

Guía Clínica AUGE
Manejo y tratamiento de la Infección
Crónica por Virus de la Hepatitis C (VHC)

Julio, 2015

Subsecretaría de Salud Pública
División de prevención y Control de Enfermedades
Departamento de Enfermedades Transmisibles

MINISTERIO DE SALUD. Guía Clínica de Manejo de la Infección Crónica por Virus de la Hepatitis C (VHC). SANTIAGO.

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de disseminación y capacitación. Prohibida su venta.

ISBN:

1ª Edición. 2010

2ª Edición. Julio 2015

CONTENIDO

1.	RECOMENDACIONES DE LA GUÍA	14
2.	Introducción	15
2.1.	Descripción y epidemiología del problema de salud	15
2.2.	Vigilancia epidemiológica y modalidad de vigilancia	17
3.	Poblaciones de riesgo, tamizaje y diagnóstico.....	21
3.1.	¿Cuáles son las poblaciones de riesgo de adquirir una infección por VHC?	21
3.2.	¿Cómo se realiza el tamizaje y confirmación diagnóstica de infección por virus de hepatitis C?	22
4.	Evaluación inicial.....	24
4.1.	¿Cómo se realiza la evaluación inicial y cuáles son las medidas generales que se recomiendan?.....	24
4.2.	¿Cuál es el papel de la biopsia hepática y de los métodos no invasivos en la evaluación de la biopsia hepática?	27
4.3.	¿Cuál es el papel de la genotipificación de los polimorfismos de IL28B en la evaluación de un paciente con hepatitis C?	28
5.	¿Cuál es la recomendación de tratamiento antiviral?	30
5.1.	Objetivo del tratamiento	30
5.2.	Selección de pacientes para tratamiento	30
5.3.	Tratamiento de pacientes genotipo 1	32
5.3.1.	Terapias libres de interferón (primera línea)	33
5.3.2.	Antivirales directos de segunda generación combinados con peginterferón y ribavirina (segunda línea)	37
5.3.3.	Terapias con inhibidores de proteasa de primera generación (tercera línea)	38
5.3.4.	Manejo de efectos adversos de la terapia con boceprevir o telaprevir e interacciones medicamentosas	46
5.4.	Tratamiento de pacientes con genotipos no-1.....	50
5.4.1.	Genotipo 2	50
5.4.2.	Genotipo 3	50
5.4.3.	Tratamiento de pacientes genotipo 2 y 3 en ausencia de antivirales de acción directa	51
5.4.4.	Genotipos 4, 5 y 6	54

6. ¿Cuál es la recomendación de seguimiento en pacientes con fibrosis hepática avanzada/cirrosis?.....	56
6.1. Evaluación de la función hepática.....	56
Inmunizaciones.....	57
6.2. Vigilancia de carcinoma hepatocelular.....	57
6.3. Prevención de hemorragia variceal.....	57
6.4. Tratamiento antiviral en pacientes con cirrosis descompensada.....	58
7. ¿Cuáles son las recomendaciones de tratamiento en pacientes coinfectados con virus de inmunodeficiencia humana?.....	59
7.1. Epidemiología.....	59
7.2. Diagnóstico.....	59
7.3. Impacto de coinfección VIH/VHC.....	60
7.3.1. Impacto del VHC sobre la evolución del VIH.....	60
7.3.2. Impacto del VIH sobre la evolución del VHC.....	60
7.4. Tratamiento paciente coinfectado VIH/VHC.....	61
7.4.1. Orden de inicio de tratamiento.....	62
7.4.2. Terapia de la infección por VIH.....	62
7.4.3. Terapia infección VHC.....	63
8. ¿Cuál es la recomendación de manejo y tratamiento en pacientes de grupos especiales? .	68
8.1. Insuficiencia renal.....	68
8.2. Hemofilia.....	70
8.3. Coinfección VHC con VHB.....	71
9. Manejo de hepatitis C en embarazadas y niños.....	74
10. ¿Cuál es el tratamiento de la infección aguda por hepatitis C y el manejo de los accidentes cortopunzantes?.....	76
10.1. Manejo de accidentes cortopunzantes con personas VHC positivo.....	76
10.2. Tratamiento.....	77

Como guía clínica este documento describe recomendaciones para el tratamiento y manejo de los pacientes infectados por virus de la hepatitis C, según la mejor evidencia científica mundial. Por el alto costo de los fármacos el Ministerio de Salud de Chile, declara que esta guía es orientadora al equipo de salud y no está obligado a la entrega de estos tratamientos.

Algoritmo de tratamiento de primera línea de hepatitis C. Genotipos 1 y 3

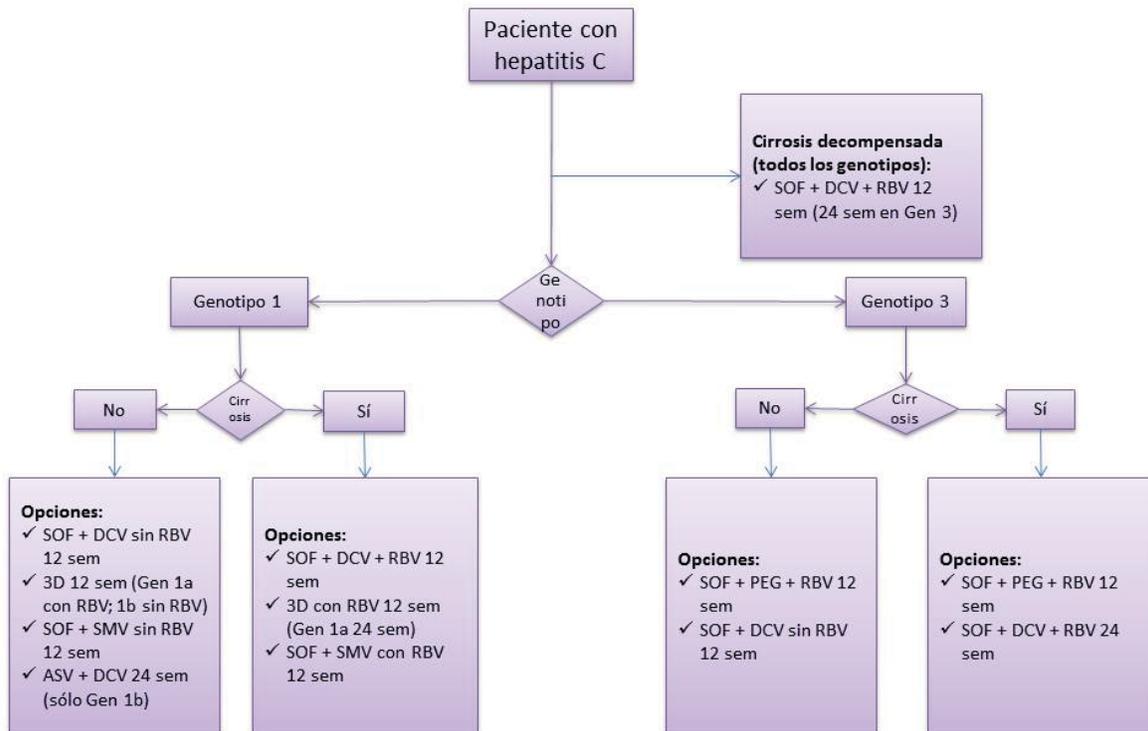


Figura: Algoritmo de tratamiento de primera línea de hepatitis C. Se incluyen genotipos 1 y 3 (> 95% de los pacientes en Chile). Para otros genotipos, ver el texto. Abreviaciones: SOF: Sofosbuvir 400 mg/d; DCV: Daclatasvir 60 mg/d; ASV: Asunaprevir 100 mg c/12 h; 3D: Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir 150/100/25 mg/d + dasabuvir 250 mg c/12 h; RBV: Ribavirina (1000 mg/d en < 75 kg, 1200 mg/d en > 75 kg); PEG: Peginterferón alfa 2a ó 2b; SMV: Simeprevir 150 mg/d. La indicación debe considerar interacciones medicamentosas, función renal, comorbilidades e historia de terapias previas entre otros factores. Para más detalles, ver el texto.

Resumen: Líneas de tratamiento de hepatitis C en pacientes con genotipo 1.**Primera Línea:**

- Paritaprevir /r/ ombitasvir + dasabuvir ("3D") +- ribavirina
- Asunaprevir + daclatasvir (genotipo 1b)
- Sofosbuvir + simeprevir
- Sofosbuvir + daclatasvir

Segunda Línea:**Antivirales directos de 2da generación con interferón**

- Sofosbuvir + peginterferón + ribavirina
- Simeprevir + peginterferón + ribavirina
- Daclatasvir + peginterferón + ribavirina

Tercera Línea:**Antivirales directos de 1a generación con interferón**

- Boceprevir + peginterferón + ribavirina
- Telaprevir + peginterferón + ribavirina

Cuarta Línea:

- Peginterferón + ribavirina

Resumen: Esquemas de tratamiento con antivirales de acción directa en pacientes con genotipo 2, 3, 4, 5 y 6.

Genotipo	Esquema	Comentarios	Recomendación
2	Sofosbuvir 400 mg/d + ribavirina 1000-1200 mg/d (12 sem)	En pacientes cirróticos o con falla a terapia previa considerar prolongar terapia a 16 ó 20 semanas.	1A
2	Sofosbuvir 400 mg/d + ribavirina 1000-1200 mg/d + PEG (12 sem)	Buenos resultados en pacientes cirróticos y con falla a terapia previa.	2B
3	Sofosbuvir 400 mg/d + ribavirina 1000-1200 mg/d + PEG (12 sem)	Terapia de primera línea. De elección en pacientes con cirrosis y con falla a tratamiento previo.	2B
3	Sofosbuvir 400 mg/d + ribavirina 100-1200 mg/d (24 sem)	Terapia subóptima en pacientes cirróticos y con falla previa. Opción razonable en pacientes con cirrosis descompensada.	1A
3	Sofosbuvir 400 mg/d + daclatasvir 60 mg/d (12 a 24 sem)	Puede agregarse ribavirina en pacientes cirróticos o con falla a tratamiento previo. Prolongar a 24 semanas en pacientes con falla previa a tratamiento. Opción razonable en pacientes con cirrosis descompensada.	2B
4	Sofosbuvir 400 mg/d + ribavirina 1000-1200 mg/d + PEG (12 sem)	Terapia con alta tasa de respuesta en pacientes naive.	1A
4	Simeprevir 150 mg/d + ribavirina 1000-1200 mg/d + PEG (12 sem) seguido de PEG + ribavirina 1000-1200 mg/d por 12 sem más	La terapia debe suspenderse si hay carga viral detectable a las 4, 12 ó 24 semanas. La duración de PEG + ribavirina debe prolongarse hasta 48 semanas en respondedores parciales y nulos previos.	1B
4	PEG + daclatasvir 60 mg/d + ribavirina 1000-1200 mg/d (12 sem), seguido de PEG + ribavirina 1000-1200 mg/d por 12 sem más	Combinación efectiva en base a pocos pacientes.	2B
4	Sofosbuvir 400 mg/d + ribavirina 1000-1200 mg/d (24 sem)	Opción posible para pacientes con cirrosis descompensada.	1B
4	Sofosbuvir 400 mg/d + simeprevir 150 mg/d (12 sem)	Considerar agregar ribavirina en pacientes con predictores de mala respuesta (cirrosis, respuesta nula previa)	2A

4	Sofosbuvir 400 mg/d + daclatasvir 60 mg/d (12 sem)	No hay datos publicados de esta combinación, pero por su efectividad en genotipo 1 puede ser extrapolado a este grupo.	2B
5 y 6	Sofosbuvir 400 mg/d + ribavirina 1000-1200 mg/d + PEG (12 sem)	Única opción terapéutica disponible para estos genotipos.	1A
5 y 6	Sofosbuvir 400 mg/d + ribavirina 1000-1200 mg/d (12 sem)	No hay información publicada de esta combinación. Opción planteable en pacientes intolerantes a interferón.	2B

RECOMENDACIONES CLAVE

RECOMENDACIONES EN INFECCIÓN POR VHC	GRADO DE RECOMENDACIÓN
Se recomienda el tamizaje a todas las personas mayores de 45 años por una vez en la vida o aquellas con factores de riesgo.	2B
El examen de elección para el diagnóstico inicial es la determinación de anticuerpos contra el virus de hepatitis C, que deben ser confirmados mediante PCR.	1A
Se desaconseja el consumo de alcohol en cualquier cantidad y el cigarrillo a los pacientes infectados.	3B
Se debe educar a los pacientes en la importancia de mantener hábitos de alimentación y actividad física que eviten o corrijan el sobrepeso u obesidad.	3C
Los pacientes infectados con virus de hepatitis C deben ser examinados para inmunidad para hepatitis A y B con IgG contra VHA, HBsAg y anti-HBc total, y recibir la vacuna respectiva en caso de no ser inmunes.	3B
Se recomienda realizar una biopsia hepática en los pacientes que no tienen evidencias clínicas de cirrosis hepática, cuando sus resultados vayan a influir en el manejo del paciente.	3B
Los métodos no invasivos pueden reemplazar a la biopsia, sin existir una clara ventaja de una tecnología sobre la otra, debiéndose usar de acuerdo a su disponibilidad local.	3B
La determinación de genotipo de IL28B no tiene utilidad cuando se utilizan terapias antivirales directas de segunda generación.	1A
Todos los pacientes con hepatitis C deben <i>evaluarse</i> para tratamiento antiviral, individualizando su indicación y considerando contraindicaciones.	2A
Los pacientes con cirrosis y albuminemia menor de 3,5 g/dL que además tengan plaquetas menores de 100.000 IU/mL no deben ser tratados con terapias basadas en peginterferón.	2A
La terapia antiviral oral debe priorizarse en pacientes con fibrosis avanzada (METAVIR 3 y 4), con cirrosis descompensada, pre y post trasplante hepático y pacientes con manifestaciones extrahepáticas de la infección.	2B
Basados en los estudios con los nuevos DAAs se ha demostrado que los pacientes coinfectados VIH/VHC tienen similares rangos de curación respecto a los mono infectados VHC, por lo que debería aplicarse las mismas recomendaciones de tratamiento para ambos grupos.	1A
En tratamiento para genotipo 1, las terapias con antivirales de acción directa son la opción de tratamiento más adecuada, especialmente en pacientes con fibrosis avanzada, que han fallado a terapias previas y trasplantados hepáticos, donde la combinación de mayor eficacia y seguridad es especialmente importante	1A
En tratamiento para genotipo 1, la primera línea de tratamiento incluye antivirales orales de segunda generación y la segunda línea es el uso de estos antivirales combinados con peginterferón y ribavirina.	1B
En tratamiento para genotipo 1, el tratamiento con antivirales orales de primera generación (telaprevir y boceprevir) se considera la tercera línea de tratamiento.	1B
El tratamiento de pacientes con genotipos no-1 debe realizarse con antivirales de acción directa con o sin peginterferón/ribavirina de acuerdo a la tabla 10.	1A
En ausencia de antivirales de acción directa, el tratamiento de pacientes con genotipo 2 y 3 debe realizarse con peginterferón y ribavirina con duración variable de acuerdo a los factores predictores de respuesta y a velocidad de respuesta virológica.	2A
En tratamiento de pacientes genotipo no-1, los criterios de suspensión de tratamiento para tratamiento con peginterferón/ribavirina son la ausencia de una caída de 2 ó más logs de la carga viral a las 12 semanas o una carga viral detectable en cualquier cantidad a las 24 semanas de tratamiento.	2A

Pacientes menores de 70 años con MELD igual o mayor a 15 deben ser evaluados para trasplante hepático.	3A
En pacientes con evidencias clínicas, histológicas o por métodos no invasivos de cirrosis se debe realizar vigilancia de hepatocarcinoma (ecografía abdominal y α -fetoproteína cada 6 meses), y de várices esofágicas (endoscopia digestiva alta cada 1 a 2 años).	2B
Es necesario hacer un diagnóstico precoz de infección por VHC en pacientes con HD para prevenir la transmisión nosocomial, complicaciones y mortalidad asociada	2B
El tratamiento de la hepatitis C basado en interferón en pacientes con insuficiencia renal depende del grado de disfunción renal:	2C
Se debe tratar a todos los pacientes en HD infectados por VHC candidatos a trasplante renal y que no presenten contraindicación al tratamiento.	2B
El uso de telaprevir o boceprevir en pacientes con insuficiencia renal puede ser una opción, pero se requiere mayor información antes de recomendarse de rutina.	3C
El sofosbuvir y el simeprevir pueden utilizarse en pacientes con clearance de creatinina mayor de 30 mL/min/1,73 m ² .	2A
Los esquemas de tratamiento antiviral en pacientes hemofílicos son similares a los de pacientes no hemofílicos.	2B
No se recomienda efectuar procedimientos invasivos en el tercer trimestre del embarazo (i. e. amniocentesis) ni monitorización cruenta del parto en madres infectadas con hepatitis C.	2A
El tipo de parto (vaginal o cesárea) no modifica el riesgo de transmisión. La lactancia materna no es fuente de infección para el niño, pese a que el virus se detecta (en baja concentración) en la leche y calostro.	2A
El diagnóstico de hepatitis crónica por virus C en niños nacidos de madres infectadas se realiza con anticuerpos a los 18 meses de edad. Si son positivos, debe confirmarse con determinación de RNA viral. Opcionalmente el diagnóstico puede apoyarse en la determinación de RNA viral a los 3 meses de edad.	1A
El tratamiento se recomienda en niños mayores de 2 años con indicaciones similares a la de los adultos con peginterferón α -2b 60 μ g/m ² /sem asociado a ribavirina 15 mg/kg/día dividido en dos dosis diarias. <i>Recomendación 1A.</i>	1A
La duración del tratamiento recomendada en niños es de 48 semanas en genotipos 1 y 4; y de 24 semanas en genotipos 2 y 3.	2A
La hepatitis C aguda debe tratarse luego de 8 a 12 semanas de observación con peginterferón (con o sin ribavirina), por un período de 24 semanas.	2A

USUARIOS A LOS QUE ESTÁ DIRIGIDA LA GUÍA

Esta guía está dirigida a los profesionales de la salud involucrados en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes infectados con el virus de la hepatitis C, incluyendo entre otros a médicos generales, internistas, pediatras, gastroenterólogos, hepatólogos, hematólogos, oncólogos, infectólogos, psiquiatras y profesionales de los Servicios de Sangre y Trasplante. Dado que el manejo integral de esta patología es la clave para el éxito de la terapia, el personal de enfermería es fundamental.

ALCANCE DE LA GUÍA

Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere la guía

La presente guía se refiere al manejo de los pacientes infectados con el virus de la hepatitis C en etapa crónica. Se detallan además algunas situaciones especiales, como es el manejo de la infección aguda, infección en grupos especiales de pacientes, como pacientes con fibrosis hepática avanzada, coinfectados con VIH, insuficientes renales, hemofílicos, niños y pacientes trasplantados hepáticos. Esta guía no se refiere al manejo de las complicaciones de la infección como descompensación de la cirrosis (ascitis, encefalopatía hepática, hemorragia variceal o hepatocarcinoma, entre otras) ni a las indicaciones y manejo del trasplante hepático (que se abordan específicamente en otra guía).

Declaración de intención

Esta guía no fue elaborada con la intención de establecer estándares de cuidado para pacientes individuales, los cuales sólo pueden ser determinados por profesionales competentes sobre la base de toda la información clínica respecto del caso, y están sujetos a cambio conforme al avance del conocimiento científico, las tecnologías disponibles en cada contexto en particular, y según evolucionan los patrones de atención. En el mismo sentido, es importante hacer notar que la adherencia a las recomendaciones de la guía no asegura un desenlace exitoso en cada paciente. No obstante lo anterior, se sugiere que las desviaciones significativas de las recomendaciones de esta guía o de cualquier protocolo local derivado de ella sean debidamente fundadas en los registros del paciente. En algunos casos las recomendaciones no aparecen avaladas por estudios clínicos, porque la utilidad de ciertas prácticas resulta evidente en sí misma, y nadie consideraría investigar sobre el tema o resultaría éticamente inaceptable hacerlo. Es necesario considerar que muchas prácticas actuales sobre las que no existe evidencia pueden de hecho ser ineficaces, pero otras pueden ser altamente eficaces y quizás nunca se generen pruebas científicas de su efectividad. Por lo tanto, la falta de evidencia no debe utilizarse como única justificación para limitar la utilización de un procedimiento o el aporte de recursos.

OBJETIVOS

Esta guía es una referencia para la atención de los pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C y tiene por objetivos:

- a) Proponer las acciones de prevención primaria y secundaria de la infección.

- b) Entregar recomendaciones de tamizaje y diagnóstico de la infección por VHC.
- c) Establecer guías generales de terapia de la hepatitis C en diferentes contextos clínicos.
- d) Mejorar el uso de recursos mediante la propuesta de algoritmos de manejo de la enfermedad basados en la mejor evidencia disponible.
- e) Contribuir al desarrollo de un modelo de atención de la enfermedad que asegure adherencia al tratamiento y seguimiento de las personas con infección por VHC.

1. RECOMENDACIONES DE LA GUÍA

Preguntas clínicas abordadas en la Guía

La presente guía responderá las siguientes preguntas en relación a la infección por VHC:

1. Poblaciones de riesgo, tamizaje y diagnóstico
 - ¿Cuáles son las poblaciones de riesgo de adquirir una infección por VHC?
 - ¿Cómo se realiza el tamizaje y confirmación diagnóstica de infección por virus de hepatitis C?
2. Evaluación inicial y medidas generales
 - ¿Cómo se realiza la evaluación inicial y cuáles son las medidas generales que se recomiendan?
 - ¿Cuál es el papel de la biopsia hepática y de los métodos no invasivos en la evaluación de la biopsia hepática?
 - ¿Cuál es el papel de la genotipificación de los polimorfismos de IL28B en la evaluación de un paciente con hepatitis C?
3. ¿Cuál es la recomendación de tratamiento antiviral?
 - ¿Cuál es la recomendación de manejo de pacientes vírgenes a tratamiento?
 - ¿Cuál es la recomendación de terapia en pacientes previamente tratados?
 - ¿Cuál es la recomendación de tratamiento en pacientes con cirrosis hepática?
 - ¿Cómo se manejan los efectos adversos e interacciones medicamentosas de la terapia?
4. ¿Cuáles son las recomendaciones de tratamiento en pacientes coinfectados con VIH?
5. ¿Cuáles son las recomendaciones de tratamiento en pacientes coinfectados con VHB?
6. ¿Cuál es la recomendación de manejo y tratamiento en pacientes de grupos especiales: con insuficiencia renal crónica, diálisis y hemofilia?
7. ¿Cuál es el manejo de la hepatitis C en embarazadas y en niños?
8. ¿Cuál es el tratamiento de la infección aguda por hepatitis C y el manejo de los accidentes cortopunzantes?

2. INTRODUCCIÓN

2.1. Descripción y epidemiología del problema de salud

La infección crónica por el virus de hepatitis C es una enfermedad que afecta a aproximadamente 184 millones de personas en el mundo (1, 2), siendo una de las principales causas de cirrosis, carcinoma hepatocelular y necesidad de trasplante hepático. El virus de la hepatitis C es responsable del 27% de los casos de cirrosis hepática y del 25% de los casos de carcinoma hepatocelular en el mundo (3), representando una considerable carga social y económica.

Las enfermedades hepáticas en Chile determinan una proporción importante de la mortalidad general. Particularmente las tasas de mortalidad por cirrosis en nuestro medio son unas de las más altas del mundo. Es importante señalar además, que esta mortalidad es proporcionalmente mayor al tomar el grupo de personas en edades entre 45 y 59 años. Una proporción importante de los casos de cirrosis son causados por la infección crónica por virus de la hepatitis C (4).

La principal ruta de transmisión del virus de la hepatitis C es la vía parenteral, siendo sus principales factores de riesgo la exposición a productos derivados de la sangre antes de la adopción del tamizaje obligatorio en bancos de sangre (En Chile se implementó el 1 de enero de 1996) y el uso de drogas inyectables. Otros factores de riesgo incluyen la exposición a procedimientos médicos (inyecciones, diálisis, etc.) y en una proporción menor la vía sexual y tatuajes. En nuestro país el factor de riesgo más frecuente es el antecedente de transfusión de productos sanguíneos, representando aproximadamente la mitad de los casos. Un 41% de los pacientes en nuestro medio no refiere ninguno de los factores de riesgo antes mencionados (5), lo que se explica probablemente por transmisión a través del uso de medicamentos inyectables en el período previo a la adopción generalizada de las precauciones universales y de material de inyección desechable.

En estudios basados en donantes de banco de sangre (1996 y 1998 respectivamente), la prevalencia confirmada de anticuerpos anti-VHC es cercana al 0,3% (6, 7). De acuerdo a datos de la Comisión de Sangre y Tejidos, de un total de 186.258 donaciones realizadas el año 2007 en nuestro país, 614 muestras fueron doblemente positivas (0,3%). Es importante recordar que los donantes voluntarios de sangre son una población altamente seleccionada, ya que se excluyen todas las personas que tengan algún tipo de factor de riesgo para enfermedades de transmisión parenteral. En países con datos epidemiológicos completos se ha comprobado que la prevalencia de VHC es 3 a 6 veces mayor en la población general que en los donantes voluntarios de sangre, por lo que es necesario recurrir a estudios de prevalencia realizados en muestras de pacientes representativos de la población general.

En Chile, la hepatitis C es considerada de baja endemicidad. Los datos de la Encuesta Nacional de Salud (ENS) del año 2003 arrojan una prevalencia para VHC de 0,12% (IC 95%: 0,00–0,24%) en la población general (muestra de 2991 sujetos) (8), en cambio la ENS 2009–2010 (muestra de 5.000 sujetos) revela una prevalencia de anticuerpos confirmados por el ISP de 0,01% (9).¹

Además se observa una tendencia al aumento de la prevalencia con la edad, de una tendencia a acumulación de los casos en población urbana.

Un estudio poblacional de prevalencia de anticuerpos contra VHC (ELISA de tercera generación) en una muestra representativa de la comuna de la Florida en la región metropolitana (959 personas) arrojó una seroprevalencia de 1,15% (IC 95%: 0,48–1,92%) (10). La confirmación por RIBA demostró una positividad de 0,83% y de este total, el 62,5% era virémico. En forma adicional este estudio permitió establecer una incidencia de la infección de 15 por 100.000 sujetos por año en el período 1993–2000. Así mismo, en un segundo grupo estudiado en la misma investigación constituido por una población de mapuches de la Isla Huapi no se encontraron casos de serología positiva para VHC, lo que muestra que la infección no está distribuida homogéneamente en toda la población chilena.

La diferentes formas de expresar la prevalencia de infección por VHC (seroprevalencia por ELISA o casos confirmados por RIBA), limitaciones metodológicas y diferencias entre las poblaciones estudiadas, hacen que en la actualidad solo se pueda tener estimaciones de la real carga de enfermedad.

Por otra parte, la infección crónica por hepatitis C es la causa más frecuente de trasplante hepático en adultos en nuestro país. Aproximadamente uno de cada cinco pacientes que acceden a esta terapia de alto costo, están infectados por VHC en las series más importantes de trasplante hepático en Chile (4, 11–13). Se estima que la acumulación de casos susceptibles (infección de más de 2 décadas de duración) continuará en aumento en los próximos 10 a 20 años.

Convencionalmente se define como infección crónica la presencia de RNA viral en sangre por más de 6 meses desde la infección. La enfermedad se caracteriza luego por producir inflamación hepática que es asintomática en casi todos los pacientes. Este período silencioso es de duración variable; puede durar entre 15 y 30 años. La inflamación crónica del hígado puede llevar a la fibrosis hepática y finalmente al desarrollo de cirrosis hepática, con las consecuencias clínicas propias de esta condición: Hemorragia por várices esofágicas, encefalopatía hepática, ascitis, necesidad de trasplante hepático y muerte por insuficiencia hepática entre otras. De acuerdo a los registros del Instituto de Salud Pública, de un total de 627 pacientes trasplantados, 84 (13,4%) de ellos tienen el diagnóstico de hepatitis C. Otra importante complicación de la cirrosis hepática en pacientes con hepatitis C crónica es el desarrollo de carcinoma hepatocelular.

¹ Las prevalencias de la ENS están expresadas por los casos confirmados por RIBA (no se entrega la seroprevalencia por ELISA)

Independiente de estas manifestaciones, los pacientes infectados por VHC pueden desarrollar otras complicaciones extra-hepáticas bien documentadas como crioglobulinemia, porfiria cutánea tarda, glomerulonefritis y linfoma en una proporción menor de los casos (14, 15).

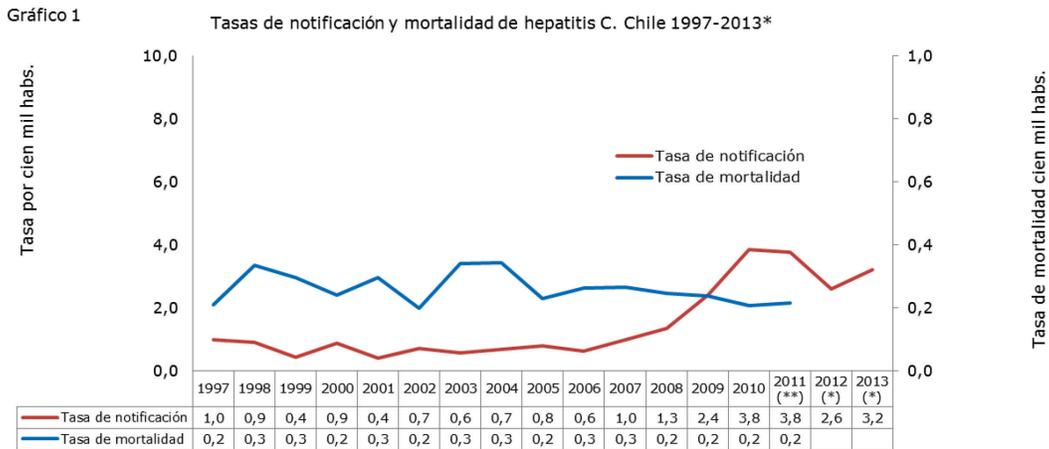
El riesgo a 20 años de desarrollar una cirrosis hepática se ha estimado entre 14 y 45% en los pacientes que no reciben tratamiento (14, 16). Una vez que hay cirrosis, la posibilidad de desarrollar una descompensación o carcinoma hepatocelular es de aproximadamente 20% a 5 años. La expectativa de vida en estos pacientes se reduce en un promedio de 7 a 10 años (17). Estas cifras reflejan que si bien no todos los pacientes infectados van a desarrollar las complicaciones graves de la enfermedad (cirrosis y cáncer hepático), una importante proporción de ellos están en riesgo. Desgraciadamente no existen factores que permitan predecir con exactitud cuáles pacientes tienen un riesgo mayor de desarrollarlas. Está bien establecido que la magnitud de la fibrosis en la biopsia hepática tiene la mejor correlación con la probabilidad de desarrollar cirrosis en el corto plazo. Otros factores como mayor edad, sexo masculino y consumo de alcohol también se han asociado a peor pronóstico (16). Es importante destacar que el consumo de alcohol y la obesidad son factores potencialmente modificables, por lo que su papel en la progresión de la enfermedad reviste especial trascendencia.

