

Guía Nacional de Tratamiento para Pacientes con Hepatitis C en Venezuela 2016

Coordinador Cristóbal Betancourt Natera¹

César Louis, Irma Machado,¹ Amador Guzmán,¹ Lucy Dagher,¹ María Gabriela Delgado,¹ Saturnino Fernández,¹ Roberto León,¹ Maribel Lizarzábal,¹ Elia Sánchez,² Marisol Balabú,¹ Juan Caamaño,¹ Indira Calzadilla,¹ Ramón Castillo,¹ Anna Dammasa,¹ Nancy Escalante,¹ María del Pilar Fortes,¹ Miguel Garassini,¹

Participantes Ana María Isern,¹ María Manzanilla,¹ Edmundo Martínez,¹ Lisbeth Mendoza,¹ Edgardo Mengual,¹ Magda Ortiz,¹ Rosela Páez,¹ Beatriz Pernalette,¹ Oswaldo Quijada,¹ Gisela Romero,¹ María Elena Ruiz,¹ Merita Senior,¹ Elsy Silva,¹ Harrys Torres,¹ Martha Vetencourt,¹ Roxana Zambrano²

Afiliación ¹Gastroenterólogo. Sociedad Venezolana de Gastroenterología (Secciones de Educación y Hepatología). ²Sociedad Venezolana de Infectología.

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2017;71(2):30-61. Sociedad Venezolana de Gastroenterología, Caracas, Venezuela. ISSN 2477-975X

Autor correspondiente: Cristóbal Betancourt Natera. Sociedad Venezolana de Gastroenterología Caracas. Venezuela. Sovegastro1945@mail.com

Fecha de recepción: 12 de diciembre de 2016. Fecha de revisión: 26 de diciembre de 2016. Fecha de Aprobación: 09 de mayo de 2017.

Introducción

Dentro del marco científico de la Sociedad Venezolana de Gastroenterología (SVG) (Sección de Hepatología y Sección de Educación Médica), y en nuestro constante interés por mantener la actualización en temas de renovado tratamiento, decidimos emprender la tarea de elaborar la Guía nacional de tratamiento para pacientes con hepatitis C (GNTHC) para que los Médicos y expertos de diferentes especialidades involucrados en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes infectados con el virus de Hepatitis C, incluyendo a Médicos Generales, Internistas, Pediatras, Gastroenterólogos, Hepatólogos, Hematólogos, Oncólogos, Infectólogos, Psiquiatras y profesionales de los Servicios de Bancos de Sangre y Trasplantes de Órganos, Personal de Enfermería, tuviesen una herramienta confiable para el adecuado manejo de sus pacientes, dado que el abordaje integral de esta patología es clave para el éxito de la terapia.

En los últimos años ha resurgido el interés por esta patología, debido al auge en la investigación con nuevos medicamentos que permiten acortar las terapias anteriores y proporcionan un porcentaje mayor de respuesta al tratamiento.

Objetivos

2.1 - Desarrollar unas guías adaptadas a nuestro medio, basadas en documentación científica de la mejor calidad posible para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.

2.2 - Difundir estas guías a los médicos interesados en el diagnóstico y tratamiento de la Hepatitis Aguda o Crónica por Virus C, y así remitir o en algunos casos tratar estos pacientes con la mayor satisfacción para el Médico y el Paciente.

2.3 - Divulgar las guías en forma de suplemento insertada en la Revista GEN (Órgano difusor de la Sociedad Venezolana de Gastroenterología) y presentadas durante el XXXVII Congreso Venezolano de Gastroenterología a realizarse en la ciudad de Caracas, entre los días 7 al 9 de Septiembre del año en curso.

Metodología

3.1 - La Junta Directiva SVG ampliada con las Secciones de Hepatología y Educación, establecieron los objetivos generales y los temas a desarrollar en la Guía Nacional de Tratamiento para Pacientes con Hepatitis C, para lo cual se crearon mesas de trabajo, dirigidas por uno o dos coordinadores e integradas por Médicos Especialistas que desarrollarían cada uno de los temas, según su área de interés y trabajo.

3.2 - La Junta Directiva SVG invito a todos los participantes, convocándolos por escrito y solicitándoles su aceptación en un tiempo pre-establecido.

3.3 - La distribución de las mesas y coordinadores se realizó de la siguiente manera:

Mesa 1. - Introducción, Objetivos y Metodología.
Coordinador: Dr. Cesar Louis (Caracas).

Mesa 2.- Epidemiología
Coordinador: Dr. Cristóbal Betancourt (Puerto Ordaz).

Mesa 3.- Diagnóstico
Coordinadora: Dra. Irma Machado (Caracas).

Mesa 4.- Tratamiento: Hepatitis C aguda
 Coordinador: Dr. Amador Guzmán (Caracas).

Mesa 5.- Tratamiento en No Cirróticos
 Coordinadora: Dra. Lucy Dagher (Caracas).

Mesa 6.- Tratamiento en Cirróticos Compensados y Descompensados Tratados ó No
 Coordinadora: Dra. María Gabriela Delgado (Caracas).

Mesa 7.- Tratamiento en Co-Infectados con VIH
 Coordinadores: Dr. Saturnino Fernández (Caracas).
 Dra. Elia Sánchez (Infectóloga*) (Carúpano).

Mesa 8.- Tratamiento en Pacientes Especiales: Insuficiencia Renal Crónica, Embarazadas, Oncológicos y Post-Trasplantados
 Coordinador: Dr. Roberto León.

Mesa 9.- Drogas e Interacciones Medicamentosas
 Coordinadora Dra. Maribel Lizarzabal (Maracaibo).

3.4- La revisión sistemática se realizó siguiendo la metodología Cochrane y la gradación de la evidencia mediante el sistema GRADE.

Búsqueda Bibliográfica y ensamblado de la evidencia

Para el ensamblado de la primera sección, se identificaron a través de algoritmos de búsqueda validados (Red Informática de Medicina Avanzada, RIMA), previo entrenamiento a los coordinadores a cargo de un facilitador especializado, las distintas guías de práctica clínica sobre epidemiología y abordaje diagnóstico de los pacientes con Hepatitis por virus C.

Se efectuó una validación de la calidad de estas guías y se consideraron solo aquellas que reunieron los mínimos estándares de calidad. Por otro lado se realizó adicionalmente una revisión de literatura Latinoamericana y Nacional, incluyendo artículos originales, revisiones, casos clínicos, presentaciones en congresos y datos oficiales del Ministerio del Poder Popular para la Salud.

Para la elaboración de la segunda sección, una vez discutidos los tópicos de mayor relevancia por parte de los investigadores responsables del desarrollo de las GNTHC, establecieron preguntas clínicas basadas en las características de los pacientes, el análisis de intervenciones de interés, las diferentes intervenciones comparativas y los desenlaces de mayor relevancia (problema, intervención, comparación y outcome [PICO, por sus siglas en ingles]).

Teniendo como fundamento las preguntas relevantes, se establecieron protocolos de búsqueda de evidencia a través de estrategias validadas y publicadas^{1,2}. Se utilizaron los términos «Encabezados de Temas Médicos “Medical Subject Headings” (Mesh): “Hepatitis C, Acute”, “Hepatitis C, Chronic”, “Hepatitis C Antibodies” y “Liver Cirrhosis” y se incluyeron también términos específicos para cada una de los tópicos analizados (No Cirróticos, Cirróticos NAIVE, Cirróticos tratados, Co-infectados VIH, Insuficiencia Renal Crónica, Embarazadas, Oncológicos y Post-trasplantados, Drogas e interacciones y cada una de las medicaciones a revisar). Se utilizaron los términos en español o inglés según las bases de datos correspondientes. Las búsquedas se limitaron de igual manera para todas las bases de datos, cuando éstas lo permitían, a los siguientes términos: estudios en humanos, adultos, guías de práctica clínica, meta-análisis, ensayos aleatorizados, estudios observacionales y conferencias para el desarrollo de consensos. Las búsquedas fueron realizadas en Medline, EMBASE, The Cochrane Library y LILACS.

Evaluación y síntesis de la evidencia: Sistema GRADE

Una vez ensambladas las listas de artículos se llevó a cabo una lectura crítica de los diferentes tipos de estudios (revisión sistemática, ensayo clínico, pronóstico, diagnóstico, etc.) y la calidad de las investigaciones publicadas fue evaluada mediante el instrumento GRADE (**Cuadro 1**)³. La calificación se realizó por dos evaluadores independientes y las discrepancias mayores en puntuación fueron discutidas y resueltas. Un tercer evaluador experto en metodología validó las puntuaciones obtenidas.

Cuadro 1. Criterios GRADE para valorar la calidad de la evidencia

Calidad de la evidencia	Diseño de estudio	Disminuir si*	Aumentar si*
Alta	ECA	Importante (-1) o muy importante (-2)	Asociación: evidencia de una fuerte asociación: RR >2 ó <0,5
Moderada	Estudio observacional	limitación de la calidad del estudio	basado en estudios observacionales sin factores de confusión (+1)
Baja	Cualquier otra evidencia	Inconsistencia importante (-1)	Evidencia de una muy fuerte asociación RR >5 ó <0,2 basada en evidencia sin posibilidad de sesgos (+2)
Muy Baja		Alguna (-1) o gran (-2) incertidumbre acerca de la evidencia sea directa	Gradiente dosis respuesta (+1)
		Datos escasos o imprecisos (-1)	Todos los posibles factores confusores podría haber reducido el efecto observado (+1)
		Alta probabilidad de sesgo de notificación (-1)	

Fuente: Tomado de Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J et al. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ* 2008; 336(7653): 1106-1110.

Una vez evaluada la calidad de los estudios para cada variable resultado, se consideraron las variables de resultado clave para evaluar la calidad de forma global. Se llevó a cabo una síntesis de toda la evidencia disponible y la gradación de la evidencia para el ensamblado de las recomendaciones utilizando el mismo abordaje GRADE (**Cuadro 2**)^{4,5}

Cuadro 2. Sistema GRADE y calidad de las recomendaciones

<p>Alta Es muy poco probable que nuevas investigaciones cambien la fiabilidad de los estimados del efecto.</p>
<p>Moderada Es probable que nuevas evidencias tengan algún impacto en la fiabilidad de los estimados del efecto y puede cambiar en estimado</p>
<p>Baja Investigaciones posteriores muy probablemente generen un impacto importante en fiabilidad en el estimado del efecto y es altamente probable que cambie el estimado</p>
<p>Muy Baja Cualquier estimado del efecto posee una incertidumbre significativa</p>

Fuente: Modificado de Atkins D, Best D, Briss PA et al. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; 328 (7454): 1490-1494 y Atkins D, Eccles M, Flottorp S et al. GRADE Working Group. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations. Critical appraisal of existing approaches. GRADE Working Group. *BMC Health Serv Res* 2004; 4(1): 38.

Sistema GRADE y estimación de la fuerza de las recomendaciones

Para establecer la fuerza de las recomendaciones (sistema GRADE) se consideraron, además de la calidad de la evidencia disponible otros factores como la valoración clínica de la magnitud del efecto, la consideración de los valores y preferencias de la población diana, la disponibilidad y la inclusión de un análisis de costo-beneficio y riesgo-beneficio. Se establecen de esta forma dos grados de recomendación, fuerte (nivel 1) y débil (nivel 2), que pueden ir a favor o en contra de la intervención (**Cuadro 3**)⁶. También se admiten recomendaciones fuera de gradación para casos con niveles bajos de evidencia en los que el beneficio para la salud sea evidente a juicio de los expertos que desarrollan la GPC (basado en el consenso)^{3,6,7}.

Cuadro 3. Criterios GRADE. Estimación de la fuerza de recomendación

GRADO	PRE-REQUISITOS	IMPLICACIONES
Fuerte (nivel 1)	Efectos favorables superan a los perjudiciales o viceversa	La mayoría de los especialistas bien informados elegiría esta opción. La recomendación debe ser seguida
Débil (nivel 2)	Efectos favorables probablemente superen a los perjudiciales o viceversa	Muchos especialistas bien informados la elegirían pero una sustancial minoría no

Fuente: Adaptado de Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al; GRADE Working Group. Rating quality of evidence and strength of recommendations: Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ* 2008; 336: 1170-1173.

Se realizaron reuniones generales con todos los coordinadores e integrantes de mesas y participación de un asesor externo, donde se expusieron cada tema, discutido en forma amplia por todos los participantes.

Cabe resaltar el gran esmero y cumplimiento con que cada uno de los participantes, no solo desarrollo el tema inicial que le fue planteado, sino como se dieron a la tarea de revisar cada uno de los capítulos para la posterior discusión y revisión en las reuniones mencionadas, resultando en una interesante y provechosa labor.

