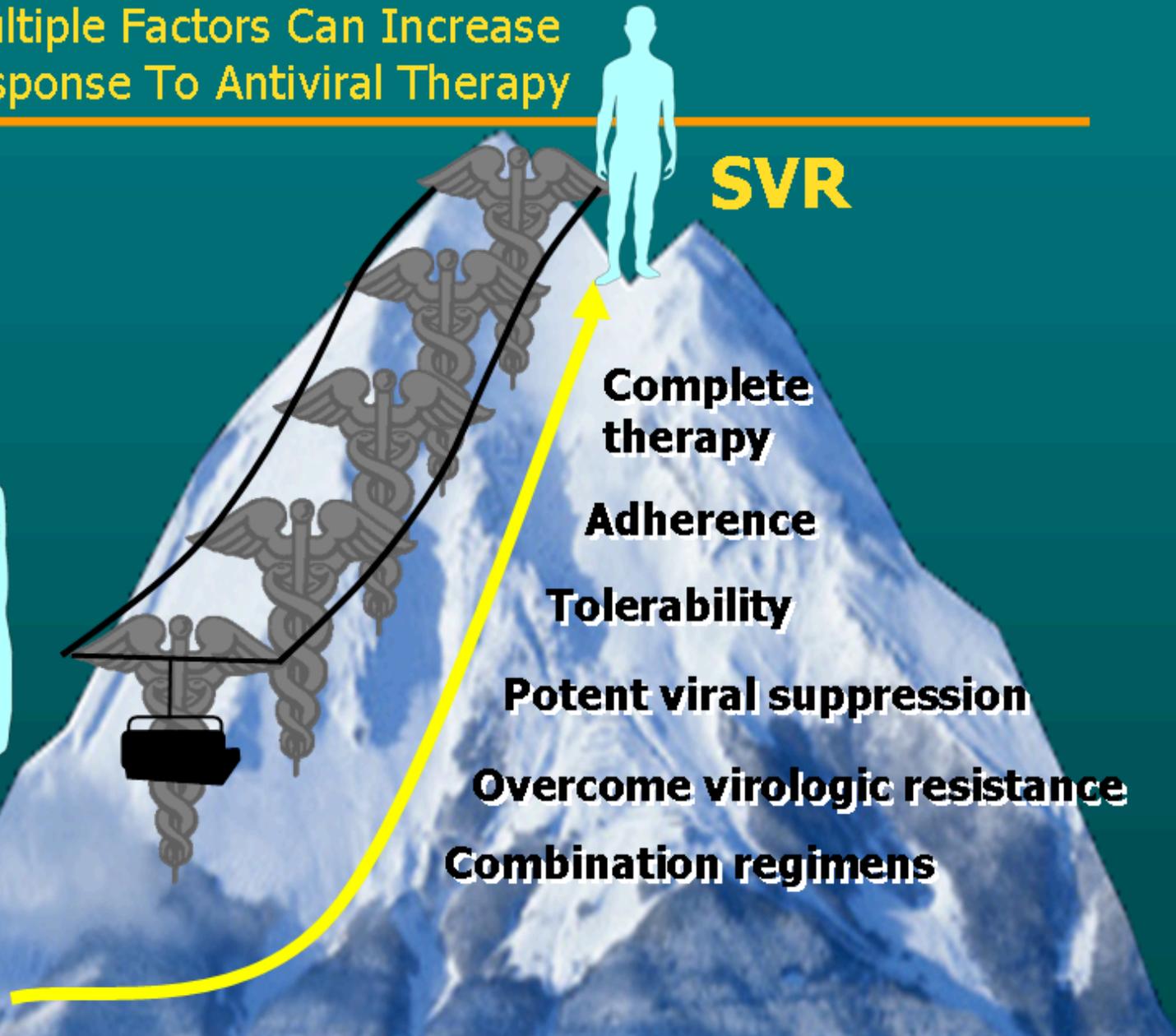
**African
American**

**Genetics
IL28B**

Fatty Liver



Multiple Factors Can Increase Response To Antiviral Therapy