2.2. Vigilancia epidemiológica y modalidad de vigilancia

La hepatitis C es una enfermedad de notificación obligatoria universal. La información epidemiológica se recoge a través de un proceso administrativo respaldado por el Decreto Supremo Nº 158 (DS158/2004), en el cual el médico tratante es el responsable de informar toda hepatitis C a través del formulario ENO (**Anexo 1**).

El objetivo de la vigilancia epidemiológica de la hepatitis C es conocer la incidencia, tendencia y características de la enfermedad en población general y en grupos específicos, con el fin de implementar estrategias pertinentes de prevención, control y educación a la población.

En relación a la evolución de la tasa de notificación de la hepatitis C en Chile (**gráfico 1**), se observa a partir del año 2007, una tendencia sostenida al alza de la notificación, con un aumento puntual el año 2010, para luego descender en el año 2012 hasta 2,5 por cien mil habitantes y subir levemente el año 2013 con una tasa de 3,2 por cien mil hab. Este aumento en la notificación se debe principalmente al refuerzo de la vigilancia epidemiológica, a la búsqueda y notificación retroactiva de casos a partir del 2010.

Gráfico 1. Tasa de notificación y mortalidad de Hepatitis C en Chile. 1997-2013

(*) Datos provisionales

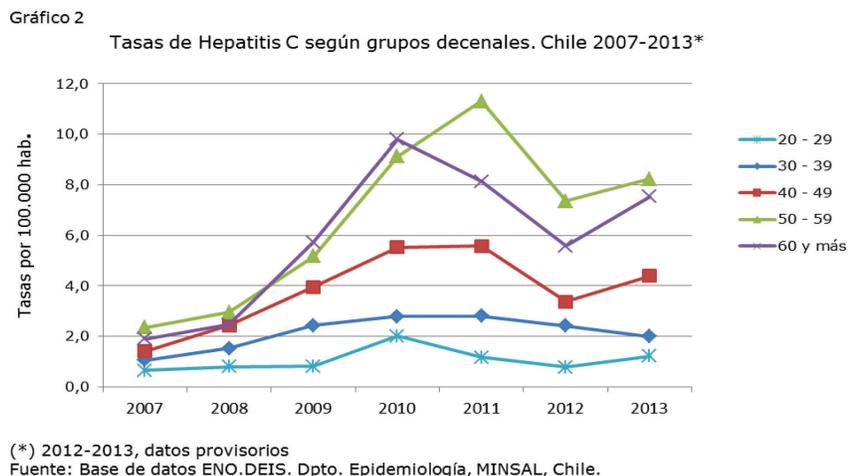
(**) 2011, último año con datos de mortalidad disponibles

Fuente: Base de datos ENO (DEIS) y Dpto. Epidemiología, DIPLAS, MINSAL, Chile.

La tasa de mortalidad por hepatitis C, muestra un comportamiento oscilante entre los años 1997 y 2007 con tasas entre 0,21 y 0,33 muertes por cien mil hab.; posteriormente se estabiliza en 0,20 por cien mil habitantes hasta el 2011. El comportamiento de la mortalidad no coincide con el aumento de la tasa de notificación para estos años, hecho que apoya entre otras causas, la hipótesis que el aumento de las notificaciones es debido a la notificación retroactiva de casos y no necesariamente a un aumento brusco en la incidencia de la enfermedad (**gráfico 1**).

Desde el año 2007, la tasa de hombres supera levemente a la tasa de mujeres, manteniéndose esta tendencia hasta el 2013. En relación a la edad, a partir de los 50 años, se concentran las mayores tasas de Hepatitis C, representando este grupo de edad entre un 70%- 84% de los casos (gráfico 2).

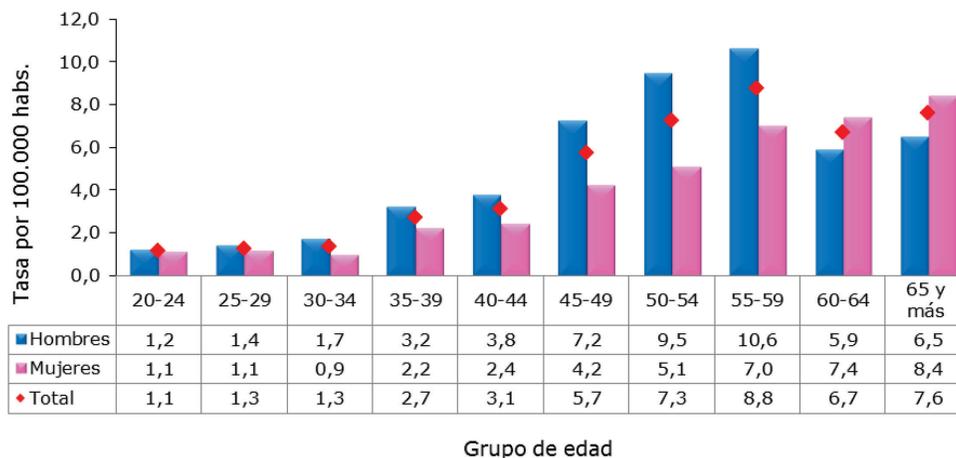
Gráfico 2. Tasa de notificación de Hepatitis C, según grupos de edad. Chile 2007-2013



El año 2013, los hombres representan 56% del total de casos, mostrando mayores tasas que las mujeres en todos los grupos de edad hasta los 59 años. Su mayor riesgo se encuentra entre los 50 a 59 años, con tasas entre 9,5 y 10,6 por cien mil hab. En general, las mujeres aumentan su riesgo de infección por hepatitis C a medida que aumentan los años de vida, superando la tasa de los hombres a partir de los 60 años (**gráfico 3**)

Gráfico 3. Tasa específica de notificación de Hepatitis C, según grupos de edad y sexo. Chile 2013

Gráfico 3 Tasas específicas de notificación de hepatitis C, según sexo y grupo de edad. Chile, 2013*.



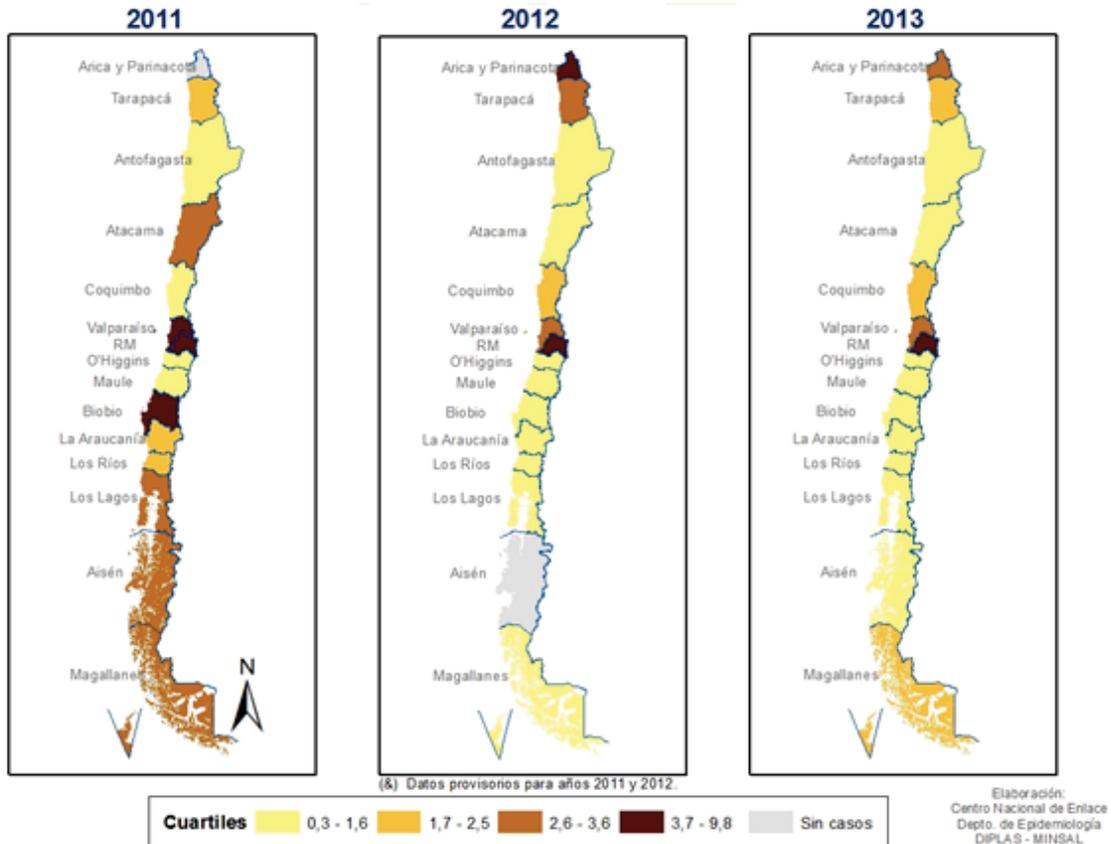
Fuente: Base de datos ENO File Maker. Dpto. Epidemiología, DIPLAS, MINSAL, Chile.

*Datos provisorios, en revisión

Según distribución geográfica, en los últimos 3 años las tasas de Hepatitis C han disminuido en la mayoría de las regiones, manteniéndose altas en el extremo norte y en el centro del país (Figura

1). En el año 2013 las mayores tasas se presentan en la Región Metropolitana (5,6 por cien mil hab.) superando 1,8 veces a la tasa nacional (3,1 por cien mil hab.) Le sigue la región de Arica y Parinacota (3,5 por cien mil hab.) que también supera la tasa del país.

Figura 1: Tasas de notificación Hepatitis C, según región de ocurrencia. Chile 2011-2013



Modalidad de vigilancia:

Tipo de vigilancia: la vigilancia de hepatitis C es universal, diaria de caso confirmado de acuerdo a Decreto Supremo N° 158.

Notificación: es de carácter obligatoria en el área pública y privada, el médico tratante debe notificar cada caso **confirmado** por el ISP de Hepatitis C, a través del Formulario ENO (DS N° 158). (Hepatitis C: código CIE 10: B17.1 y B18.2).

Para mayor detalle de la vigilancia, consultar Normativa vigente disponible en <http://epi.minsal.cl>

3. POBLACIONES DE RIESGO, TAMIZAJE Y DIAGNÓSTICO

3.1. ¿Cuáles son las poblaciones de riesgo de adquirir una infección por VHC?

Las personas con mayor riesgo de tener una infección por VHC son aquellas con factores de riesgo como exposición a transfusiones, uso de drogas intravenosas, coinfección con VIH y los hijos de madres con VHC positivo. La prevalencia de la enfermedad en estas personas aumenta considerablemente en relación a la población general.

En nuestro medio, debido a que una proporción importante de los pacientes no tienen un factor de riesgo identificable, se debe sospechar la infección en pacientes con elevación de aminotransferasas, cirrosis y hepatocarcinoma sin una etiología clara (5). Dado que tanto el consumo de alcohol como la infección crónica por virus C son problemas de alta prevalencia, su coexistencia no es excepcional y no es raro que en estos pacientes se atribuya la enfermedad hepática exclusivamente al consumo de alcohol sin buscar la infección por VHC.

Como se ha señalado, la prevalencia de la infección en Chile aumenta en forma importante a partir de los 45 años. Este escenario de prevalencias elevadas en determinados grupos etarios ha hecho que en algunas regiones se recomiende el tamizaje de hepatitis C una vez en la vida en toda persona nacida entre 1945 y 1965, independiente de la presencia de otros factores de riesgo, adjudicándole a esta estrategia un beneficio moderado (18). La Guía de tratamiento de hepatitis C de la Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado (ALEH) recomienda tamizaje universal a partir de los 45 años (19).

Recomendación:

Los siguientes grupos de riesgo debieran examinarse con la determinación de anticuerpos contra VHC: *(Recomendación 2B)*

- Todas las personas de más de 45 años (una vez en la vida).
- Personas que hayan recibido una transfusión de hemoderivados (o trasplante de órganos) antes de 1996.
- Personas que hayan usado drogas intravenosas.
- Pacientes hemofílicos expuestos a hemoderivados.
- Pacientes sometidos a diálisis.
- Pacientes con elevación persistente de aminotransferasas.
- Pacientes con cirrosis hepática de cualquier etiología.
- Pacientes coinfectados con VIH/SIDA.
- Niños nacidos de una madre infectada con VHC.
- Personal de salud expuesto a sangre infectada por vía percutánea o mucosa.
- Parejas sexuales de pacientes infectados.

3.2. ¿Cómo se realiza el tamizaje y confirmación diagnóstica de infección por virus de hepatitis C?

El diagnóstico de una infección por VHC se realiza utilizando dos exámenes diferentes: detección de anticuerpos anti VHC (anti-VHC) y detección de ARN viral de VHC. El diagnóstico inicial se realiza a través del estudio, en plasma o suero, de anticuerpos anti VHC, por técnicas inmunoenzimáticas (ELISA) de tercera generación, las cuales detectan anticuerpos contra diferentes epítopes del VHC. Recientemente se han incorporado técnicas de tamizaje de 4^o generación, capaces de detectar antígenos y anticuerpos contra VHC en forma simultánea. Este examen se utiliza como tamizaje para la detección de pacientes o donantes de sangre infectados. Su sensibilidad es de alrededor de 99 a 100% y su especificidad de 99%, detectando la presencia de anticuerpos entre las 4 y 10 semanas post infección (20, 21).

Los anticuerpos anti VHC permanecen detectables de por vida en los pacientes inmunocompetentes que tienen una infección crónica. En aquellos que se recuperan espontáneamente de la infección, los títulos de estos anticuerpos pueden ir decreciendo paulatinamente pero siguen detectables por un periodo de tiempo de por lo menos 18 - 20 años post infección (22). Por lo anterior, la presencia de anti VHC sólo indica contacto con el agente infeccioso y no discrimina entre un caso agudo, crónico o una infección resuelta (espontáneamente o por tratamiento).

En la práctica, la confirmación de una infección activa por VHC se realiza estudiando la presencia de ARN de VHC en sangre (viremia). La detección cualitativa de ARN viral utiliza métodos de biología molecular, la mayoría de los cuales se basan en el principio de amplificación de la molécula blanco (ARN), ya sea a través de una reacción de polimerasa en cadena (PCR) clásica, en tiempo real o una amplificación mediada por transcripción (TMA).

Los ensayos para la detección cualitativa de ARN VHC deben tener una sensibilidad de al menos 50 UI/mL e igual sensibilidad para la detección de todos los genotipos (23). El ARN viral puede detectarse en el suero o plasma de un paciente a partir de las 2 semanas post infección (24). Existen reactivos comerciales, algunos disponibles para investigación y no aprobados por FDA, o bien métodos implementados especialmente en los laboratorios clínicos (*"in house"*) para detectar el genoma viral. Con una adecuada implementación de estos ensayos, el 75 % a 85% de los casos con anticuerpos positivos para VHC y sobre el 95% de los pacientes con infección aguda o crónica por VHC resultan positivos para ARN- VHC (24). Una de las ventajas del uso de kits comerciales es la presencia de un control interno de amplificación, lo que permite detectar la presencia de inhibidores de la amplificación.

Debido a la inestabilidad del ARN, la correcta obtención y conservación de las muestras es crítica para minimizar el riesgo de falsos negativos en estos ensayos (24). Por otra parte, se deben considerar todas las recomendaciones y precauciones descritas para la implementación de estos

ensayos, para evitar resultados falsos positivos debido a la contaminación por productos amplificados. El estudio de ARN-VHC está indicado en todos los pacientes con estudio de ELISA VHC positivo.

El VHC tiene una gran variabilidad genómica y se reconocen 7 genotipos y 67 subtipos. La determinación del genotipo es de utilidad para la predicción de una respuesta viral sostenida post tratamiento y para definir la duración de éste. El genotipo no cambia durante el curso de una infección, por lo que su estudio se realiza por una sola vez, en cualquier momento, pero previo al inicio de la terapia. La determinación del genotipo viral y la carga viral (nivel de viremia circulante), se solicita en pacientes en que se esté considerando el inicio de tratamiento antiviral.

Recomendaciones

- El examen de elección para el diagnóstico inicial es la determinación de anticuerpos contra el virus de hepatitis C, que deben ser complementados mediante PCR. *Recomendación 1A.*
- La determinación del genotipo y carga viral es necesaria en pacientes en que se considere tratamiento antiviral. *Recomendación 2A.*
- Para la cuantificación de la carga viral se deben utilizar ensayos con un límite de cuantificación de al menos 25 IU/mL y de detección de entre 10 y 15 IU/mL. *Recomendación 1B.*

4. EVALUACIÓN INICIAL

4.1. ¿Cómo se realiza la evaluación inicial y cuáles son las medidas generales que se recomiendan?

La evaluación inicial del paciente infectado por el virus de la hepatitis C debe incluir los factores de riesgo de la adquisición del virus (e. g. antecedente de recepción de productos sanguíneos y uso de drogas intravenosas) síntomas y signos de enfermedad hepática avanzada como ictericia, ascitis, coagulopatía, hemorragia variceal, encefalopatía hepática, presencia de cofactores que pueden acelerar la progresión de la enfermedad hepática (como consumo de alcohol, obesidad, coinfección con VIH) y posibles contraindicaciones para el tratamiento. Dentro de la evaluación inicial, también se debe averiguar por síntomas sugerentes de manifestaciones extrahepáticas, como la crioglobulinemia.

Dado que el consumo de alcohol es un factor que acelera la progresión de la fibrosis hepática en los pacientes infectados (25), se recomienda la abstinencia absoluta de alcohol. Aparte de todos los efectos nocivos para la salud del tabaco, hay estudios que muestran un riesgo aumentado de hepatocarcinoma en los infectados que fuman (26). Otro factor que se ha asociado a un peor curso de la enfermedad es el hígado graso, habitualmente asociado a resistencia a la insulina, sobrepeso y obesidad (27). El curso de la hepatitis aguda por virus A parece ser más agresivo, con mayor riesgo de cursar hacia hepatitis fulminante en personas con hepatitis crónica por virus C (28), por lo que se recomienda evaluar inmunidad y vacunar a los susceptibles.

Los exámenes de laboratorio incluyen exámenes diagnósticos virales para confirmar y caracterizar la infección viral, pruebas hepáticas generales, ecotomografía abdominal, exámenes para descartar coinfecciones. Si hay alteración de las pruebas hepáticas deben descartarse otras causas de enfermedad hepática de acuerdo a la sospecha clínica (tabla 1).

Los exámenes diagnósticos virológicos moleculares deben ser realizados en laboratorios con experiencia y con técnicas validadas. La sensibilidad de la determinación de la carga viral debe ser de 10 15 IU/mL. El resultado de estos exámenes, particularmente de la carga viral, debe ser expedito (en 7 días o menos). La determinación del genotipo debe incluir además el subtipo, ya que tienen diferente barrera genética (29).

Tabla 1: Exámenes de rutina en la evaluación de pacientes con hepatitis C

Tipo de examen	Examen	Comentarios
Confirmación y caracterización de la infección	VHC ARN cualitativo (PCR)	Confirmación de la infección
	VHC ARN cuantitativo (carga viral)	Base de comparación previo a la terapia. Resultado en menos de una semana
	Genotipo viral	Necesario para planificar tipo y duración de la terapia
Evaluación de la enfermedad hepática	Hemograma con recuento de plaquetas	Trombocitopenia sugiere cirrosis e hipertensión portal
	SGOT, SGPT, GGT, fosfatasas alcalinas	Transaminasas normales no contraindican tratamiento
	Bilirrubina total y directa, albuminemia, protrombina	Bilirrubina elevada o hipoalbuminemia indican disfunción hepática significativa
	Creatinina, glicemia	Parte de la evaluación general
Evaluación de la fibrosis hepática	Ecotomografía abdominal	Puede sugerir cirrosis
	TAC o RNM de abdomen	En caso de encontrarse lesiones focales hepáticas
	Biopsia hepática	Método tradicional de evaluar fibrosis hepática
	Métodos no invasivos de evaluación de la fibrosis hepática (Fibroscan, ARFI, Fibrotest, APRI, otros)	Pueden reemplazar a la biopsia hepática
Coinfecciones	IgG anti-hepatitis A	Si es negativo, vacunar
	HBsAg	Descartar hepatitis B
	Anti-HBc total	Evaluar inmunidad, si es negativo, vacunar
	Serología VIH	Descartar coinfección con VIH
	Serología Chagas	En caso de exposición sanguínea
Seguridad del tratamiento	Test de embarazo	En mujeres en edad fértil
	Electrocardiograma	En mayores de 50 años
	TSH	El interferón puede exacerbar patologías tiroideas
	Fondo de ojo	En diabéticos, hipertensos, pacientes mayores de 50 años para descartar retinopatía (importante previo a terapia basada en interferón)

Recomendaciones:

- Los pacientes infectados no deben ser donantes de sangre y órganos. Recomendación 4A.
- Se recomienda educar a los pacientes en evitar el uso compartido de objetos personales (cepillo dental, hojas de afeitar, etc). Recomendación 3C.
- Se recomienda examinar con anticuerpos a las parejas sexuales de las personas infectadas con el VHC y a los hijos de madres infectadas. Recomendación 3C.
- No se recomienda cambio de la conducta sexual en parejas monógamas no coinfectadas con VIH (uso de preservativos u otros métodos de barrera). Recomendación 3B.
- Se desaconseja el consumo de alcohol en cualquier cantidad y el cigarrillo a los pacientes infectados. Recomendación 3B.
- Se debe educar a los pacientes en la importancia de mantener hábitos de alimentación y actividad física que eviten o corrijan el sobrepeso u obesidad. Recomendación 3C.
- Los pacientes infectados con virus de hepatitis C deben ser examinados para inmunidad para hepatitis A y B con IgG contra VHA, HBsAg y anti-HBc total y recibir la vacuna respectiva en caso de no ser inmunes. Recomendación 3B.

4.2. ¿Cuál es el papel de la biopsia hepática y de los métodos no invasivos en la evaluación de la biopsia hepática?

La correcta evaluación de la fibrosis hepática es muy importante en el enfrentamiento inicial del paciente con hepatitis C. Es particularmente clave la identificación de los pacientes con cirrosis, que están en mayor riesgo de desarrollar complicaciones como ascitis, encefalopatía, hemorragia variceal y carcinoma hepatocelular. Adicionalmente este grupo de enfermos tiene menor respuesta a los tratamientos antivirales y requiere un seguimiento o vigilancia para identificar várices esofágicas y carcinoma hepatocelular.

En algunos casos el diagnóstico de cirrosis es obvio por hallazgos al examen físico, exámenes imagenológicos y de laboratorio. La biopsia hepática es el método que tradicionalmente se ha utilizado para categorizar la etapa de fibrosis hepática en base a estadios con scores que han sido validados, y sigue considerándose el *gold standard*. Entre estos se encuentran el METAVIR, el Scheuer, Ishak y Knodell (30). La biopsia tiene algunos inconvenientes, entre los que se incluyen el error de muestreo y variabilidad inter-observador, la invasividad del procedimiento, acceso limitado en algunas áreas y sus riesgos (hemorragia en 1 de cada 1.000 y mortalidad en 1 de cada 10.000) (31, 32).

Los métodos no invasivos de evaluación de la fibrosis hepática pueden dividirse en métodos serológicos y físicos. Entre los métodos serológicos, se encuentran aquellos basados en exámenes habitualmente disponibles como SGOT/SGPT y recuento de plaquetas como el APRI (33) y el índice de Forns (34). Otros exámenes incluyen marcadores indirectos de fibrosis hepática (alfa-2 macroglobulina y haptoglobina), como el Fibrotest (35). Todos estos marcadores serológicos han mostrado ser útiles para identificar pacientes con fibrosis avanzada y cirrosis, pero son menos útiles para diferenciar entre grados intermedios de fibrosis (36).

Entre los métodos físicos se encuentra el Fibroscan y el ARFI. El Fibroscan es una tecnología que estima la elasticidad hepática mediante la medición de la propagación de una onda mecánica mediante ultrasonido, midiendo la rigidez hepática en kilopascales (kPa), con mediciones que van de 2,5 a 75 kPa (la rigidez hepática normal es de menos de 5 kPa). Tiene numerosos estudios que lo validan en el contexto de hepatitis C y otras condiciones (37, 38). Se deben considerar condiciones que pueden influir en la rigidez hepática, como inflamación, congestión vascular y colestasia, así como la obesidad. Los resultados del Fibroscan deben interpretarse con cuidado cuando hay menos de 10 mediciones válidas (o menos del 60% de lecturas válidas) y cuando los resultados son altamente variables (rango intercuartil de las mediciones sobre la mediana > 30%) (39, 40). El ARFI (*acoustic radiation force impulse imaging*) también estima rigidez hepática mediante la medición de la velocidad de propagación de pulsos acústicos de corta duración, entregando resultados en metros por segundo (m/s) (41). A diferencia del Fibroscan, no requiere de un equipo dedicado, ya que se adiciona a un equipo de ultrasonido estándar. Una estrategia

que parece aumentar el rendimiento de los métodos no invasivos es la utilización combinada de un método serológico con un método físico (42).

Recomendaciones

- Se recomienda realizar una biopsia hepática en los pacientes que no tienen evidencias clínicas de cirrosis hepática, cuando sus resultados vayan a influir en el manejo del paciente. Recomendación 3B.
- Los métodos no invasivos pueden reemplazar a la biopsia, sin existir una clara ventaja de una tecnología sobre la otra, debiéndose usar de acuerdo a su disponibilidad local. Recomendación 3B.
- En pacientes con evidencias clínicas, histológicas o por métodos no invasivos de cirrosis se debe realizar vigilancia de hepatocarcinoma (ecografía abdominal y α -fetoproteína cada 6 meses), y de várices esofágicas (endoscopia digestiva alta cada 1 a 2 años). Recomendación 2B.

4.3. ¿Cuál es el papel de la genotipificación de los polimorfismos de IL28B en la evaluación de un paciente con hepatitis C?

Se han identificado polimorfismos de nucleótido único (SNPs) cerca del gen de la interleukina 28B (IL28B) en el cromosoma 19 que se asocian fuertemente a la respuesta virológica sostenida a tratamiento con peginterferón y ribavirina (43-45). Los pacientes con un genotipo favorable (CC) en rs12979860 tiene más del doble de respuesta comparado con pacientes que tienen los otros genotipos (44), lo que se ha validado en pacientes chilenos también (46, 47). Existe una marcada variación étnica en las prevalencias de genotipo CC, siendo de aproximadamente 41% en la población chilena y de 22% en pacientes chilenos infectados por el virus de la hepatitis C (46). El impacto de los polimorfismos de IL28B en la predicción de la respuesta a la terapia es menor cuando se utilizan drogas de acción antiviral directa como boceprevir y telaprevir. Los pacientes con genotipo CC previamente no tratados tienen una alta respuesta a la terapia triple, y la mayoría de ellos son candidatos a terapia acortada (48, 49). En pacientes previamente tratados, el tipo de respuesta previa es un factor predictor más potente que IL28B. El rol de estos polimorfismos en pacientes infectados con genotipos 2 y 3 es debatible (50, 51).

Cuando se utilizan terapias antivirales de acción directa, se ha demostrado que el papel de los polimorfismos de IL28B no es relevante, dada las altas tasas de RVS.

Recomendación

- La determinación del genotipo de IL28B entrega información predictiva de la posibilidad de acortar terapia basada en interferón en pacientes con genotipo 1 no tratados previamente, pero no es un examen necesario antes del inicio de la terapia. Recomendación 2A.
- La determinación de genotipo de IL28B no tiene utilidad cuando se utilizan terapias antivirales directas de segunda generación. Recomendación 1A.

5. ¿CUÁL ES LA RECOMENDACIÓN DE TRATAMIENTO ANTIVIRAL?

5.1. Objetivo del tratamiento

El objetivo del tratamiento es la disminución de la progresión a cirrosis hepática y sus complicaciones, evitar la necesidad de trasplante hepático, reducción de la incidencia de carcinoma hepatocelular, el control de las manifestaciones extrahepáticas, mejoría de la calidad de vida y reducción de la mortalidad. Se ha demostrado que todos estos objetivos se cumplen con la erradicación del virus, equivalente a la respuesta viral sostenida (RVS). La RVS se define operacionalmente como la indetectabilidad de ARN del virus de la hepatitis C a las 12 semanas o más después de terminada la terapia antiviral.

5.2. Selección de pacientes para tratamiento

El tratamiento de la hepatitis C permite lograr una respuesta viral sostenida (RVS), equivalente a curación viral, en una proporción variable de los enfermos tratados. Los pacientes que logran una RVS tienen beneficios duraderos en términos de resultados clínicos relevantes como supervivencia, necesidad de trasplante hepático, descompensación de cirrosis y desarrollo de carcinoma hepatocelular (52-56). Por esta razón, todos los pacientes infectados con VHC deben ser evaluados para tratamiento antiviral. Sin embargo, la indicación de tratamiento debe evaluarse individualmente en base a una serie de factores que incluyen la edad, la probabilidad de responder al tratamiento, el resultado de la terapia previa si ha sido tratada, la fibrosis hepática y la motivación del paciente, entre otros factores. Aquellos pacientes con fibrosis más avanzada (F3 y F4 en la escala de fibrosis de METAVIR) (57) deben tener prioridad en la evaluación para tratamiento, pero el tratamiento también debe ser considerado en pacientes con menores grados de fibrosis (F0 a F2) debido a que el avance de la fibrosis se asocia a una menor respuesta al tratamiento (58-60).

En la tabla 3 se ofrece una guía de situaciones clínicas que permiten guiar la indicación de terapia. Existen una serie de contraindicaciones habitualmente aceptadas para la terapia antiviral, las que se describen en la tabla 4.

Los pacientes con aminotransferasas persistentemente normales deben ser evaluados de forma similar a los pacientes que las tienen elevadas, dado que una proporción pequeña de ellos puede tener fibrosis hepática avanzada y debido a que responden de similar forma (61).

La experiencia de vida real de tratamiento triple (peginterferón, ribavirina y boceprevir o telaprevir) en pacientes con cirrosis ha mostrado que hay una considerable tasa de efectos adversos graves, por lo que la selección cuidadosa de los pacientes es fundamental. La

probabilidad de efectos adversos graves o mortalidad aumenta en forma exponencial en pacientes cirróticos con albuminemia menor de 3,5 g/dL que además tengan plaquetas menores de 100.000 IU/mL (62).