RESEÑA EPIDEMIOLOGICA DEL VIRUS DE HEPATITIS C y SITUACION EN VENEZUELA

La Organización Mundial de la Salud estimaba que 2,35 % de la población está infectada con HCV⁸. Las estimaciones más recientes muestran un aumento de la seroprevalencia en los últimos 15 años a más de 2,8%, equivalente a más de 185 millones infectados en todo el mundo⁹. Los datos son incompletos por una multiplicidad de factores, entre otros porque no se incluyen prevalencia y patrones de transmisión en poblaciones de riesgo como confinados en prisiones, adictos a drogas o alcohol, poblaciones inmigrantes y refugiados de catástrofes o sin hogar¹⁰. Se estima como muy baja endemicidad países con rango < 0.5%, ejemplo Norte de Europa y muy alta endemicidad aproximadamente tasas de 20%, áreas como Delta del Nilo en Egipto⁸.

Las nuevas infecciones que siguen ocurriendo, varían según el país y las vías de transmisión. En países occidentales de alto nivel económico, los casos nuevos se producen entre consumidores de drogas intravenosas, mientras que en los países de escasos recursos, puede todavía ser adquirido por transfusiones de sangre o derivados, sin un buen despistaje

(inadecuadas técnicas) o reutilización de equipos mal esterilizados para los procedimientos médicos invasivos (agujas, catéteres, equipos de infusión, objetos punzantes). En otros países, la transmisión por inyección de drogas está aumentando rápidamente, algo que no ocurría en el pasado, como en China¹¹. Conocido el impacto por las poblaciones inmigrante¹², pero ello es difícil de demostrar, solo por los niveles del país de origen.¹³ Aproximadamente un tercio de todos los trasplantes hepáticos electivos en adultos cada año se realizan en pacientes con complicaciones de la infección por el Virus de hepatitis C (VHC), es decir, la Cirrosis Descompensada o Carcinoma HepatoCelular (CHC)¹⁴ y el VHC Crónico puede representar el 40% de las muertes por hepatopatías¹⁵.

Según el Fondo Mundial para la Hepatitis, 17 de junio 2013, en la ciudad de New York, 185 millones de personas en el mundo, están infectadas con el virus de la hepatitis C y sólo el 5% de ellos lo saben; la carga de la población infectada actualmente se espera que aumente por hepatitis C en la próxima década durante la cual se estima el número de casos de cirrosis relacionados con el VHC aumentara un 31% y los casos de CHC en aproximadamente un 50%¹⁶.

En los Estados Unidos, se estima que 4,1 millones de personas han sido infectadas con el virus de la hepatitis C (VHC), de los cuales un estimado 3,2 millones de personas viven con la infección (95% intervalo de confianza [IC] = 2.7 a 3.9)¹⁷.

En Suramérica se estima aproximadamente 12 a 15 millones de infectados¹⁸. En Venezuela, la obtención de data confiable es aún más difícil, a pesar del esfuerzo de grupos de trabajo, el subregistro es una de las mayores dificultades, por ello se desconoce con exactitud la verdadera magnitud e impacto de esta enfermedad. A inicio de los Noventa, en donantes voluntarios se reportaban seroprevalencias de 1.2%¹⁹. Albornoz y cols.²⁰, en una serie de individuos sanos, sin antecedentes de hepatitis, enfermedad hepática crónica, hemodiálisis, infección por VIH, ni trabajadores de salud, reporta 1.5% de Anti-VHC positivo con una prueba de segunda generación, y Márquez y col²¹ en sueros de dos grupos aleatorios del área metropolitana de Caracas evidenciaron 0.36% Anti-VHC positivos, que como antecedente refirieron visita al odontólogo, alguna transfusión y/o cirugía.

En pacientes al azar en una consulta externa en el 2002, encontraron 1,5% con Elisa Tercera Generación²². En poblaciones de áreas rurales, no encontraron positividad en 1235 pruebas²³. En grupos de pacientes que acudieron a llamados por despistaje o directamente a consultas con diagnóstico presuntivo de Hepatitis, tenemos dos reportes, en población pediátrica con 2,5 % de HCV²⁴ y en el Estado Zulia, 0.26% de positividad al Anti-VHC con radioinmunoensayo de segunda generación²⁵. Páez y Cols. presentaron en recopilación de 3 consultas de referencia en Hepatología que la Hepatitis Viral constituyo el 38 % del total de referido y de los cuales HCV constituyo el 23,7%²⁶. El Laboratorio Regional de referencia Viroológica de Maracaibo según Cuadra-Sánchez y Cols. entre pacientes remitidos como Hepatitis, reportan una seroprevalencia de 2,63%.²⁷

En 1994, se reportan en embarazadas una prevalencia de 1,9%²⁸, pero en 1997 reportan 0% en el Estado Anzoátegui en consulta prenatal²⁹. En el Estado Zulia, reportaron 0,44% en 3588 embarazadas³⁰.

En pacientes de riesgo, que recibieron transfusiones³¹, detectaron Anti-VHC positivo en 60%, pero series con politransfundidos por alteraciones hematológicas hay variaciones desde 10,26 hasta 19%, se asoció significancia estadística, el riesgo a la cantidad de transfusiones^{32, 33,34}.

En grupo de pacientes con nefropatía, en 1992 encontraron una seroprevalencia de 39% en hemodializados del área metropolitana de Caracas, con correlación directa al número de transfusiones y el tiempo de hemodiálisis³⁵, pero otras series

han reportado entre 1990 a 1996, oscilaciones de 22,7%, 33 % y hasta 71%, respectivamente, esta última con inmunoensayos de segunda y tercera generación^{36, 37, 38}.

Posteriormente a la instauración de pautas estrictas de aislamiento en Unidades de hemodiálisis, Machado y col.³⁹ en el año 2.002 reportaron un descenso de 39 a 19% en grupo del área metropolitana y Peñalosa y col⁴⁰ en San Cristóbal informaron seroprevalencia de 7,4% en diálisis peritoneal o hemodiálisis entre 1998 al 2.000.

Al revisar la prevalencia en trabajadores de la salud publicada en nuestro país, en 1990, Garassini y cols.⁴¹ reporta 1,92% en este grupo. Betancourt y cols. no reportan positividad en 1992 entre Médicos de Ciudad Guayana⁴² y Lizarzabal en el 2000 entre personal de salud²⁵. León y col⁴³ en un amplio grupo de trabajadores de salud y empleados de instituciones sanitarias de 15 Centros de Caracas y 4 del Interior reporta 1.3% anti-VHC positivo por ELISA de tercera generación. Betancourt en encuesta personal realizada en 2005, encontró en personal hospitalario, Enfermeras 1,574%, y Médicos 1,818%⁴⁴. En grupo más propenso y cuyo antecedente más relevante era pinchazo, reporta 5 de 123 personas pinchadas con positividad⁴⁵.

Marrero y col⁴⁶ reportaron en su serie, 17,3% de pacientes anti-VHC, que presentaban como único antecedente exposición a un tatuaje, sin embargo otros autores no lo demostraron como factor de riesgo importante en nuestro medio^{30, 47, 48}.

A pesar que la literatura mundial considera como factor de riesgo el consumo de drogas¹¹, en nuestro medio, evaluaron a 80 consumidores en programa de rehabilitación y encontraron 1,25% por PCR ARN, planteando no considerarlo como factor de riesgo⁴⁹.

Existen también reportes entre prostitutas, donde se encontró un 0,5%⁵⁰ y un grupo de 101 pacientes infectados en el Estado Aragua, encontraron 60,2% antecedentes de Cirugía, 29,8 de transfusiones; 8% provenían del Sector Salud y en 42% determinaron exposición ocupacional.⁵¹

En población de reclusos en Maracaibo, determinaron una frecuencia de 5% por Elisa que posteriormente solo 1,5% fueron positivos por técnica de RT-PCR y concluyen que la prevalencia de la infección por el virus de la hepatitis C en esta población era baja⁵².

Estudiando otros factores de riesgo, Garassini y col.³¹ detectaron que pacientes Anti-VHC positivo tenían antecedente de trabajo odontológico en 7,5%. Sin embargo, llama la atención una publicación con hallazgo de ARN HCV detectada por la técnica de Transcriptasa Reversa- Reacción en cadena de la Polimerasa en saliva de 29% de pacientes con Hepatitis C Crónica⁵³.

Estudios anteriores no se ha encontrado niveles de infección significativa por hepatitis C en los indígenas del Occidente de Venezuela. Monsalve y cols. estudiaron a los grupos indígenas Bari y Yukpa y encontraron 0,8%⁵⁴, sin embargo, estudios en indígenas del oriente del país (pendiente por publicar) pareciese que esta situación sería muy diferente.

El genotipo del VHC, más común en nuestro medio sigue siendo el Genotipo 1, al analizar 809 muestras se encontró un 65,1% de predominio del genotipo 1b, y el genotipo 2 con 34,4%⁵⁵. Similar a los resultados de Pujol y cols.⁵⁶ que determinan además, Genotipo 3 con 2,5%. Machado y cols, agregan en su reporte de 2003 que el genotipo 4 represento 2,4%⁵⁷ y hacen notar que buena parte eran de ascendencia europea⁵⁷.

Datos oficiales, disponibles y obtenidos del Anuario Estadístico del Ministerio del Poder Popular para la Salud 2009, en Venezuela la Morbilidad por Hepatitis Aguda tipo C en Consulta de la Red Ambulatoria tenía una tasa de 1,18 por 100.000 habitantes⁵⁸. En el Anuario de Mortalidad 2010 de dicho

Ministerio, las muertes diagnosticada para Enfermedades del Hígado fueron 2.692 con 1,94%, y entre ellas discrimina 8 como Hepatitis aguda tipo C y 15 como Hepatitis viral tipo C crónica⁵⁹. Por otro lado, en el Anuario de Morbilidad 2011, se extrae 417 casos de Hepatitis aguda tipo "C" con una tasa de 1,4 según fuente de la Dirección de Vigilancia Epidemiológica del Ministerio del Poder Popular para la Salud⁶⁰. Para el año 2012, también del Anuario de Mortalidad, se reportan 28 por Virus B y 37 por Virus C, resaltando la combinación B más C con 11 casos⁶¹.

Del Boletín Epidemiológico, en la Semana 8 del 2013, se puede observar que todas las Hepatitis ocupan el décimo lugar de las principales consultas de Notificación Obligatoria y la población más afectada era el Grupo Etario entre 25 a 44 años y el Estado Bolívar ocupó el Primer Lugar con el 26,9%⁶². Pero en el Boletín de la Semana 6 del año 2014 sin variaciones importantes, excepto que ahora el Grupo Etario más afectado esta entre 45 a 69 años.⁶³ Sin otras variaciones se observan en el Boletín de la semana 26 del año 2015⁶⁴. Llama la atención que no hay ningún reporte en dichos Boletín sobre Hepatitis por Virus C, pues solo se refieren a Hepatitis B.

En esta recopilación-revisión de la prevalencia del Virus C de Hepatitis en nuestro país, solo recoge información parcial de grupos, que nos muestran variaciones importantes a algunas referencias de la literatura mundial, excepto circunstancias muy particulares como los datos de nuestros indígenas.

Un grupo de trabajo para América Latina, donde participo nuestra colega, Dra. Lucy Dagher por nuestro país y publicado en *Liver International*⁶⁵ según su metodología⁶⁶ y basado en datos de la Organización Panamericana de la Salud, para Venezuela y analogados con México en el año 2000, estimaron tasa de infección de 1,4% en adultos, ahora bien basándonos en data del Instituto Nacional de Estadística, y según Censo del año 2011, la población proyectada para el año 2016 serían 30.825.782 habitantes⁶⁷, entonces, pudiéramos decir que Venezuela tiene unos 431.561 infectados, de los cuales, unos 409.983 infectados desconocen que padecen la enfermedad. Consideración especial merecen nuevos datos sobre población indígena, así superaríamos 450.000 infectados.

Hemos de resaltar que hasta ahora el conocimiento de la enfermedad en nuestras comunidades es muy deficiente, Fernández y cols.⁶⁸ reportaban en 2009, muestra de 8 regiones del país, 80% desconocían como se adquiere HBV y HCV y 60% no sabían cómo prevenirla, si a ello agregamos, que el nivel de divulgación e información entre médicos es considerada deficiente^{69,70}, consideramos que constituye un reto para la SVG y en especial para las Secciones de Educación y Hepatología "difundir los conocimientos ... a través del diseño de programas de educación médica, adecuados a las necesidades y en función del beneficio de la comunidad"⁷¹. Compartimos con la Dra. Vetencourt, en el Consenso HCV del 2005 en "establecer una verdadera red de vigilancia epidemiológica que permita una adecuada pesquisa de pacientes con riesgo y elaborar una estrategia para contribuir al control de las hepatitis virales en Venezuela"⁷².