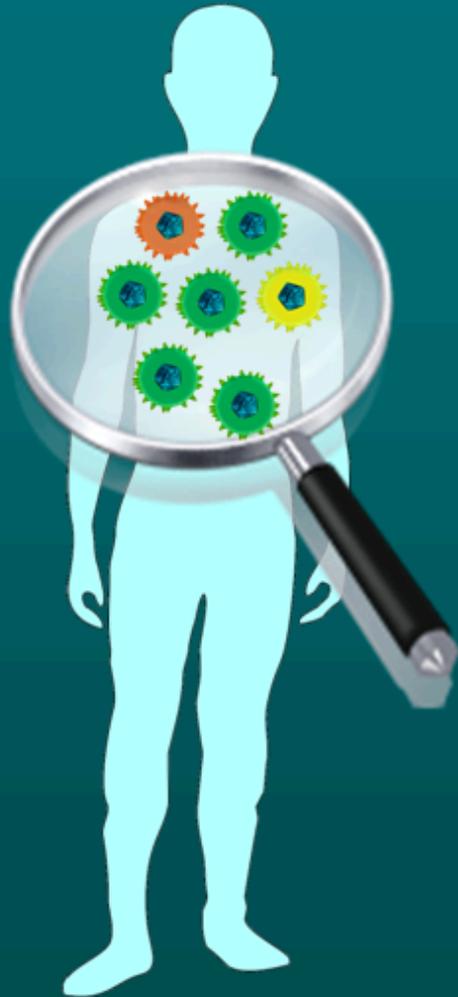




Resistant Variants Occur Naturally



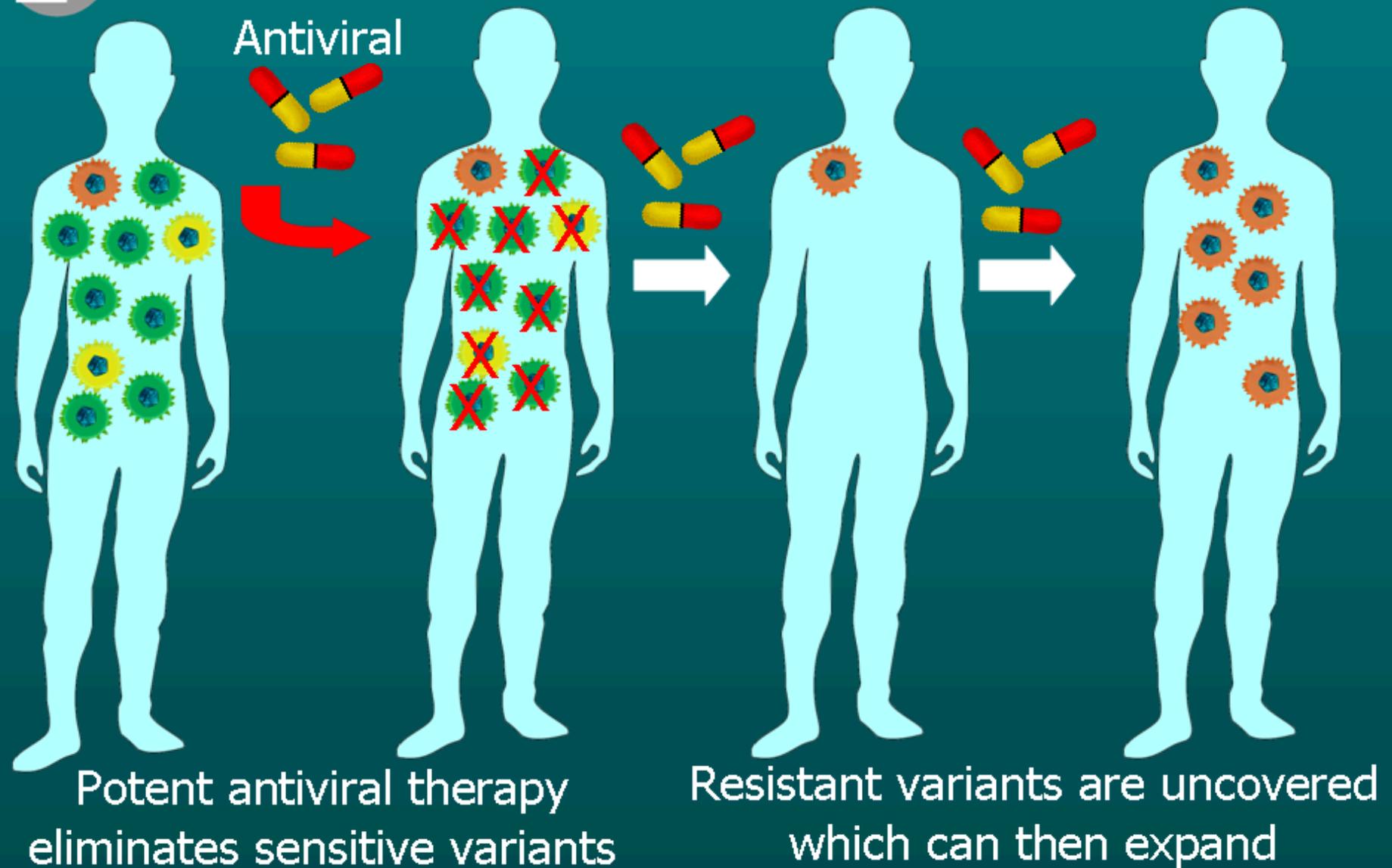
Resistant Variants Are Present Before Treatment