Recomendaciones:

- Todos los pacientes con hepatitis C deben evaluarse para tratamiento antiviral, individualizando su indicación y considerando contraindicaciones. Recomendación 2A.
- Los pacientes con cirrosis y albuminemia menor de 3,5 g/dL que además tengan plaquetas menores de 100.000 IU/mL no deben ser tratados con terapias basadas en peginterferón. Recomendación 2A.
- La terapia antiviral oral debe priorizarse en pacientes con fibrosis avanzada (METAVIR 3 y 4), con cirrosis descompensada, pre y post trasplante hepático y pacientes con manifestaciones extrahepáticas de la infección. Recomendación 2B.

Tabla 3: Indicaciones de tratamiento de la infección por VHC (válido para terapias basadas en interferón)

Tratar	Evaluar individualizadamente	Esperar disponibilidad de terapias orales
Naive F3, F4	Respuesta nula previa F3, F4 (usar lead in)	Respuesta nula F0-F1
Recaída F3, F4	Naive o recaída F0-F2	Pacientes F0-F1 poco adherentes o no motivados
Manifestaciones extrahepáticas	Edad > 65 años	Edad > 70 años F0-F2
Paciente motivado	Condiciones especiales: Trasplante hepático, coinfección VIH, insuficiencia renal, respuesta nula previa	Contraindicaciones para peginterferón o ribavirina

Nota: Se describen escenarios / características clínicas que pueden ayudar a tomar la decisión de usar terapias basadas en interferón. No se requiere que se cumplan todas para tomar una conducta.

Tabla 4: Contraindicaciones para uso de terapia antiviral con peginterferón, ribavirina e inhibidores de proteasa de primera generación

Contraindicaciones de tratamiento antiviral basado en peginterferón	
Comorbilidad significativa	
Depresión grave no tratada	
Trasplante de órgano sólido (no hígado)	
Enfermedades autoinmunes no controladas	
Embarazo o riesgo de embarazo	
Hipersensibilidad a los medicamentos antivirales	
Citopenia significativa:	Anemia (Hb < 10 g/dL) Neutropenia (RAN < 1000/uL) Trombocitopenia (< 60.000/uL)
Cirrosis descompensada:	Child-Pugh B o C, historia de ascitis, encefalopatía portal o hemorragia variceal Plaquetas <100.000/mm ³ y albúmina <3,5 g/dL

5.3. Tratamiento de pacientes genotipo 1

Como guía clínica este documento describe recomendaciones para el tratamiento y manejo de los pacientes infectados por virus de la hepatitis C según la mejor evidencia científica mundial.

Al momento de su elaboración y edición, se desconoce el costo de alguno de los fármacos, por lo que Ministerio de Salud de Chile, declara que esta guía es orientadora al equipo de salud y no está obligado, a la entrega de estos tratamientos.

Tabla 5: Líneas de tratamiento de hepatitis C en pacientes con genotipo 1

<p>Primera Línea:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Paritaprevir /r/ ombitasvir + dasabuvir ("3D") +- ribavirina - Asunaprevir + daclatasvir (genotipo 1b) - Sofosbuvir + simeprevir - Sofosbuvir + daclatasvir
<p>Segunda Línea:</p> <p>Antivirales directos de 2da generación con interferón</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sofosbuvir + peginterferón + ribavirina - Simeprevir + peginterferón + ribavirina - Daclatasvir + peginterferón + ribavirina
<p>Tercera Línea:</p> <p>Antivirales directos de 1a generación con interferón</p> <ul style="list-style-type: none"> - Boceprevir + peginterferón + ribavirina - Telaprevir + peginterferón + ribavirina

Cuarta Línea:

- Peginterferón + ribavirina
- Peginterferón + ribavirina

5.3.1. Terapias libres de interferón (primera línea)

La aprobación en 2013 por la FDA de dos nuevos antivirales contra el virus de la hepatitis C, sofosbuvir y simeprevir, (63, 64) junto con la aprobación reciente de asunaprevir y daclatasvir y la inminente aprobación de varios otros esquemas de tratamiento libres de interferón está revolucionando la terapia de la hepatitis C. La alta efectividad de estos esquemas de antivirales de acción directa, con tasas de curación que sobrepasan el 90%, asociado a su corta duración (8 a 24 semanas) y buena tolerancia, hacen que en la actualidad sean considerados los esquemas de elección. La efectividad de estas terapias está fundamentada en ensayos fase 3 de varios cientos de pacientes cada uno.

En la medida de que estén disponibles y aprobados en el país, los esquemas libres de interferón debieran ser la primera línea de tratamiento de los pacientes infectados con hepatitis C.

Si existieran barreras de acceso para su uso por disponibilidad o precio, se debe priorizar el tratamiento en los siguientes grupos:

- Pacientes con fibrosis etapa 3 y 4 de la clasificación de METAVIR
- Pacientes que han fallado a un curso previo de terapia antiviral
- Pacientes trasplantados hepáticos (o de otros órganos) o en lista de espera de trasplante hepático
- Pacientes con manifestaciones extrahepáticas graves de la enfermedad.
- Pacientes coinfectados con VIH
- Personal sanitario

Los esquemas libres de interferón posibles de utilizar se detallan en la tabla 6. Todos estos esquemas han mostrado una alta tasa de efectividad en pacientes con genotipo 1 (en general mayor de 90%), por lo que pueden considerarse igualmente equivalentes.

Estos esquemas libres de interferón han mostrado buena efectividad en pacientes coinfectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), por lo que en general este grupo de pacientes no se considera un "grupo especial" cuando se utilizan antivirales de acción directa como el sofosbuvir. Deben observarse algunas interacciones medicamentosas, para lo cual se sugiere revisar alguna base de datos como <http://www.hep-druginteractions.org>.

Tabla 6: Esquemas de tratamientos orales para pacientes con genotipo 1

Esquema	Comentarios	Recomendación
Sofosbuvir 400 mg/d + daclatasvir 60 mg/d (12 sem)	Probablemente seguro en cirrosis descompensada. Efectivo en pacientes que fallaron a inhibidores de proteasa.	1A
Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir 150/100/25 mg/d + dasabuvir 250 mg c/12 h con o sin ribavirina (12 sem)	Altas tasas de respuesta en cirróticos compensados, pacientes naive y previamente tratados. Usar ribavirina en genotipo 1a y en cirróticos. Uso no recomendado en cirróticos descompensados. Prolongar a 24 semanas en respondedores nulos previos.	1A
Asunaprevir 200 mg c/12 h + daclatasvir 60 mg/d (24 sem)	Para uso en genotipo 1b exclusivamente . Uso no recomendado en cirróticos descompensados. Efectividad algo menor que esquemas anteriores.	1A
Sofosbuvir 400 mg/d + simeprevir 150 mg/d (12 sem)	El simeprevir está contraindicado en cirrosis descompensada.	1B
Sofosbuvir 400 mg/d + ribavirina 1000-1200 mg/d (24 sem)	Esquema usado en pacientes con cirrosis descompensada o en pre- post-trasplante hepático.	1B

5.3.1.1. Daclatasvir / asunaprevir

Una combinación oral que ha mostrado efectividad en el tratamiento de la hepatitis C, particularmente en pacientes infectados con genotipo 1b, es el uso de un inhibidor de proteasa llamado asunaprevir en combinación con un inhibidor de NS5A, el daclatasvir. Los datos publicados de un ensayo fase 3 (HALLMAK-DUAL) en 645 pacientes genotipo 1b (65) muestran que el tratamiento combinado de asunaprevir 100 mg c/12 h asociado a daclatasvir 60 mg/d por 24 semanas logra una RVS de 90% en pacientes naive, 82% en pacientes no respondedores previos y 82% en pacientes intolerantes o inelegibles a interferón. La respuesta en cirróticos (30% de los pacientes) fue similar a la de los no cirróticos. El tratamiento fue en general bien tolerado; sólo un 1 a 3% de pacientes desarrolló una elevación de aminotransferasas. Otro estudio fase 3 en Japón con 223 pacientes mostró resultados comparables (66) y otros 2 ensayos fase 3 muestran resultados preliminares similares. Esta combinación es muy efectiva en pacientes con genotipo 1b, pero no es la ideal en genotipo 1a (67). Los pacientes que fallan a este esquema muestran aparición de mutantes asociadas a resistencia tanto en la región de la proteasa como de NS5A.

5.3.1.2. Ombitasvir, dasabuvir y paritaprevir/ritonavir

El esquema oral de tres antivirales de acción directa paritaprevir, ombitasvir y dasabuvir ha mostrado ser altamente efectivo para el tratamiento de pacientes infectados con genotipo 1. El paritaprevir es un inhibidor de proteasa de toma única diaria cuya farmacocinética es mejorada con el uso asociado de ritonavir (paritaprevir/r). El ombitasvir es un inhibidor de NS5A que se combina en un comprimido de dosis fija con el paritaprevir/r, de toma única diaria. El dasabuvir es un inhibidor no nucleotídico de la polimerasa que se administra 2 veces al día. Este esquema, llamado también "3D" se ha estudiado ampliamente en al menos 6 estudios fase 3.

En el estudio PEARL-III y PEARL-IV, de pacientes naive, se randomizaron 419 pacientes con genotipo 1b y 305 pacientes con genotipo 1a a recibir la combinación 3D con o sin ribavirina por 12 semanas (68). Las tasas de respuesta virológica sostenida fueron de 99,5% con ribavirina y 99% sin ribavirina en genotipo 1b. En genotipo 1a, las tasas de RVS fueron de 97% y 90,2% con y sin ribavirina, respectivamente. La tolerancia de la combinación fue muy buena, con muy baja tasa de efectos adversos, excepto por anemia, generalmente leve, en las ramas que usaron ribavirina. El Estudio PEARL-II enroló pacientes exclusivamente con genotipo 1b no cirróticos, que fueron tratados con el esquema 3D con o sin ribavirina por 12 semanas, mostrando RVS de 96,6% y 100% para los grupos tratados sin y con ribavirina, respectivamente, apoyando el concepto de que en pacientes con genotipo 1b, no cirróticos, la ribavirina no es necesaria (69).

El Estudio SAPPHIRE-I es un estudio controlado con placebo en el que 631 pacientes con genotipo 1 previamente nunca tratados, no cirróticos, recibieron el esquema 3D con ribavirina por 12 semanas (70). La RVS fue de 96,2%, con similar respuesta tanto en genotipo 1a como 1b. El ensayo SAPPHIRE-II estudió la combinación 3D con ribavirina (1000 a 1200 mg/d) por 12 semanas en 394 pacientes que habían fallado previamente a terapia con peginterferón y ribavirina, comparándolo con placebo (71). La RVS fue de 96,3%, con un 95% de respuesta en respondedores nulos previos. La terapia fue bien tolerada, ocurriendo anemia moderada y marcada en 4,7% y 0,3% de los pacientes.

El Estudio TURQUOISE-II enroló 380 pacientes cirróticos, tanto naive como no respondedores previos, que fueron tratados con la combinación 3D más ribavirina por 12 ó 24 semanas (72). Las tasas de RVS fueron de 91,8% y 95,9% para los pacientes tratados por 12 y 24 semanas, respectivamente. Los eventos adversos más frecuentes en este estudio fueron fatiga, cefalea y náuseas, pero sólo un 2,1% de los pacientes discontinuaron terapia por eventos adversos. Un 7 a 11% de los pacientes desarrolló anemia < 10 g/dL de hemoglobina.

5.3.1.3. Terapias orales basadas en sofosbuvir

El sofosbuvir es un análogo de nucleótido, inhibidor de la polimerasa (NS5B) viral, pangenotípico, que se administra en dosis de 400 mg al día. Se ha estudiado en estudios fase 3 con más de 1700 pacientes, incluyendo pacientes cirróticos, genotipo 1 al 6 y pacientes coinfectados con VIH.

Sofosbuvir / simeprevir

La combinación de sofosbuvir con simeprevir, un inhibidor de proteasa de segunda generación ha sido estudiada en un estudio fase 2, el COSMOS, en el que 168 pacientes fueron randomizados a recibir sofosbuvir/simeprevir por 12 ó 24 semanas, con o sin ribavirina (73). Los pacientes eran todos genotipo 1 y se incluían pacientes naives y pacientes que no habían respondido a un curso previo de peginterferón y ribavirina. Las 4 ramas del estudio probaron 12 versus 24 semanas de tratamiento, cada una de ellas con y sin ribavirina. Los pacientes fueron divididos en 2 cohortes: pacientes no respondedores previos con score de METAVIR F0-F2 y una segunda cohorte de pacientes naive y falla de respuesta previa con fibrosis hepática avanzada (METAVIR F3 y F4). La RVS en todos los grupos fue de 93% al menos, en ambas cohortes. El simeprevir tiene metabolización hepática y produce hiperbilirrubinemia no conjugada por inhibición de transportadores, por lo que no se recomienda su uso en cirróticos descompensados.

Sofosbuvir / daclatasvir

Un estudio fase 2 mostró que en 126 pacientes infectados con genotipo 1 que recibieron la combinación de sofosbuvir con daclatasvir, ambos administrados una vez al día por 12 ó 24 semanas la RVS era de 98% ó más (74). El estudio incluyó pacientes naive a terapia, pacientes que habían fallado a peginterferón y ribavirina y pacientes que habían fallado a terapia triple con (peginterferón, ribavirina y telaprevir o boceprevir). Los efectos adversos más frecuentes fueron fatiga, cefalea y náuseas.

Sofosbuvir / ribavirina

Esta combinación ha sido estudiada en ensayos fase 2, mostrando efectividad subóptima. El ELECTRÓN mostró RVS de 84% en 25 pacientes naive tratados por 12 semanas, pero sólo de 10% en pacientes que habían fallado a tratamiento (75). El SPARE, otro estudio fase 2 en pacientes con malos predictores de respuesta, mostró RVS de 68% a esta combinación por 24 semanas (76), así como el QUANTUM, en pacientes naive, mostró un 53% de RVS con 24 semanas de tratamiento (77). Por otro lado, el PHOTON-1, un estudio fase 3 en pacientes co-infectados con VIH, mostró RVS en 75% (85/114) (78). Esta combinación muestra resultados subóptimos y debiera utilizarse solamente en ausencia de disponibilidad de otras combinaciones más potentes en pacientes inelégibles o intolerantes a interferón.

La combinación coformulada de sofosbuvir/ledipasvir ha mostrado amplia evidencia de efectividad y seguridad en pacientes con genotipo 1 y está en la actualidad como parte de

la primera línea de recomendación en USA y Europa, pero no se considera en la presente edición de esta guía debido a que no se ha aprobado aún en Chile.

5.3.2. Antivirales directos de segunda generación combinados con peginterferón y ribavirina (segunda línea)

5.3.2.1. Sofosbuvir / peginterferón / ribavirina

El sofosbuvir en combinación con peginterferón y ribavirina por 12 semanas ha sido evaluado en el estudio NEUTRINO, fase 3, de pacientes naïve a tratamiento (79). Este estudio abierto sin grupo control, mostró una RVS de 89% en pacientes con genotipo 1 (92% en subtipo 1a y 82% en subtipo 1b). La RVS fue más baja en los cirróticos (80 vs. 92%). Los efectos adversos fueron compatibles con la toxicidad del peginterferón y ribavirina, sin señales de toxicidad adicional por sofosbuvir.

5.3.2.2. Simeprevir / peginterferón / ribavirina

El simeprevir es un inhibidor de la proteasa del virus de la hepatitis C que ha sido aprobado recientemente para ser utilizado en combinación con peginterferón y ribavirina. Tres estudios fase 3, el QUEST 1 y 2 (en pacientes naïve) (80, 81) y el PROMISE en pacientes con recaída previa (82) mostraron que su uso por 12 semanas en dosis de 150 mg/d asociado a peginterferón y ribavirina por 24 a 48 semanas aumentaba la RVS de 50 a 81% en pacientes naïve y de 37 a 79% en pacientes con recaída previa. La mayoría de los pacientes (88%) calificó para terapia acortada de 24 semanas debido a que cumplían el criterio de carga viral indetectable a las 4 y 12 semanas. La respuesta fue mayor en pacientes con subtipo 1b que 1a, lo que se explica por la mayor frecuencia del polimorfismo Q80K que otorga resistencia al simeprevir (83). La tolerancia del simeprevir fue en general muy buena, sin provocar anemia, sólo leve hiperbilirrubinemia no conjugada y rash cutáneo leve en un 25% de los pacientes (81).

5.3.2.3. Daclatasvir / peginterferón / ribavirina

Esta combinación ha sido estudiada en el estudio COMMAND-1, un ensayo fase 2b que randomizó a 365 pacientes nunca tratados previamente con genotipo 1 a dos dosis de daclatasvir (20 y 60 mg) en combinación con peginterferón y ribavirina (84). El grupo control recibió peginterferón y ribavirina. La RVS en los pacientes tratados con daclatasvir fue de 60% versus 38% en el grupo control. La RVS fue mayor en pacientes con subtipo 1b que en 1a (77 vs. 57%). Si bien la RVS de esta combinación puede ser comparable o inferior a la de la terapia triple con boceprevir y telaprevir, su tolerancia y perfil de seguridad fue comparable a la de la combinación de peginterferón y ribavirina. La mayoría de los pacientes pudo acortar la terapia a 12 semanas de terapia triple seguido por 12 semanas

de terapia con peginterferón y ribavirina, al cumplir el criterio de respuesta definido como carga viral indetectable a las 4 y 10 semanas.

Recomendaciones:

- Las terapias con antivirales de acción directa son la opción de tratamiento más adecuada, especialmente en pacientes con fibrosis avanzada, que han fallado a terapias previas y trasplantados hepáticos, donde la combinación de mayor eficacia y seguridad es especialmente importante. *Recomendación 1A.*
- La primera línea de tratamiento incluye antivirales orales de segunda generación y la segunda línea es el uso de estos antivirales combinados con peginterferón y ribavirina. *Recomendación 1B.*
- El tratamiento con antivirales orales de primera generación (telaprevir y boceprevir) se considera la tercera línea de tratamiento. *Recomendación 1B.*

5.3.3. Terapias con inhibidores de proteasa de primera generación (tercera línea)

5.3.3.1. Indicaciones de uso de terapia triple versus terapia doble

Los pacientes que logran una respuesta viral rápida (RVR) con terapia doble (peginterferón y ribavirina), definida como ARN de VHC indetectable a las 4 semanas, podrían no beneficiarse de la adición de un inhibidor de la proteasa. Los resultados del estudio IDEAL (60), SPRINT-2 (58) y ADVANCE (59) muestran que un 8 a 12% de los pacientes logran RVR. Cuando estos enfermos son tratados con terapia dual por 48 semanas, las tasas de respuesta van de 86 a 97%, similar a lo obtenido cuando se utilizan inhibidores de proteasa. La mayoría de estos pacientes tenían genotipo de IL28B favorable (CC en rs1297986). En el grupo de pacientes que además tenían una carga viral basal baja (< 400.000 IU/mL), el tratamiento doble por 24 semanas tiene una RVS similar a la obtenida con 48 semanas de tratamiento (85). El beneficio obvio de esta estrategia es evitar los efectos adversos de los inhibidores de proteasa sin sacrificar eficacia, sin embargo, esta estrategia es aplicable sólo a un grupo de pacientes reducido y requiere de una logística especial, con resultados de la carga viral de las 4 semanas muy rápida, lo que no siempre es factible.

En pacientes con genotipo 1 y buenos factores predictores de respuesta (ver tabla 7) puede considerarse el uso de terapia dual (peginterferón y ribavirina), siempre que se logre una respuesta virológica rápida (es decir, negativización de la carga viral a las 4 semanas de tratamiento).

Tabla 7: Factores predictores de buena respuesta a tratamiento dual (peginterferón y ribavirina)

Factores de buena respuesta a terapia dual
Paciente <i>naive</i> (no tratado previamente)
Ausencia de cirrosis
Ausencia de diabetes y obesidad
Genotipo IL28B CC
Baja carga viral basal (< 400.000 IU/mL)

Recomendación:

- En ausencia de terapias orales, el tratamiento doble (peginterferón y ribavirina) puede considerarse en pacientes con genotipo 1 que tengan buenos factores de respuesta siempre que logren una respuesta virológica rápida. Recomendación 2A.

5.3.3.2. Esquemas de tratamiento con boceprevir y telaprevir

El tratamiento para pacientes infectados crónicamente con el virus de la hepatitis C genotipo 1 consiste en una terapia triple en base a peginterferón más ribavirina, a lo que se agrega boceprevir o telaprevir.

El **boceprevir** ha sido evaluado en **pacientes *naive*** en el estudio SPRINT-2 (58), que comparó 3 regímenes de tratamiento en pacientes infectados con VHC genotipo 1. Todos los pacientes recibieron inicialmente peginterferón alfa 2b (1,5 µg/kg/sem) y ribavirina (600 a 140 mg/d según peso) por un período inicial de 4 semanas (*lead in*). Luego de este período inicial, el grupo control mantuvo el peginterferón y ribavirina por 44 semanas más. En el grupo de “terapia guiada por respuesta”, los pacientes recibieron peginterferón, ribavirina y boceprevir por 24 semanas luego del *lead in*. Los pacientes que lograban un ARN de VHC indetectable (< 10 IU/mL) de la semana 8 a 24 terminaban tratamiento, pero si el ARN de VHC era detectable en cualquier momento desde la semana 8 (sin incluir la semana 24), los pacientes eran tratados por 20 semanas adicionales con peginterferón y ribavirina. En el tercer grupo (“terapia de duración fija”), todos los pacientes recibieron terapia triple por 44 semanas luego del *lead in*. A los pacientes con ARN detectable a las 24 semanas se les discontinuaba el tratamiento. Un análisis posterior mostró que aquellos pacientes que tenían una carga viral mayor de 100 IU/mL a las 12 semanas no se beneficiaban del tratamiento. La respuesta virológica sostenida (RVS) fue mayor en los

grupos que recibieron boceprevir, con 63% en la rama de terapia guiada por respuesta y 66% en el grupo de terapia de duración fija, mientras que fue de sólo 38% en el grupo control. Las tasa de respuesta no fue estadísticamente diferente en el grupo de terapia guiada por respuesta comparada con el grupo de terapia fija, por lo que se recomienda la terapia guiada por respuesta en la mayoría de los pacientes, excepto en pacientes con cirrosis, en los que hay una tendencia a mejor respuesta con terapia de duración fija.

En pacientes que han **fallado a una terapia previa**, el **boceprevir** fue evaluado en el estudio RESPOND-2 (86), en el que pacientes con recaída previa y respondedores parciales fueron tratados con peginterón y ribavirina por 4 semanas (lead in) y luego randomizados a una de tres ramas. En el grupo control los pacientes completaron 48 semanas de peginterferón y ribavirina. Los pacientes del grupo de terapia guiada por respuesta fueron tratados con terapia triple desde las 4 hasta las 36 semanas. Si tenían respuesta rápida (carga viral indetectable a las 8 y 12 semanas), la terapia se suspendió a las 36 semanas, de otro modo, se adicionaban 12 semanas de terapia doble (peginterferón más ribavirina) desde la semana 36 a la 48. En el tercer grupo, de terapia fija, todos los pacientes fueron tratados por 44 semanas con terapia triple luego del *lead in*. La RVS en el grupo control fue de 21%, mientras que en el grupo de terapia guiada por respuesta fue de 59% y en el grupo de terapia fija fue 66%, sin diferencia estadísticamente significativa entre estos dos últimos grupos. El estudio PROVIDE incluyó pacientes previamente respondedores nulos, mostrando que la RVS en este grupo tratado con terapia de duración fija fue de 38% (87).

El **telaprevir** ha sido evaluado en **pacientes naive** en dos ensayos de fase 3 (59, 88). En el estudio ADVANCE los pacientes con genotipo 1 fueron randomizados a recibir peginterferón alfa 2a 180 µg/sem y ribavirina (1000 a 1200 mg/d) por 48 semanas en el grupo control (PR48), mientras que en los grupos de tratamiento los pacientes recibieron terapia con peginterferón, ribavirina como base asociado a telaprevir por las primeras 8 (T8PR) ó 12 (T12PR) semanas (59). Los pacientes en los grupos T8PR y T12PR que lograban una respuesta virológica extendida (ARN indetectable a las 4 y 12 semanas), suspendían terapia a las 24 semanas. La RVS fue mayor en los grupos tratados con telaprevir (T12PR 75% y T8PR 69%) que en el grupo tratado con PR48 (44%). Un segundo estudio llamado ILLUMINATE randomizó a los pacientes que lograron respuesta virológica extendida a tratamiento por 24 ó 48 semanas, mostrando 92 y 88% de RVS, mostrando que el acortamiento de la terapia es una buena estrategia en aquellos pacientes que responden rápido (88). En los estudios de telaprevir se observó que aquellos pacientes que tenían una carga viral mayor de 1000 IU/mL a las 4 ó 12 semanas no lograban una RVS y tenían riesgo de desarrollo de mutaciones asociadas a resistencia, por lo que se adoptaron estos valores como reglas de futilidad.

El **telaprevir** en pacientes que han **fallado a una terapia previa** fue evaluado en el estudio REALIZE (89). En este estudio, el grupo control recibió peginterferón alfa 2a y ribavirina por

48 semanas. Un segundo grupo recibió 4 semanas de *lead in*, seguido por 12 semanas de terapia triple y 36 semanas posteriores de terapia doble. El tercer grupo recibió terapia triple desde el comienzo seguida por terapia doble por 36 semanas adicionales (no *lead in*). No hubo terapia guiada por respuesta en este estudio. La RVS en el grupo control fue de 17%, comparado con 66% en el grupo *lead in* y 64% en el grupo sin *lead in*, sin diferencias significativas entre estos últimos dos grupos. En análisis de subgrupo se mostró que pacientes con recaída previa tenían excelente RVS (86%), comparado con sólo 24% en el grupo control. En respondedores nulos previos la respuesta fue 31% con telaprevir comparado con sólo 5% en el grupo control. Los datos de estudios fase 2 de telaprevir apoyan el uso de estrategias de terapia guiada por respuesta en pacientes previamente tratados (90, 91).

Base de la terapia

El tratamiento base consiste en peginterferón alfa 2a o alfa 2b asociado a ribavirina.

Peginterferón

El peginterferón se administra una vez por semana en forma de inyección subcutánea en la región abdominal. La dosis inicial de peginterferón alfa 2a es de 180 µg/sem y la dosis de inicial de peginterferón alfa 2b es de 1,5 µg/kg/sem.

Ribavirina

La dosis diaria de ribavirina se administrará dividida en dos dosis de acuerdo al peso del paciente de acuerdo a la tabla 8.

Tabla 8: Dosificación de la ribavirina de acuerdo al peso corporal.

Peso corporal (kg)	Dosis diaria de ribavirina (mg)
< 65 kg	800
65 - 85	1000
> 85 - 105	1200
> 105	1400

5.3.3.3. Esquema con boceprevir

El boceprevir se administra en dosis de 4 cápsulas de 200 mg cada 8 horas. El medicamento siempre debe administrarse con alimento, debido a que su absorción aumenta en 65% al ser administrado de esta forma. El boceprevir se administra luego de una terapia inicial de 4 semanas con peginterferón y ribavirina (*lead in*).

5.3.3.4. Esquema con telaprevir

El telaprevir se administra en dosis de 2 tabletas de 375 mg cada 8 horas. Una alternativa de dosificación es de 3 comprimidos cada 12 horas (92, 93). El medicamento debe administrarse siempre con una comida grasa (al menos 20 g de grasa), idealmente de origen vegetal como palta, nueces o almendras, alternativamente puede ser queso, helado o crema de leche. Esto aumenta su absorción en 237%. El telaprevir se administra en combinación con el peginterferón y la ribavirina desde el inicio de la terapia. Opcionalmente puede utilizarse con una fase de *lead in*.

5.3.3.5. Algoritmos de tratamiento

Esquema para pacientes no cirróticos, no tratados previamente

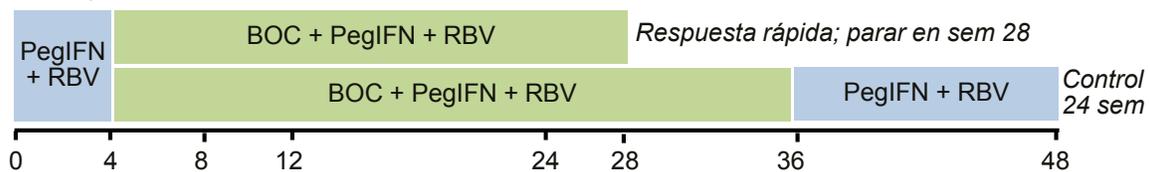
En pacientes no cirróticos que no han sido tratados previamente, es posible utilizar una estrategia de terapia guiada por respuesta, en la que los pacientes que tienen una respuesta rápida a la terapia pueden tratarse por menos tiempo. La definición de la respuesta rápida extendida (eRVR) es diferente para cada antiviral:

- Respuesta rápida para boceprevir: Carga viral indetectable a las 8 y 12 semanas.
- Respuesta rápida para telaprevir: Carga viral indetectable a las 4 y 12 semanas.

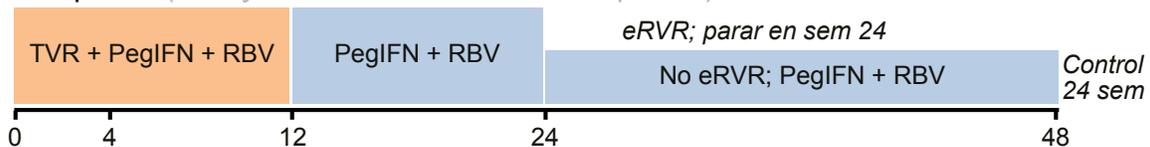
Nota: Estas reglas requieren que la carga viral sea indetectable ("target not detected"), por lo que no se cumplen si la carga viral está bajo el límite de cuantificación pero es detectable.

Si se cumplen estas condiciones, se debe acortar la terapia a 24 ó 28 semanas, de acuerdo al siguiente esquema de tratamiento. Los pacientes que han tenido una recaída previa al tratamiento doble pueden utilizar también una terapia guiada por respuesta cuando se utiliza telaprevir.