"LO MUCHO QUE HAGAMOS POCOS, ES MUY POCO, LO POCO QUE HAGAMOS MUCHOS, ES POCO, PARA LO MUCHO QUE HACER. . ."⁷⁰

DIAGNÓSTICO DE HEPATITIS DEL VIRUS C DIAGNÓSTICO DE HEPATITIS DEL VIRUS C AGUDA

1.- ¿Qué prueba (s) en suero sería la (s) recomendada (s) primariamente o varía de acuerdo al antecedente epidemiológico como tiempo probable de contagio?.

El diagnóstico de la infección por virus de hepatitis C (VHC) resulta de la combinación de pruebas serológicas y moleculares. Debe realizarse de manera secuencial.

La prueba diagnóstica de primera línea es realizada mediante Ensayo Inmuno-Enzimático (ELISA) o por Ensayo tipo Quimiluminiscencia (CLIA) de tercera generación que detectan anticuerpos clase IgG específicos para virus de hepatitis C (anti-VHC) en suero o plasma con una sensibilidad cercana a 99% y elevada especificidad.^{73,74} A1B.

Cuando el resultado es positivo algunos autores, incluyéndonos (Machado IV, experiencia personal), recomiendan repetir esta prueba antes de comunicar el resultado al paciente como positivo verdadero. La prueba puede ser negativa durante las primeras 8 a 12 semanas del inicio del cuadro clínico en un infectado agudo, así como, en pacientes severamente inmunocomprometidos y en pacientes hemodializados.⁷³ A1B.

Las pruebas moleculares se refieren a la detección de viremia (ARN VHC) en suero o plasma. Es la prueba confirmatoria de la presencia de infección activa por el VHC. Tiene la ventaja de poder identificar las secuencias del genoma viral (ARN) muy tempranamente, a las dos semanas posteriores a la exposición. Esta detección se realiza mediante PCR ya sea cualitativa (negativo/positivo) o por PCR cuantitativa en tiempo real que determina la cantidad de virus circulante en UI/mL. Para esta última el límite de detección recomendado es de 10 a 25 UI/mL.⁷⁴ (Cuadro 4). A1B.

Cuadro 4. Patrones de laboratorio empleando el algoritmo secuencial sero-virológico en hepatitis C aguda

Se requiere correlación clínica con los marcadores para los 4 criterios diagnósticos de hepatitis C aguda propuestos:

- 1) Elevación marcada de transaminasa glutámico-pirúvica o alanina amino-transferasa (ALT)
- 2) Con o sin ictericia
- 3) ARN-VHC positivo sérico
- 4) Inducción tardía de anticuerpos para VHC (anti-VHC). (80) A1B
 - 1) Si se detecta ARN-VHC sin anti-VHC sugiere infección aguda y se comprueba con la posterior seroconversión. También se puede observar en inmunocomprometidos o pacientes en hemodiálisis.
 - 2) Si no se detecta ARN-VHC pero los anti-VHC son positivos, puede tratarse de la fase de resolución.
 - 3) Cuando existen anticuerpos y ARN-VHC ambos positivos la diferenciación de si se trata de infección aguda o crónica la señala la historia evolutiva del paciente.

Fuente: ^{74,75} A1B. Se sugiere referirse al Anexo 1

En conclusión, la detección de anti-VHC mediante pruebas serológicas supone entonces el primer paso en el diagnóstico de la infección para luego confirmar viremia y así poder clasificar si es o no una infección activa, lo que va a condicionar el posterior manejo del paciente, incluyendo, el posible inicio del tratamiento.

2.- ¿Cuál es el aporte de la biopsia hepática cuando es requerida en casos de posible hepatitis aguda por virus C?

La biopsia hepática en estos casos contribuye al diagnóstico diferencial que puede ser muy amplio abarcando desde hepatitis autoinmune, desórdenes hepatobiliares hasta hepatitis tóxica. La necesidad de biopsia hepática en hepatitis C aguda no es frecuente porque el diagnóstico se logra con la suma de criterios epidemiológicos, clínicos y resultados de pruebas de

laboratorio. La biopsia en los casos en los cuales se requiere también adiciona el grado de inflamación y la posibilidad de que ya exista fibrosis hepática u otra co-morbilidad.⁷⁴ A1B

3.- De decidir abordaje terapéutico en hepatitis aguda por VHC, ¿cuáles serían las pruebas complementarias adicionales requeridas para la instauración de la terapia y por qué?

Las recomendaciones para el seguimiento en pacientes con hepatitis aguda por virus C son:

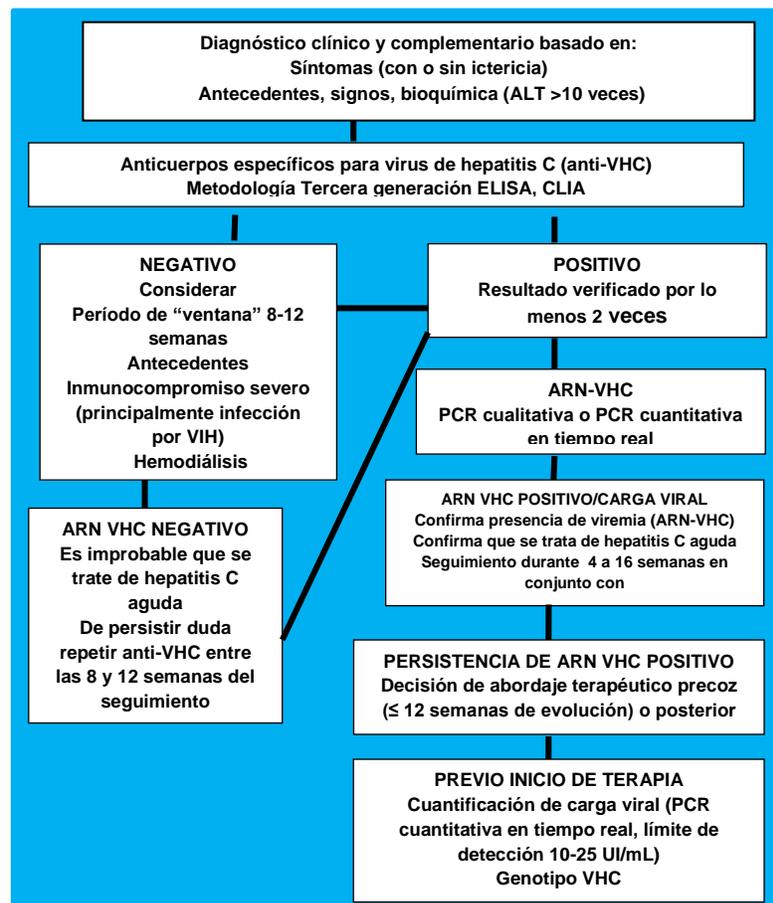
1.- Monitorizar mediante PCR cuantitativo en tiempo real la carga viral a fin de evaluar posible eliminación espontánea del virus (monitorizar cada 4 a 8 semanas por un mínimo de 16 semanas). Si la decisión es realizada para retardar el tratamiento se debe extender de 6 a 12 meses posterior a la infección, en ese caso si ocurre la eliminación espontánea, el tratamiento no es recomendado.

2.- Existen dos opciones para abordaje terapéutico en el paciente con hepatitis aguda por VHC:

- a.- Tratar la infección aguda y monitorizar a las 12 y 16 semanas lo que permite un tiempo adecuado de eliminación o,
- b.- Diferir cualquier decisión de tratamiento hasta después de 6 meses.

La determinación del polimorfismo del gen de interleucina 28B (IL28B) perdió vigencia con los nuevos esquemas libres de interferón. Sin embargo, aunque no se incluye en las guías como parte de la evaluación en la infección aguda, el conocimiento del mismo pudiera cambiar el abordaje terapéutico y decidir tratar aquellos pacientes cuyo genotipo sugiera menor probabilidad de eliminación espontánea del virus (genotipos de IL28B CT o TT). Los pacientes con genotipo CC tienden, en su mayoría, a depurar el virus espontáneamente.⁷⁴ A1B. (Anexo 1).

Anexo 1. ALGORITMO DIAGNÓSTICO PREVIO AL INICIO DEL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON HEPATITIS C AGUDA



DIAGNÓSTICO DE HEPATITIS DEL VIRUS C CRÓNICA

1.- ¿Cuáles son las pruebas que definen que el paciente presenta hepatitis crónica por VHC, que aportan y cuando deben indicarse?

Se realiza el diagnóstico ante la presencia de anti-VHC y ARN-VHC, acompañada de signos biológicos o histológicos de hepatitis crónica.⁷⁴ A1B Se ha establecido un lapso de 6 meses para no incluir aquellos casos en quienes puede ocurrir eliminación espontánea de la carga viral (20-25% de los casos).

La determinación del genotipo y subtipos del VHC es imprescindible para evaluar la evolución del paciente permitiendo, además, el pronóstico de la respuesta al tratamiento. Por ejemplo, el subtipo del genotipo 1 (1a/1b) proporciona información relevante con respecto a la probable respuesta sostenida, barrera genética a la resistencia a la terapia y a las modalidades terapéuticas.⁷⁴ A1B No obstante, el genotipo 1 del VHC es predominante en Venezuela seguido del genotipo 2, la presencia del genotipo 3 y 4 se ha demostrado^{76,7}, así como, el genotipo 5 se ha detectado, hasta ahora, en 1 caso (IV Machado, experiencia personal).

El ultrasonido permite explorar al hígado en forma precisa. Los avances tecnológicos en la ecografía con escala de grises y señal de doppler color/análisis espectral ha mejorado notablemente la información de la arquitectura del parénquima y del patrón vascular hepático. Los criterios en la evaluación hepática incluyen: tamaño, contornos, superficie, aspecto del parénquima, relación de los lóbulos, elementos vasculares, el árbol biliar y otros hallazgos extra hepáticos.⁷⁸ A1B. Con la introducción de la elastografía (FibroScan®) se investiga el daño del hígado. La elasticidad dependerá de la cuantía del colágenoestableciéndose una información instantánea de la rigidez hepática, obteniéndose con exactitud el grado de avance de la fibrosis. Es un método muy seguro para el diagnóstico de cirrosis y fibrosis avanzada⁷⁸ A1B. Hasta el presente, la elastografía hepática no se encuentra disponible en Venezuela.

2.- ¿Cuáles pruebas se deben indicar durante el seguimiento de un paciente con hepatitis por VHC que está siendo tratado y que traduce cada prueba?

Monitorizar al paciente durante el tratamiento a las 4 y a las 12 semanas y, al finalizar el tratamiento, con el objetivo de evaluar.⁷⁴ A1B.

a.- Eficacia. Se basa en la medición repetida de los niveles de ARN VHC para determinar tiempo de tratamiento (terapia guiada por respuesta) o bien suspender según las reglas de discontinuación temprana.

b.- Seguridad. Cada 12 semanas debe realizarse TSH, T3 y T4 libres. Hematología completa y plaquetas en la semana 1, 2 y 4 para evaluar efectos adversos en el caso que se utilice el régimen con Interferón alfa-pegilado (INF α -peg) y Ribavirina y, en el caso de usar la Ribavirina adicional a las nuevas drogas antivirales. Determinar función renal en caso de uso de Sofosbuvir. A las 4 semanas determinar ALT. Sí se presenta un aumento de 10 veces el límite superior y síntomas como debilidad, náuseas, vómitos y aumento significativo de fosfatasa alcalina y bilirrubina se debe suspender el tratamiento. Sí el aumento de ALT no es mayor de 10 veces el límite superior y, el paciente se mantiene asintomático, se recomienda monitorizar la ALT a las 6 y 8 semanas, de persistir elevadas, suspender la terapia.⁸² A1B.

c.- Adherencia al tratamiento.

d.- Respuesta virológica. El seguimiento es a través de la cuantificación de la carga viral a las 48 semanas del tratamiento, si persiste indetectable se puede considerar erradicación de la infección.

Se recomienda la comprobación de la respuesta virológica

sostenida a los 6 meses y 12 meses posteriores a la finalización del tratamiento.

3.- ¿Continúa siendo útil la investigación genética del polimorfismo del gen IL28B previa decisión terapéutica? De ser así, ¿a cuáles pacientes infectados por el VHC se les debe indicar?