- HCV exists as a mixture of populations of genetically distinct, but closely related, virions in every patient¹
 - $\sim 10^{12}$ viruses produced per day
 - ~ 1 mutation per virus produced
- Most resistant variants are relatively unfit and are undetectable prior to therapy with current technology^{2,3}

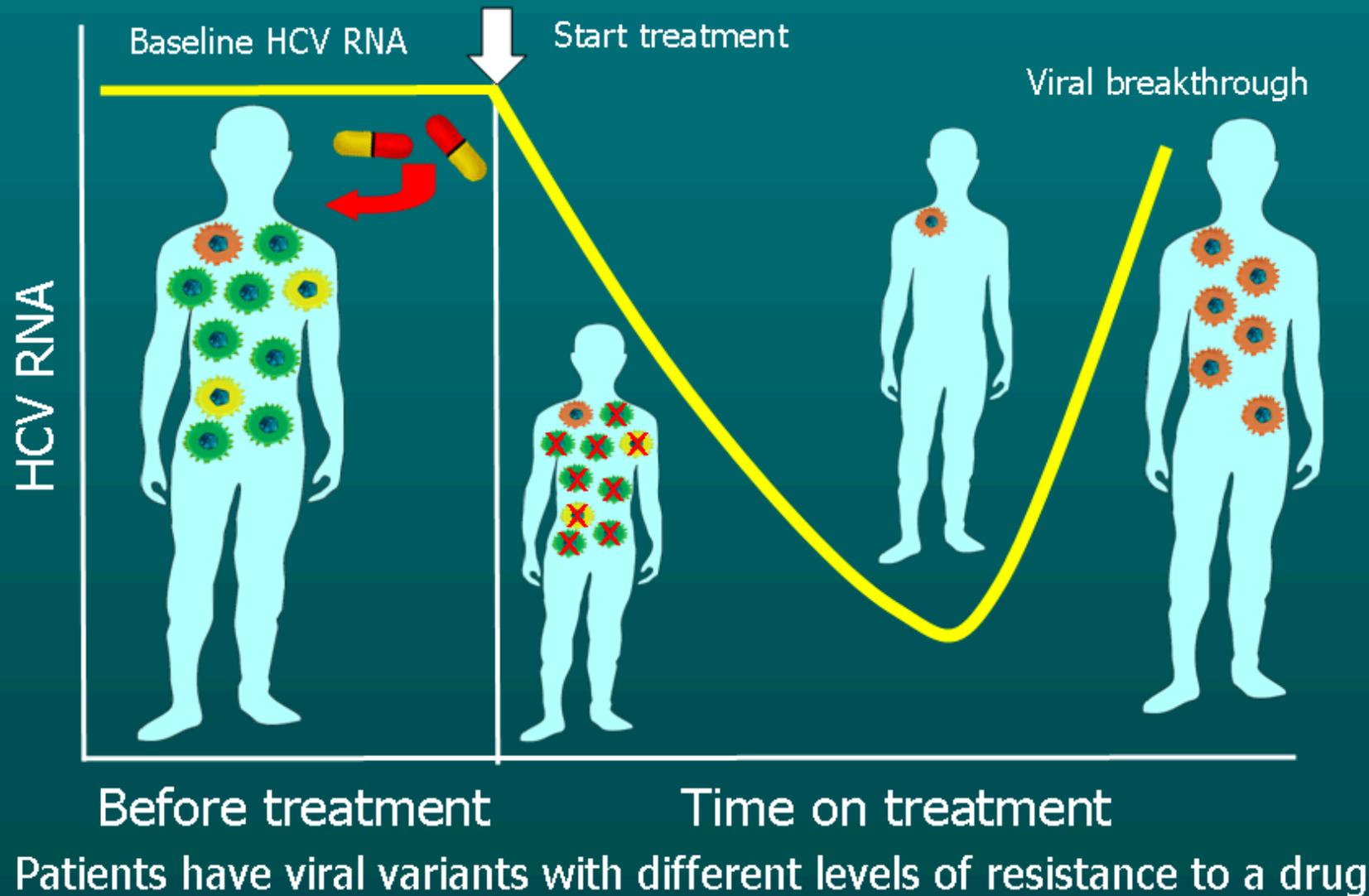


Resistant Variants Can Be Selected During Treatment



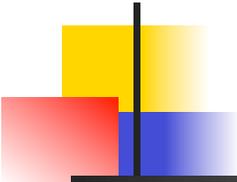


Frequent Monitoring Of HCV RNA Levels Can Detect Treatment Failure And Resistance



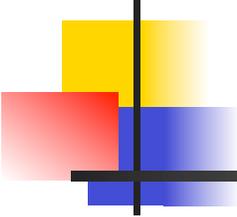
PROVE 2: Efectos Adversos Reportado en >25% de los Pacientes a durante 48 Semanas

Adverse Event, %	PegIFN/RBV 48w (n=82)	12w TPV+ PegIFN/RBV 24w (n=81)	12w TPV+ PegIFN/RBV 12w (n=82)	12w TPV+ PegIFN 12w (n=78)
Pruritus	35	51	66	59
Rash, all types	35	51	45	50
Nausea	40	48	48	30
Asthenia	32	46	52	39
Headache	45	46	39	47
Influenza-like illness	52	38	39	36
Insomnia	39	31	35	15
Anemia	17	27	18	6
Dry skin	34	26	26	30
Diarrhea	27	25	32	26
Fatigue	37	25	28	33
Dyspnea	16	22	27	14
Cough	26	20	21	10
Arthralgia	17	10	11	26



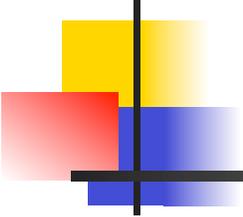
Droga VHC-Resistencia

- Los inhibidores de proteasa para VHC hacen resistencia rápido, al cabo de 3 días de monoterapia.
- Los PI para VHC en desarrollo ahora producen resistencia cruzada, lo que significa, que si estas tomando un PI y desarrolló resistencia no podrá tomar los otros que estan en desarrollandose.
- El porcentaje de RVS o “Cura” con telaprevir en no-respondedores es 40%, pero esto no representa a los previos no-respondedores, pues el % de RVS podría ser 30%. Los AA y Latinos tienen menor RVS que los blancos.
- Si el pte. Desarrolló resistencia a telaprevir, podría ser resistente a otros PI, limitando nuevas opciones de tratamientos en el futuro.
- La mejor terapia sería la que contiene al menos 2 drogas orales en combinación con peg/RBV. Esto limitaría los riesgos de resistencia, la RVS podría alcanzar el 80%