Boceprevir



Telaprevir (incluye recaídas a tratamiento previo)



Recomendaciones para pacientes naive, no cirróticos***Boceprevir***

- Los pacientes con hepatitis C, genotipo 1, pueden ser tratados con un esquema de peginterferón y ribavirina por 4 semanas, seguido por la adición de boceprevir en dosis de 800 mg cada 8 horas con comida. *Recomendación 1A.*
- Los pacientes que logran eRVR pueden discontinuar la terapia a las 28 semanas de tratamiento. Aquellos que no logran eRVR deben mantener terapia triple hasta las 36 semanas y completar 12 semanas más de terapia doble. *Recomendación 1A.*

Telaprevir

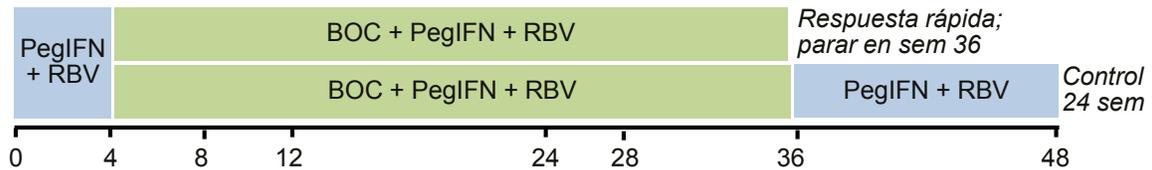
- Los pacientes con hepatitis C, genotipo 1, pueden ser tratados con un esquema de peginterferón, ribavirina y telaprevir en dosis de 750 mg cada 8 horas con una comida grasa por 12 semanas, seguidos por terapia doble. *Recomendación 1A.*
- Aquellos pacientes que logran una eRVR pueden discontinuar la terapia a las 24 semanas de tratamiento. Aquellos que no logran eRVR deben completar 48 semanas de tratamiento doble. *Recomendación 1A.*

Esquema para pacientes no cirróticos, tratados previamente

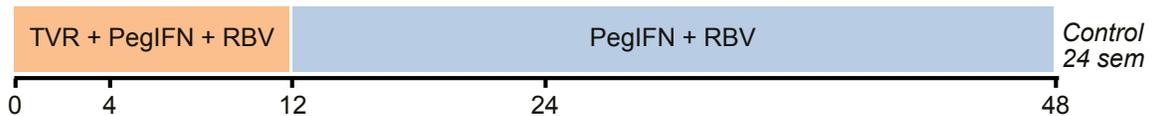
Los pacientes que serán tratados con telaprevir y que hayan tenido una recaída al tratamiento previo, pueden tener una terapia acortada de acuerdo al esquema anterior.

En pacientes que hayan fallado a una terapia con peginterferón y ribavirina previamente, el esquema de tratamiento es ligeramente diferente, utilizándose el siguiente esquema siguiente:

Boceprevir



Telaprevir



Recomendaciones para pacientes previamente tratados

Boceprevir

- Los pacientes con hepatitis C, genotipo 1, pueden ser tratados con un esquema de peginterferón y ribavirina por 4 semanas, seguido por la adición de boceprevir en dosis de 800 mg cada 8 horas con comida. *Recomendación 1A.*
- Aquellos pacientes que logran una eRVR pueden discontinuar la terapia triple a las 36 semanas de tratamiento. Aquellos que no logran eRVR deben mantener terapia triple hasta las 36 semanas y completar 12 semanas adicionales de terapia doble. *Recomendación 1A.*

Telaprevir

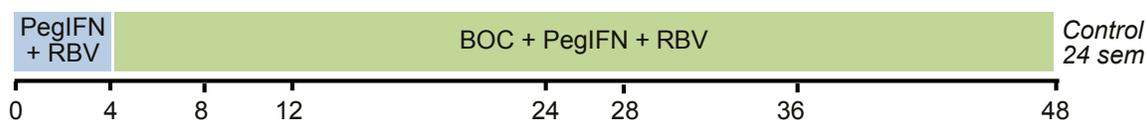
- Los pacientes con hepatitis C, genotipo 1, deben ser tratados con un esquema de peginterferón, ribavirina y telaprevir en dosis de 750 mg cada 8 horas con una comida grasa por 12 semanas, seguidos por terapia doble. *Recomendación 1A.*
- Aquellos pacientes con recaída previa que logran una eRVR pueden discontinuar la terapia a las 24 semanas de tratamiento. Los pacientes con respuesta parcial, así como los que han tenido una recaída previa y que no logran eRVR deben completar 48 semanas de tratamiento doble. *Recomendación 1A.*

Esquema para pacientes cirróticos y para respondedores nulos previos

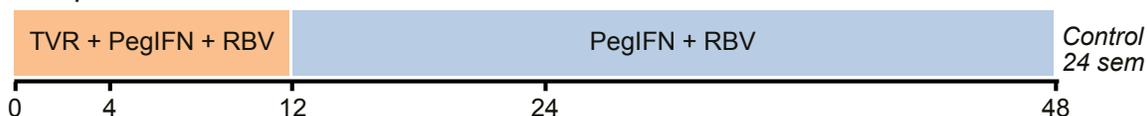
En pacientes con cirrosis hepática por clínica o por biopsia el tratamiento es siempre por 48 semanas, independientemente de si son pacientes nunca tratados o han fallado previamente a la terapia. Los pacientes que fueron tratados previamente y que no lograron una disminución mayor de 2 logs de carga viral a las 12 semanas de tratamiento (respondedores nulos) también requieren ser tratados por 48 semanas. Cuando se usa boceprevir, se parte con una fase de inducción o *lead in* de tratamiento doble con peginterferón y ribavirina, al cabo de la cual se mide la carga viral y se agrega el boceprevir, manteniéndose el tratamiento triple hasta las 48 semanas. Los controles de carga viral son a las 4, 8, 12, 24 y 48 semanas (fin de tratamiento). Adicionalmente se hace un control de carga viral 24 semanas después de terminada la terapia.

Cuando se usa telaprevir, el tratamiento se inicia con la triple combinación desde el comienzo, el que se mantiene por 12 semanas. Los controles de carga viral son a las 4, 12, 24 y 48 semanas (fin de tratamiento). Adicionalmente se hace un control de carga viral 24 semanas después de terminada la terapia.

Boceprevir



Telaprevir



Recomendación

- Los pacientes con hepatitis C, genotipo 1, con cirrosis y aquellos con respuesta nula previa, deben ser tratados con terapia triple por una duración total de 48 semanas. *Recomendación 1A.*

Reglas de suspensión de tratamiento (*stopping rules*)

La evidencia de los estudios de registro de estos medicamentos ha demostrado que si no se logra una disminución de la carga viral bajo ciertos umbrales, la posibilidad de conseguir una respuesta viral sostenida es prácticamente nula. Esto justifica el uso de reglas de suspensión de tratamiento (reglas de futilidad o *stopping rules*), las que se detallan en la tabla 9 (94). Un análisis

reciente retrospectivo de los estudios de registro con boceprevir de más de 1800 pacientes ha identificado una nueva regla de suspensión de la terapia a la semana 8. (95).

Si cualquiera de estas reglas se cumple, se debe discontinuar todo el tratamiento (las 3 drogas). Mantener la terapia en estas condiciones solamente lleva a la selección de variantes con mutaciones de resistencia sin lograr erradicar el virus.

Tabla 9: Criterios de suspensión de tratamiento (*stopping rules*).

Boceprevir	Telaprevir
Carga viral mayor o igual a 1000 IU/mL a las 8 semanas de tratamiento.	Carga viral mayor o igual a 1000 IU/mL a las 4 semanas.
Carga viral mayor o igual a 100 IU/mL a las 12 semanas de tratamiento.	Carga viral mayor o igual a 1000 IU/mL a las 12 semanas.
Carga viral detectable a las 24 semanas de tratamiento.	Carga viral detectable a las 24 semanas de tratamiento.
Aumento de carga viral de más de 1 log que la carga viral más baja durante el tratamiento	Aumento de carga viral de más de 1 log que la carga viral más baja durante el tratamiento

Nota: Se debe poner atención en que el criterio para el boceprevir es carga viral > 1000 IU/mL (mil IU/mL) a las 8 semanas y de 100 IU/mL (cien IU/mL) a las 12 semanas. Para el telaprevir es 1000 IU/mL (mil IU/mL) a las 4 y 12 semanas. Estas reglas se aplican para pacientes naive, previamente tratados y cirróticos.

Recomendaciones:

- Se recomienda cumplir las reglas de suspensión de tratamiento para evitar tratamientos inútiles y para evitar el desarrollo de resistencia. *Recomendación 2A.*
- No se recomienda reducir dosis de los inhibidores de proteasa debido al riesgo de generación de resistencia. *Recomendación 2A.*

5.3.4. Manejo de efectos adversos de la terapia con boceprevir o telaprevir e interacciones medicamentosas

5.3.4.1. Manejo de la anemia

La anemia es una de los efectos adversos más frecuentes del tratamiento, con un 36 a 50% de los pacientes tratados con terapia triple que desarrollan anemia (hemoglobina menor a 10 g/dL) y un 10% hemoglobina menor a 8,5 g/dL (96, 97). Una de las observaciones

interesantes de los estudios de triple terapia es que los pacientes que desarrollan anemia tienen una tasa de respuesta viral sostenida mayor que aquellos que no la desarrollan (97).

Adicionalmente, un estudio prospectivo muestra que tanto la reducción de dosis de ribavirina como el uso de eritropoyetina resultan en idénticas tasas de respuesta viral sostenida (98). En base a estas evidencias, se recomienda manejar la anemia durante la triple terapia primariamente mediante la disminución de dosis de ribavirina, estrategia más simple y económica que el uso de eritropoyetina.

Esquema de manejo de la anemia:

- Hb < 10 g/dL: Reducir dosis de ribavirina en 200 mg/d. Recontrolar en 1 a 2 semanas.
- Se pueden hacer reducciones sucesivas en la dosis de ribavirina, incluso llegar a la suspensión temporal (por 1 a 2 semanas).
- Hb < 8,5 g/dL: Suspender ribavirina por 1 a 2 semanas. Evaluar en este caso el uso de eritropoyetina.
- Nunca debe reducirse la dosis ni suspenderse el telaprevir o el boceprevir.
- Una opción complementaria a la reducción de dosis de ribavirina en el manejo de la anemia es la reducción de la dosis de peginterferón. Si es pegintrefrón alfa 2b, bajar a 1 µg/kg/sem. Si es peginterferón alfa 2a, bajar a 145 µg/sem.
- En casos de anemia marcada, sintomática, se debe considerar la opción de transfusión de glóbulos rojos, especialmente en aquellos pacientes con antecedente de cardiopatía o que tengan reducciones rápidas de hemoglobina, que normalmente no se corrigen rápidamente con la reducción de dosis de ribavirina.

Recomendación:

- Se recomienda la monitorización estricta de los niveles de hemoglobina en pacientes en terapia con inhibidores de proteasa. *Recomendación 2A.*
- La anemia secundaria a la terapia antiviral en hepatitis C debe manejarse como primera opción con la reducción de dosis de ribavirina. El uso de eritropoyetina y transfusiones son terapias de segunda línea. *Recomendación 1A.*

5.3.4.2. Neutropenia

La neutropenia es una complicación frecuente de la terapia con peginterferón y ribavirina, pero que no ha demostrado que se asocie particularmente a infecciones en los pacientes tratados (99).

La neutropenia se monitorea mediante el recuento absoluto de neutrófilos (RAN), que se calcula multiplicando el recuento de leucocitos por el porcentaje neutrófilos más

segmentados. El manejo de la neutropenia se realiza fundamentalmente mediante la reducción de la dosis de peginterferón:

- RAN > 750: No se requiere ajuste de dosis.
- RAN < 500 (o < 750 en pacientes cirróticos y mayores de 65 años): Reducir dosis de peginterferón. Si es peginterferón alfa 2b, bajar a 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{sem}$. Si es peginterferón alfa 2a, bajar a 145 $\mu\text{g}/\text{sem}$.

5.3.4.3. Trombocitopenia

La trombocitopenia es también frecuente, particularmente en pacientes cirróticos, sin embargo, es relativamente infrecuente tener que bajar dosis por esta complicación (100). El uso de eltrombopag como una forma de elevar el recuento de plaquetas por sobre el umbral de seguridad es una alternativa razonable en pacientes con trombocitopenia importante (101, 102). El esquema de modificación de dosis es mediante la reducción de dosis de peginterferón de la siguiente forma:

- Trombocitopenia < 40.000 $\text{c\acute{e}l}s./\text{mm}^3$: Reducir dosis de peginterferón. Si es peginterferón alfa 2b, bajar a 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{sem}$. Si es peginterferón alfa 2a, bajar a 145 $\mu\text{g}/\text{sem}$.
- Trombocitopenia < 25.000 $\text{c\acute{e}l}s./\text{mm}^3$: Suspensión de terapia.

5.3.4.4. Depresión

La depresión se presenta en aproximadamente el 20% de los pacientes tratados con interferón. El manejo requiere una evaluación previa al inicio de tratamiento. (103)

- En pacientes con depresión actual o historia previa de depresión se requiere una evaluación psiquiátrica previa para eventualmente usar antidepresivos en forma profiláctica.
- Se debe estar atento a los síntomas depresivos y tratar con bajo umbral. El desarrollo de ideación suicida o depresión grave es una causa de suspensión de tratamiento.
- Los antidepresivos son especialmente útiles en el manejo de la depresión inducida por interferón. Se debe utilizar medicamentos que no tengan interacciones con los inhibidores de proteasa. El citalopram y escitalopram son los de primera línea.

5.3.4.5. Rash cutáneo

El rash cutáneo es frecuente en el tratamiento con peginterferón y ribavirina. El uso de telaprevir se ha asociado a rash cutáneo en más del 50% de los pacientes tratados. Si bien es infrecuente (menos de 1%), están bien documentados casos de reacciones cutánea graves, incluso fatales, con el uso de telaprevir, los que incluyen síndrome DRESS (*drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*) y síndrome de Stevens-Johnson (104).

El manejo del rash requiere de las siguientes recomendaciones:

- Medidas preventivas para todos los pacientes: Hidratación y lubricación de la piel. Uso de bloqueador solar y evitar la exposición directa a la luz del sol.
- Rash leve (<25% de la superficie corporal) a moderado (25 a 50% de la superficie corporal): Se deben monitorear síntomas sistémicos (fiebre y compromiso de mucosas). En estos casos se mantiene la terapia con telaprevir en la dosis completa; nunca se debe bajar la dosis de telaprevir. Se deben mantener los cuidados generales de la piel y se pueden agregar corticoides tópicos en las áreas de la piel más afectadas. Adicionalmente se pueden utilizar antihistamínicos sistémicos como clorfenamina o hidroxicina. Se puede considerar reducir la dosis de ribavirina.
- Rash grave: Se define como afección de más del 50% de la superficie corporal o rash asociado a vesículas, ulceración, desprendimiento epidérmico, lesiones atípicas (en diana) o púrpura palpable. También se considera grave cuando hay evidencias de síntomas sistémicos (DRESS) o compromiso de mucosas (Stevens-Johnson). En estos casos se recomienda la suspensión permanente del telaprevir y la derivación a un dermatólogo. Si no hay mejoría del rash en una semana se debe considerar la suspensión de toda la terapia (peginterferón y ribavirina).
- Los corticoides sistémicos están contraindicados debido a las interacciones con los inhibidores de proteasa.

Recomendaciones:

- El rash cutáneo asociado a telaprevir debe manejarse con terapia tópica en casos leves y moderados y con discontinuación de la terapia en casos graves o con síntomas sistémicos.
Recomendación 2A.

5.3.4.6. Interacciones medicamentosas

Tanto el boceprevir como el telaprevir son potentes inhibidores del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), a la vez que son ambos sustratos de la misma enzima. El telaprevir es sustrato e inhibidor de glicoproteína P (P-gp), en tanto que el boceprevir es metabolizado por la aldo keto reductasa. Estas propiedades explican que ambos inhibidores de proteasa tengan interacciones con una gran cantidad de medicamentos de uso habitual, al igual que con suplementos y hierbas. Estas interacciones están en constante revisión, por lo que deben ser revisadas en bases de datos que estén actualizadas, como www.hep-druginteractions.org.

Recomendaciones:

- Re-hacer la lista de medicamentos actuales. Preguntar por hierbas, medicamentos naturales, y medicamentos prescritos por otros médicos. *Recomendación 3A.*
- Dado que las interacciones son variadas, se debe revisar la interacción de los medicamentos en bases de datos. *Recomendación 3A.*
- Advertir al paciente que debe preguntar antes de iniciar cualquier medicamento nuevo. *Recomendación 4A.*

5.4. Tratamiento de pacientes con genotipos no-1

5.4.1. Genotipo 2

El tratamiento con **sofosbuvir y ribavirina** en pacientes con genotipo 2 ha sido evaluado en 4 estudios fase 3. El FISSION, en pacientes naïve mostró RVS de 95% a un tratamiento de 12 semanas (79). El POSITRON, también fase 3, mostró RVS de 93% en pacientes inelembles e intolerantes a interferón (105). El FUSION mostró que 16 semanas de tratamiento tenía una leve ventaja en comparación con 12 semanas de tratamiento en pacientes (89 vs. 82%), diferencia más evidente en pacientes cirróticos (78 vs. 60%). El estudio VALENCE mostró que se logra RVS en 97% de pacientes naïve y 90% de pacientes que han fallado a tratamiento previo (106).

Otra opción en este genotipo es la combinación de **sofosbuvir, peginterferón y ribavirina** por 12 semanas, que muestra en el estudio LONESTAR-2 una RVS de 96% en pacientes que han fallado a terapia previa, la mitad de ellos ya cirróticos (107).

El **peginterferón y ribavirina** por 24 semanas muestra una RVS de 74% (108), inferior a la obtenida con antivirales directos, pero puede ser una opción en ausencia de éstos.

5.4.2. Genotipo 3

La primera opción corresponde a la combinación de **sofosbuvir con peginterferón y ribavirina** por 12 semanas. Esta opción ha mostrado buenos resultados en grupos pequeños de pacientes en un ensayo fase 2 (109) y en el estudio fase 3 LONESTAR-2, que incluye pacientes con cirrosis, mostrando una RVS de 83% (107).

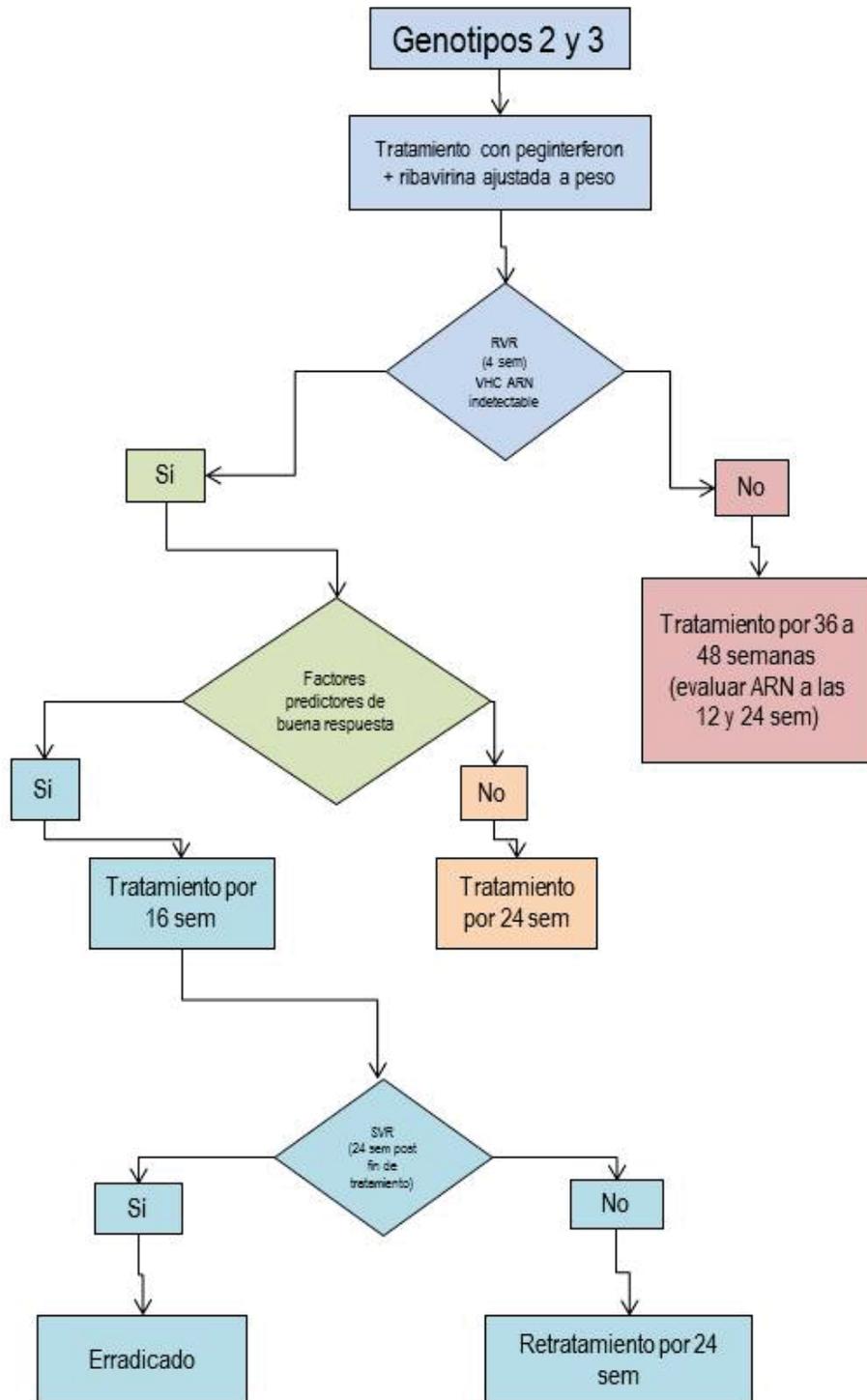
Otra opción corresponde al uso de sofosbuvir y ribavirina por 24 semanas. Este esquema sin interferón, si bien es mejor tolerado, tiene menor eficacia y requiere una duración de 24 semanas, duplicando el costo de la terapia. El estudio FISSION (79) en pacientes naïve, mostró un 56% de RVS, mientras que el POSITRON, de pacientes intolerantes o inelembles a interferón mostró RVS

de 61% (105). El FUSION, que comparó 12 versus 16 semanas de tratamiento, evidenció una RVS de 30 y 62%, respectivamente (19 y 61% en cirróticos). El estudio VALENCE permitió demostrar que la duración óptima de tratamiento cuando se utiliza terapia con sofosbuvir y ribavirina es de 24 semanas, al demostrar que se logra RVS de 94% en pacientes naive, 92% en cirróticos naive, 87% en cirróticos naive y 60% en cirróticos con falla previa a interferón (106).

Una tercera opción corresponde al uso de **sofosbuvir con daclatasvir** por 12 semanas (24 semanas en pacientes con falla previa a tratamiento). Se ha demostrado una RVS de 89% en un ensayo fase 2 (74). La necesidad de agregar ribavirina en este esquema no es clara, pero parece razonable usarla en pacientes con malos factores de respuesta (cirrosis o falla a tratamiento previo).

5.4.3. Tratamiento de pacientes genotipo 2 y 3 en ausencia de antivirales de acción directa

En caso de no disponer de antivirales de acción directa, la terapia de los genotipos 2 y 3 se realiza de acuerdo al siguiente algoritmo:

Tratamiento de pacientes genotipo 2 y 3 en ausencia de antivirales de acción directa

Factores predictores de buena respuesta:

- Ausencia de cirrosis
- Carga viral basal (pre-tratamiento) menor a 800.000 UI/mL
- Ausencia de coinfección con VIH o terapia inmunosupresora
- Ausencia de obesidad, diabetes mellitus o insulino resistencia

Notas:

- Si se planifica acortar el tratamiento en pacientes con genotipos 2 y 3, es recomendable usar dosis de ribavirina ajustada a peso (ver tabla 3).

La carga viral siempre debe evaluarse a las 12 semanas, ya que la ausencia de una respuesta virológica temprana (reducción de 2 logs o más de la carga viral con respecto a la basal) es un criterio de futilidad y suspensión de la terapia. Asimismo, una carga viral detectable en cualquier nivel a las 24 semanas de tratamiento también es indicación de suspensión de terapia.

Aquellos pacientes que han fallado a una terapia previa pueden ser re-tratados por una duración total de 48 semanas, especialmente si tienen fibrosis F2 o mayor.

5.4.4. Genotipos 4, 5 y 6

Estos genotipos son infrecuentes en nuestro país. Se detallan en la tabla 10 las diferentes opciones recomendadas para pacientes con estos genotipos. En caso de no disponerse de antivirales de acción directa, una opción razonable, aunque de menor eficacia, es el uso de peginterferón y ribavirina por 48 semanas.

Tabla 10: Esquemas de tratamiento con antivirales de acción directa en pacientes con genotipo 2, 3, 4 5 y 6.

Genotipo	Esquema	Comentarios	Recomendación
2	Sofosbuvir 400 mg/d + ribavirina 1000-1200 mg/d (12 sem)	En pacientes cirróticos o con falla a terapia previa considerar prolongar terapia a 16 ó 20 semanas.	1A
2	Sofosbuvir 400 mg/d + ribavirina 1000-1200 mg/d + PEG (12 sem)	Buenos resultados en pacientes cirróticos y con falla a terapia previa.	2B
3	Sofosbuvir 400 mg/d + ribavirina 1000-1200 mg/d + PEG (12 sem)	Terapia de primera línea. De elección en pacientes con cirrosis y con falla a tratamiento previo.	2B
3	Sofosbuvir 400 mg/d + ribavirina 100-1200 mg/d (24 sem)	Terapia subóptima en pacientes cirróticos y con falla previa. Opción razonable en pacientes con cirrosis descompensada.	1A
3	Sofosbuvir 400 mg/d + daclatasvir 60 mg/d (12 a 24 sem)	Puede agregarse ribavirina en pacientes cirróticos o con falla a tratamiento previo. Prolongar a 24 semanas en pacientes con falla previa a tratamiento. Opción razonable en pacientes con cirrosis descompensada.	2B
4	Sofosbuvir 400 mg/d + ribavirina 1000-1200 mg/d + PEG (12 sem)	Terapia con alta tasa de respuesta en pacientes naive.	1A
4	Simeprevir 150 mg/d + ribavirina 1000-1200 mg/d + PEG (12 sem) seguido de PEG + ribavirina 1000-1200 mg/d por 12 sem más	La terapia debe suspenderse si hay carga viral detectable a las 4, 12 ó 24 semanas. La duración de PEG + ribavirina debe prolongarse hasta 48 semanas en respondedores parciales y nulos previos.	1B
4	PEG + daclatasvir 60 mg/d + ribavirina 1000-1200 mg/d (12 sem), seguido de PEG + ribavirina 1000-1200 mg/d por 12 sem más	Combinación efectiva en base a pocos pacientes.	2B

4	Sofosbuvir 400 mg/d + ribavirina 1000-1200 mg/d (24 sem)	Opción posible para pacientes con cirrosis descompensada.	1B
4	Sofosbuvir 400 mg/d + simeprevir 150 mg/d (12 sem)	Considerar agregar ribavirina en pacientes con predictores de mala respuesta (cirrosis, respuesta nula previa)	2A
4	Sofosbuvir 400 mg/d + daclatasvir 60 mg/d (12 sem)	No hay datos publicados de esta combinación, pero por su efectividad en genotipo 1 puede ser extrapolado a este grupo.	2B
5 y 6	Sofosbuvir 400 mg/d + ribavirina 1000-1200 mg/d + PEG (12 sem)	Única opción terapéutica disponible para estos genotipos.	1A
5 y 6	Sofosbuvir 400 mg/d + ribavirina 1000-1200 mg/d (12 sem)	No hay información publicada de esta combinación. Opción planteable en pacientes intolerantes a interferón.	2B

Recomendaciones:

- El tratamiento de pacientes con genotipos no-1 debe realizarse con antivirales de acción directa con o sin peginterferón/ribavirina de acuerdo a la tabla 10.
- En ausencia de antivirales de acción directa, el tratamiento de pacientes con genotipo 2 y 3 debe realizarse con peginterferón y ribavirina con duración variable de acuerdo a los factores predictores de respuesta y a velocidad de respuesta virológica. *Recomendación 2A.*
- Los criterios de suspensión de tratamiento para tratamiento con peginterferón/ribavirina son la ausencia de una caída de 2 ó más logs de la carga viral a las 12 semanas o una carga viral detectable en cualquier cantidad a las 24 semanas de tratamiento. *Recomendación 2A.*

6. ¿CUÁL ES LA RECOMENDACIÓN DE SEGUIMIENTO EN PACIENTES CON FIBROSIS HEPÁTICA AVANZADA/CIRROSIS?

En pacientes con hepatitis C en fase de cirrosis, con o sin tratamiento, se debe tener presente que requieren un manejo integral de la cirrosis, con una evaluación de su función hepática y seguimiento para prevención, detección y tratamiento de sus complicaciones.

6.1. Evaluación de la función hepática

La función hepática de los pacientes con hepatitis C en fase de cirrosis debe ser evaluada de la forma habitual con la escala de Child-Pugh (tabla 10). Pacientes en Child-Pugh B o C no deben ser tratados con terapias basadas en peginterferón. De igual manera, pacientes en Child-Pugh A que tengan recuento de plaquetas menores de 100.000 céls/mm³ y albúmina menor de 3,5 g/dL no deben ser tratados con terapias basadas en interferón, pero deben ser evaluados para terapias antivirales orales de acuerdo a la sección de tratamiento. Asimismo, debe calcularse el puntaje MELD. Los pacientes con enfermedad hepática descompensada se benefician del trasplante, por lo que aquellos pacientes menores de 70 años con MELD igual o mayor a 15 deben ser evaluados o referidos para trasplante hepático.

Tabla 10. Escala de Child Pugh

Puntaje	1	2	3
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
Encefalopatía	No	Grado 1 a 2	Grado 3 a 4
Albúmina (mg/dl)	>3,5	2,8- 3,5	<2,8
Bilirrubina (mg/dl)	<2	2-3	>3
T. de protrombina (%)	>50	30-50	<30
INR	<1,7	1,8-2,3	>2,3

Clase	Puntaje	Sobrevida 1 año	Sobrevida 2 años
A	5-6	100	85
B	7-9	80	60
C	10-15	45	35

Recomendación

Pacientes menores de 70 años con MELD igual o mayor a 15 deben ser evaluados para trasplante hepático.
Recomendación 3A.

Inmunizaciones

Además de chequear inmunidad para hepatitis A y B, y vacunar de acuerdo a status serológico (ver sección de "Evaluación inicial"), los pacientes cirróticos deben recibir las vacunas de influenza cada año (110).

Las infecciones neumocócicas son más frecuentes en pacientes con enfermedades crónicas, incluyendo alcoholismo y cirrosis (111), por lo que se recomienda vacunación neumocócica, repitiendo la dosis por una vez 5 años después de la primera vacuna.

Recomendación

Los pacientes con cirrosis por hepatitis C deben recibir vacuna de hepatitis A y B de acuerdo a inmunidad, vacuna de influenza cada año y vacuna neumocócica, según esquema vigente. *Recomendación 3A.*

6.2. Vigilancia de carcinoma hepatocelular

La cirrosis es el principal factor de riesgo del carcinoma hepatocelular (112), y su riesgo que es de aproximadamente 1 a 3% anual en pacientes con cirrosis por virus C, es mayor en enfermos con genotipo 1b (113), el más frecuente en nuestro medio (4). Un tratamiento exitoso de la infección se ha asociado a una disminución significativa en el riesgo de desarrollo de carcinoma hepatocelular, sin embargo, queda de todos modos un riesgo residual aunque se haya logrado respuesta viral sostenida (114-118). Los estudios observacionales sugieren un beneficio de la vigilancia (119) y un estudio prospectivo randomizado en hepatitis B demuestra beneficios en sobrevida (120), al detectarse tumores más pequeños con mayor potencial de tratamiento curativo. El método más aceptado de vigilancia es mediante la realización de ecografía abdominal cada 6 meses, con o sin medición de alfa-fetoproteína. Esta recomendación se debe mantener aunque el paciente haya logrado una respuesta viral sostenida.