Continúa siendo útil de encontrarse disponible su detección en lugares donde existen restricciones económicas y, cuando el sólo esquema a indicar sea INF α -peg y ribavirina. Contribuye a establecer el riesgo/beneficio de esta indicación como ya descrito anteriormente (genotipo CC > respuesta que CT > respuesta que TT).⁷⁴ A1B

Contribuye también para la decisión de abordaje terapéutico de pacientes infectados con el genotipo 1 a ser tratados con Simeprevir. En estos casos se adiciona la investigación del polimorfismo basal Q80K identificable en el gen NS3 del VHC, ya que indica susceptibilidad reducida a esta variante viral al Simeprevir.⁷⁴ A1B

4.- ¿Cuáles son los marcadores de autoinmunidad que se recomienda evaluar y que traducen en las siguientes enfermedades asociadas a hepatitis por virus C?

Crioglobulinemia mixta

La crioglobulinemia mixta es una vasculitis que involucra la piel (púrpura, úlceras crónicas, fenómeno de Raynaud, acrocianosis), articulaciones, nervios periféricos y riñones (glomerulonefritis membrano-proliferativa). La infección por VHC es causa de esta patología en el 80% de los casos. La cuantificación de crioglobulinemia en mg/mL (proteínas que precipitan a 4°C durante 7 días que se disuelven posteriormente a 37°C) confirma el diagnóstico.^{83,84}

Síndrome de Sjögren asociado al VHC

Es frecuente en los pacientes con infección crónica por el VHC que refieran síntomas de mucosas secas. El diagnóstico es principalmente clínico (presencia de xerostomía y xeroftalmia) ya que rara vez se encuentra la presencia de los anticuerpos anti-SSA o anti-SSB y los hallazgos histológicos característicos en la biopsia de la mucosa bucal. Es más frecuente encontrar en estos pacientes bajos títulos de ANA y presencia de FR^{85,86}.

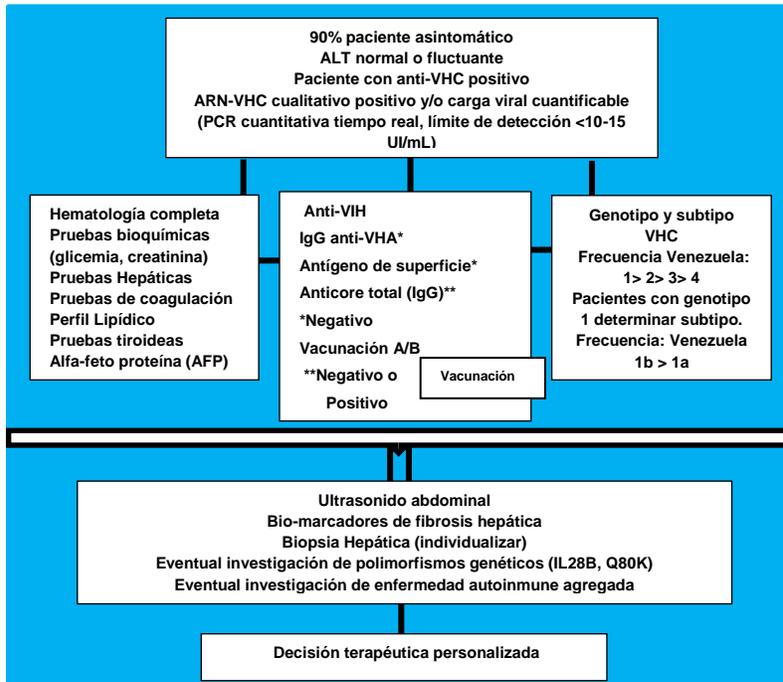
Desórdenes Músculo-Esqueléticos

Las artralgias son reportadas en un 40 a 80% de los pacientes con hepatitis C crónica. Se caracteriza, principalmente, por dolores simétricos de rodillas y manos. La inflamación articular es rara (4 a 5%). En estos casos la clínica es muy similar a la Artritis Reumatoidea (AR) con presencia del FR en más del 50% de los casos y de los marcadores de inflamación, sin embargo el curso clínico es menos agresivo. El anticuerpo anti-peptido citrulinado es muy raro detectarlo en los pacientes con artritis relacionadas con VHC por lo que puede ser útil para hacer el diagnóstico diferencial con AR.⁸⁵

Se hace notar que la **Tiroiditis Autoinmune** es una patología común en pacientes con hepatitis C crónica. Se detecta anticuerpos anti-tiroideos entre un 3 a 25% de los pacientes.

La presencia de autoanticuerpos es frecuente en los pacientes durante la infección crónica por VHC incluyendo crioglobulinas (60-90%), ANA (20-40%), anti-cardiolipinas (15%), anti-músculo liso (7%). Estos anticuerpos sin embargo, no necesariamente se asocian a manifestaciones de enfermedad del tejido conectivo a excepción de la crioglobulinemia mixta.^{85,87} (Anexo 2).

Anexo 2. ALGORITMO DIAGNÓSTICO PREVIO AL INICIO DEL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON HEPATITIS C CRÓNICA



Fuente: ⁸⁸. Modificado por los autores de la presente comunicación

RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO

Basado en la data existente, PegIFN- α monoterapia (PegIFN- α 2a, 180 μ g/semanales o PegIFN- α 2b, 1.5 μ g/kg/semanales por 12 semanas A1.

PegIFN- α (PegIFN- α 2a, 180 μ g/semanales o PegIFN- α 2b, 1.5 μ g/kg/semanales) se podría combinar con ribavirina (1000 or 1200 mg en pacientes <75 kg o \geq 75 kg, respectivamente) por 24 semanas en pacientes HIV-coinfectados^{91,94}. A1. No hay indicación de tratamiento post exposición.

GUIA PARA TRATAMIENTO DE HEPATITIS C EN PACIENTES NO CIRRÓTICOS

La presente es una guía de tratamiento con todas las opciones disponibles para el tratamiento de los pacientes no cirróticos, si bien las últimas guías de consenso americanas no recomiendan el uso de IFN en hepatitis, debemos recordar que el acceso al tratamiento no ha sido uniforme ni fácil en la región por lo que aun esta guía se contemplan regímenes con interferón.

¿Cuáles son las opciones de tratamiento en paciente genotipo 1 no cirróticos?

Existen seis opciones de tratamiento disponibles en la actualidad para los pacientes infectados por el genotipo 1 del VHC, incluyendo dos regímenes que contienen IFN y cuatro regímenes libres de IFN. La combinación de sofosbuvir y ribavirina no debe utilizarse en pacientes infectados por el VHC genotipo 1.

¿Cuáles son las opciones de tratamiento con IFN en genotipo 1?

Opción 1 en genotipo 1 con IFN

Los pacientes infectados con el genotipo 1 del VHC pueden ser tratados con una combinación de PegIFN- α semanal, ribavirina diaria según el peso (1.000 o 1.200 mg en pacientes <75 kg o \geq 75 kg, respectivamente), y sofosbuvir diario (400 mg) durante 12 semanas. A1 ⁹⁵⁻⁹⁷.

Opción 2 en genotipo 1 con IFN

- Los pacientes infectados con el genotipo 1 del VHC pueden ser tratados con una combinación de PegIFN- α semanal, ribavirina diaria basada en peso (1.000 o 1.200 mg en pacientes <75 kg o \geq 75 kg, respectivamente), y simeprevir diario (150 mg) A1.
- Esta combinación no se recomienda en pacientes infectados con el subtipo 1a que tienen una substitución Q80K detectable en la secuencia de proteasa NS3 en la línea base, detectada mediante secuenciación de población (análisis de la secuencia directa) A1.
- Simeprevir debe ser administrado durante 12 semanas en combinación con PegIFN- α y ribavirina. PegIFN- α y ribavirina deben ser administrado solo durante 12 semanas adicionales (duración total de tratamiento de 24 semanas) en pacientes naïve y recaedores, y por un período adicional de 36 semanas (duración total del tratamiento de 48 semanas) en respondedores parciales y nulos. B1
- Los niveles de ARN del VHC deben ser controlados durante el tratamiento. El tratamiento debe interrumpirse si el nivel de ARN del VHC es \geq 25 UI/ml en la semana 4 de tratamiento, 12 o 24. A2 ⁹⁸⁻¹⁰⁰.

GUIA PARA TRATAMIENTO EN HEPATITIS C AGUDA

¿Qué es la hepatitis C aguda?

Es la presencia de la infección por el virus de hepatitis C, que produce alteración del perfil hepático siendo predominante un patrón de elevación de aminotransferasas y que su determinación ocurre en un periodo menor a 6 meses de la exposición al virus⁸⁹. A1

¿Es común la hepatitis c aguda?

La Mayoría de los pacientes infectados son asintomáticos. La tasa de cronicidad posterior a la infección es de 50-90% sin tratamiento.⁹⁰ A1

Si ocurre una infección aguda por virus de hepatitis C, ¿Hay factores favorables a la resolución espontanea de la infección?

La presencia de clínica de hepatitis aguda aminotransferasas elevadas (ictericia) y otros factores Jóvenes, sexo femenino; y polimorfismo genético (IL28) se asocian a una resolución espontanea.

Se observa aclaramiento espontáneo en el 60% de los sujetos con IL28B CC, mientras que en los portadores de IL28B CT y TT se produce en el 24-34% y 6-23%, respectivamente. Un descenso del ARN-VHC >2.5 log 4 semanas después del diagnóstico se relaciona con mayor probabilidad de resolución de la HAC ^{91,92,93}. A1

¿Cómo tratamos la hepatitis c aguda?

PegInterferon alfa como monoterapia es considerado. En conjunto con ribavirina, considerando pacientes con factores de riesgo para poca respuesta.

¿Cuáles son las opciones de esquemas libres de interferón en Genotipo 1 en pacientes no cirróticos?

Genotipo 1, opción 1 libre de IFN

En pacientes genotipo 1 sin tratamiento previo y sin cirrosis, sin la mutación basal NS5A RAVs se recomienda el uso de elbasvir (50 mg)/grazoprevir (100 mg) por 12 semanas A1^{101,102}.

Genotipo 1, Opción 2 libre de IFN

Los pacientes infectados con el genotipo 1 del VHC pueden ser tratados con la combinación de dosis fija libre de IFN sofosbuvir (400 mg) y ledipasvir (90 mg) en un solo comprimido administrado una vez al día. A1. Los pacientes sin cirrosis, incluyendo pacientes naïve y re tratados deben ser tratados con esta combinación de dosis fija de 12 semanas sin ribavirina. A1.

El tratamiento puede reducirse a 8 semanas de tratamiento en pacientes naïve sin cirrosis si su nivel de ARN del VHC basal es inferior a 6 millones (6,8 log) UI/ml. Esto debe hacerse con precaución, especialmente en pacientes con fibrosis F3, en espera de la demostración de la precisión de la determinación del nivel de ARN del VHC dentro de este rango de valores y la confirmación de vida real que 8 semanas de tratamiento son suficientes para lograr altas tasas de RVS. B1^{103,104}.

Genotipo 1, Opción 3 libre de IFN

Los pacientes infectados con el genotipo 1 del VHC pueden ser tratados con un régimen de libre de IFN con la combinación de dosis fija de ombitasvir (12,5 mg), paritaprevir (75 mg) y ritonavir (50 mg) en una sola tableta (dos comprimidos una vez al día con alimentos), y dasabuvir (250 mg) (un comprimido dos veces al día). A1.

Los pacientes infectados con el subtipo 1b sin cirrosis deben recibir esta combinación durante 12 semanas sin ribavirina. A1.

Los pacientes infectados con el subtipo 1a sin cirrosis deben recibir esta combinación diariamente durante 12 semanas con ribavirina en función del peso (1.000 o 1.200 mg en pacientes <75 kg o ≥ 75 kg, respectivamente). A1^{105,106}.

Genotipo 1, opción 4 libre de IFN

Los pacientes infectados con el genotipo 1 del VHC pueden ser tratados con una combinación libre de IFN con sofosbuvir (400 mg/24h) y simeprevir (150 mg/24h) durante 12 semanas. A1.

Sobre los datos con otras combinaciones libres de IFN, la adición de ribavirina diaria basada en el peso (1.000 o 1.200 mg en pacientes <75 kg o ≥75 kg, respectivamente) se recomienda en pacientes con cirrosis. B1.