Drogas VHC-Resistencia

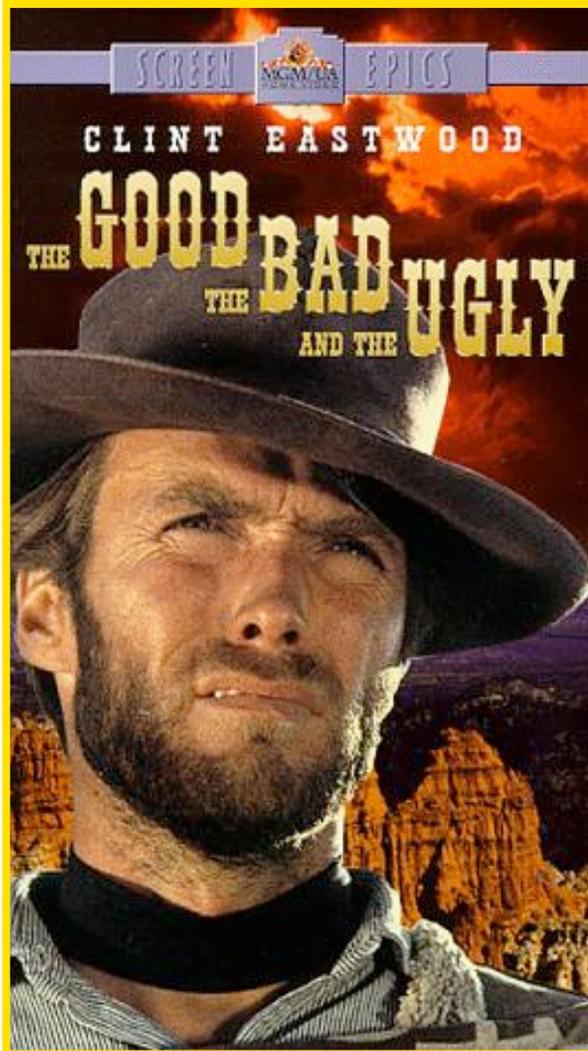
- **El uso de 3 a 4 drogas sería mucho mejor pero por el momento no están disponibles en el mercado. Debe tener cuidado cuando se inicie con los 2 PI primeros, es preferible esperar, siempre hable con su médico.**
- **Al no responder y desarrollar resistencia a PI, en algunos años podrían surgir otras clases de drogas para combinar un buen régimen (NS5A, 2-3 inhib.polymerasa), pero esto tomaría muchos años para llegarse a este punto.**



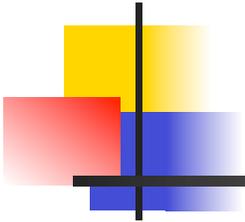
Resumen

- HCV hace empeorar al VIH y el VIH hace que VHC cause mayor daño al Hígado
- HCV es una enfermedad multi sistémica
- La biópsia hepática ayuda en decidir si usted necesita tratamiento o no para VHC.
- HCV es tratada con Peginterferon y Ribavirin en el presente pero existen nuevas drogas en desarrollo
- Tratamientos futuros podrían ser menos tóxicos y de más corta duración y con mayor éxito!!!
- VHC PUEDE SER CURADA!!!

Nuevos Tratamientos para VHC



- Muchas novedosas terapias estarán listas a su debido tiempo, complementaran el tratamiento con mayor eficacia
- Estas nuevas drogas presentarían el problema del desarrollo de la resistencia e impedirían que se usen otras drogas similares
- El Interferon aún continuará siendo la droga de uso en combinación con nuevos componentes.



*¿DEBE TRATARSE AHORA
O*

- *TRATARSE MAS LUEGO ?*

- *ESTA ES LA PREGUNTA*

MUCHAS GRACIAS