Recomendación

Debe realizarse vigilancia de carcinoma hepatocelular en todo paciente con cirrosis por virus de hepatitis C mediante ecografía abdominal cada 6 meses, con o sin medición de alfa-fetoproteína. *Recomendación 2A.*

6.3. Prevención de hemorragia variceal

La hemorragia variceal tiene una alta mortalidad, de hasta 42% (121). Si bien con un manejo óptimo ha mejorado (122), sigue siendo una complicación grave. Deben seguirse las guías actuales de prevención y tratamiento de hemorragia variceal (123, 124).

Recomendaciones

- Todos los pacientes con diagnóstico de cirrosis deben ser sometidos a una endoscopia digestiva alta para evaluar la presencia de várices esofágicas o gástricas. *Recomendación 2A.*
- Los pacientes con várices esofágicas grandes o medianas deben recibir profilaxis primaria de hemorragia con un betabloqueador no selectivo. *Recomendación 1A.*
- Los pacientes con várices pequeñas y signos de alto riesgo de sangrado o que tengan clase C de la clasificación de Child-Pugh también deben recibir profilaxis primaria de hemorragia con un betabloqueador no selectivo. *Recomendación 2A.*
- Los pacientes que no tengan várices esofágicas deben ser sometidos a una endoscopia de control cada 2 años. *Recomendación 3A.*
- Los pacientes con várices esofágicas pequeñas deben ser sometidos a endoscopia de control cada 1 año. *Recomendación 3A.*

6.4. Tratamiento antiviral en pacientes con cirrosis descompensada

Las terapias antivirales están contraindicadas en pacientes con cirrosis descompensada (Child-Pugh B o C) y en pacientes Child-Pugh A con evidencias de mala función hepática e hipertensión portal (albúmina < 3,5 g/dL y recuento de plaquetas < 100.000 céls/mm³). Sin embargo, un estudio reciente (SOLAR-2) ha demostrado que ciertos antivirales directos orales son seguros en pacientes con cirrosis descompensada y que se puede lograr respuesta viral sostenida entre 86 y 89% usando sofosbuvir combinado con ledipasvir y ribavirina por 12 ó 24 semanas, sin diferencias entre pacientes con Child-Pugh B o C (125). Este tratamiento se asoció a mejoría en la función sintética hepática y disminución del puntaje de Child-Pugh. Dado que el daclatasvir es un inhibidor NS5A tiene efecto pangénico y actualmente el ledipasvir no se encuentra disponible en nuestro país, se considera equivalente la combinación de sofosbuvir con daclatasvir.

Recomendaciones

- Los pacientes con cirrosis hepática descompensada deben ser evaluados para inicio de tratamiento con sofosbuvir 400 mg/d + daclatasvir 60 mg/d + ribavirina ajustada por peso por 12 semanas (24 semanas si hay contraindicación de uso de ribavirina y en pacientes con genotipo 3). *Recomendación 1B.*

7. ¿CUÁLES SON LAS RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO EN PACIENTES COINFECTADOS CON VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA?

7.1. Epidemiología

La prevalencia del VHC en la población coinfectada con VIH es mayor que en población general y varía de acuerdo a los factores de riesgo para adquirir el VIH. En nuestro medio entre el 0,8 a 5,6% de los portadores del VIH tienen anticuerpos para VHC, 2 a 18 veces más frecuentes que en población no infectada por el VIH (126-128).

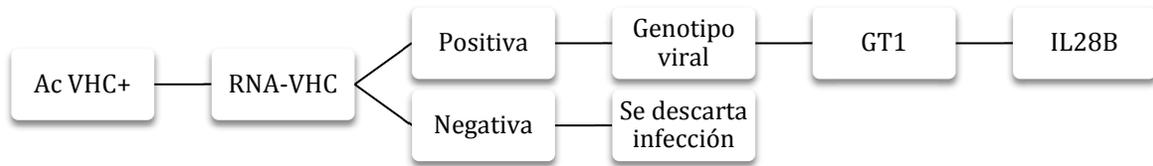
La principal vía de transmisión del VHC es la parenteral. La transmisión vertical y perinatal son bajas y la sexual poco eficiente, con un nivel de riesgo dependiente del tipo de actividad sexual. Estudios longitudinales en parejas heterosexuales VIH negativas y VHC discordantes, muestran que el VHC es raramente transmitida en sexo no protegido (<1%) (129-131).

Sin embargo, hombres seropositivos que tienen sexo con hombres y que niegan uso de drogas endovenosas han mostrado progresivamente mayor riesgo de transmisión. En esos casos, características comunes han sido la presencia de otras enfermedades de transmisión sexual, el uso de dispositivos para introducción anal y en general situaciones que aumenten el daño de mucosas y contacto de sangre con sangre (132-136).

7.2. Diagnóstico

El diagnóstico de la infección por VHC en población coinfectada con VIH, es similar que en aquellos con mono infección por VHC, mediante determinación de anticuerpos totales para VHC. Si los anticuerpos son positivos, se debe realizar una confirmación con carga viral VHC. En los confirmados, se debe determinar el genotipo viral y si este es genotipo 1 (GT1), puede ser útil determinar el polimorfismo IL28B del paciente (figura 1).

Un bajo porcentaje de pacientes pueden tener anticuerpos VHC negativos y carga viral positiva, por lo que aquellos coinfectados con factores de riesgo altos o alteraciones hepáticas de causa no clara, se les debe realizar RNA para VHC (137, 138).

Figura 1: Diagnóstico de infección por VHC

7.3. Impacto de coinfección VIH/VHC

7.3.1. Impacto del VHC sobre la evolución del VIH

La información es contradictoria, con estudios que muestran un mayor número de infecciones oportunistas en pacientes coinfectados (139, 140) y otros que muestran que el VHC no genera un efecto importante en la progresión de la enfermedad VIH, sin mayor riesgo de aparición de infecciones oportunistas ni menor probabilidad de control de carga viral o de mejoría de LT CD4+ (141, 142). Del punto de vista de la patogenia, el impacto del VHC sobre el VIH estaría relacionado a la mayor carga del VHC que se ve en coinfectados, con la consiguiente inmuno activación, que llevaría a progresión de la infección por VIH (143).

Con la evidencia de que se dispone hoy se considera que el impacto de VHC sobre VIH es poco significativo del punto de vista clínico.

7.3.2. Impacto del VIH sobre la evolución del VHC

La inmunodepresión generada por el VIH, genera en la infección por VHC mayor paso a cronicidad posterior a la infección aguda (133, 144), mayor progresión a cirrosis (145), mayor riesgo de descompensaciones de causa hepática (146), mayor frecuencia de hepatocarcinoma (147, 148) y mayor mortalidad de causa general y hepática que en población VIH no coinfectada con VHC (149-152).

El nivel de CD4 y carga viral del paciente son predictores de mayor riesgo en progresión de enfermedad (153) y hay evidencia de que la TAR exitosa reduce el curso acelerado del daño hepático (154-157).

A pesar de que la toxicidad hepática relacionada a TAR es mayor en coinfectados, no está contraindicado su uso, ya que el beneficio obtenido de ella supera el riesgo (158-160).

7.4. Tratamiento paciente coinfectado VIH/VHC

El VHC, a diferencia del VIH, no establece un estado de portación crónica por integración del genoma viral, siendo por lo tanto susceptible de ser erradicado con tratamiento antiviral (161).

En la era de la biterapia con peginterferón y ribavirina, los pacientes coinfectados VIH-VHC tenían rangos de curación significativamente menores que los pacientes mono infectados de VHC. El hecho de que se obtuviera una peor respuesta asociada a efectos adversos más frecuentes y severos hacía que se considerara de forma especial el inicio de tratamiento de VHC a este grupo de pacientes (162).

Los primeros ensayos clínicos con DAAs en los pacientes coinfectados, se realizaron con los inhibidores de la proteasa de primera generación: Telaprevir y boceprevir. Estos estudios mostraron que el grupo de pacientes coinfectados VIH/VHC naives y el de los pacientes mono infectados, presentaban SIMILARES rangos curación, que iban entre 63 a 74% (163, 164). Sin embargo estos estudios se limitaron pequeños subgrupos de pacientes, muy seleccionados, sin fibrosis avanzada o pacientes previamente tratados que no respondieron al tratamiento. Por lo tanto, la pregunta en el grupo de los coinfectados y la forma en que estos nuevos avances en el tratamiento se comportarían en los pacientes de la "vida real" (fibrosis avanzada y por lo tanto con mayor urgencia de tratar), aún no tenían una clara respuesta.

La agencia francesa de estudio de SIDA (ANRS) realizó un estudio que evaluó la eficacia y seguridad de la triple terapia con telaprevir y boceprevir (ANRS HC26 TelapreVIH (165) y ANRS HC27 BocepreVIH (166), en pacientes coinfectados previamente tratados con biterapia PR, incluyendo a todos los grados de fibrosis (cerca del 20% eran cirróticos). El resultado global obtenido fue de un 80% en este grupo que históricamente presentaban peores resultados (167). Y lo más interesante es que la RVS no se vio afectada por el grado de fibrosis basal, genotipo IL28B, tipo de esquema antirretroviral utilizado, subtipo de VHC, cifras de CD4, tipo de respuesta a tratamiento VHC previo, carga viral de RNA-VHC o disminución de la carga viral en semana 4 de tratamiento, sugiriendo que en las terapias basadas en DAAs todos los factores pronósticos históricos para lograr la cura de VHC son mucho menos relevantes. Sin embargo una de las explicaciones para la obtención de tan elevados porcentajes de RVS en este ensayo es que se excluyeron del análisis final a los pacientes cirróticos y null responders a tratamiento previo. Este estudio también documenta una tasa de eventos adversos considerablemente más alta que la observada en el grupo de pacientes mono infectados VHC no cirrótico naives con un 20% que interrumpieron el tratamiento por eventos adversos y el 70% de los pacientes que requieren de la eritropoyetina, transfusiones de sangre o reducción de la dosis de ribavirina.

7.4.1. Orden de inicio de tratamiento

En el caso de pacientes que tienen indicación de recibir a corto plazo tratamiento frente al VHC, se considera razonable que, si no hay otra razón que aconseje iniciar de forma inmediata el TAR (pacientes con más de 500 linfocitos CD4+/ μ L) se difiera el mismo y se inicie el tratamiento frente al VHC, para evitar interacciones y toxicidades aditivas o sinérgicas.

El resto de los pacientes se recomienda el inicio del TAR y posteriormente el tratamiento de la hepatitis (generalmente después de las 24 primeras semanas), aunque la ventaja de mejorar la condición inmune del paciente antes de iniciar IFN + RBV no es clara (168-171).

7.4.2. Terapia de la infección por VIH

El tratamiento antiretroviral en coinfectados VIH/VHC, **se debe indicar siempre** cuando corresponda, de acuerdo a las normas nacionales para mono infectados VIH y **se debe plantear siempre**, independiente del nivel de CD4.

En coinfectados con enfermedad por VIH avanzada, el inicio de TAR puede generar un síndrome de reconstitución inmune (SRI) manifestado como hepatitis aguda (172), por lo que se debe considerar el inicio de terapia para ambas infecciones simultáneamente.

Esquema de TAR

- Se debe evitar la asociación de RBV con ddl, d4T y ZDV (173).
- En la combinación de peginterferón y EFV, debe vigilarse estrechamente la aparición de efectos adversos del SNC.
- Si se decide iniciar telaprevir, en un paciente con TAR se podrá administrar con ABC, 3TC, FTC, TDF, RAL, ATV/R, ETR, RPV y EFV (aumentando con EFV la dosis de telaprevir a 1125 mg c/8 h). Si se utiliza TDF, se recomienda supervisar estrechamente la toxicidad de este FAR y si se utiliza RPV, monitorizar el intervalo QT en el electrocardiograma.
- Si se usa boceprevir en un paciente en TAR, pueden administrarse TDF, ABC, 3TC, FTC, RAL, RPV, ETR (A-I), vigilando de la viremia del VIH muy de cerca. En pacientes con CV-VIH indetectable, sin sospecha de resistencia al TAR usado, se puede administrar ATV/r (B-I), también aumentando la vigilancia de la CV-VIH.
- El simeprevir, es un inhibidor de la proteasa (al igual que el boceprevir y telaprevir). Actúa como inhibidor de la CYP3A4. Puede ser administrado con RAL, dolutegravir, RPV, TDF, 3TC y FTC. Sin embargo **no está recomendado** su uso con EFV, ETV, otros Inhibidores de la Proteasa, cobicistat o elvitegravir/cobi/TDF/FTC.
- El sofosbuvir no se metaboliza en el sistema enzimático del citocromo p450, por lo que puede ser usado por la gran mayoría de los fármacos antirretrovirales. El sofosbuvir es sustrato de p-gp. Inductores de la p-gp, como el tipranavir, pueden disminuir las

concentraciones plasmáticas del sofosbuvir por lo que **no se recomienda**, su coadministración. No se ha observado interacciones con los demás antirretrovirales.

- El daclatasvir y el ledipasvir son inhibidores de la NS5A y al igual que el sofosbuvir no se metabolizan en el citocromo P450 y son sustrato de la p-gp, por lo que hace que no se han observado interacciones clínicamente significativas. Sin embargo la coadministración de este grupo con el sofosbuvir y esquemas ARV que contienen TDF + inhibidores de la proteasa *boosteados* con RTV o cobicistat está asociado con aumento de niveles plasmáticos de TDF. Si estas drogas son coadministradas se debe vigilar estrechamente la potencial toxicidad renal del TDF, con pruebas de función renal (estimación de clearance de creatinina, fosforo plasmático, glucosuria, proteínas urinarias), previo al inicio del tratamiento de VHC y durante el tratamiento.
- El ombitasvir es un inhibidor de la NS5A, al igual que el daclatasvir y ledipasvir, por lo que se espera similar perfil de interacciones. Pendiente de publicaciones del perfil de interacciones estudiado.
- Paritaprevir y asunaprevir, son inhibidores de la proteasa al igual que el telaprevir, boceprevir y simeprevir, por lo que se espera un perfil similar de interacciones que estos. En caso de tratar preferir esquemas basados en con RAL, dolutegravir, RPV, TDF, 3TC y FTC. En el caso del paritaprevir coformulado, se puede administrar con ATV o DRV, sin embargo no se recomienda la utilización combinado con LOP (174). Pese a ello, se recomienda extremar precauciones con dicho grupo de fármacos, hasta que se tengan más datos.

7.4.3. Terapia infección VHC

Antes de realizarse los ensayos clínicos, se esperaba que algunas combinaciones de DAAs y antirretrovirales, presentaran interacciones importantes y los inhibidores de la proteasa (telaprevir, boceprevir y simeprevir) son un buen ejemplo de ello. Para tratar con éxito a un paciente coinfectado VIH/VHC, los médicos además de necesitar datos fiables sobre la eficacia, seguridad y tolerabilidad (ensayos clínicos), requerimos datos sobre las interacciones entre las combinaciones de fármacos antirretrovirales y DAAs en voluntarios sanos. Estos estudios deberían llevarse a cabo pronto, antes de que haya uso generalizado de fármacos contra el VHC en pacientes que reciben antirretrovirales.

Con la rápida llegada de nuevos esquemas con combinaciones de DAAs, con datos de rangos de curación de acerca del 95% en tratamientos de más corta duración sin interferón y en algunos casos sin ribavirina, hacen pensar que en un futuro muy próximo tanto el interferón como los Inhibidores de la proteasa de primera generación serán retirados y ya no contemos con ellos en el arsenal terapéutico contra el VHC.

Como consecuencia de los similares rangos de RVS obtenidos en mono infectados VHC y coinfectados VIH/VHC en las principales guías ya no se diferencian mono y coinfectados. En

efecto, la indicación y diferentes opciones terapéuticas deben ser las mismas. Solo queda una situación especial que la necesidad de repasar las interacciones entre las drogas antirretrovirales y los DAAs VHC. En particular en la combinación con Inhibidores de la Proteasa que son metabolizados por el citocromo p450, por lo que las interacciones con antirretrovirales VIH NNRTI y PIs, son comunes.

Una de las ventajas que los pacientes coinfectados con el VIH tienen sobre los pacientes mono infectados de VHC es que, en general, han estado recibiendo terapia antirretroviral con éxito desde hace varios años y han demostrado adherencia al tratamiento diario y el seguimiento médico.

En conclusión, similares rangos de curación con los modernos DAAs en pacientes mono infectados o coinfectados VIH/VHC debe impulsar a seleccionar sin condiciones a este grupo de pacientes con alto riesgo de progresión a fibrosis hepática.

7.4.3.1 Los nuevos DAAs en el manejo de la coinfección VIH/VHC

El estudio NEUTRINO es un ensayo clínico de un solo brazo evaluó sofosbuvir más peginterferon/ribavirina por 12 semanas en 327 pacientes VHC-mono infectados. El rango de respuesta viral sostenida global obtenido fue del 90%; En el subgrupo de pacientes con genotipo 1, fue del 89% (79). En los pacientes coinfectados VIH/VHC, no contamos con grandes estudios que evalúan este régimen de 12 semanas específicamente. Sin embargo un pequeño estudio de 19 paciente, realizado en un solo centro arrojó resultados muy similares en los coinfectados. Los rangos e RVS en este estudio fue del 87% (13/15) entre los pacientes con genotipo 1a y 100% en los genotipo 1b (4/4)(79).

El estudio PHOTON-1 fue un estudio abierto, fase 3 que evaluó la combinación de sofosbuvir y ribavirina para pacientes coinfectados VIH/VHC y genotipo de VHC 1, 2 y 3. EL 95% de los pacientes incluidos estaban recibiendo una amplia gama de tratamientos antirretrovirales, lo que refleja la escasa interacción entre el sofosbuvir y la mayoría de los medicamentos contra el VIH. En total el estudio incluyó a 114 pacientes genotipo 1 *naïves* que se trataron durante 24 semanas, obteniendo RVS12 del 76% (87/114). Respecto al genotipo 2 se obtuvo RVS12 del 88% (23/26) en pacientes *naïves* tratados durante 12 semanas y 92% (22/24) de RVS12 en el grupo de previamente tratados. Al igual que en estudios previos de mono infectados VHC(175), el grupo de genotipo 3 *naïves* tratados durante solo 12 semanas obtuvo peores tasas de RVS, alcanzando "solo" un 67% (28/42), sin embargo los tratados previamente que recibieron 24 semanas obtuvieron RVS12 de 94% (16/17) (78).

El estudio PHOTON-2 es un estudio de similar diseño, levemente modificado respecto al PHOTON-1. La principal diferencia es que se trató a todos los pacientes genotipo 3 durante 24 semanas y se incluyeron también pacientes con genotipo 4. Además, en este estudio un

20% de las pacientes eran cirróticos. Se incluyó un número mayor de pacientes (274 pacientes) y obtuvo similares resultados al PHOTON-1.

Se compararon las tasas de RVS en los cirróticos y no cirróticos en cada uno de los genotipos del VHC: En los pacientes coinfectados genotipo 1 y *naives*, la tasa de RVS fue del 88% en los pacientes sin cirrosis y el 65% en aquellos con cirrosis.

Se mantuvo la excelente respuesta de los genotipo 2 *naives* tratados durante 12 semanas que fue del 89% en los no cirróticos y el 100% en cirróticos (solo 1 paciente incluido).

La cirrosis tampoco pareció afectar la respuesta al tratamiento del VHC en los pacientes genotipo 3. Entre los pacientes tratados previamente en este grupo, la tasa de RVS fue del 92% sin cirrosis y del 78% en los 23 pacientes cirróticos.

Pacientes *naives* genotipo 4 VHC, los resultados demostraron una tasa de SVR 83% con 24 semanas de sofosbuvir más ribavirina en ausencia de cirrosis y una tasa de SVR 88% en pacientes con cirrosis (176).

El C212 (177) es otro estudio fase III realizado en pacientes coinfectados VIH/VHC. El diseño fue abierto e incluyó a 106 pacientes (*naives* y previamente tratados) que se trataron con simeprevir más interferón/ribavirina durante 12 semanas, seguidos de 12 ó 24 semanas de peginterferón/ribavirina, dependiendo de la respuesta en semana 4 de tratamiento (indetectable o no). La respuesta global en el grupo de pacientes *naives* fue del 79% (42/53), similares a las obtenidas en los estudios de mono infectados, con el mismo esquema (QUEST-1 y QUEST-2). Según tipo de respuesta al tratamiento previo los resultados fueron dispares: relapser 87% (13/15) de RVS, parcial 70% (7/10) y *null* 57% (16/28). Un punto importante en este estudio fue que globalmente los investigadores observaron que tanto la seguridad, como la tolerabilidad y eficacia fueron similares a las observadas en los pacientes mono infectados

El estudio COSMOS (73), que ya fue analizado previamente, no incluye a pacientes coinfectados VHC/VIH, sin embargo los expertos recomiendan el "régimen COSMOS" de sofosbuvir + simeprevir con o sin ribavirina a este grupo de pacientes (específicamente a los que tienen contraindicación de uso de interferón y en los previamente tratados).

Entre las ventajas, de usar sofosbuvir + simeprevir es que es un esquema de tratamiento de 12 semanas, más corto que los realizados en los ensayos PHOTON-1 y PHOTON-2 (24 semanas). Además hay que tener que en el ensayo COSMOS, se obtuvo excelentes resultados en el grupo de pacientes mono infectados genotipo 1 con respuesta nula a tratamiento previo, mientras que los PHOTON incluyeron solo coinfectados genotipo 1 *naives*. Esta combinación a pesar de estar aceptada al parecer no será estudiada en el

grupo de pacientes coinfectados VIH/VHC ya que el único estudio que se tenía previsto hacerlo fue cancelado previa inclusión de pacientes en noviembre de 2014 (178).

El estudio TURQUOISE I (179) utilizó el esquema oral de tres DAAs: paritaprevir+ritonavir, ombitasvir, dasabuvir y ribavirina y ha mostrado ser altamente efectivo para el tratamiento del grupo de pacientes coinfectados con genotipo 1. Los resultados de RVS12 para los que se trataron durante 12 semanas fueron de 93,5% (29/31) y de 90,6% (29/32) en los que se trataron durante 24 semanas, sin diferencias respecto al grupo de mono infectados. Los fármacos ARV utilizados en el estudio fueron TDF/FTC más RAL o ATV sin *boostear* (ya que la pauta de DAAs ya incorporaba ritonavir 100mg/d). La combinación fue bien tolerada, sin reportes de efectos adversos graves o discontinuaciones por ese motivo.

El estudio ERADICATE (180) es un estudio fase II de pacientes coinfectados VIH/VHC genotipo 1 que usa la combinación que se administra una vez al día en un comprimido de dosis fija (sofosbuvir 400 mg + ledipasvir 90 mg) durante 12 semanas. Se compararon 13 pacientes que no estaban tomando fármacos antirretrovirales y 37 pacientes con ARV (se aceptaron TDF/FTC, EFV, RPV y RAL). Se obtuvo nuevamente excelente respuesta y similares a los pacientes mono infectados VHC. La tasa de RVS12 global fue de 98% (49/50). Los 13 pacientes sin fármacos ARV obtuvieron RVS12 semanas y 97% (36/37) en el grupo que estaba con ARV. Es una terapia muy bien tolerada con escasos efectos secundarios reportados.

Recomendaciones

- A todos los pacientes con infección crónica por VIH se debe realizar *screening* de infección VHC. A los grupos de alto riesgo este *screening* debe hacerse anualmente o en caso que la infección VHC es sospechada. *Recomendación 2A.*
- El tratamiento para la infección por VHC debe evaluarse en todo paciente con VIH, independiente de la condición inmunológica. *Recomendación 2B.*
- El tratamiento combinado para VIH y VHC puede producir interacciones droga-droga, aumento del número de pastillas diarias y toxicidades. Aunque el tratamiento antirretroviral debe ser iniciado en la mayoría de los pacientes con VIH / VHC coinfectados con independencia del recuento de células CD4, en pacientes sin tratamiento antirretroviral y con recuento de CD4 > 500 células / mm³ algunos médicos pueden optar por aplazar la ART hasta que se complete el tratamiento del VHC. *Recomendación 3C.*
- En pacientes con bajas cifras de CD4 (<200 cel/mm³), el tratamiento antirretroviral debe iniciarse inmediatamente (1A) y el tratamiento de VHC de puede retrasar hasta que hasta que el paciente se encuentra estable en el tratamiento del VIH. *Recomendación 3C.*

- Basados en los estudios con los nuevos DAAs se ha demostrado que los pacientes coinfectados VIH/VHC tienen similares rangos de curación respecto a los mono infectados VHC, por lo que debería aplicarse las mismas recomendaciones de tratamiento para ambos grupos. *Recomendación 1A.*

8. ¿CUÁL ES LA RECOMENDACIÓN DE MANEJO Y TRATAMIENTO EN PACIENTES DE GRUPOS ESPECIALES?

8.1. Insuficiencia renal

La infección por VHC es la causa más frecuente de enfermedad hepática en los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal (IRCT), hemodiálisis (HD) y trasplantados renales (TR) (181, 182). La prevalencia difiere de acuerdo al lugar y zona geográfica estudiada y varía entre 5% - 54% (183).

La infección por VHC en HD es generalmente asintomática, pudiendo haber alteraciones de la histología hepática con valores de aminotransferasas normales. No existe asociación entre los valores de aminotransferasas, carga viral y hallazgos de la biopsia hepática (184). Esta infección impacta negativamente la sobrevida de los pacientes en diálisis, con una letalidad 1,57 veces mayor (IC 95%: 1.33-1.86) (185).

En trasplantados renales, en el 5 a 40 % de ellos se puede encontrar infección por VHC, con una prevalencia promedio de 6,8% (186). La mayoría la adquiere previo al trasplante en el período de HD o por trasplante de órganos previo al tamizaje universal de los bancos de sangre (183). En este grupo puede encontrarse manifestaciones extrahepáticas de la infección por VHC como glomerulonefritis membranoproliferativa recurrente o *de novo* con riesgo de rechazo del injerto, crioglobulinemia, nefropatía membranosa y microangiopatía renal trombótica (187-189). Si bien la infección por VHC impacta negativamente la sobrevida de los pacientes post-trasplante renal, las expectativas de vida son mejores en los pacientes infectados que se trasplantan que en aquellos que no se trasplantan y se mantienen en hemodiálisis (183).

En hemodializados el tratamiento antiviral plantea algunas interrogantes: mala tolerancia al tratamiento con interferón y la falta de consenso respecto a la progresión de la enfermedad hepática durante el período de diálisis y después del trasplante renal. Existe consenso en que los pacientes en HD candidatos a trasplante renal infectados por VHC deben recibir tratamiento antiviral previo al TR (190-195).

Tienen indicación de tratamiento las personas en hemodiálisis con una aceptable esperanza de vida que presenten elevación de transaminasas y ARN-VHC positivo y los pacientes en lista de espera de TR con ARN-VHC positivo. Hay una contraindicación temporal de TR durante el período de tratamiento (24 ó 48 semanas) y deben esperar un tiempo prudente, 24 semanas, desde el momento en que se suspende el interferón, antes de trasplantarse. En hemodializados con enfermedad hepática avanzada debe considerarse la posibilidad de efectuar doble trasplante (hepático y renal). El peginterferón se ha asociado a rechazo en algunos estudios, en otros a mejoría de la sobrevida y disminución del rechazo (196). El uso de ribavirina en pacientes con

insuficiencia renal avanzada o en diálisis de asocia a anemia importante, por lo que se aconseja su uso con mucha precaución (191, 197).

En trasplantados renales con inmunosupresión existe progresión de la enfermedad hepática, con evolución a cirrosis en corto plazo. Un grupo reducido de casos desarrolla en forma precoz una hepatitis colestática fibrosante, con evolución rápida a insuficiencia hepatocelular grave (198). La evolución de los pacientes infectados con VHC que se someten a un trasplante renal es más negativa, con una mayor pérdida del injerto y progresión de la enfermedad hepática, que se observa a más largo plazo (199, 200), por lo que deben hacerse todos los esfuerzos por erradicar la infección antes del TR.

Para la prevención de la transmisión nosocomial de VHC en las unidades de hemodiálisis se debe cumplir estrictamente las precauciones universales. Se recomienda la vigilancia y el tamizaje de VHC a todos los pacientes en HD y en caso de ser negativos evaluar anualmente con serología (181, 183).

El uso de los inhibidores de proteasa boceprevir y telaprevir en personas con insuficiencia renal no ha sido estudiado en forma extensiva, sin embargo hay estudios iniciales que indican que podría utilizarse (201, 202). Por sus propiedades farmacocinéticas (excreción hepática) probablemente no es necesario realizar ajuste de dosis.

Recomendaciones

- Es necesario hacer un diagnóstico precoz de infección por VHC en pacientes con HD para prevenir la transmisión nosocomial, complicaciones y mortalidad asociada. *Recomendación 2B.*
- El tratamiento basado en interferón de la hepatitis C en pacientes con insuficiencia renal depende del grado de disfunción renal: (*Recomendación 2C*)
 - Clearance de creatinina mayor a 50 mL/min/1,73 m²: Peginterferón asociado a ribavirina.
 - Clearance de creatinina entre 30 y 50 mL/min/1,73 m²: Terapia con peginterferón en dosis habitual asociado a ribavirina en dosis reducida (200 a 800 mg/d).
 - Clearance de creatinina menor a 30 mL/min/1,73 m² (incluye a pacientes en diálisis): Terapia con interferón regular (3 M U sc tres veces por semana) o dosis reducidas de peginterferón (peginterferón α -2a 135 μ g/sem ó peginterferón α -2b 1 μ g/kg/sem) con o sin ribavirina en dosis reducida (200 mg 3 veces por semana a 800 mg/d).
- Se debe tratar a todos los pacientes en HD infectados por VHC candidatos a trasplante renal y que no presenten contraindicación al tratamiento. *Recomendación 2B.*
- El uso de telaprevir o boceprevir en pacientes con insuficiencia renal puede ser una opción, pero se requiere mayor información antes de recomendarse de rutina. *Recomendación 3C.*
- El sofosbuvir y el simeprevir puede utilizarse en pacientes con clearance de creatinina mayor de 30 mL/min/1,73 m². *Recomendación 2A.*

8.2. Hemofilia

Las personas con hemofilia tienen un alto riesgo de infectarse con VHC porque reciben terapias de reemplazo con factores de coagulación durante toda su vida. Este virus ocasiona morbilidad y mortalidad en este grupo, que a lo largo de la vida pueden reinfectarse por varios genotipos y quasiespecies (203).