En los pacientes con cirrosis y contraindicaciones al uso de ribavirina, se debe considerar extender la duración del tratamiento a 24 semanas. B1.^{107,108}

Genotipo 1, Opción 5 libre de IFN

Los pacientes infectados con VHC genotipo 1 se pueden tratar con una combinación libre de IFN con sofosbuvir (400 mg) al día y daclatasvir (60 mg) al día durante 12 semanas. A1.¹⁰⁸

¿Cuáles son las opciones actuales de tratamiento en hepatitis C genotipo 2 en pacientes no cirróticos?

Genotipo 2. Opción 1

Los pacientes infectados por VHC genotipo 2 deben ser tratados con ribavirina basada en el peso (1.000 o 1.200 mg en pacientes <75 kg o ≥75 kg, respectivamente), y sofosbuvir (400 mg cada 24 horas) durante 12 semanas. A1.¹⁰⁹

Genotipo 2. Opción 2

Los pacientes tratados previamente pueden ser re-tratados con PegIFN-α semanal más ribavirina diaria basada en el peso (1.000 o 1.200 mg en pacientes <75 kg o ≥ 75 kg, respectivamente), con sofosbuvir (400 mg/ 24h) durante 12 semanas. B1.¹¹⁰

Genotipo 2. Opción 3

Para re-tratamiento puede usarse también una combinación libre de IFN con sofosbuvir (400 mg cada 24h) y daclatasvir (60 mg cada 24h) durante 12 semanas o en aquellos pacientes que tengan alguna contraindicación para recibir ribavirina. B1.¹⁰⁸

Genotipo 2 . Opcion 4:

En pacientes naïve se recomienda el uso de sofosbuvir (400 mg)/velpatasvir por 12 semanas¹¹¹⁻¹¹³.

¿Cuáles son las opciones de Tratamiento de infección por VHC genotipo 3 en pacientes no cirróticos?

Genotipo 3. Opción 1

Los pacientes infectados por VHC genotipo 3 pueden ser tratados con una combinación PegIFN-α semanal con ribavirina, diario según peso (1.000 o 1.200 mg en pacientes <75 kg o > 75 kg, respectivamente), y sofosbuvir diario (400 mg) durante 12 semanas. B1. Esta combinación es una opción en los pacientes que no lograron alcanzar una RVS con tratamiento de sofosbuvir más ribavirina. B1.¹¹⁴

Genotipo 3. Opción 2

Los pacientes infectados por VHC de genotipo 3 sin cirrosis pueden ser tratados con una combinación libre de IFN con sofosbuvir (400 mg/24h) y daclatasvir (60 mg/24h) durante 12 semanas. A1.¹¹⁵

Genotipo 3 . Opción 3

Se recomienda el uso de sofosbuvir (400 mg)/velpatasvir por 12 semanas en aquellos pacientes genotipo 3 sin cirrosis^{111,113}.

¿Cuáles son las opciones de tratamiento en pacientes Genotipo 4, no cirróticos?

Genotipo 4, Opción 1 con IFN

Los pacientes infectados por VHC genotipo 4 se pueden tratar con una combinación de PegIFN-α semanal, ribavirina diaria con dosis basada en peso (1.000 o 1.200 mg en pacientes <75 kg o ≥75 kg, respectivamente), y sofosbuvir (400 mg/24h) durante 12 semanas. B1.⁹⁵

Genotipo 4, Opción 2 con IFN

- Los pacientes infectados por VHC genotipo 4 se pueden tratar con una combinación de PegIFN- α semanal, ribavirina diaria con dosis según el peso (1.000 o 1.200 mg en pacientes <75 kg o >75 kg, respectivamente), y simeprevir (150 mg/24h). B1.
- Simeprevir debe ser administrado 12 semanas en combinación con PegIFN- α y ribavirina. Después, PegIFN- α y ribavirina deben ser administrados durante 12 semanas (duración total del tratamiento de 24 semanas) en pacientes naïve y pacientes recaedores anteriores, incluidos los pacientes con cirrosis, durante 36 semanas adicionales (duración total del tratamiento de 48 semanas) en respondedores parciales y nulos, incluidos pacientes cirróticos. B1.
- Los niveles de ARN del VHC deben ser monitorizados durante el tratamiento. El tratamiento debe interrumpirse si el nivel de ARN del VHC es > 25 UI/mL en la semana 4, semana 12 o semana 24 de tratamiento. A2¹¹⁶.

Genotipo 4, Opción 3 libre de IFN

- Los pacientes infectados por VHC genotipo 4 se pueden tratar con una combinación libre de IFN de **paritaprevir (150 mg)/ritonavir (100 mg)/ombitasvir (25 mg) y RBV de acuerdo al peso por 12 semanas. A1¹¹⁷**.
- Los pacientes genotipo 4 se pueden tratar con una combinación libre de IFN con **elbasvir (50 mg)/grazoprevir (100 mg) diarios por 12 semanas. B2¹⁰¹**.
- Se recomienda el uso de sofosbuvir (400 mg)/velpatasvir por 12 semanas en pacientes genotipo 4 no cirróticos. A1^{112,113}.
- **Ledipasvir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg) por 12 semanas es una opción para paciente con HCV genotipo 4 no cirróticos. B2¹¹⁸**.

¿Cuáles son las opciones de tratamiento en pacientes no cirróticos genotipos 5 ó 6?

Genotipo 5 o 6, opción 1

- Los pacientes infectados por VHC genotipo 5 ó 6 pueden ser tratados con una combinación de PegIFN- α semanal, ribavirina diaria según el peso (1.000 o 1.200 mg en pacientes <75 kg o \geq 75 kg, respectivamente), y sofosbuvir (400 mg/24h) durante 12 semanas. B1⁹⁵.

Genotipo 5 o 6, opción 2

- Los pacientes infectados por VHC de genotipo 5 o 6 pueden ser tratados con la combinación libre de IFN de dosis fija de sofosbuvir (400 mg) y ledipasvir (90 mg) en un solo comprimido administrado una vez al día. A1. Los pacientes sin cirrosis, incluyendo pacientes naïve y pre-tratados, deben ser tratados con esta combinación de dosis fija de 12 semanas sin ribavirina. B1¹¹⁹.

Genotipo 5 o 6, opción 3

- Los pacientes infectados por VHC de genotipo 5 ó 6 pueden ser tratados con una combinación libre de IFN con sofosbuvir (400 mg) y daclatasvir (60 mg) diario durante 12 semanas. B1.

Genotipo 5 o 6, opción 4

- Se recomienda el uso de sofosbuvir (400 mg)/velpatasvir por 12 semanas en pacientes genotipo 5-6 naïve no cirróticos. A1¹¹³.

GUIA PARA TRATAMIENTO DE HEPATITIS C EN PACIENTES CIRRÓTICOS COMPENSADOS Y DESCOMPENSADOS

Se ha descrito que cerca del 25% de los pacientes con infección por virus C se encuentran cirróticos al momento del diagnóstico. Es bien conocido que los pacientes con cirrosis presentan un riesgo de descompensación de 3 – 6% anual y de desarrollar hepatocarcinoma (HCC) de 1 – 5%¹²⁰. Luego de la primera descompensación, la probabilidad de muerte dentro de los siguientes 12 meses es de 15 – 20%. La respuesta viral sostenida (RVS) en este grupo de pacientes se asocia a un menor porcentaje de desarrollar descompensación, HCC, necesidad de trasplante y muerte por enfermedad hepática^{121,122}. Se debe destacar que estos pacientes deben permanecer en pesquisa de HCC independientemente de que alcancen la RVS.

¿Cómo debemos tratar a los pacientes con cirrosis genotipo 1?

En los actuales momentos, con el desarrollo de nuevos antivirales, los paciente infectados por genotipo 1, cuentan con varios esquemas de tratamiento, de los cuales al menos cinco, son libres de interferón. La indicación de los nuevos regímenes de tratamiento dependerá del subtipo del virus de Hepatitis C y de la presencia de variantes asociadas a resistencia NS5A. Aquellos pacientes con sub-tipo no identificado deben ser considerados y tratados como genotipo. A1.

Ledipasvir/Sofosbuvir

En el estudio ION-1, 865 pacientes naïve, genotipo 1, fueron tratados con la combinación de Ledipasvir (LDV) y Sofosbuvir (SOF) por 12 ó 24 semanas, con o sin Ribavirina (RBV). Del total de pacientes, el 16% tenían cirrosis hepática, 67% eran genotipo 1a. La tasa de RVS fue de 99% en el grupo que recibió esta combinación por 12 semanas, sin ribavirina. En el grupo que recibió tratamiento por 24 semanas con SOF/LDV fue de 98% y de 99% en los que se añadió ribavirina. No hubo diferencia en la RVS (12 semanas) entre los pacientes con cirrosis (RVS 97%) y aquellos sin cirrosis (RVS 98%)¹²³.

En el ION-2, se evaluó la efectividad del tratamiento en pacientes con genotipo 1 tratados previamente. Los pacientes igualmente fueron asignados a recibir tratamiento con ledipasvir y sofosbuvir por 12 ó 24 semanas con o sin ribavirina. Entre los 440 pacientes aleatorizados, 20% tenían cirrosis hepática, y 79% genotipo 1a. Las tasas de RVS fueron de 94% y 96% en los grupos que recibieron dicha combinación sin y con ribavirina por 12 semanas, y de 99% para los que recibieron dicha combinación por 24 semanas con o sin ribavirina. Entre los pacientes con cirrosis, quienes fueron asignados a recibir tratamiento por 12 semanas la RVS fue de 86% en los que no recibieron ribavirina y de 82% en los que sí la recibieron. Entre los pacientes asignados a recibir tratamiento por 24 semanas, la tasa de respuesta fue similar entre los cirróticos y no cirróticos. La diferencia entre la tasa de respuesta entre los pacientes cirróticos que recibieron 12 semanas de tratamiento y entre los que recibieron 24 semanas fue significativa (superior al 90%)¹²⁴.

Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir/Ombitasvir (PrOD)

En el estudio TURQUOISE-II, uno de los más importantes en pacientes con cirrosis compensada, se asignaron 380 pacientes, con genotipo 1 y Child A, para que recibieran 12 ó 24 semanas de tratamiento con PrOD mas ribavirina ajustada al peso. De 208 pacientes que recibieron tratamiento por 12 semanas, 191 alcanzaron RVS (91.8%). Por otro lado, de los 172 pacientes que recibieron tratamiento por 24 semanas, 165 alcanzaron RVS (95.9%)¹²⁵.

¿Cuáles son las opciones de esquemas libres de interferón en Genotipo 1 en pacientes no cirróticos?

Genotipo 1, opción 1 libre de IFN

En pacientes genotipo 1 sin tratamiento previo y sin cirrosis, sin la mutación basal NS5A RAVs se recomienda el uso de elbasvir (50 mg)/grazoprevir (100 mg) por 12 semanas A1^{101,102}.

Genotipo 1, Opción 2 libre de IFN

Los pacientes infectados con el genotipo 1 del VHC pueden ser tratados con la combinación de dosis fija libre de IFN sofosbuvir (400 mg) y ledipasvir (90 mg) en un solo comprimido administrado una vez al día. A1. Los pacientes sin cirrosis, incluyendo pacientes naïve y re tratados deben ser tratados con esta combinación de dosis fija de 12 semanas sin ribavirina. A1.

El tratamiento puede reducirse a 8 semanas de tratamiento en pacientes naïve sin cirrosis si su nivel de ARN del VHC basal es inferior a 6 millones (6,8 log) UI/ml. Esto debe hacerse con precaución, especialmente en pacientes con fibrosis F3, en espera de la demostración de la precisión de la determinación del nivel de ARN del VHC dentro de este rango de valores y la confirmación de vida real que 8 semanas de tratamiento son suficientes para lograr altas tasas de RVS. B1^{103,104}.

Genotipo 1, Opción 3 libre de IFN

Los pacientes infectados con el genotipo 1 del VHC pueden ser tratados con un régimen de libre de IFN con la combinación de dosis fija de ombitasvir (12,5 mg), paritaprevir (75 mg) y ritonavir (50 mg) en una sola tableta (dos comprimidos una vez al día con alimentos), y dasabuvir (250 mg) (un comprimido dos veces al día). A1.

Los pacientes infectados con el subtipo 1b sin cirrosis deben recibir esta combinación durante 12 semanas sin ribavirina. A1.

Los pacientes infectados con el subtipo 1a sin cirrosis deben recibir esta combinación diariamente durante 12 semanas con ribavirina en función del peso (1.000 o 1.200 mg en pacientes <75 kg o ≥ 75 kg, respectivamente). A1^{105,106}.

Genotipo 1, opción 4 libre de IFN

Los pacientes infectados con el genotipo 1 del VHC pueden ser tratados con una combinación libre de IFN con sofosbuvir (400 mg/24h) y simeprevir (150 mg/24h) durante 12 semanas. A1.

Sobre los datos con otras combinaciones libres de IFN, la adición de ribavirina diaria basada en el peso (1.000 o 1.200 mg en pacientes <75 kg o ≥75 kg, respectivamente) se recomienda en pacientes con cirrosis. B1.

En los pacientes con cirrosis y contraindicaciones al uso de ribavirina, se debe considerar extender la duración del tratamiento a 24 semanas. B1.^{107,108}

Genotipo 1, Opción 5 libre de IFN

Los pacientes infectados con VHC genotipo 1 se pueden tratar con una combinación libre de IFN con sofosbuvir (400 mg) al día y daclatasvir (60 mg) al día durante 12 semanas. A1.¹⁰⁸

¿Cuáles son las opciones actuales de tratamiento en hepatitis C genotipo 2 en pacientes no cirróticos?

Genotipo 2. Opción 1

Los pacientes infectados por VHC genotipo 2 deben ser tratados con ribavirina basada en el peso (1.000 o 1.200 mg en pacientes <75 kg o ≥75 kg, respectivamente), y sofosbuvir (400 mg cada 24 horas) durante 12 semanas. A1.¹⁰⁹

Genotipo 2. Opción 2

Los pacientes tratados previamente pueden ser re-tratados con PegIFN-α semanal más ribavirina diaria basada en el peso (1.000 o 1.200 mg en pacientes <75 kg o ≥ 75 kg, respectivamente), con sofosbuvir (400 mg/ 24h) durante 12 semanas. B1.¹¹⁰

Genotipo 2. Opción 3

Para re-tratamiento puede usarse también una combinación libre de IFN con sofosbuvir (400 mg cada 24h) y daclatasvir (60 mg cada 24h) durante 12 semanas o en aquellos pacientes que tengan alguna contraindicación para recibir ribavirina. B1.¹⁰⁸

Genotipo 2 . Opcion 4:

En pacientes naïve se recomienda el uso de sofosbuvir (400 mg)/velpatasvir por 12 semanas¹¹¹⁻¹¹³.

¿Cuáles son las opciones de Tratamiento de infección por VHC genotipo 3 en pacientes no cirróticos?

Genotipo 3. Opción 1

Los pacientes infectados por VHC genotipo 3 pueden ser tratados con una combinación PegIFN-α semanal con ribavirina, diario según peso (1.000 o 1.200 mg en pacientes <75 kg o > 75 kg, respectivamente), y sofosbuvir diario (400 mg) durante 12 semanas. B1. Esta combinación es una opción en los pacientes que no lograron alcanzar una RVS con tratamiento de sofosbuvir más ribavirina. B1.¹¹⁴

Genotipo 3. Opción 2

Los pacientes infectados por VHC de genotipo 3 sin cirrosis pueden ser tratados con una combinación libre de IFN con sofosbuvir (400 mg/24h) y daclatasvir (60 mg/24h) durante 12 semanas. A1.¹¹⁵

Genotipo 3 . Opción 3

Se recomienda el uso de sofosbuvir (400 mg)/velpatasvir por 12 semanas en aquellos pacientes genotipo 3 sin cirrosis^{111,113}.

¿Cuáles son las opciones de tratamiento en pacientes Genotipo 4, no cirróticos?

Genotipo 4, Opción 1 con IFN

Los pacientes infectados por VHC genotipo 4 se pueden tratar con una combinación de PegIFN-α semanal, ribavirina diaria con dosis basada en peso (1.000 o 1.200 mg en pacientes <75 kg o ≥75 kg, respectivamente), y sofosbuvir (400 mg/24h) durante 12 semanas. B1.⁹⁵

Genotipo 4, Opción 2 con IFN

- Los pacientes infectados por VHC genotipo 4 se pueden tratar con una combinación de PegIFN- α semanal, ribavirina diaria con dosis según el peso (1.000 o 1.200 mg en pacientes <75 kg o >75 kg, respectivamente), y simeprevir (150 mg/24h). B1.
- Simeprevir debe ser administrado 12 semanas en combinación con PegIFN- α y ribavirina. Después, PegIFN- α y ribavirina deben ser administrados durante 12 semanas (duración total del tratamiento de 24 semanas) en pacientes naïve y pacientes recaedores anteriores, incluidos los pacientes con cirrosis, durante 36 semanas adicionales (duración total del tratamiento de 48 semanas) en respondedores parciales y nulos, incluidos pacientes cirróticos. B1.
- Los niveles de ARN del VHC deben ser monitorizados durante el tratamiento. El tratamiento debe interrumpirse si el nivel de ARN del VHC es > 25 UI/mL en la semana 4, semana 12 o semana 24 de tratamiento. A2¹¹⁶.

Genotipo 4, Opción 3 libre de IFN

- Los pacientes infectados por VHC genotipo 4 se pueden tratar con una combinación libre de IFN de **paritaprevir (150 mg)/ritonavir (100 mg)/ombitasvir (25 mg) y RBV de acuerdo al peso por 12 semanas. A1¹¹⁷**.
- Los pacientes genotipo 4 se pueden tratar con una combinación libre de IFN con **elbasvir (50 mg)/grazoprevir (100 mg) diarios por 12 semanas. B2¹⁰¹**.
- Se recomienda el uso de sofosbuvir (400 mg)/velpatasvir por 12 semanas en pacientes genotipo 4 no cirróticos. A1^{112,113}.
- **Ledipasvir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg) por 12 semanas es una opción para paciente con HCV genotipo 4 no cirróticos. B2¹¹⁸**.

¿Cuáles son las opciones de tratamiento en pacientes no cirróticos genotipos 5 ó 6?

Genotipo 5 o 6, opción 1

- Los pacientes infectados por VHC genotipo 5 ó 6 pueden ser tratados con una combinación de PegIFN- α semanal, ribavirina diaria según el peso (1.000 o 1.200 mg en pacientes <75 kg o \geq 75 kg, respectivamente), y sofosbuvir (400 mg/24h) durante 12 semanas. B1⁹⁵.

Genotipo 5 o 6, opción 2

- Los pacientes infectados por VHC de genotipo 5 o 6 pueden ser tratados con la combinación libre de IFN de dosis fija de sofosbuvir (400 mg) y ledipasvir (90 mg) en un solo comprimido administrado una vez al día. A1. Los pacientes sin cirrosis, incluyendo pacientes naïve y pre-tratados, deben ser tratados con esta combinación de dosis fija de 12 semanas sin ribavirina. B1¹¹⁹.

Genotipo 5 o 6, opción 3

- Los pacientes infectados por VHC de genotipo 5 ó 6 pueden ser tratados con una combinación libre de IFN con sofosbuvir (400 mg) y daclatasvir (60 mg) diario durante 12 semanas. B1.

Genotipo 5 o 6, opción 4

- Se recomienda el uso de sofosbuvir (400 mg)/velpatasvir por 12 semanas en pacientes genotipo 5-6 naïve no cirróticos. A1¹¹³.

GUIA PARA TRATAMIENTO DE HEPATITIS C EN PACIENTES CIRRÓTICOS COMPENSADOS Y DESCOMPENSADOS

Se ha descrito que cerca del 25% de los pacientes con infección por virus C se encuentran cirróticos al momento del diagnóstico. Es bien conocido que los pacientes con cirrosis presentan un riesgo de descompensación de 3 – 6% anual y de desarrollar hepatocarcinoma (HCC) de 1 – 5%¹²⁰. Luego de la primera descompensación, la probabilidad de muerte dentro de los siguientes 12 meses es de 15 – 20%. La respuesta viral sostenida (RVS) en este grupo de pacientes se asocia a un menor porcentaje de desarrollar descompensación, HCC, necesidad de trasplante y muerte por enfermedad hepática^{121,122}. Se debe destacar que estos pacientes deben permanecer en pesquisa de HCC independientemente de que alcancen la RVS.

¿Cómo debemos tratar a los pacientes con cirrosis genotipo 1?

En los actuales momentos, con el desarrollo de nuevos antivirales, los paciente infectados por genotipo 1, cuentan con varios esquemas de tratamiento, de los cuales al menos cinco, son libres de interferón. La indicación de los nuevos regímenes de tratamiento dependerá del subtipo del virus de Hepatitis C y de la presencia de variantes asociadas a resistencia NS5A. Aquellos pacientes con sub-tipo no identificado deben ser considerados y tratados como genotipo. A1.

Ledipasvir/Sofosbuvir

En el estudio ION-1, 865 pacientes naïve, genotipo 1, fueron tratados con la combinación de Ledipasvir (LDV) y Sofosbuvir (SOF) por 12 ó 24 semanas, con o sin Ribavirina (RBV). Del total de pacientes, el 16% tenían cirrosis hepática, 67% eran genotipo 1a. La tasa de RVS fue de 99% en el grupo que recibió esta combinación por 12 semanas, sin ribavirina. En el grupo que recibió tratamiento por 24 semanas con SOF/LDV fue de 98% y de 99% en los que se añadió ribavirina. No hubo diferencia en la RVS (12 semanas) entre los pacientes con cirrosis (RVS 97%) y aquellos sin cirrosis (RVS 98%)¹²³.

En el ION-2, se evaluó la efectividad del tratamiento en pacientes con genotipo 1 tratados previamente. Los pacientes igualmente fueron asignados a recibir tratamiento con ledipasvir y sofosbuvir por 12 ó 24 semanas con o sin ribavirina. Entre los 440 pacientes aleatorizados, 20% tenían cirrosis hepática, y 79% genotipo 1a. Las tasas de RVS fueron de 94% y 96% en los grupos que recibieron dicha combinación sin y con ribavirina por 12 semanas, y de 99% para los que recibieron dicha combinación por 24 semanas con o sin ribavirina. Entre los pacientes con cirrosis, quienes fueron asignados a recibir tratamiento por 12 semanas la RVS fue de 86% en los que no recibieron ribavirina y de 82% en los que sí la recibieron. Entre los pacientes asignados a recibir tratamiento por 24 semanas, la tasa de respuesta fue similar entre los cirróticos y no cirróticos. La diferencia entre la tasa de respuesta entre los pacientes cirróticos que recibieron 12 semanas de tratamiento y entre los que recibieron 24 semanas fue significativa (superior al 90%)¹²⁴.

Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir/Ombitasvir (PrOD)

En el estudio TURQUOISE-II, uno de los más importantes en pacientes con cirrosis compensada, se asignaron 380 pacientes, con genotipo 1 y Child A, para que recibieran 12 ó 24 semanas de tratamiento con PrOD mas ribavirina ajustada al peso. De 208 pacientes que recibieron tratamiento por 12 semanas, 191 alcanzaron RVS (91.8%). Por otro lado, de los 172 pacientes que recibieron tratamiento por 24 semanas, 165 alcanzaron RVS (95.9%)¹²⁵.

Simeprevir/Sofosbuvir

En el estudio COSMOS, se enrolaron pacientes con genotipo 1, naive, así como también previamente tratados con peg-interferon (peg-IFN) y ribavirina. Los pacientes fueron aleatorizados en 4 grupos, para recibir tratamiento con Simeprevir (SMV) 150 mg/día y Sofosbuvir (400 mg/día) por 12 ó 24 semanas, con ó sin ribavirina, y separados en dos cohortes. La cohorte 1 conformada por pacientes no respondedores con METAVIR F0-F2, y la cohorte 2 conformada por pacientes no respondedores y naive con METAVIR F3-F4. De un total de 167 pacientes que comenzaron el tratamiento, 154 pacientes (92%) alcanzaron RVS a las 12 semanas. La RVS de los pacientes de la cohorte 1 con 12 semanas de tratamiento con y sin ribavirina fue de 96% (26/27) y 93% (13/14) respectivamente. La RVS de los pacientes de la cohorte 1 con 24 semanas de tratamiento con o sin ribavirina fue de 79% (19/24) y 93% (14/15) respectivamente. La RVS de los pacientes de la cohorte 2 con 12 semanas de tratamiento con y sin ribavirina fue de 93% (25/27) y 93% (13/14) respectivamente. La RVS de los pacientes de la cohorte 2 con 24 semanas de tratamiento con o sin ribavirina fue de 93% (28/30) y 100% (16/16) respectivamente¹²⁶.