La infección por VHC es la causa más frecuente de enfermedad hepática en esta población. En Estados Unidos entre 1% y 17% de los pacientes con hemofilia están infectados por VHC; en Brasil se ha descrito en el 63% de 90 pacientes estudiados. El genotipo más frecuente es el 1, pero se ha descrito infección por genotipos 2 y 3 (204). En Chile existen 32 centros de hemofilia que atienden a 1200 pacientes con hemofilia en la red pública. La prevalencia de VHC en esta población es desconocida.

Los hemofílicos representan un modelo único de seguimiento de la infección, al conocerse el año en que se inició el tamizaje de VHC y el hecho que estos sujetos sean seguidos con controles periódicos. Todos los hemofílicos transfundidos antes del año 1996 fueron infectados, 10-30% de ellos pueden eliminar espontáneamente el virus y la mayoría (80%) desarrolla una hepatitis crónica, con 20% de progresión a cirrosis, insuficiencia hepática y carcinoma hepatocelular (205). La eliminación espontánea es más frecuente en personas que adquirieron la infección a temprana edad y ocurre entre 1 a 2 años después de adquirida la infección. En niños esta eliminación puede llegar a un 64% (206).

En esta población la enfermedad puede ser más leve y prolongada en el tiempo. Un estudio con biopsia hepática realizado en hemofílicos, comparado con no hemofílicos, demostró una menor actividad histológica y puntaje de fibrosis en los hemofílicos (207). Los factores de progresión de VHC son la edad, presencia del genotipo 1, alcoholismo, duración de la infección y coinfección por VHB y VIH (208-210). El modo de transmisión podría tener efecto en la severidad de la infección (203).

La necesidad de biopsia hepática es discutida en este grupo. Este procedimiento es costoso por la hospitalización prolongada que deben tener estas personas y la necesidad de terapia de reemplazo, algunos han tenido complicaciones con sangrado y desenlace fatal (211-214). La indicación de tratamiento va a depender de la edad, condiciones generales de los sujetos, compromiso hepático, coinfecciones por otros agentes virales y condiciones médicas que contraindiquen el uso de interferón y ribavirina.

En personas hemofílicas hay mejores tasas de respuesta virológica sostenida que en pacientes no hemofílicos, debido a que la tasa de cirrosis es más baja. El tratamiento con interferón- α más ribavirina muestra una respuesta virológica sostenida de 29% vs 7% comparado a interferón en

monoterapia. En adolescentes esta respuesta es mayor, 59% *vs* 15%. El tratamiento no se indica por vía intramuscular, sino que subcutánea, por lo tanto no tiene riesgo de hematomas (215, 216).

Un meta-análisis de la combinación de peginterferón más ribavirina demostró ser superior en respuesta viral sostenida en relación a interferón más ribavirina (61 *vs* 43%), aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa. Estos resultados son comparables a la población no hemofílica. La duración del tratamiento va a depender del genotipo y la carga viral. Un 50% presenta una respuesta viral sostenida con los genotipos 1 y 4 (216, 217).

Estudios muestran que el 14% de estas personas no completan tratamiento debido a los efectos adversos y no logran una disminución logarítmica del virus. Estas cifras también pueden atribuirse a la condición crónica de la enfermedad. Como una manera de mejorar la adherencia, el tratamiento debe realizarse en conjunto con el hematólogo tratante (203).

No hay razones para pensar que la adición de telaprevir o boceprevir al esquema de tratamiento pueda tener efectos negativos en la hemofilia, incluso existe evidencia anecdótica que sugiere que la terapia triple podría ser beneficiosa para el curso de la hemofilia (218).

Recomendaciones

- Los pacientes con hemofilia y VHC pueden ser tratados con antivirales. *Recomendación 2B.*
- En pacientes hemofílicos no se recomienda realizar una biopsia hepática antes de iniciar el tratamiento, pero se debe intentar etapificar la enfermedad por métodos no invasivos (imágenes hepáticas, recuento de plaquetas y exámenes de función hepática, entre otros). *Recomendación 2C.*
- Los esquemas de tratamiento antiviral en pacientes hemofílicos son similares a los de pacientes no hemofílicos. *Recomendación 2B.*

8.3. Coinfección VHC con VHB

En pacientes con hepatitis crónica por VHC se ha reportado que entre el 2-10% de ellos tienen una infección simultánea con VHB (219-222). Los factores de riesgo para una infección simultánea incluyen: Edad más avanzada, hombres, etnicidad asiática, drogadicción, mayor número de parejas sexuales e infección por VIH (219, 221, 223, 224).

La mayoría de los estudios realizados indican que la coinfección VHC/VHB se asocia a un mayor riesgo de eventos clínicos adversos incluyendo: fibrosis avanzada, cirrosis, descompensación hepática, hepatocarcinoma y trasplante hepático, al compararse con pacientes con mono infección por VHC (219, 220, 225-229).

En un estudio norteamericano reciente (219), los pacientes coinfectados VHC/CHB (n=26), tenían más frecuencia de fibrosis avanzada F3-F4 (84,6%) que los pacientes mono infectados VHC (n=658; 29,9% con F3-F4). Los pacientes coinfectados VHC/VHB tenían menor carga viral que los mono infectados (1,3 v/s 4,5 log 10 copias/ml, respectivamente, $p < 0,001$) y tenían menor posibilidad de tener cargas virales $> 5 \log_{10}$ copias/ml (12,3% v/s 45,4%, respectivamente; $p < 0,001$). Los 5 pacientes con coinfección VHC/VHB con DNA-VHB indetectable tuvieron alta carga viral RNA-VHC ($> 5 \log_{10}$ copias/ml) lo cual habla de posibles interacciones virales (23).

En algunos casos se ha observado pacientes con hepatitis crónica por VHC que teniendo HBsAg negativo presentan una infección "oculta" por VHB con DNA-VHB positivo lo cual se ha correlacionado con mayor progresión a fibrosis y cirrosis (221).

En un muy reciente estudio con una cohorte de pacientes norteamericanos veteranos con hepatitis C (n=168.239) testeados para diferentes serologías de hepatitis B, se demostró una prevalencia de 1,4% de coinfección activa con VHB y alrededor del 35% tenían exposición previa a hepatitis B, siendo más frecuente la coinfección en hombres de menos de 50 años, con antecedentes de transfusiones, uso de cocaína e historia de hemofilia y VIH (222).

Esta alta exposición previa a VHB hace razonable plantear que todo paciente con hepatitis crónica por VHC debe ser evaluado con estudio para VHB (HBsAg, Anti-core total y Anticuerpo anti-HBsAg) y según sus resultados plantear la vacuna para hepatitis B de rutina en caso de no haber exposición previa (226). La AASLD recomienda a todo paciente con infección por VHC, la realización de estudios para descartar coinfección por VHB (230).

La infección aguda por VHB en un paciente con una infección crónica por VHC y de la misma forma la infección aguda por VHC en un paciente con hepatitis crónica por VHB, se asocia a un mayor riesgo de hepatitis grave y fulminante (231).

Es importante definir cuál infección es la predominante (serologías y cargas virales de ambos virus), pues se sabe que habitualmente la replicación de uno de los virus inhibe la del otro. Es más frecuente que la infección por el VHC predomine sobre la infección del VHB. Según la infección predominante, se define la forma iniciar la terapia, aunque no hay muchos trabajos que evalúen dicha terapia (223, 227). Las tasas de respuesta viral sostenida (RVS) para VHC son semejantes en mono infectados que en pacientes con coinfección VHC/VHB (232). Durante el periodo de terapia antiviral VHC o después de completada, existe la posibilidad de reactivación del VHB, por ello es necesario controlar periódicamente la carga viral de VHB y frente a una reactivación iniciar inmediatamente terapia con análogos nucleós(t)idos (233).

Un reciente estudio en China (234), con 50 pacientes coinfectados VHC/VHB demostró que en el 92% de los casos la infección por VHC era la dominante. La respuesta viral sostenida con terapia dual (peginterferón alfa 2a + ribavirina) al comparar con mono infectados, fue de 40% en aquellos

con genotipo 1 coinfectados VHC/VHB v/s de 44% en aquellos mono infectados VHC. En aquellos con genotipo 2 no hubo diferencias de RVS entre coinfectados y mono infectados. La incidencia de efectos colaterales fue mayor en el grupo coinfectados VHC/VHB v/s aquellos mono infectados VHC (30% v/s 13%; $p = 0,0045$). La tasa de reactivación del VHB (aumento relevante de DNA-VHB) frente a terapia dual con peginterferón alfa 2-a y ribavirina fue mayor en los pacientes con RVS que en aquellos que no lograron RVS (33% v/s 8,7%; $p=0,036$) (234).

Otro estudio en Taiwán (235) con 321 pacientes con hepatitis C de los cuales 161 además tenían infección con VHB (HBsAg +) estudio los efectos de la terapia antiviral. De los 161 pacientes con HBsAg +, 77 tenían niveles indetectables de carga viral al inicio del tratamiento. Los pacientes con genotipo 1 se trataron con terapia dual por 48 semanas y aquellos con genotipo 2 y 3 por 24 semanas. Las tasas de RVS para aquellos con genotipo 1 fueron de 72% y 77% si eran mono infectados VHC o coinfectados VHC/VHB respectivamente ($p= NS$). Las tasas de RVS para aquellos con genotipo 2 y 3 fueron de 82% y 84% si eran mono infectados VHC o coinfectados VHC/VHB respectivamente ($p= NS$). El 36% de los pacientes coinfectados VHC/VHB con carga viral indetectable para VHB previa al tratamiento (28/77), positivaron su carga viral post terapia para VHC, aunque sin acompañarse de hepatitis clínica o de laboratorio. Por otra parte hubo un 11% de aclaramiento del HBsAg en los 161 pacientes coinfectados tratados con peginterferón alfa2a y ribavirina (235).

La identificación del genotipo CC de interleukina IL28B en pacientes coinfectados VHC/VHB se asocia a mayor curación espontánea y RVS en pacientes tratados por hepatitis C (236).

Recomendaciones

- Todo paciente con infección por VHC debe ser estudiado con serología para hepatitis B (HBsAg, anti-HBc total, y anticuerpo anti-HBs), pues entre el 2-10% de los pacientes con hepatitis C, puede tener coinfección VHB (activa u oculta) y aquellos con serología completa negativa deben ser vacunados para hepatitis B para prevenir una sobreinfección que puede agravar la evolución de la hepatitis C. Además los pacientes con hepatitis C deben ser evaluados por la presencia de infección previa por VHA (IgG VHA), y de ser negativos (no exposición previa), deben ser vacunados para evitar una sobreinfección que puede ser grave y fulminante. *Recomendación 2B.*
- La terapia antiviral en pacientes coinfectados VHC/VHB debe ser considerada en pacientes con hepatitis crónica con actividad necroinflamatoria y/o fibrosis moderada, por el riesgo significativo de progresión de la enfermedad. *Recomendación 2C.*
- En los pacientes con coinfección VHC/VHB activa crónica (con VHB y carga viral ADN-VHB > 2.000 UI/mL y ARN-VHC positivo), en que parezca predominar la infección por virus C (que es lo más frecuente), debe considerarse inicialmente el tratamiento con peginterferón alfa y ribavirina por un período de 48 semanas (que actúa sobre ambos virus), y si la replicación viral del VHB persiste (>2.000 UI/mL) después de haber discontinuado la terapia con interferón, deberá considerarse el uso posterior de antivirales orales. En la era de nuevos antivirales debe analizarse caso a caso. *Recomendación 2C.*

9. MANEJO DE HEPATITIS C EN EMBARAZADAS Y NIÑOS

La prevalencia a nivel mundial de hepatitis C en niños es muy baja, menor al 1%, por lo que se conoce poco de la enfermedad en niños. En Chile no ha sido estudiada, pero es probablemente aún menor. Los grupos de riesgo corresponden a pacientes con patologías hematológicas que recibieron transfusiones previo al año 1996, y debe considerarse entre ellos los pacientes hemofílicos, sobrevivientes de cánceres y talasemia (237).

Posterior a la detección de VHC en los donantes de sangre a nivel mundial, el mecanismo de transmisión que predomina en niños es la transmisión vertical, con una frecuencia aproximada entre 3 y 7%, siendo esta vía la principal ruta de adquisición del VHC. También se mantiene como vías de transmisión los otros mecanismos conocidos para el adulto (vía parenteral, contacto intrafamiliar especialmente con madres infectadas, cirugías, hospitalización y sexual) (238, 239).

La biopsia es necesaria para una correcta evaluación de la lesión causada por la hepatitis crónica, ya que los exámenes bioquímicos sólo reflejan citólisis. Los adolescentes tienen mayor tasa de fibrosis que los niños menores y en algunos estudios se detectó la existencia de actividad inflamatoria severa y cirrosis en un 2% de los casos (240, 241). Se ha considerado como factores que agravan el pronóstico de la enfermedad el alcoholismo, drogas y superinfecciones, poco frecuentes en edades tempranas de la vida. Aún en ausencia de estos factores, la enfermedad progresa sólo con la edad, aunque existen pacientes que presentan hepatitis estable durante décadas.

La mayoría de los niños con el virus de la hepatitis C crónica muestra hallazgos histológicos de inflamación hepática mínima o leve y este patrón de alteración puede verse incluso después de 15 años de evolución de la enfermedad (242). Pese a la relativa benigna evolución en la infancia, su importancia radica en la morbilidad y mortalidad que producirá en etapas posteriores en la vida, por inflamación crónica y daño hepático, que es responsable de la principal indicación de trasplante hepático en la edad adulta. Debido a esta evolución, los pacientes pediátricos con VHC deben ser identificados y seguidos regularmente.

El porcentaje de cuadros agudos que se resuelve en los niños es desconocido, en el modelo de transmisión vertical la tasa de evolución a la cronicidad es de 80%. La prevalencia de VHC en las embarazadas es semejante a la población general, por lo que no constituye un grupo de riesgo que indique la realización de pruebas serológicas para la detección de VHC y no se considera obligatoria en ningún país. La presencia de hepatitis C en la madre no afecta el curso del embarazo, ni el peso del niño, y no presentan más problemas obstétricos que las pacientes no infectadas.

Se conoce que con una madre anti-VHC (+) y ARN-VHC (+) la tasa de infección es de 8,1% (4,3 % al aplicar factores de corrección). El genotipo viral no influye en el riesgo de transmisión pero sí

hay correlación positiva con el nivel de viremia materno. El embarazo no está contraindicado en mujeres infectadas, pero se recomienda la evaluación del recién nacido con anticuerpos y detección de viremia entre los 2-4 meses de edad, con una segunda evaluación a los 18-24 meses de edad. Se debe corroborar la infección crónica con determinación de ARN-VHC a los 18 meses de edad, si hay persistencia de anticuerpos positivos.

En casos de madre con coinfección VIH/VHC la tasa de transmisión es significativamente más alta (19% versus 3,5%), por lo que la terapia antiretroviral y la cesárea están indicadas para disminuir el riesgo de transmisión del VHC a un 25% del existente en la madre sin tratamiento o con monoterapia antirretroviral (243).

La posibilidad de curación en un porcentaje apreciable constituye la razón de administrar tratamiento en niños (244, 245). Se usa para analizar su eficacia los mismos conceptos usados en adultos: carga viral, respuesta virológica precoz y respuesta virológica sostenida. Además de los efectos adversos habituales de la terapia antiviral, debe considerarse específicamente en este grupo la detención de la curva de crecimiento y peso de forma no permanente.

Recomendaciones:

- No se recomienda efectuar procedimientos invasivos en el tercer trimestre del embarazo (i. e. amniocentesis) ni monitorización cruenta del parto en madres infectadas con hepatitis C. *Recomendación 2A.*
- El tipo de parto (vaginal o cesárea) no modifica el riesgo de transmisión. La lactancia materna no es fuente de infección para el niño, pese a que el virus se detecta (en baja concentración) en la leche y calostro. *Recomendación 2A.*
- El diagnóstico de hepatitis crónica por virus C en niños nacidos de madres infectadas se realiza con anticuerpos a los 18 meses de edad. Si son positivos, debe confirmarse con determinación de RNA viral. Opcionalmente el diagnóstico puede apoyarse en la determinación de RNA viral a los 3 meses de edad. *Recomendación 1A.*
- El tratamiento se recomienda en niños mayores de 2 años con indicaciones similares a la de los adultos con peginterferón α -2b 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{sem}$ asociado a ribavirina 15 mg/kg/día dividido en dos dosis diarias. *Recomendación 1A.*
- La duración del tratamiento recomendada en niños es de 48 semanas en genotipos 1 y 4; y de 24 semanas en genotipos 2 y 3. *Recomendación 2A.*

10. ¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN AGUDA POR HEPATITIS C Y EL MANEJO DE LOS ACCIDENTES CORTOPUNZANTES?

La portación del VHC en el personal de salud varía entre 0,3 y 0,48%, dependiendo de la zona geográfica, actividad realizada y de la adherencia al cumplimiento de las precauciones universales. En Estados Unidos la prevalencia es similar o menor a la de la población general.

Los lugares de mayor riesgo de transmisión son las unidades de hemodiálisis, unidades de hematología y unidades de gastroenterología donde se realizan procedimientos endoscópicos. La reutilización de jeringas y uso de multiviales fueron importantes fuentes de transmisión antes de la prohibición de estas medidas. De acuerdo a modelos estimados por la OMS en 14 regiones del mundo, el año 2000 ocurrieron 16.400 infecciones por VHC atribuibles a exposición laboral.

La asociación independiente entre duración de la diálisis e infección por VHC, seroconversión en pacientes sin historia de transfusiones previas, brotes de seroconversión en una unidad y mayor prevalencia de VHC en pacientes hemodializados que con peritoneodiálisis, sugieren que la transmisión de VHC nosocomial es el factor de riesgo más importante. Las etapas críticas en la transmisión son el número de pacientes atendidos en la unidad, uso de multiviales, cumplimiento de las precauciones universales, reutilización de las unidades y manejo individual de los pacientes infectados. La transmisión puede ser por vía transfusional y no transfusional de paciente a paciente.

Los brotes de VHC en atención ambulatoria se relacionan a los equipos de administración intravenosa y fallas en el seguimiento de las precauciones universales. El virus puede ser transmitido directa o indirectamente de objetos, dispositivos o superficies contaminadas. Es posible detectar el virus en superficies donde se manipula sangre; se ha demostrado la habilidad del virus para sobrevivir en el ambiente, permaneciendo viable hasta 16 horas sometido a condiciones de sequedad y temperatura ambiental.

10.1. Manejo de accidentes cortopunzantes con personas VHC positivo

El riesgo de transmisión del VHC por un accidente cortopunzante con sangre contaminada puede variar entre 1 a 7%. En Chile el riesgo de transmisión de una fuente desconocida es de 4 por 100.000 accidentes cortopunzantes, debido a la baja prevalencia de esta infección en nuestro país. Ante un accidente cortopunzante se debe notificar al encargado del programa de Infecciones Intrahospitalarias (IIH) del hospital correspondiente. La persona que sufre el accidente debe realizarse estudio con ELISA-VHC y conocer el estado serológico de la fuente en relación a VHC, VHB y VIH. El estudio complementario de VHB y VIH del accidentado, se realizará previo consentimiento informado y consejería, de acuerdo a los antecedentes epidemiológicos de la fuente. En algunos casos puede solicitarse directamente PCR-TR para VHC, lo que deberá

evaluarse por médico de acuerdo a los antecedentes de la fuente de exposición, antecedentes del accidentado y tipo de accidente.

En caso que el accidentado tenga un ELISA-VHC negativo, se realizará seguimiento con ELISA-VHC cada dos meses por un período de 6 meses. Si la fuente presenta una coinfección VIH-VHC, el seguimiento deberá prolongarse por 12 meses, debido a que puede retardarse el período de incubación con la coinfección (246). En caso de documentarse seroconversión, debe derivarse a gastroenterología para evaluación, determinación de ARN viral y eventual tratamiento en el período agudo de la infección.

Si el accidentado tiene un ELISA-VHC positivo en la primera evaluación, se asume una infección por VHC previa, en este caso deberá solicitarse una técnica de confirmación y envío a evaluación y control por el especialista, para definir el momento de inicio del tratamiento antiviral. Si el accidentado presenta manifestaciones de una enfermedad hepática deberá solicitarse el estudio de función hepática, transaminasas y estudio con ARN-VHC viral. Si la fuente y el accidentado son negativos para VHB, VHC y VIH, no es necesario seguir al accidentado.

10.2. Tratamiento

La infección aguda es actualmente excepcional en nuestro medio. El tratamiento con interferón con o sin ribavirina tiene un alto rendimiento, por lo que se aconseja su tratamiento precoz, antes de que se establezca una infección crónica (mayor de 6 meses) en aquellos pacientes en que se ha logrado identificar la infección en esta etapa. Sin embargo es razonable esperar un período prudente (8 a 12 semanas) antes de iniciar tratamiento, ya que puede existir un aclaramiento espontáneo de la infección en este período (247).

Recomendación

- La hepatitis C aguda debe tratarse luego de 8 a 12 semanas de observación con peginterferón (con o sin ribavirina), por un período de 24 semanas. *Recomendación 2A.*

EQUIPO DE TRABAJO

El Ministerio de Salud reconoce que algunas de las recomendaciones o la forma en que han sido presentadas pueden ser objeto de discusión, y que éstas no representan necesariamente la posición de cada uno de los integrantes de la lista.

Equipo de trabajo. Revisión y actualización de la guía, años 2012-2015

<p><i>Dr. Alejandro Soza</i> Gastroenterólogo de Adultos. Hepatólogo. Profesor Asociado de Medicina. P. Universidad Católica de Chile. Past- Presidente. Asociación Chilena de Hepatología</p>	<p>Coordinador Grupo de Trabajo. Actualización del capítulo 3 al 8. Actualización del capítulo 11 "Manejo de Hepatitis C en embarazadas y niños"</p>
<p><i>Dra. María Isabel Jirón</i> Gastroenterología- Hepatología Adultos Profesora Depto. Medicina Oriente, Universidad de Chile. Jefe, Servicio Gastroenterología, Hospital del Salvador. Miembro Directorio Sociedad Chilena de Gastroenterología.</p>	<p>Actualización del capítulo 2: "Introducción, Descripción y epidemiología del problema de salud"</p>
<p><i>Dr. Javier Brahm</i> Gastroenterólogo-Hepatólogo (Adultos) Profesor Titular de Medicina Jefe Sección de Gastroenterología Hospital Clínico Universidad de Chile. Ex- Presidente Sociedad Chilena de Gastroenterología.</p>	<p>Actualización del capítulo 6: "Evaluación inicial y medidas generales"</p>
<p><i>Dr Francisco Fuster</i> Gastroenterólogo-Hepatólogo Hospital Gustavo Fricke Viña del Mar Presidente. Asociación Chilena de Hepatología</p>	<p>Actualización del capítulo 8: "¿Cuál es la recomendación de seguimientos en pacientes con fibrosis hepática avanzada/cirrosis?"</p>
<p><i>Dr. Luis Miguel Noriega</i> Infectólogo de Adultos Jefe Departamento de Medicina Interna Clínica Alemana de Santiago Vice decano de pregrado Facultad de Medicina Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo</p>	<p>Actualización del capítulo 9. "Cuáles son las recomendaciones de tratamiento en pacientes coinfectados con VIH?"</p>

<p><i>Dr. Francisco Zamora</i> Infectólogo Hospital Barros Luco Trudeau</p>	<p>Actualización del capítulo 9. "Cuáles son las recomendaciones de tratamiento en pacientes coinfectados con VIH?"</p>
<p><i>Dr. Rodrigo Zapata</i> Gastroenterólogo de Adultos. Hepatólogo. Profesor Asociado de Medicina, Universidad de Chile, Hospital del Salvador. Clínica Alemana de Santiago, Universidad del Desarrollo. Presidente Sociedad Chilena de Gastroenterología 2012-2014.</p>	<p>Actualización de los capítulos 10.3: "Coinfección VHC- VHB" y capítulo 11: "¿Cuál es el tratamiento de la infección aguda por hepatitis C y el manejo de los accidentes cortopunzantes?" Revisión al documento final</p>
<p><i>Dr. Eliecer Villagra</i> Jefe Sección Virus Hepáticos y Emergentes Instituto de Salud Pública de Chile. Laboratorio de Virología ISP</p>	<p>Revisión de los capítulos de Diagnóstico</p>
<p><i>Karen Cáceres</i> Departamento de Epidemiología División de Planificación Sanitaria Subsecretaría de Salud Pública Ministerio de Salud</p>	<p>Revisión y actualización del Capítulo de "Descripción y epidemiología del problema de salud" "Vigilancia epidemiológica y modalidad de vigilancia"</p>
<p><i>Patricia Kraemer</i> Departamento Secretaría- AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica División de Prevención y Control de Enfermedades Subsecretaría de Salud Pública Ministerio de Salud</p>	<p>Apoyo metodológico</p>
<p><i>Dra. Tania Herrera</i> Jefa Departamento Enfermedades Transmisibles División de Prevención y Control de Enfermedades Subsecretaría de Salud Pública Ministerio de Salud</p>	<p>Revisión de la guía clínica</p>
<p><i>N. Andrea Peña</i> Departamento Enfermedades Transmisibles División de Prevención y Control de Enfermedades Subsecretaría de Salud Pública Ministerio de Salud</p>	<p>Coordinación Intraministerial. Diagramación y edición.</p>

Grupo de trabajo. Elaboración guía años 2009-2010

Dr. Alejandro Soza

Gastroenterólogo de Adultos

Hepatólogo.

P. Universidad Católica de Chile.

Programa Piloto de Infección por VHC MINSAL-
FONASA

Coordinador Grupo de Trabajo Guía Clínica

Dra. Leonor Jofré

Infectóloga Pediatra

Laboratorio Microbiología clínica ISP

Dr. Luis Miguel Noriega

Infectólogo adultos

Clínica Alemana. Universidad del Desarrollo

Representante SOCHINF

Dra. Gabriela Muñoz

Laboratorio de Gastroenterología. Hospital

Clínico Universidad de Chile

Dra. Bessie Hunter

Pediatra. Hepatólogo.

Jefa Unidad de Gastroenterología.

Hospital Luis Calvo Mackenna

Clínica Las Condes

Dra. María Cristina Martínez

Medicina Transfusional

Comisión de Sangre y Tejidos

Dra. Marina Becerra

Gastroenterólogo de Adultos

Hospital Sótero del Río

Clínica Dávila

Dra. Marisol Rivera

Departamento de Enfermedades Transmisibles.

DIPRECE, MINSAL

Sra. Katherine Soto

Representante FONASA

Dra. Dolores Tohá

Jefa Departamento Secretaría AUGE y de

Coordinación Evidencial y metodológica

División de Prevención y Control de

Enfermedades

Ministerio de Salud

METODOLOGÍA

1. Declaración de conflictos de interés

Los integrantes del grupo de trabajo firmaron y entregaron la hoja de declaración de conflictos de interés, según lo recomendado en *Guidelines for declaration of interest (WHO experts)*, las que se encuentran archivadas en el Ministerio de Salud.

Se declaró financiamiento de laboratorios farmacéuticos para asistir a congresos internacionales, actividades científicas, consultorías, charlas y fondos para investigación.

Dr. Soza declara acciones en laboratorios Gilead y Enanta. Para evitar posibles sesgos, se realizó la revisión de los capítulos por otros miembros del grupo.

Fuente de financiamiento: El desarrollo y publicación del presente documento han sido financiados íntegramente con fondos estatales.

2. Revisión sistemática de la literatura

El grupo de especialistas realizó una búsqueda amplia de estudios científicos publicados sobre las materias evaluadas, utilizando las palabras claves para obtener respuestas a los temas y preguntas identificadas. Las bases de datos consultadas fueron:

- Guías clínicas y estudios disponibles a través de Tripdatabase y Pubgle.
- National Guideline Clearinghouse, National Institute of Health, USA
- Cochrane Database of Systematic Reviews
- Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE) (base de datos producida por el UK NHS Centre for Reviews and Dissemination de la Universidad de York)
- MEDLINE y PUBMED (base de datos de la National Library of Medicine de EE.UU.)
- Lilacs (base de datos de Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud)
- Se ha revisado muy especialmente las Guías de Manejo Clínico de Hepatitis B de la Asociación de Hepatología Americana (AASLD), del National Institutes of Health (NIH), de la Organización Mundial de Gastroenterología (OMGE), Europea (EASL), Asia-Pacífico, Canadiense, Alemana, Española, Holandesa, Latinoamericana (ALEH), Brasileña, Peruana y Argentina.

Los idiomas fueron inglés y español y se evaluaron los estudios con resúmenes disponibles para una primera selección. Se privilegió el análisis de guías clínicas que respondieran a los estándares de AGREE Collaboration, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados.

3. Formulación de las recomendaciones

Las recomendaciones fueron realizadas mediante consenso simple en etapas sucesivas de revisión.

4. Validación de la guía

El objetivo de la validación de la guía fue potenciar su aplicabilidad y utilización en la práctica clínica, a través de la consulta a profesionales nacionales con reconocida experiencia en la práctica clínica.

Los profesionales fueron contactados a través de correo electrónico y se les consultó sobre la relevancia y pertinencia de las recomendaciones propuestas en la guía, a través de una pauta de evaluación. (Anexo 10)

Las observaciones de los revisores fueron incorporadas previa evaluación del equipo coordinador. Las respuestas recibidas a la consulta externa, corresponde a los siguientes profesionales:

Dra. Eliana María Valdés

Encargada Ges Hepatitis Región Del Maule
Hospital De Talca

Dr. Mauricio Carrasco

Encargado Policlínico Hepatitis Virales CDT
Hospital Regional de Copiapó

Dr. Sergio de la Barra

Jefe de Unidad de Gastroenterología
Hospital San José
Región Metropolitana

Dr. Juan Pablo Roblero

Gastroenterólogo
Universidad de Chile Campus Centro
Instituto Chileno Japonés de E. Digestivas
Hospital San Borja Arriarán
Región Metropolitana

Dr. Hugo Monrroy

Gastroenterólogo
Complejo Asistencial " Dr. Víctor Ríos Ruiz"
Los Ángeles

Dra. Ximena Morales

Jefa Departamento de Gastroenterología
Hospital San Juan de Dios
Profesor Agregado Universidad de Chile
Región Metropolitana

Dra. Araxi Manuguian

Hospital San José
Región Metropolitana

Dr. Fernando Gómez

Gastroenterólogo
Hospital Salvador
Región Metropolitana

Dra. Ximena Barbagelata

Jefa Unidad de Gastroenterología
Hospital Dr. Eduardo Pereira
Valparaíso

Dr. José Miguel Valera

Gastroenterólogo
Hospital de la Serena

5. Vigencia y actualización de la guía

Plazo estimado de vigencia: 5 años desde la fecha de publicación.