El estudio OPTIMIST-2, evaluó la seguridad y eficacia de 12 semanas de esta combinación, en pacientes con cirrosis, ya sean naive o previamente tratados. De un total de 103 pacientes, el 83% de los mismos, alcanzaron RVS a las 12 semanas. La tasa de RVS fue superior en el grupo de pacientes naive, en comparación a los pacientes previamente tratados, 88% versus un 79%. Por otra parte los pacientes con genotipo 1a y 1b, sin la mutación Q80K tuvieron tasas de RVS similares, a diferencia de los pacientes con genotipo 1a con dicha mutación, donde sólo el 74% (25/34) alcanzó RVS a las 12 semanas¹²⁷. Igualmente a los pacientes con cirrosis hepática se podría extender el tratamiento a 24 semanas, con ó sin ribavirina para disminuir el riesgo de recaída.

Daclatasvir/Sofosbuvir

Sulkowski y colaboradores, evaluaron la efectividad de esta combinación en pacientes genotipo 1, 2 y 3. Inicialmente 44 pacientes naive genotipo 1, recibieron Daclatasvir (DCV) 60 mg y Sofosbuvir 400 mg una vez al día, con o sin ribavirina por 24 semanas. Este estudio fue expandido con 123 pacientes con genotipo 1, de los cuales 82 eran naive, y que recibieron esta combinación por 12 semanas, con o sin ribavirina. Los otros 41 pacientes (con fallas virológicas con telaprevir o boceprevir) recibieron 24 semanas con ó sin ribavirina. De los 126 pacientes naive, el 98% alcanzó la RVS 12 semanas. El 98% de los 41 pacientes previamente tratados alcanzaron RVS. Altas tasas de RVS fueron observadas en pacientes con 12 semanas de tratamiento, así como en aquellos quienes recibieron y no recibieron ribavirina¹²⁸.

El estudio ALLY-1, incluyó 53 pacientes con recurrencia de VHC post-trasplante (58% genotipo 1^a y 19% genotipo 1b) y 60 pacientes con cirrosis avanzada (de los cuales el 58% eran de genotipo 1a, y 18% genotipo 1b) para recibir Daclatasvir en combinación con Sofosbuvir y Ribavirina por 12 semanas. La RVS en el grupo con cirrosis avanzada (genotipo 1) fue de 82% y 95% en el grupo post-trasplante. En el grupo con cirrosis avanzada la RVS a las 12 semanas fue de 76% genotipo 1a, y 100% para el genotipo 1b, observándose mayor RVS en los pacientes con Child A y B en relación a los pacientes con Child C¹²⁹.

Elbasvir/ Grazoprevir

Un estudio multicéntrico que involucro cuatro continentes, en pacientes naive genotipo 1, 4 y 6, con y sin cirrosis, se evaluó la seguridad y eficacia de Elbasvir 50 mg y Grazoprevir 100 mg por 12 semanas. De los participantes de este estudio 382 pacientes (91%) tenían infección por genotipo 1, y 92 pacientes (22%) tenían cirrosis hepática. De los 316 pacientes que recibieron tratamiento inmediato 299 (95%) alcanzaron RVS a las 12 semanas. De los pacientes con genotipo 1a, el 92% alcanzó RVS (144/157). En relación a los pacientes genotipo 1b, el 99% alcanzó RVS 12 semanas (129/131). El 97% de los pacientes cirróticos tratados alcanzaron RVS 12 semanas (68/70)¹⁰¹.

Igualmente el estudio C-WORTHY, evaluó la eficacia y seguridad de Elbasvir y Grazoprevir con ó sin ribavirina en pacientes genotipo 1. Los pacientes fueron analizados en base a dos cohortes. En la primera cohorte que integraban 123 pacientes naive con cirrosis, 60 fueron aleatorizados a recibir Grazoprevir 100 mg y Elbasvir por 12 semanas (31 con Ribavirina y 29 sin Ribavirina) y 63 pacientes el mismo esquema por 18 semanas (32 con Ribavirina y 31 sin Ribavirina). De la segunda cohorte conformada por 130 pacientes respondedores nulos con o sin cirrosis, 65 recibieron tratamiento por 12 semanas (32 con Ribavirina y 33 sin fueron alcanzadas independientemente del uso de ribavirina o de la extensión del tratamiento de 12 a 18 semanas. En los pacientes de la cohorte 1, que fueron tratados por 12 semanas sin ribavirina 97% alcanzó RVS (28/29) y 91% de los pacientes de la cohorte 2 que recibieron 12 semanas sin ribavirina alcanzaron RVS (30/33)¹³⁰.

La presencia de variantes de resistencia NS5A, reduce de forma importante la RVS 12 semanas de los pacientes con genotipo 1a. En el estudio C-EDGE fueron identificadas dichas variantes en el 12% de los pacientes con genotipo 1a. De estos pacientes solo el 58% alcanzó RVS 12 semanas (11/19 pacientes) con el esquema Grazoprevir y Elbasvir por 12 semanas¹²⁹. Dada la menor respuesta en los pacientes con alto factor de cambio de la línea de base de NS5, se plantea la realización del test de resistencia NS5A en aquellos pacientes con genotipo 1a que tiene planteado recibir tratamiento con Grazoprevir y Elbasvir. En estos pacientes está indicado recibir tratamiento por 16 semanas, asociados a la administración de ribavirina asociada al peso (1000 mg ≤ 75 kg y 1200 mg si el paciente es > 75 Kg), de manera de disminuir la recaída.

Recomendaciones en pacientes Cirróticos Compensados Genotipo 1a

- Dosis diaria de Ledipasvir (90mg)/ Sofosbuvir (400mg)/ RBV (1000-1200mg) por 12 semanas o Ledipasvir/sofosbuvir por 24 semanas. (Clase I, Nivel A).
- Dosis fija diaria de Paritaprevir (150mg)/ Ritonavir (100mg)/ Ombitasvir (25 mg)/ Dasabuvir (250mg cada 12 horas) mas Ribavirina ajustada al peso durante 24 semanas. (Clase I, Nivel A).
- Dosis fija de Simeprevir (150 mg)/Sofosbuvir (400 mg) con ó sin Ribavirina ajustada al peso por 24 semanas, sin polimorfismo Q80K. (Clase I, Nivel A)
- Dosis fija de Daclatasvir (60 mg)/Sofosbuvir (400 mg) con ó sin Ribavirina ajustada al peso por 24 semanas. (Clase IIa, Nivel B).
- Dosis diaria de Grazoprevir (100 mg)/Elbasvir (50 mg) por 12 semanas en aquellos pacientes cirróticos compensados sin RAV NS5A. (Clase I, Nivel A). Tratamiento por 16 semanas asociando Ribavirina ajustada al peso en caso de RAV. (Clase IIa, Nivel B).

¿Cuáles son las consideraciones que debemos tener presentes en pacientes con cirrosis compensada genotipo1b?

No existe diferencia en relación a la respuesta al tratamiento de acuerdo al subtipo del genotipo 1, entre los pacientes que reciben tratamiento con Sofosbuvir/Ledipasvir o Sofosbuvir más Daclatasvir. En comparación a los pacientes con genotipo 1a, los pacientes con genotipo 1b con presencia de polimorfismo asociados con variantes de resistencia NS5A, no vieron afectada su respuesta al tratamiento con Elbasvir/Grazoprevir. El estudio C-EDGE soporta el uso de esta combinación en el subtipo 1b¹⁰¹.

En el estudio TURQUOISE-III, donde se evaluó la seguridad y eficacia de Ombitasvir/Paritaprevir/Ritninavir y Dasabuvir, sin ribavirina por 12 semanas en pacientes con genotipo 1b y cirrosis compensada, el 100% de los pacientes (60/60) alcanzo RVS a las 12 semanas, concluyéndose que este esquema sin ribavirina es suficiente para esta población de pacientes¹³¹.

En pacientes genotipo 1b se puede usar la combinación de Simeprevir/Sofosbuvir, exceptuando aquellos que poseen la mutación Q80K ya que presentan menores tasas de respuesta al tratamiento¹²⁷.

Recomendaciones en pacientes Cirróticos Compensados Genotipo 1b

- Dosis diaria de Ledipasvir (90 mg)/Sofosbuvir (400 mg) por 12 semanas. (Clase I, Nivel A).
- Dosis fija diaria de Paritaprevir (150 mg)/Ritonavir (100 mg)/Ombitasvir (25 mg)/Dasabuvir (250 mg cada 12 horas) durante 12 semanas. (Clase I, Nivel A).
- Dosis fija diaria de Simeprevir (150 mg)/Sofosbuvir (400 mg) con ó sin Ribavirina ajustada al peso por 24 semanas. (Clase I, Nivel A).
- Dosis diaria de Grazoprevir (100 mg)/Elbasvir (50 mg) por 12 semanas. (Clase I, Nivel A).
- Dosis fija diaria de Daclatasvir (60 mg)/Sofosbuvir (400 mg) con ó sin Ribavirina ajustada al peso por 24 semanas. (Clase IIa, Nivel B).

¿Cómo debemos tratar a los pacientes con cirrosis descompensada genotipo 1?

Todos los pacientes que presentan deterioro importante de su función hepática (Child-Pugh B y C), deben ser referidos a un centro de trasplante hepático o con alto nivel de experticia en enfermedades hepáticas. La Asociación Americana para El Estudio de Enfermedades Hepáticas (AASLD por sus siglas en Ingles) y La Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL por sus siglas en inglés) basándose fundamentalmente en trabajos como SOLAR-1, SOLAR-2, ALLY-1, recomiendan las siguientes pautas en pacientes con cirrosis avanzada^{132,133}.

1. Dosis fija diaria de Ledipasvir 90 mg/día mas Sofosbuvir 400 mg/día con dosis baja de Ribavirina de 600 mg/día (aumentada de acuerdo a tolerancia) por 12 semanas.
2. Daclatasvir 60 mg más Sofosbuvir 400 mg/día con dosis baja de Ribavirina de 600 mg/día (que se aumenta de acuerdo a tolerancia) por 12 semanas.

En el caso de aquellos pacientes que no son candidatos a recibir Ribavirina, se puede indicar la misma de combinación del apartado anterior pero por un periodo de 24 semanas. (Figura 1).

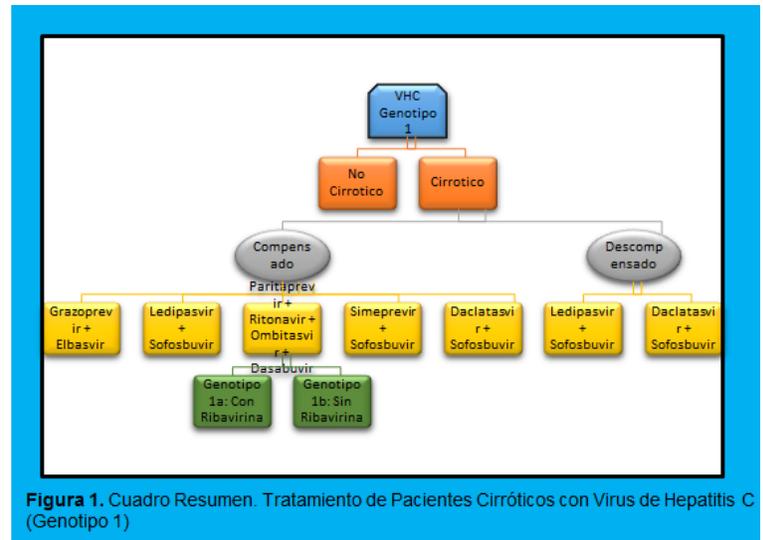


Figura 1. Cuadro Resumen. Tratamiento de Pacientes Cirróticos con Virus de Hepatitis C (Genotipo 1)

¿Cómo debemos tratar a los pacientes con cirrosis genotipo 2?

El tratamiento actual de los pacientes cirróticos compensados genotipo 2 a nivel mundial, se basa en la combinación de Sofosbuvir (400mg diarios) más Ribavirina (ajustada al peso) o Sofosbuvir más Daclatasvir^{132,133}.

El estudio FISSION realizado en pacientes naive, incluyó 20% de pacientes cirróticos, en el mismo se comparó el tratamiento con Sofosbuvir y Ribavirina por 12 semanas versus Interferón pegilado y Ribavirina a dosis de 800mg por 24 semanas. La RVS en el subgrupo de pacientes cirróticos que recibió sofosbuvir fue de 48% y de 37% para el grupo con tratamiento convencional¹³⁴. El estudio POSITRON incluyó 16% de pacientes naive cirróticos compensados los cuales fueron tratados por 12 semanas con Sofosbuvir y Ribavirina y la RVS fue de 94%¹³⁵.