Esta guía será sometida a revisión cada vez que surja evidencia científica relevante, y como mínimo, al término del plazo estimado de vigencia.

6. Implementación

Para facilitar la implementación de las recomendaciones emanadas en esta guía clínica, se sugiere revisar el documento "Gestión de enfermería en la Atención de personas con Virus de Hepatitis B y/o Hepatitis C", disponible en la página del Ministerio de Salud.

http://web.minsal.cl/hepatitis_b_y_c

ANEXO 2. Formulario de envío de muestra. Laboratorio de Virología ISP

http://formularios.ispch.cl/docPDF/formulario_19_hepatitis.pdf



N° Solicitud

CONFIRMACIÓN HEPATITIS

Formulario envío de Muestras/Notificación Vigilancia de Laboratorio

HBsAg (Antígeno superficie Hepatitis B)
2153001

VHC (Hepatitis C)
2153002

N° Registro: R-246.00-012 PR-246.00-001 Versión: 3 Anexo 1

Información del Paciente

Rut: <input style="width: 100%;" type="text"/>	Dirección: <input style="width: 100%;" type="text"/>
Nombres: <input style="width: 100%;" type="text"/>	Región: <input style="width: 100%;" type="text"/>
Apellido Paterno: <input style="width: 100%;" type="text"/>	Ciudad/Localidad: <input style="width: 100%;" type="text"/>
Apellido Materno: <input style="width: 100%;" type="text"/>	Comuna: <input style="width: 100%;" type="text"/>
Sexo: <input type="radio"/> Femenino <input type="radio"/> Masculino	Teléfono: <input style="width: 100%;" type="text"/>
Fecha Nacimiento: <input style="width: 20px;" type="text"/> Día <input style="width: 20px;" type="text"/> Mes <input style="width: 20px;" type="text"/> Año	Previsión: <input style="width: 100%;" type="text"/>
Edad: <input style="width: 20px;" type="text"/> Años	

Datos de la Procedencia

Establecimiento: <input style="width: 100%;" type="text"/>	Profesional Responsable: <input style="width: 100%;" type="text"/>
Dirección: <input style="width: 100%;" type="text"/>	Correo Laboratorio: <input style="width: 100%;" type="text"/>
Región: <input style="width: 100%;" type="text"/>	Fono Laboratorio: <input style="width: 100%;" type="text"/>
Ciudad/Localidad: <input style="width: 100%;" type="text"/>	Fax Laboratorio: <input style="width: 100%;" type="text"/>
Comuna: <input style="width: 100%;" type="text"/>	Servicio Clínico: <input style="width: 100%;" type="text"/>

Antecedentes de la Muestra

Fecha de obtención de la muestra: Día Mes Año Fecha envío: Día Mes Año

Hora de obtención:

Tipo de Muestra: Suero Plasma Sangre con EDTA

Técnicas Realizadas

	TÉCNICA	LOTE	CUT-OFF	REACTIVIDAD	RESULTADO
Tamizaje 1	18. Otra (debe especificar nombre)				
Tamizaje 2	18. Otra (debe especificar nombre)				
Tamizaje 3	18. Otra (debe especificar nombre)				
Técnica Suplementaria					
PCR					

Otro:

Antecedentes Clínicos/Epidemiológicos

Antecedentes Epidemiológico: Donante ETS Hospitalizado Dializado Hemofílico

Otro (Antecedente):

Instrucciones

1. Recepción Lunes a Jueves de 8 a 16 hrs, Viernes de 8 a 12 hrs.
2. El transporte debe realizarse según Normativa de transporte de muestras ISP.
3. En caso de dudas consultar a Unidad de Recepción de Muestras, fono (56-2) 5755187.
4. Listado técnicas disponibles:

1. AxSYM Systema HBsAg	7. Vikia HBsAg	13. AxSYM System HCV 3.0
2. Hepanostika HBsAg ultra	8. Vidas HBsAg Ultra	14. Murex anti HCV 4.0
3. Murex HBsAg versión 3	9. Cobas Core anti HCV EIA	15. Murex HCV Ag/Ab combination
4. Cobas Core HBsAg II EIA	10. Architec HCV	16. Monolis A Ag/Ab Ultra
5. Vitros HBsAg	11. Vitros anti HCV	17. Advia Centour anti-HCV
6. Architec HBsAg	12. Elisa Ortho HCV 3.0	18. Otra (debe especificar nombre)

ANEXO 3: CUESTIONARIO DE SALUD DE GOLBERG – GHQ 12(1)

Instrucciones: Lea cuidadosamente estas preguntas. Nos gustaría saber si usted ha tenido algunas molestias o trastornos y cómo ha estado de salud en las últimas semanas. Queremos saber los problemas recientes y actuales, no los del pasado.

Pregunta	Conductas	Alternativas	Ptje
1	¿Ha podido concentrarse?	Mejor que lo habitual	0
		Igual que lo habitual	0
		Menos que lo habitual	1
		Mucho menos que lo habitual	1
2	¿Sus preocupaciones le han hecho perder mucho sueño?	Mejor que lo habitual	0
		Igual que lo habitual	0
		Menos que lo habitual	1
		Mucho menos que lo habitual	1
3	¿Ha sentido que está jugando un papel útil en la vida?	Mejor que lo habitual	0
		Igual que lo habitual	0
		Menos que lo habitual	1
		Mucho menos que lo habitual	1
4	¿Se ha sentido capaz de tomar decisiones?	Más capaz de lo habitual	0
		Igual que lo habitual	0
		Menos que lo habitual	1
		Mucho menos capaz	1
5	¿Se ha sentido constantemente agobiado y en tensión?	Más que lo habitual	0
		Igual que lo habitual	0
		Menos capaz que lo habitual	1
		Mucho menos	1
6	¿Ha sentido que no puede superar sus dificultades?	No, en absoluto	0
		No más que lo habitual	0
		Bastante más que lo habitual	1
		Mucho más	1
7	¿Ha sido capaz de disfrutar sus actividades normales cada día?	Más que lo habitual	0
		Igual que lo habitual	0
		Menos capaz que lo habitual	1
		Mucho menos	1
8	¿Ha sido capaz de hacer frente a sus problemas?	Más capaz que lo habitual	0
		Igual que lo habitual	0
		Menos capaz que lo habitual	1
		Mucho menos capaz	1

Pregunta	Conductas	Alternativas	Ptje
9	¿Se ha sentido poco feliz y deprimido?	No, en absoluto	0
		No más que lo habitual	0
		Bastante más que lo habitual	1
		Mucho más	1
10	¿Ha perdido confianza en sí mismo?	No, en absoluto	0
		No más que lo habitual	0
		Bastante más que lo habitual	1
		Mucho más	1
11	¿Ha pensado que usted es una persona que no vale para nada?	No, en absoluto	0
		No más que lo habitual	0
		Bastante más que lo habitual	1
		Mucho más	1
12	¿Se siente razonablemente feliz considerando todas las circunstancias?	Más feliz que lo habitual	0
		Aproximadamente lo mismo que lo habitual	0
		Menos feliz que lo habitual	1
		Mucho menos que lo habitual	1

(1) Validado en Chile por: Trucco M, Larraín S, Campusano ME. Estudio de un cuestionario para detectar desórdenes emocionales: validación preliminar. Rev. Chilena de Neuropsiquiatría 1979; 17:20-26

Araya R, Wynn R, Lewis G, A comparison of two psychiatric case finding questionnaires (GHQ-20 and SRQ-20) in primary care in Chile. Humphreys D, Ibañez C, Fullerton C, Acuña J, Florenzano R, Marcahndon A, Validación preliminar en Chile de una versión abreviada del Cuestionario General de Salud de Goldberg GHQ-12. Presentado en las XLVI Jornadas anuales de la Sociedad de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía. Santiago, 16 al 19 de octubre 1991.

INTERPRETACIÓN	
0 a 4 puntos:	ausencia de psicopatología
5 a 6 puntos:	sospecha de psicopatología subumbral
7 a 12 puntos:	indicativos de presencia de psicopatología

ANEXO 4. Hoja de seguimiento de paciente con genotipo 1

Parámetros/ Semana	Basal	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	60	72
Fecha																
Peso																
SGOT																
SGPT																
Bili total																
Bili directa																
FA																
GGT																
PT (%)																
INR																
Albúmina																
α-fetoproteína*																
Hto																
Hb																
Leucocitos																
RAN																
Plaquetas																
Creatinina																
TSH																
Carga viral																
Dosis PEG																
Dosis RBV																

* Solo en pacientes con cirrosis

ANEXO 5. Hoja de seguimiento de paciente con genotipo 2 y 3

Hospital:

Nombre:

RUT:

Parámetros/ Semana	Basal	2	4	8	12	16	20	24	36	48
Fecha										
Peso										
SGOT										
SGPT										
Bili total										
Bili directa										
FA										
GGT										
PT (%)										
INR										
Albúmina										
α -fetoproteína*										
Hto										
Hb										
Leucocitos										
RAN										
Plaquetas										
Creatinina										
TSH										
Carga viral										
Dosis PEG										
Dosis RBV										

* Solo en pacientes con cirrosis

ANEXO 6: Niveles de Evidencia y Grados de Recomendación

Tabla 1. Niveles de evidencia

Nivel	Descripción
1	Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas, Metaanálisis, Ensayos aleatorizados, Informes de evaluación de tecnologías sanitarias
2	Estudios de cohorte, estudios de casos y controles, ensayos sin asignación aleatoria
3	Estudios descriptivos, series de casos, reporte de casos.
4	Opinión de expertos

Tabla 2. Grados de recomendación

Grado	Descripción ⁽¹⁾
A	Altamente recomendada , basada en estudios de buena calidad. En intervenciones, Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados ensayos clínicos aleatorizados Revisiones sistemáticas; Informes de evaluación de tecnologías sanitarias; en factores de riesgo o pronóstico, estudios de cohorte con análisis multivariado; en pruebas diagnósticas, estudios con gold estándar, adecuada descripción de la prueba y ciego.
B	Recomendada basada en estudios de calidad moderada. En intervenciones, estudios aleatorizados con limitaciones metodológicas u otras formas de estudio controlado sin asignación aleatoria (ej. Estudios cuasiexperimentales); en factores de riesgo o pronóstico, estudios de cohorte sin análisis multivariado, estudios de casos y controles; en pruebas diagnósticas, estudios con gold estándar pero con limitaciones metodológicas
C	Recomendación basada exclusivamente en opinión de expertos o estudios descriptivos, series de casos, reportes de casos, otros estudios no controlados o con alto potencial de sesgo. En pruebas diagnósticas, estudios sin gold estándar
I	Información insuficiente Los estudios disponibles no permiten establecer la efectividad o el balance de beneficio/daño de la intervención, no hay estudios en el tema, o tampoco existe consenso suficiente para considerar que la intervención se encuentra avalada por la práctica

ANEXO 7. Abreviaturas y Glosario de Términos

Abreviatura	Descripción
ABC	abacavir
ALEH	Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado
ARN	Ácido ribonucleico
AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
ALT	Alanina aminotransferasa (SGPT)
AST	Aspartato aminotrasferasa (SGOT)
ATV/R	atazanavir/norvir
BOC	Boceprevir
ccc ADN	ADN Cerrado circular covalente (incorporado a genoma hepatocito)
CV	Carga Viral
DAAs	Acción antiviral directa
ddI	Didanosina
d4T	Estavudina
EASL	European Association for the Study of the Liver
EFV	Efavirenz
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
ENO	Enfermedad de notificación obligatoria
EVR ó RVT	Respuesta viral temprana
ETR	Etravirina
FDA	Federal and Drugs Administration
FTC	Emtricitabina
GES	Garantías Explícitas de Salud
Habs	Habitantes
HAI	Índice de actividad histológica
HBsAg	Antígeno de superficie virus hepatitis B
HD	Hemodiálisis
HVB ó VHB	Hepatitis por virus B
IIH	Infección intrahospitalaria
Ig G	inmunoglobulina G
im	Intramuscular
INF	Interferón
INR	International normalized ratio
IRCT	Insuficiencia Renal crónica terminal

ISP	Instituto de Salud Pública
LT	Leucocitos
NNRTI	Inhibidores no nucleosidos de transcriptasa reversa
OMS	Organización Mundial de la Salud
PEG-IFN	Peg Interferón
PIs	Inhibidores de proteasa
RAL	Raltegravir
PCR	Reacción de la polimerasas en cadena
RBV	Rivabirina
RIBA	Recombinant inmunoblot assay
RN	Recién nacido
PCR-TR	Reacción de polimerasa en cadena con transcripción reversa
RPV	Rilpivirina
RVR	Respuesta virológica rápida
eRVR	Respuesta virológica rápida extendida
RVS ó SVR	Respuesta viral sostenida
SEREMI de Salud	Secretaria Regional Ministerial de Salud
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SOF	Sofosbuvir
SMV	Simeprevir
TAR	Tratamiento antiretroviral
TDF/FTC	Tenofovir/Emtricitabina
TH	Trasplante hepático
TMA	Amplificación mediada por transcripción
TR	Trasplante renal
VHA	Virus de la hepatitis A
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
VHD	Virus de la hepatitis D (Delta)
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
VPN	Valor predictivo negativo
ZDV	zidovudina
3TC	Lamivudina

ANEXO 8. Consulta Externa de la Guía de Práctica Clínica (GPC)

"MANEJO DE LA INFECCIÓN POR VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC)", 2013

Nombre completo	
Fecha	
Datos de contacto	Profesión:
	Cargo:
	Institución:
	Dirección:
	Teléfono:

Señale con una cruz la respuesta que mejor refleje su opinión.

	SI	NO	No está seguro
¿Ud. es el responsable del cuidado de los pacientes para quienes este borrador es relevante?			
Si su respuesta es NO o No está seguro , por favor devolver el cuestionario. Si su respuesta es SI por favor contestar preguntas que vienen a continuación			
	Totalmente de acuerdo	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	Totalmente en desacuerdo
¿Está claro el objetivo y el alcance de esta GPC?			
¿Existe necesidad de actualizar esta GPC?			
¿La búsqueda de la literatura es relevante y completa? (Ej. No hay ensayo clínicos importantes que se hayan excluidos)			
¿Está de acuerdo con la metodología utilizada para resumir la evidencia incluida en este borrador de GPC?			
¿Las recomendaciones de este borrador de GPC son claras?			
¿Está de acuerdo con las recomendaciones tal como se han descrito?			
¿Las recomendaciones son adecuadas para los pacientes objetivo?			
¿Las recomendaciones producirán más beneficios que daño?			
¿Es muy probable que las recomendaciones estén soportadas por la mayoría de sus colegas?			
¿Está de acuerdo que los pacientes puedan acceder al manejo recomendado en la GPC borrador?			
¿Qué tan probable es que aplique las recomendaciones en su práctica clínica?			

Comentarios:

REFERENCIAS

1. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2007;13:2436-2441.
2. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology* 2013;57:1333-1342.
3. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* 2006;45:529-538.
4. Soza A, Lopez-Lastra M. [Hepatitis C in Chile: burden of the disease]. *Rev Med Chil* 2006;134:777-788.
5. Soza A, Arrese M, Gonzalez R, Alvarez M, Perez RM, Cortes P, Patillo A, et al. Clinical and epidemiological features of 147 Chilean patients with chronic hepatitis C. *Ann Hepatol* 2004;3:146-151.
6. Munoz G, Velasco M, Thiers V, Hurtado C, Brahm J, Larrondo-Lillo M, Guglielmetti A, et al. [Prevalence and genotypes of hepatitis C virus in blood donors and in patients with chronic liver disease and hepatocarcinoma in a Chilean population]. *Rev Med Chil* 1998;126:1035-1042.
7. Wolff C, Jiron MI, Elgueta R, Vera M, Toriello L, Martinez L, Parraguez A. [Prevalence of antibody to hepatitis C virus in blood donors. Analysis of confirmed results]. *Rev Med Chil* 1996;124:615-616.
8. Salud Md. Encuesta Nacional de Salud Chile 2003. Enfermedades transmisibles: prevalencia de virus de hepatitis, hantavirus y virus del papiloma humano. In; 2003.
9. Encuesta Nacional de Salud ENS Chile 2009-2010. <http://web.minsal.cl/portal/url/item/bcb03d7bc28b64dfe040010165012d23.pdf> 2013;Accedido 20/12/2013.
10. Gonzalez R, Soza A, Hernandez V, Perez RM, Alvarez M, Morales A, Arellano M, et al. Incidence and prevalence of hepatitis C virus infection in Chile. *Ann Hepatol* 2005;4:127-130.
11. Buckel E, Uribe M, Ferrario M, Godoy J, Cheng S, Brahm J, Segovia R, et al. Resultados en 165 trasplantes hepáticos consecutivos. La mayor experiencia en Chile. *Gastroenterol Hepatol* 2002;25(Supl 2):37.
12. Benítez C, Morales E, Pacheco F, Soza A, Jarufe N, Crovari F, Hernández V, et al. Trasplante hepático: Evolución de los resultados de un centro universitario. *Gastroenterol Latinoam* 2005;16:371.
13. Hepp J, Rios H, Suarez L, Zaror M, Quiroga M, Rodriguez G, Valderrama R, et al. [Liver transplantation in adults: a caseload from Clinica Alemana de Santiago, Chile]. *Rev Med Chil* 2002;130:779-786.
14. Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S35-46.
15. Seeff LB, Hoofnagle JH. National Institutes of Health Consensus Development Conference: management of hepatitis C: 2002. *Hepatology* 2002;36:S1-2.
16. Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Fibrosis and disease progression in hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S47-56.
17. Wong JB. Cost-effectiveness of treatments for chronic hepatitis C. *Am J Med* 1999;107:745-785.

18. Moyer VA, Force USPST. Screening for hepatitis C virus infection in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2013;159:349-357.
19. Mendez-Sanchez N, Parana R, Cheinquer H, Alves de Mattos A, Gadano A, Silva M, Pessoa MG, et al. Latin american association for the study of the liver recommendations on treatment of hepatitis C. *Ann Hepatol* 2014;13 Suppl 2:1-66.
20. Vrieling H, Reesink HW, van den Burg PJ, Zaaijer HL, Cuypers HT, Lelie PN, van der Poel CL. Performance of three generations of anti-hepatitis C virus enzyme-linked immunosorbent assays in donors and patients. *Transfusion* 1997;37:845-849.
21. Colin C, Lanoir D, Touzet S, Meyaud-Kraemer L, Bailly F, Trepo C. Sensitivity and specificity of third-generation hepatitis C virus antibody detection assays: an analysis of the literature. *J Viral Hepat* 2001;8:87-95.
22. Takaki A, Wiese M, Maertens G, Depla E, Seifert U, Liebetrau A, Miller JL, et al. Cellular immune responses persist and humoral responses decrease two decades after recovery from a single-source outbreak of hepatitis C. *Nat Med* 2000;6:578-582.
23. Chevaliez S, Pawlotsky JM. Interferon-based therapy of hepatitis C. *Adv Drug Deliv Rev* 2007;59:1222-1241.
24. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 1998;47:1-39.
25. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Ferri S, Castiglione A, Lenzi M, Croce LS, et al. Natural course of chronic HCV and HBV infection and role of alcohol in the general population: the Dionysos Study. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2248-2253.
26. Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, di Bisceglie AM, Sterling RK, Curto TM, Everson GT, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology* 2009;136:138-148.
27. Cheung O, Sanyal AJ. Hepatitis C infection and nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2008;12:573-585, viii-ix.
28. Vento S, Garofano T, Renzini C, Cainelli F, Casali F, Ghironzi G, Ferraro T, et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;338:286-290.
29. Sarrazin C, Kieffer TL, Bartels D, Hanzelka B, Muh U, Welker M, Wincheringer D, et al. Dynamic hepatitis C virus genotypic and phenotypic changes in patients treated with the protease inhibitor telaprevir. *Gastroenterology* 2007;132:1767-1777.
30. Bedossa P. Liver biopsy. *Gastroenterol Clin Biol* 2008;32:4-7.
31. Myers RP, Fong A, Shaheen AA. Utilization rates, complications and costs of percutaneous liver biopsy: a population-based study including 4275 biopsies. *Liver Int* 2008;28:705-712.
32. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD, American Association for the Study of Liver D. Liver biopsy. *Hepatology* 2009;49:1017-1044.

33. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, Wang Q, Jiang XJ, Zhan SH, Sun Y, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology* 2011;53:726-736.
34. Fornis X, Ampurdanes S, Llovet JM, Aponte J, Quinto L, Martinez-Bauer E, Bruguera M, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002;36:986-992.
35. Poynard T, Imbert-Bismut F, Munteanu M, Messous D, Myers RP, Thabut D, Ratzu V, et al. Overview of the diagnostic value of biochemical markers of liver fibrosis (FibroTest, HCV FibroSure) and necrosis (ActiTest) in patients with chronic hepatitis C. *Comp Hepatol* 2004;3:8.
36. Castera L. Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C. *Gastroenterology* 2012;142:1293-1302 e1294.
37. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, Herrmann E. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008;134:960-974.
38. Castera L. Transient elastography and other noninvasive tests to assess hepatic fibrosis in patients with viral hepatitis. *J Viral Hepat* 2009;16:300-314.
39. Myers RP, Pomier-Layrargues G, Kirsch R, Pollett A, Duarte-Rojo A, Wong D, Beaton M, et al. Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients. *Hepatology* 2012;55:199-208.
40. Lucidarme D, Foucher J, Le Bail B, Vergniol J, Castera L, Duburque C, Forzy G, et al. Factors of accuracy of transient elastography (fibrosan) for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009;49:1083-1089.
41. D'Onofrio M, Crosara S, De Robertis R, Canestrini S, Demozzi E, Gallotti A, Pozzi Mucelli R. Acoustic radiation force impulse of the liver. *World J Gastroenterol* 2013;19:4841-4849.
42. Castera L, Bedossa P. How to assess liver fibrosis in chronic hepatitis C: serum markers or transient elastography vs. liver biopsy? *Liver Int* 2011;31 Suppl 1:13-17.
43. Thomas DL, Thio CL, Martin MP, Qi Y, Ge D, O'Huigin C, Kidd J, et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature* 2009;461:798-801.
44. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, Heinzen EL, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009;461:399-401.
45. Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N, Nakagawa M, et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 2009;41:1105-1109.
46. Pavez C, Angulo J, Pino K, Labbe P, Zapata R, Poniachik J, Marquez S, et al. Frecuencia alélica poblacional y evaluación del polimorfismo rs12979860 del gen IL28B como predictor de respuesta a terapia antiviral en hepatitis crónica por virus C en población chilena. *Gastroenterología Latinoamericana* 2011;22:S20.
47. Venegas M, Villanueva RA, Gonzalez K, Brahm J. IL28B polymorphisms associated with therapy response in Chilean chronic hepatitis C patients. *World J Gastroenterol* 2011;17:3636-3639.

48. Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, et al. Amino acid substitution in hepatitis C virus core region and genetic variation near the interleukin 28B gene predict viral response to telaprevir with peginterferon and ribavirin. *Hepatology* 2010;52:421-429.
49. Arnaud C, Trepo C, Petit MA. Predictors of the therapeutic response in hepatitis C. A 2013 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013.
50. Mangia A, Thompson AJ, Santoro R, Piazzolla V, Tillmann HL, Patel K, Shianna KV, et al. An IL28B polymorphism determines treatment response of hepatitis C virus genotype 2 or 3 patients who do not achieve a rapid virologic response. *Gastroenterology* 2010;139:821-827, 827 e821.
51. Moghaddam A, Melum E, Reinton N, Ring-Larsen H, Verbaan H, Bjoro K, Dalgard O. IL28B genetic variation and treatment response in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection. *Hepatology* 2011;53:746-754.
52. Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, Belperio P, Halloran J, Mole LA. A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:509-516 e501.
53. Singal AG, Volk ML, Jensen D, Di Bisceglie AM, Schoenfeld PS. A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:280-288, 288 e281.
54. Yu ML, Lin SM, Chuang WL, Dai CY, Wang JH, Lu SN, Sheen IS, et al. A sustained virological response to interferon or interferon/ribavirin reduces hepatocellular carcinoma and improves survival in chronic hepatitis C: a nationwide, multicentre study in Taiwan. *Antivir Ther* 2006;11:985-994.
55. Fernandez-Rodriguez CM, Alonso S, Martinez SM, Fornis X, Sanchez-Tapias JM, Rincon D, Rodriguez-Caravaca G, et al. Peginterferon plus ribavirin and sustained virological response in HCV-related cirrhosis: outcomes and factors predicting response. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2164-2172; quiz 2173.
56. Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann WP, Zeuzem S, Manns MP, et al. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med* 2007;147:677-684.
57. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1994;20:15-20.
58. Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, Jacobson IM, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1195-1206.
59. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, Marcellin P, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364:2405-2416.
60. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, Nyberg LM, et al. Peginterferon alpha-2b or alpha-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009;361:580-593.
61. Shiffman ML, Diago M, Tran A, Pockros P, Reindollar R, Prati D, Rodriguez-Torres M, et al. Chronic hepatitis C in patients with persistently normal alanine transaminase levels. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:645-652.

62. Hezode C, Fontaine H, Dorival C, Larrey D, Zoulim F, Canva V, de Ledinghen V, et al. Triple therapy in treatment-experienced patients with hcv-cirrhosis in a multicentre cohort of the french early access programme (anrs co20-cupic) – nct01514890. *J Hepatol* 2013.
63. FDA. FDA approves Sovaldi for chronic hepatitis C. <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm377888.htm> 2013;Accedido 22/12/13.
64. FDA. The U.S. Food and Drug Administration today approved Olysio (simeprevir), a new therapy to treat chronic hepatitis C virus infection. <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm376449.htm> 2013;Accedido 22/12/13.
65. Manns M, Pol S, Jacobson IM, Marcellin P, Gordon SC, Peng CY, Chang TT, et al. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. *Lancet* 2014.
66. Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, Toyota J, Karino Y, Chayama K, Kawakami Y, et al. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology* 2014;59:2083–2091.
67. Lok AS, Gardiner DF, Lawitz E, Martorell C, Everson GT, Ghalib R, Reindollar R, et al. Preliminary study of two antiviral agents for hepatitis C genotype 1. *N Engl J Med* 2012;366:216–224.
68. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, Tam E, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med* 2014;370:1983–1992.
69. Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, Koksai I, Ferenci P, Maieron A, Mullhaupt B, et al. ABT-450, Ritonavir, Ombitasvir, and Dasabuvir Achieves 97% and 100% Sustained Virologic Response With or Without Ribavirin in Treatment-Experienced Patients With HCV Genotype 1b Infection. *Gastroenterology* 2014;147:359–365 e351.
70. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D, Weiland O, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014;370:1594–1603.
71. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, Marinho RT, Poordad F, Bourliere M, Sulkowski MS, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014;370:1604–1614.
72. Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K, Shiffman ML, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370:1973–1982.
73. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, DeJesus E, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study. *Lancet* 2014.
74. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, Lawitz E, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014;370:211–221.
75. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Ding X, Svarovskaia E, Symonds WT, Hinds RG, et al. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. *N Engl J Med* 2013;368:34–44.

76. Osinusi A, Meissner EG, Lee YJ, Bon D, Heytens L, Nelson A, Sneller M, et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C genotype 1 in patients with unfavorable treatment characteristics: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:804-811.
77. Lalezari JP, Nelson DR, Hyland RH, Lin M, Rossi SJ, Symonds WT, et al. Once daily sofosbuvir plus ribavirin for 12 and 24 weeks in treatment-naive patients with HCV infection: the QUANTUM study. *J Hepatol* 2013;58:S346-S346.
78. Sulkowski MS, Naggie S, Lalezari J, Fessel WJ, Mounzer K, Shuhart M, Luetkemeyer AF, et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C in patients with HIV coinfection. *JAMA* 2014;312:353-361.
79. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, Schultz M, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013;368:1878-1887.
80. Jacobson I et al. EASL 2013. Abstract 1425. 2013.
81. Manns M, et al. EASL 2013. Abstract 1413. 2013.
82. Lawitz E, et al. DDW 2013. Abstract 869b. 2013.
83. Jacobson I, et al. AASLD 2013. Abstract 1122. 2013.
84. Hezode C, Hirschfield GM, Ghesquiere W, Sievert W, Rodriguez-Torres M, Shafran SD, Thuluvath PJ, et al. Daclatasvir plus peginterferon alfa and ribavirin for treatment-naive chronic hepatitis C genotype 1 or 4 infection: a randomised study. *Gut* 2014.
85. Moreno C, Deltenre P, Pawlotsky JM, Henrion J, Adler M, Mathurin P. Shortened treatment duration in treatment-naive genotype 1 HCV patients with rapid virological response: a meta-analysis. *J Hepatol* 2010;52:25-31.
86. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, Poordad F, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1207-1217.
87. Vierling JM FS, Gordon SC, et al. Efficacy of boceprevir in prior null responders to peginterferon/ribavirin: The PROVIDE study (Abstract 931). *Hepatology* 2011;54:796A.
88. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, Fried MW, et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;365:1014-1024.
89. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, Focaccia R, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011;364:2417-2428.
90. McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, Terrault NA, Jacobson IM, Afdhal NH, Heathcote EJ, et al. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2010;362:1292-1303.
91. Muir AJ, Poordad FF, McHutchison JG, Shiffman ML, Berg T, Ferenci P, Heathcote EJ, et al. Retreatment with telaprevir combination therapy in hepatitis C patients with well-characterized prior treatment response. *Hepatology* 2011;54:1538-1546.
92. Marcellin P, Fornis X, Goeser T, Ferenci P, Nevens F, Carosi G, Drenth JP, et al. Telaprevir is effective given every 8 or 12 hours with ribavirin and peginterferon alfa-2a or -2b to patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011;140:459-468 e451; quiz e414.

93. Buti M, Agarwal K, Horsmans Y, Sievert W, Janczewska E, Zeuzem S, Nyberg L, et al. Telaprevir Twice Daily is Noninferior to Telaprevir Every 8 hrs for Patients with Chronic Hepatitis C. *Gastroenterology* 2013.
94. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB, American Association for Study of Liver D. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011;54:1433-1444.
95. MSD. New TW8 futility rules for boceprevir treatment. Data on file 2013.
96. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/201917lbl.pdf. In; 2011.
97. Sulkowski MS, Poordad F, Manns MP, Bronowicki JP, Rajender Reddy K, Harrison SA, Afdhal NH, et al. Anemia during treatment with peginterferon Alfa-2b/ribavirin and boceprevir: Analysis from the serine protease inhibitor therapy 2 (SPRINT-2) trial. *Hepatology* 2013;57:974-984.
98. Poordad F LE, Reddy R, et al. . A randomized trial comparing ribavirin dose reduction versus erythropoietin for anemia management in previously untreated patients with chronic hepatitis C receiving boceprevir plus peginterferon/ribavirin. *EASL Meeting*. 2012.
99. Soza A, Everhart JE, Ghany MG, Doo E, Heller T, Promrat K, Park Y, et al. Neutropenia during combination therapy of interferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:1273-1279.
100. Roomer R, Hansen BE, Janssen HL, de Knecht RJ. Thrombocytopenia and the risk of bleeding during treatment with peginterferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2010;53:455-459.
101. McHutchison JG, Dusheiko G, Shiffman ML, Rodriguez-Torres M, Sigal S, Bourliere M, Berg T, et al. Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C. *N Engl J Med* 2007;357:2227-2236.
102. Afdhal NH, Dusheiko GM, Giannini EG, Chen PJ, Han KH, Mohsin A, Rodriguez-Torres M, et al. Eltrombopag Increases Platelet Numbers in Thrombocytopenic Patients With HCV Infection and Cirrhosis, Allowing for Effective Antiviral Therapy. *Gastroenterology* 2013.
103. Raison CL, Demetrashvili M, Capuron L, Miller AH. Neuropsychiatric adverse effects of interferon-alpha: recognition and management. *CNS Drugs* 2005;19:105-123.
104. Roujeau JC, Mockenhaupt M, Tahan SR, Henshaw J, Martin EC, Harding M, van Baelen B, et al. Telaprevir-related dermatitis. *JAMA Dermatol* 2013;149:152-158.
105. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, Shiffman ML, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med* 2013;368:1867-1877.
106. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, Illeperuma A, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med* 2014;370:1993-2001.
107. Lawitz E, Poordad F, Brainard DM, Hyland RH, An D, Symonds WT, et al. Sofosbuvir in combination with PegIFN and ribavirin for 12 weeks provides high SVR rates in HCV-infected genotype 2 or 3 treatment-experienced patients with and without compensated cirrhosis: results from the LONESTAR-2 study. *Hepatology* 2013;58:1380A.

108. Andriulli A, Mangia A, Iacobellis A, Ippolito A, Leandro G, Zeuzem S. Meta-analysis: the outcome of anti-viral therapy in HCV genotype 2 and genotype 3 infected patients with chronic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:397-404.
109. Lawitz E, Lalezari JP, Hassanein T, Kowdley KV, Poordad FF, Sheikh AM, Afdhal NH, et al. Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naive patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2013;13:401-408.
110. Duchini A, Viernes ME, Nyberg LM, Hendry RM, Pockros PJ. Hepatic decompensation in patients with cirrhosis during infection with influenza A. *Arch Intern Med* 2000;160:113-115.
111. Lipsky BA, Boyko EJ, Inui TS, Koepsell TD. Risk factors for acquiring pneumococcal infections. *Arch Intern Med* 1986;146:2179-2185.
112. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2012;379:1245-1255.
113. Bruno S, Crosignani A, Maisonneuve P, Rossi S, Silini E, Mondelli MU. Hepatitis C virus genotype 1b as a major risk factor associated with hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a seventeen-year prospective cohort study. *Hepatology* 2007;46:1350-1356.
114. Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med* 2013;158:329-337.
115. Ogawa E, Furusyo N, Kajiwara E, Takahashi K, Nomura H, Maruyama T, Tanabe Y, et al. Efficacy of pegylated interferon alpha-2b and ribavirin treatment on the risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C: a prospective, multicenter study. *J Hepatol* 2013;58:495-501.
116. Omata M, Yoshida H. Resolution of liver cirrhosis and prevention of hepatocellular carcinoma by interferon therapy against chronic hepatitis C. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2003;47-51.
117. Singal AK, Singh A, Jaganmohan S, Guturu P, Mummadi R, Kuo YF, Sood GK. Antiviral therapy reduces risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:192-199.
118. Takimoto M, Ohkoshi S, Ichida T, Takeda Y, Nomoto M, Asakura H, Naito A, et al. Interferon inhibits progression of liver fibrosis and reduces the risk of hepatocarcinogenesis in patients with chronic hepatitis C: a retrospective multicenter analysis of 652 patients. *Dig Dis Sci* 2002;47:170-176.
119. Sangiovanni A, Del Ninno E, Fasani P, De Fazio C, Ronchi G, Romeo R, Morabito A, et al. Increased survival of cirrhotic patients with a hepatocellular carcinoma detected during surveillance. *Gastroenterology* 2004;126:1005-1014.
120. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:417-422.
121. Graham DY, Smith JL. The course of patients after variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1981;80:800-809.
122. D'Amico G, De Franchis R, Cooperative Study G. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology* 2003;38:599-612.

123. de Franchis R, Baveno VF. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010;53:762-768.
124. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W, Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver D, Practice Parameters Committee of the American College of G. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007;46:922-938.
125. Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown RS, Jr., Fried MW, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients with Advanced Liver Disease. *Gastroenterology* 2015.
126. Pérez J., Noriega L.M., Vásquez P., t al. Seroprevalencia de Hepatitis B y C en pacientes VIH (+):Libro del XV Congreso Chileno de Infectología, 1998.
127. Datos cohorte nacional 2010, información Dr. Carlos Beltrán.
128. Perez CC, Ceron AI, Fuentes LG, Zanartu SC, Balcells MM, Ajenjo HC, Rabagliati BR, et al. [Hepatitis B, C, *Treponema pallidum* and *Toxoplasma gondii* co-infections in HIV infected patients]. *Rev Med Chil* 2009;137:641-648.
129. Marincovich B, Castilla J, del Romero J, Garcia S, Hernando V, Raposo M, Rodriguez C. Absence of hepatitis C virus transmission in a prospective cohort of heterosexual serodiscordant couples. *Sex Transm Infect* 2003;79:160-162.
130. Vandelli C, Renzo F, Romano L, Tisminetzky S, De Palma M, Stroffolini T, Ventura E, et al. Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: results of a 10-year prospective follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2004;99:855-859.
131. Tohme RA, Holmberg SD. Is sexual contact a major mode of hepatitis C virus transmission? *Hepatology* 2010;52:1497-1505.
132. Matthews GV, Pham ST, Hellard M, Grebely J, Zhang L, Oon A, Marks P, et al. Patterns and characteristics of hepatitis C transmission clusters among HIV-positive and HIV-negative individuals in the Australian trial in acute hepatitis C. *Clin Infect Dis* 2011;52:803-811.
133. Danta M, Semmo N, Fabris P, Brown D, Pybus OG, Sabin CA, Bhagani S, et al. Impact of HIV on host-virus interactions during early hepatitis C virus infection. *J Infect Dis* 2008;197:1558-1566.
134. Danta M, Rodger AJ. Transmission of HCV in HIV-positive populations. *Curr Opin HIV AIDS* 2011;6:451-458.
135. van de Laar TJ, Matthews GV, Prins M, Danta M. Acute hepatitis C in HIV-infected men who have sex with men: an emerging sexually transmitted infection. *AIDS* 2010;24:1799-1812.
136. van der Helm JJ, Prins M, del Amo J, Bucher HC, Chene G, Dorrucchi M, Gill J, et al. The hepatitis C epidemic among HIV-positive MSM: incidence estimates from 1990 to 2007. *AIDS* 2011;25:1083-1091.
137. Chamie G, Bonacini M, Bangsberg DR, Stapleton JT, Hall C, Overton ET, Scherzer R, et al. Factors associated with seronegative chronic hepatitis C virus infection in HIV infection. *Clin Infect Dis* 2007;44:577-583.

138. Thomson EC, Nastouli E, Main J, Karayiannis P, Eliahoo J, Muir D, McClure MO. Delayed anti-HCV antibody response in HIV-positive men acutely infected with HCV. *AIDS* 2009;23:89-93.
139. d'Arminio Monforte A, Cozzi-Lepri A, Castagna A, Antinori A, De Luca A, Mussini C, Caputo SL, et al. Risk of developing specific AIDS-defining illnesses in patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus with or without liver cirrhosis. *Clin Infect Dis* 2009;49:612-622.
140. Greub G, Ledergerber B, Battegay M, Grob P, Perrin L, Furrer H, Burgisser P, et al. Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 2000;356:1800-1805.
141. Rockstroh JK, Mocroft A, Soriano V, Tural C, Losso MH, Horban A, Kirk O, et al. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2005;192:992-1002.
142. Sulkowski MS, Moore RD, Mehta SH, Chaisson RE, Thomas DL. Hepatitis C and progression of HIV disease. *JAMA* 2002;288:199-206.
143. Kovacs A, Karim R, Mack WJ, Xu J, Chen Z, Operskalski E, Frederick T, et al. Activation of CD8 T cells predicts progression of HIV infection in women coinfecting with hepatitis C virus. *J Infect Dis* 2010;201:823-834.
144. Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, Anania FA, Schaeffer M, Galai N, Nolt K, et al. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. *JAMA* 2000;284:450-456.
145. Vogel M, Page E, Boesecke C, Reiberger T, Schwarze-Zander C, Mauss S, Baumgarten A, et al. Liver fibrosis progression after acute hepatitis C virus infection in HIV-positive individuals. *Clin Infect Dis* 2012;54:556-559.
146. Graham CS, Baden LR, Yu E, Mrus JM, Carnie J, Heeren T, Koziel MJ. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2001;33:562-569.
147. Phillips AA, Justman JE. Screening HIV-infected patients for non-AIDS-defining malignancies. *Curr HIV/AIDS Rep* 2009;6:83-92.
148. Puoti M, Bruno R, Soriano V, Donato F, Gaeta GB, Quinzan GP, Precone D, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: epidemiological features, clinical presentation and outcome. *AIDS* 2004;18:2285-2293.
149. Bica I, McGovern B, Dhar R, Stone D, McGowan K, Scheib R, Snyderman DR. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2001;32:492-497.
150. Lohse N, Hansen AB, Pedersen G, Kronborg G, Gerstoft J, Sorensen HT, Vaeth M, et al. Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005. *Ann Intern Med* 2007;146:87-95.
151. Merchante N, Giron-Gonzalez JA, Gonzalez-Serrano M, Torre-Cisneros J, Garcia-Garcia JA, Arizcorreta A, Ruiz-Morales J, et al. Survival and prognostic factors of HIV-infected patients with HCV-related end-stage liver disease. *AIDS* 2006;20:49-57.

152. Weber R, Sabin CA, Friis-Moller N, Reiss P, El-Sadr WM, Kirk O, Dabis F, et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med* 2006;166:1632-1641.
153. Brau N, Salvatore M, Rios-Bedoya CF, Fernandez-Carbia A, Paronetto F, Rodriguez-Orengo JF, Rodriguez-Torres M. Slower fibrosis progression in HIV/HCV-coinfected patients with successful HIV suppression using antiretroviral therapy. *J Hepatol* 2006;44:47-55.
154. Macias J, Berenguer J, Japon MA, Giron JA, Rivero A, Lopez-Cortes LF, Moreno A, et al. Fast fibrosis progression between repeated liver biopsies in patients coinfected with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus. *Hepatology* 2009;50:1056-1063.
155. Qurishi N, Kreuzberg C, Luchters G, Effenberger W, Kupfer B, Sauerbruch T, Rockstroh JK, et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet* 2003;362:1708-1713.
156. Shafran SD. Early initiation of antiretroviral therapy: the current best way to reduce liver-related deaths in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;44:551-556.
157. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. *AIDS* 2008;22:1979-1991.
158. Bonfanti P, Valsecchi L, Parazzini F, Carradori S, Pusterla L, Fortuna P, Timillero L, et al. Incidence of adverse reactions in HIV patients treated with protease inhibitors: a cohort study. Coordinamento Italiano Studio Allergia e Infezione da HIV (CISAI) Group. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;23:236-245.
159. Cicconi P, Cozzi-Lepri A, Phillips A, Puoti M, Antonucci G, Manconi PE, Tositti G, et al. Is the increased risk of liver enzyme elevation in patients co-infected with HIV and hepatitis virus greater in those taking antiretroviral therapy? *AIDS* 2007;21:599-606.
160. den Brinker M, Wit FW, Wertheim-van Dillen PM, Jurriaans S, Weel J, van Leeuwen R, Pakker NG, et al. Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *AIDS* 2000;14:2895-2902.
161. Kieffer TL, Kwong AD, Picchio GR. Viral resistance to specifically targeted antiviral therapies for hepatitis C (STAT-Cs). *J Antimicrob Chemother* 2010;65:202-212.
162. Lacombe K, Rockstroh J. HIV and viral hepatitis coinfections: advances and challenges. *Gut* 2012;61 Suppl 1:i47-58.
163. Sulkowski M, Pol S, Mallolas J, Fainboim H, Cooper C, Slim J, Rivero A, et al. Boceprevir versus placebo with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin for treatment of hepatitis C virus genotype 1 in patients with HIV: a randomised, double-blind, controlled phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2013;13:597-605.
164. Sulkowski MS, Sherman KE, Dieterich DT, Bsharat M, Mahnke L, Rockstroh JK, Gharakhanian S, et al. Combination therapy with telaprevir for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in patients with HIV: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2013;159:86-96.
165. Cotte L, Braun J, Lascoux-Combe C, Vincent C, Valantin MA, Sogni P, Lacombe K, et al. Telaprevir for HIV/Hepatitis C Virus-Coinfected Patients Failing Treatment With Pegylated Interferon/Ribavirin

- (ANRS HC26 TelapreVIH): An Open-Label, Single-Arm, Phase 2 Trial. *Clin Infect Dis* 2014;59:1768-1776.
166. Isabelle Poizot-Martin, Eric Bellissant, Lionel Piroth. ANRS-HC27 BocepreVIH Interim Analysis: High EVR with Boceprevir+peg-IFN+ RBV in HCV/HIV-co-infected Patients with Previous Failure to peg-IFN+RBV. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections Atlanta, GA March 3 - 6, 2013.
 167. Hezode C, Fontaine H, Dorival C, Zoulim F, Larrey D, Canva V, De Ledinghen V, et al. Effectiveness of telaprevir or boceprevir in treatment-experienced patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis. *Gastroenterology* 2014;147:132-142 e134.
 168. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, Gonzalez-Garcia J, Lazzarin A, Carosi G, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004;351:438-450.
 169. Sulkowski M, S. Pol, et al. (2012). Boceprevir + pegylated interferon + ribavirin for the treatment of HCV/HIV coinfecting patients: End of treatment (Week 48) interim results. 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle, WA, Abs 47).
 170. Camma C, Petta S, Enea M, Bruno R, Bronte F, Capursi V, Cicchetti A, et al. Cost-effectiveness of boceprevir or telaprevir for untreated patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology* 2012;56:850-860.
 171. McHutchison JG, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay KL, Trepo C, Dienstag J, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;123:1061-1069.
 172. Crane M, Matthews G, Lewin SR. Hepatitis virus immune restoration disease of the liver. *Curr Opin HIV AIDS* 2008;3:446-452.
 173. Mauss S. Treatment of viral hepatitis in HIV-coinfected patients-adverse events and their management. *J Hepatol* 2006;44:S114-118.
 174. A. Khatri, T. Wang, H. Wang, T. J. Podsadecki. Drug-Drug Interactions of the Direct Acting Antiviral Regimen of ABT-450/r, Ombitasvir and Dasabuvir with HIV Protease Inhibitors. ICAAC 2014 54th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy September 5-9, 2014, Washington, DC.
 175. Zeuzem S, Dusheiko G, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for 12 or 24 weeks for patients with HCV genotype 2 or 3: the VALENCE trial. *Hepatology* 2013;58:733A.
 176. Molina JM, Orkin C, Iser DM, Zamora FX et al. All-oral therapy with sofosbuvir plus ribavirin for the treatment of HCV genotypes 1, 2, 3 and 4 infection in patients co-infected with HIV (PHOTON-2). *AIDS* 2014. 20th International AIDS Conference. July 20-25, 2014. Melbourne. Abstract MOAB0105LB.
 177. Dieterich D, Rockstroh J, Orkin C, et al.; Simeprevir (TMC435) Plus PegIFN/Ribavirin in HCV Genotype-1/HIV-1 Coinfection (Study C212). 21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, March 3-6, 2014; abstract 24.
 178. www.ClinicalTrials.gov. NCT02206932.

179. David Wyles, Mark S Sulkowski, Joseph J Eron. TURQUOISE-I: 94% SVR12 in HCV/HIV-1 Co-infected Patients Treated With ABT-450/r/Ombitasvir and Dasabuvir and Ribavirin 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Boston, MA Nov 7-11 2014.
180. Anu Osinusi, Kerry Townsend, Amy Nelson and Hepatitis C ERADICATE team. Use of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose Combination for Treatment of HCV Genotype-1 Infection in Patients Coinfected with HIV. 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Boston Nov 7-11 2014.
181. Meyers CM, Seeff LB, Stehman-Breen CO, Hoofnagle JH. Hepatitis C and renal disease: an update. *Am J Kidney Dis* 2003;42:631-657.
182. Fabrizi F, Poordad FF, Martin P. Hepatitis C infection and the patient with end-stage renal disease. *Hepatology* 2002;36:3-10.
183. Baid-Agrawal S, Pascual M, Moradpour D, Frei U, Tolkoff-Rubin N. Hepatitis C virus infection in haemodialysis and kidney transplant patients. *Rev Med Virol* 2008;18:97-115.
184. Martin P, Carter D, Fabrizi F, Dixit V, Conrad AJ, Artinian L, Peacock V, et al. Histopathological features of hepatitis C in renal transplant candidates [see comment]. *Transplantation* 2000;69:1479-1484.
185. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Bunnapradist S, Dulai G. Meta-analysis: Effect of hepatitis C virus infection on mortality in dialysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1271-1277.
186. Abbott KC, Bucci JR, Matsumoto CS, Swanson SJ, Agodoa LY, Holtzmuller KC, Cruess DF, et al. Hepatitis C and renal transplantation in the era of modern immunosuppression. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2908-2918.
187. Baid S, Cosimi AB, Tolkoff-Rubin N, Colvin RB, Williams WW, Pascual M. Renal disease associated with hepatitis C infection after kidney and liver transplantation. *Transplantation* 2000;70:255-261.
188. Morales JM, Pascual-Capdevila J, Campistol JM, Fernandez-Zatarain G, Munoz MA, Andres A, Praga M, et al. Membranous glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection in renal transplant patients. *Transplantation* 1997;63:1634-1639.
189. Baid S, Pascual M, Williams WW, Jr., Tolkoff-Rubin N, Johnson SM, Collins B, Chung RT, et al. Renal thrombotic microangiopathy associated with anticardiolipin antibodies in hepatitis C-positive renal allograft recipients. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:146-153.
190. Fabrizi F, Dulai G, Dixit V, Bunnapradist S, Martin P. Meta-analysis: interferon for the treatment of chronic hepatitis C in dialysis patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:1071-1081.
191. Russo MW, Goldsweig CD, Jacobson IM, Brown RS, Jr. Interferon monotherapy for dialysis patients with chronic hepatitis C: an analysis of the literature on efficacy and safety. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1610-1615.
192. Bruchfeld A, Stahle L, Andersson J, Schvarcz R. Ribavirin treatment in dialysis patients with chronic hepatitis C virus infection--a pilot study. *J Viral Hepat* 2001;8:287-292.
193. Bruchfeld A, Lindahl K, Reichard O, Carlsson T, Schvarcz R. Pegylated interferon and ribavirin treatment for hepatitis C in haemodialysis patients. *J Viral Hepat* 2006;13:316-321.

194. Tan AC, Brouwer JT, Glue P, van Leusen R, Kauffmann RH, Schalm SW, de Vries RA, et al. Safety of interferon and ribavirin therapy in haemodialysis patients with chronic hepatitis C: results of a pilot study. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:193-195.
195. Covic A, Maftai ID, Mardare NG, Ionita-Radu F, Totolici C, Tuta L, Golea O, et al. Analysis of safety and efficacy of pegylated-interferon alpha-2a in hepatitis C virus positive hemodialysis patients: results from a large, multicenter audit. *J Nephrol* 2006;19:794-801.
196. Mathurin P, Mouquet C, Poynard T, Sylla C, Benalia H, Fretz C, Thibault V, et al. Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplantation outcome. *Hepatology* 1999;29:257-263.
197. Mousa DH, Abdalla AH, Al-Shoail G, Al-Sulaiman MH, Al-Hawas FA, Al-Khader AA. Alpha-interferon with ribavirin in the treatment of hemodialysis patients with hepatitis C. *Transplant Proc* 2004;36:1831-1834.
198. Toth CM, Pascual M, Chung RT, Graeme-Cook F, Dienstag JL, Bhan AK, Cosimi AB. Hepatitis C virus-associated fibrosing cholestatic hepatitis after renal transplantation: response to interferon-alpha therapy. *Transplantation* 1998;66:1254-1258.
199. Zylberberg H, Nalpas B, Carnot F, Skhiri H, Fontaine H, Legendre C, Kreis H, et al. Severe evolution of chronic hepatitis C in renal transplantation: a case control study. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:129-133.
200. Okoh EJ, Bucci JR, Simon JF, Harrison SA. HCV in patients with end-stage renal disease. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2123-2134.
201. van Heeswijk R VA, Boogaerts G, De Paepe E, van Solingen-Ristea R, Garg V, et al. The effect of severe renal impairment on the pharmacokinetics of the investigational HCV protease inhibitor telaprevir. *J Hepatol* 2011;54:S492.
202. Treitel M, Marbury T, Preston RA, Triantafyllou I, Feely W, O'Mara E, Kasserra C, et al. Single-dose pharmacokinetics of boceprevir in subjects with impaired hepatic or renal function. *Clin Pharmacokinet* 2012;51:619-628.
203. Franchini M. Hepatitis C in haemophiliacs. *Thromb Haemost* 2004;92:1259-1268.
204. Eyster ME, Sherman KE, Goedert JJ, Katsoulidou A, Hatzakis A. Prevalence and changes in hepatitis C virus genotypes among multitransfused persons with hemophilia. The Multicenter Hemophilia Cohort Study. *J Infect Dis* 1999;179:1062-1069.
205. Goedert JJ, Chen BE, Preiss L, Aledort LM, Rosenberg PS. Reconstruction of the hepatitis C virus epidemic in the US hemophilia population, 1940-1990. *Am J Epidemiol* 2007;165:1443-1453.
206. Zhang M, Rosenberg PS, Brown DL, Preiss L, Konkle BA, Eyster ME, Goedert JJ. Correlates of spontaneous clearance of hepatitis C virus among people with hemophilia. *Blood* 2006;107:892-897.
207. Franchini M, Capra F, Tagliaferri A, Rossetti G, De Gironcoli M, Rocca P, Aprili G, et al. Update on chronic hepatitis C in hemophiliacs. *Haematologica* 2002;87:542-549.
208. Lee CA, Sabin CA. The natural history of chronic hepatitis C in haemophiliacs. *Br J Haematol* 1997;96:875-876.
209. Makris M, Preston FE, Rosendaal FR, Underwood JC, Rice KM, Triger DR. The natural history of chronic hepatitis C in haemophiliacs. *Br J Haematol* 1996;94:746-752.

210. Dieterich DT. Hepatitis C virus and human immunodeficiency virus: clinical issues in coinfection. *Am J Med* 1999;107:79S-84S.
211. Assy N, Pettigrew N, Lee SS, Chaudhary RK, Johnston J, Minuk GY. Are chronic hepatitis C viral infections more benign in patients with hemophilia? *Am J Gastroenterol* 2007;102:1672-1676.
212. Wong VS, Baglin T, Beacham E, Wight DD, Petrik J, Alexander GJ. The role for liver biopsy in haemophiliacs infected with the hepatitis C virus. *Br J Haematol* 1997;97:343-347.
213. Telfer P. Liver biopsy for haemophilic patients with chronic HCV infection. *Br J Haematol* 1997;99:239-240.
214. Venkataramani A, Behling C, Rond R, Glass C, Lyche K. Liver biopsies in adult hemophiliacs with hepatitis C: a United States center's experience. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2374-2376.
215. Mancuso ME, Rumi MG, Santagostino E, Linari S, Coppola A, Mannucci PM, Colombo M. High efficacy of combined therapy with pegylated interferon plus ribavirin in patients with hemophilia and chronic hepatitis C. *Haematologica* 2006;91:1367-1371.
216. Franchini M, Mengoli C, Veneri D, Mazzi R, Lippi G, Cruciani M. Treatment of chronic hepatitis C in haemophilic patients with interferon and ribavirin: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:1191-1200.
217. Patel H, Heathcote EJ. When to treat and the benefits of treating hepatitis C in patients with haemophilia. *Haemophilia* 2009;15:20-32.
218. Singh G, Sass R, Alamiry R, Zein N, Alkhouri N. Hepatitis C treatment with triple therapy in a patient with hemophilia A. *World J Clin Cases* 2013;1:106-107.
219. Bini EJ, Perumalswami PV. Hepatitis B virus infection among American patients with chronic hepatitis C virus infection: prevalence, racial/ethnic differences, and viral interactions. *Hepatology* 2010;51:759-766.
220. Chu CJ, Lee SD. Hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfection: epidemiology, clinical features, viral interactions and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:512-520.
221. Saravanan S, Velu V, Nandakumar S, Madhavan V, Shanmugasundaram U, Murugavel KG, Balakrishnan P, et al. Hepatitis B virus and hepatitis C virus dual infection among patients with chronic liver disease. *J Microbiol Immunol Infect* 2009;42:122-128.
222. Tyson GL, Kramer JR, Duan Z, Davila JA, Richardson PA, El-Serag HB. Prevalence and predictors of hepatitis B virus coinfection in a United States cohort of hepatitis C virus-infected patients. *Hepatology* 2013;58:538-545.
223. Dai CY, Yu ML, Chuang WL, Lin ZY, Chen SC, Hsieh MY, Wang LY, et al. Influence of hepatitis C virus on the profiles of patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:636-640.
224. Gaeta GB, Stornaiuolo G, Precone DF, Lobello S, Chiamonte M, Stroppolini T, Colucci G, et al. Epidemiological and clinical burden of chronic hepatitis B virus/hepatitis C virus infection. A multicenter Italian study. *J Hepatol* 2003;39:1036-1041.

225. Benvegna L, Fattovich G, Noventa F, Tremolada F, Chemello L, Cecchetto A, Alberti A. Concurrent hepatitis B and C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A prospective study. *Cancer* 1994;74:2442-2448.
226. Brass V, Moradpour D. New insights into hepatitis B and C virus co-infection. *J Hepatol* 2009;51:423-425.
227. Crockett SD, Keeffe EB. Natural history and treatment of hepatitis B virus and hepatitis C virus coinfection. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2005;4:13.
228. Fong TL, Di Bisceglie AM, Waggoner JG, Banks SM, Hoofnagle JH. The significance of antibody to hepatitis C virus in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 1991;14:64-67.
229. Zarski JP, Bohn B, Bastie A, Pawlotsky JM, Baud M, Bost-Bezeaux F, Tran van Nhieu J, et al. Characteristics of patients with dual infection by hepatitis B and C viruses. *J Hepatol* 1998;28:27-33.
230. Siddiqui F, Mutchnick M, Kinzie J, Peleman R, Naylor P, Ehrinpreis M. Prevalence of hepatitis A virus and hepatitis B virus immunity in patients with polymerase chain reaction-confirmed hepatitis C: implications for vaccination strategy. *Am J Gastroenterol* 2001;96:858-863.
231. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009;50:661-662.
232. Liu JY, Sheng YJ, Hu HD, Zhong Q, Wang J, Tong SW, Zhou Z, et al. The influence of hepatitis B virus on antiviral treatment with interferon and ribavirin in Asian patients with hepatitis C virus/hepatitis B virus coinfection: a meta-analysis. *Virol J* 2012;9:186.
233. European Association For The Study Of The L. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57:167-185.
234. Yu JW, Sun LJ, Zhao YH, Kang P, Gao J, Li SC. Analysis of the efficacy of treatment with peginterferon alpha-2a and ribavirin in patients coinfecting with hepatitis B virus and hepatitis C virus. *Liver Int* 2009;29:1485-1493.
235. Liu CJ, Chuang WL, Lee CM, Yu ML, Lu SN, Wu SS, Liao LY, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for the treatment of dual chronic infection with hepatitis B and C viruses. *Gastroenterology* 2009;136:496-504 e493.
236. Coppola N, Marrone A, Pisaturo M, Starace M, Signoriello G, Gentile I, Adinolfi LE, et al. Role of interleukin 28-B in the spontaneous and treatment-related clearance of HCV infection in patients with chronic HBV/HCV dual infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013.
237. Zein NN. Hepatitis C in children: recent advances. *Curr Opin Pediatr* 2007;19:570-574.
238. Mohamed MK, Magder LS, Abdel-Hamid M, El-Daly M, Mikhail NN, Abdel-Aziz F, Medhat A, et al. Transmission of hepatitis C virus between parents and children. *Am J Trop Med Hyg* 2006;75:16-20.
239. Resti M, Azzari C, Mannelli F, Moriondo M, Novembre E, de Martino M, Vierucci A. Mother to child transmission of hepatitis C virus: prospective study of risk factors and timing of infection in children born to women seronegative for HIV-1. Tuscany Study Group on Hepatitis C Virus Infection. *BMJ* 1998;317:437-441.
240. Iorio R, Verrico A, Giannattasio A. Is liver biopsy mandatory in children with chronic hepatitis C? *World J Gastroenterol* 2007;13:4025-4026.

241. Guido M, Bortolotti F, Rugge M. Is liver biopsy needed in children with chronic hepatitis? *Acta Gastroenterol Belg* 1998;61:214-216.
242. Goodman ZD, Makhlof HR, Liu L, Balistreri W, Gonzalez-Peralta RP, Haber B, Jonas MM, et al. Pathology of chronic hepatitis C in children: liver biopsy findings in the Peds-C Trial. *Hepatology* 2008;47:836-843.
243. Tovo PA, Palomba E, Ferraris G, Principi N, Ruga E, Dallacasa P, Maccabruni A. Increased risk of maternal-infant hepatitis C virus transmission for women coinfecting with human immunodeficiency virus type 1. Italian Study Group for HCV Infection in Children. *Clin Infect Dis* 1997;25:1121-1124.
244. Wirth S, Pieper-Boustani H, Lang T, Ballauff A, Kullmer U, Gerner P, Wintermeyer P, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41:1013-1018.
245. Jara P, Hierro L, de la Vega A, Diaz C, Camarena C, Frauca E, Minos-Bartolo G, et al. Efficacy and safety of peginterferon-alpha2b and ribavirin combination therapy in children with chronic hepatitis C infection. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:142-148.
246. Puro V, De Carli G, Cicalini S, Soldani F, Balslev U, Begovac J, Boaventura L, et al. European recommendations for the management of healthcare workers occupationally exposed to hepatitis B virus and hepatitis C virus. *Euro Surveill* 2005;10:260-264.
247. Licata A, Di Bona D, Schepis F, Shahied L, Craxi A, Camma C. When and how to treat acute hepatitis C? *J Hepatol* 2003;39:1056-1062.