El estudio FUSION incluyó pacientes cirróticos compensados previamente tratados para recibir tratamiento con Sofosbuvir y Ribavirina por 12 y 16 semanas; las tasas de RVS fueron de 60 y 78% respectivamente. Esto parece indicar que en pacientes cirróticos se logra un beneficio adicional si se prolonga la terapia más de 12 semanas¹²². En el estudio BOSON, los pacientes cirróticos previamente tratados presentaron 100% de RVS con el tratamiento de SOF/RBV por 24 semanas¹³⁶.

El estudio Lonestar 2 incluyó un número pequeño de pacientes cirróticos no respondedores que recibieron la combinación de Interferon pegilado, Ribavirina ajustada al peso y Sofosbuvir por 12 semanas; obteniendo una RVS de 96%¹²⁷. Pacientes cirróticos No Respondedores a la combinación de Sofosbuvir y Ribavirina pueden ser tratados con Sofosbuvir y Daclatasvir por 12 semanas¹³².

Los pacientes con cirrosis descompensada (Child B o C) deben ser referidos para un centro de trasplante hepático¹³⁸. Se han observado buenos resultados en pacientes con cirrosis e hipertensión portal (Child-Pugh 5-10) que reciben tratamiento con Sofosbuvir y Ribavirina. Los datos preliminares han demostrado una adecuada tolerancia y pocos efectos adversos. Sin embargo los resultados a largo plazo (48 semanas) y el efecto de este tratamiento sobre la función hepática y presión portal no han sido reportados¹³⁹.

En un estudio recientemente publicado, pacientes cirróticos compensados y descompensados, recibieron la combinación de sofosbuvir y daclatasvir por 24 semanas, obteniendo 100% de RVS con muy pocos efectos adversos¹⁴⁰.

El estudio ASTRAL-4 evaluó la eficacia de Sofosbuvir más Velpatasvir por 12 semanas en un número pequeño de pacientes genotipo 2 con cirrosis descompensada, obteniendo 100% de RVS¹⁴¹.

Recomendaciones en pacientes cirróticos genotipo 2

- El tratamiento del paciente cirrótico compensado naive se basa en el uso de Sofosbuvir (400 mg) diarios combinado con Ribavirina (1000-1200mg de acuerdo al peso) por 16 semanas. (Nivel de evidencia B, grado de recomendación II).
- En pacientes cirróticos compensados no respondedores a tratamiento con pegIFN/RBV se recomienda el uso de Sofosbuvir (400mg) mas Ribavirina ajustada a peso por 24 semanas (Nivel de evidencia A, grado de recomendación I).
- En pacientes cirróticos compensados no respondedores a tratamiento con pegIFN/RBV una alternativa de tratamiento es la combinación de Interferon Pegilado semanal, Ribavirina de acuerdo al peso y Sofosbuvir por 12 semanas (nivel de evidencia B, grado de recomendación II).
- Pacientes cirróticos previamente tratados pueden ser tratados con Sofosbuvir y Daclatasvir (60 mg) por 12 semanas. Este régimen está reservado para pacientes en los cuales han fallado otras opciones terapéuticas. (nivel de evidencia B-C, grado de recomendación II).
- Pacientes cirróticos descompensados deben ser referidos a una unidad de trasplante hepático (Nivel de evidencia A, grado de recomendación I).
- Pacientes cirróticos descompensados con contraindicación para el uso de Ribavirina pueden ser tratados a base de sofosbuvir y daclatasvir por 24 semanas (nivel de evidencia B, grado de recomendación I).

¿Cómo debemos tratar a los pacientes con cirrosis genotipo 3?

La infección con VHC genotipo 3 se ha asociado con un mayor riesgo de progresión a cirrosis, así como el desarrollo de esteatosis y/o HCC, en comparación con otros genotipos^{142,143}.

Daclatasvir / Sofosbuvir

El estudio ALLY-3 evaluó el régimen de 12 semanas con Daclatasvir más Sofosbuvir en pacientes infectados con el genotipo 3. Incluyó 50 pacientes genotipo 3 con fibrosis avanzada o cirrosis compensada, naive y previamente tratados. Los pacientes recibieron una dosis de 60 mg de Daclastavir y 400 mg de Sofosbuvir diarios más RBV ajustada a peso por 12 ó 16 semanas. La RVS global a las 12 semanas (RVS12) fue 90%; 88% para el grupo de 12 semanas y 92% en el grupo de 16 semanas. En pacientes con cirrosis la RVS global fue del 86%, 83% en el grupo de 12 semanas y 89% en el grupo de 16 semanas; para los pacientes cirróticos previamente tratados, estos valores fueron de 87%, 88% y 86% respectivamente¹⁴⁴⁻¹⁴⁶. Estudios de cohorte europeos, reportaron RVS a las 24 semanas de 86% cuando se usan esquemas de Daclastavir más Sofosbuvir en pacientes con cirrosis, en contraparte con 70% de RVS a las 12 semanas de tratamiento con dichos pacientes.

Lo anteriormente sugiere que los pacientes con cirrosis se benefician de periodos más largos de tratamiento. La RVS fue superior al 80% en pacientes con cirrosis Child Pugh A comparado con el 70% en pacientes con cirrosis Child Pugh B o C. La adición de Ribavirina no mostró incremento de RVS en el esquema de 12 semanas de tratamiento en pacientes Child A, pero si en pacientes Child B y C¹⁴⁷.

Sofosbuvir / Ribavirina

El Genotipo 3 mostró tasas bajas de RVS en los estudios FISSION y POSITRON^{134,135}, por lo que en el estudio VALENCE se estudió si la prolongación del tiempo de tratamiento a 24 semanas mejoraba la respuesta. Este ensayo incluyó a 250 pacientes; 42% sin tratamiento previo y 58 % tratados previamente. La tasa general de RVS12 fue del 84% y fue mayor entre los no tratados previamente¹⁴⁸. La razón principal de mayores tasas de RVS con el tratamiento prolongado en los pacientes no tratados previamente se debió a una reducción en la tasa de recaída del 40% al 5%.

Sofosbuvir / Peg-IFN / RBV

En el estudio BOSON se comparó tratamiento SOF/RBV por 24 semanas versus peg-IFN/RBV mas SOF por 12 semanas observándose excelentes tasas de RVS para la última combinación, siendo para pacientes cirróticos naive y previamente tratados de 88% y de 86% respectivamente. Aunque el régimen de sofosbuvir más PEG-IFN/RBV tiene mayores tasas de eventos adversos y requiere mayor vigilancia médica, puede ser una alternativa en los pacientes sin contraindicaciones para el interferón¹³⁶.

Sofosbuvir / Velpatasvir

El estudio ASTRAL-4 incluyó 267 pacientes con cirrosis descompensada (Child-Pugh clase B), de los cuales el 15% eran genotipo 3, para recibir 12 semanas de SOF/ Velpatasvir (VEL) con y sin RBV ó 24 semanas de SOF/VEL. El objetivo principal del estudio fue la RVS a las 12 semanas. Los pacientes con cirrosis Child-Pugh clase B que recibieron SOF/VEL + RBV lograron una tasa de RVS más alta que los pacientes que recibieron SOF/VEL durante 12 ó 24 semanas. La RVS en pacientes genotipo 3 tratados con SOF/VEL + RBV durante 12 semanas fue de 85%¹⁴¹.

Sofosbuvir / Grazoprevir

Otra alternativa terapéutica que ha sido estudiada en pacientes cirróticos genotipo 3 es la combinación de Elbasvir /Grazoprevir más sofosbuvir durante 12 semanas, obteniéndose una tasa de RVS de 91%¹⁴⁹.

Recomendaciones en pacientes cirróticos genotipo 3

- En pacientes naive y previamente tratados con cirrosis compensada se recomienda Daclatasvir 60 mg diarios más sofosbuvir 400 mg diarios durante 24 semanas con o sin ribavirina ajustada al peso (nivel de evidencia A, grado de recomendación I).
- Sofosbuvir 400 mg diarios y RBV ajustada peso, más peg-IFN semanal durante 12 semanas constituye una alternativa de tratamiento para pacientes genotipo 3 naive con cirrosis compensada y que son elegibles para recibir interferón (nivel de evidencia A, grado de recomendación I).
- En pacientes con contraindicación al interferón o daclatasvir una alternativa de tratamiento es Sofosbuvir (400 mg) diarios y RBV ajustada al peso durante 24 semanas (nivel de evidencia B, grado de recomendación II).
- En pacientes con cirrosis descompensada se puede utilizar Daclatasvir mas Ribavirina hasta por 24 semanas (nivel de evidencia B, grado de recomendación I).

¿Cómo debemos tratar a los pacientes con cirrosis genotipo 4, 5 y 6?

Los Genotipos 4, 5 y 6 son muy poco frecuentes en nuestro país y en el mundo entero, ocupan menos del 5% de todos los pacientes con Hepatitis C^{150,151}. Por tal motivo presentamos a continuación un cuadro explicativo (**Cuadro 5**) donde se resumen las principales combinaciones que podemos utilizar basados en las recomendaciones actuales de las principales asociaciones para el estudio de enfermedades hepáticas^{123,124}. Es importante destacar que muchas de las combinaciones usadas en estos genotipos se basan en los resultados obtenidos en genotipo 1.

Cuadro 5. Tratamientos actuales para pacientes cirróticos con Genotipo 4, 5 y 6

Genotipo	Esquema de tratamiento	Duración del tratamiento	Recomendación
4	Sofosbuvir 400mg/d + Ledipasvir 90mg/d + Ribavirina 1000-1200mg/d 157,158	Pacientes naïve y previamente tratados por 12 semanas. En caso de contraindicación a la RBV se debe prolongar el tratamiento a 24 semanas	IB
4	Ombitasvir 75mg + Paritaprevir 12.5mg + Ritonavir 50mg: 2 comprimidos + ribavirina 1000-1200mg/d 159	24 – 48 semanas de Peg-IFN/RBV	IB
4	Peg-IFN/RBV (1000-1200mg) + Simeprevir (150mg) 160.	12 semanas de SMV	IB
4	Sofosbuvir 400mg/d + Ribavirina 1000-1200mg/d 161	24 semanas	IIB
4,6	Grazoprevir 100mg/d + elbasvir 50mg/d 162	12 semanas	IA
4,5,6	Velpatasvir 100mg/d + Sofosbuvir 400mg/d + con o sin ribavirina (1000mg - 1200mg) 146	12 semanas	IA
4,5,6	Sofosbuvir 400mg/d + Ribavirina 1000-1200mg/d + pegIFN 139	12 semanas	IA
5,6	Sofosbuvir 400mg/d + Ledipasvir 90mg/d + ribavirina (1000mg - 1200mg) 163	12 sem. En caso de contraindicación a la RBV se debe prolongar el tratamiento a 24 semanas	IIB
5,6	Sofosbuvir 400mg/d + Ribavirina (1000mg-1200mg) + PEG130	12sem	IB

GUIA PARA TRATAMIENTO DE HEPATITIS C en PACIENTES CON SITUACIONES ESPECIALES

¿Cómo se define una “situación especial” en pacientes con hepatitis C?

Comprenden escenarios clínicos en los cuales pueden encontrarse pacientes afectados con infección por HCV, cuyo manejo escapa de los estándares usualmente establecidos, fundamentalmente enmarcados en circunstancias que por un lado pueden ser comunes o frecuentes, pero de manejo controversial o difícil o por otro lado poco comunes o frecuentes, por lo cual no existen suficientes estudios o experiencias acumuladas al respecto.

¿Que avances terapéuticos suponen la introducción de los nuevos antivirales de acción directa (DAAs) en este subgrupo de pacientes?

La terapia antiviral basada en Interferon tiene un perfil importante de efectos colaterales y contraindicaciones que tradicionalmente han hecho difícil implementar su uso en diversas situaciones clínicas y en particular en este grupo de pacientes en situaciones especiales.

El excelente perfil de seguridad que exhiben los nuevos DAAs, ha permitido extender las indicaciones de tratamiento a una serie de pacientes en los cuales el uso de interferón estaba contraindicado o se asociaba a efectos colaterales inaceptables.

¿Cómo se clasifican las “situaciones especiales”?

De modo esquemático se propone la siguiente clasificación:

- Pacientes con infección confinada al parénquima hepático, por ejemplo cirrosis descompensada y hepatitis aguda (situaciones comunes pero de manejo especial)
- Manifestaciones extra hepáticas de la infección por HCV, por ejemplo Crioglobulinemia mixta esencial, Glomerulonefritis membrano-proliferativa y algunos tipos de Linfoma No-Hodgkin
- Grupos especiales de pacientes, por ejemplo co-infectados con HIV, insuficiencia renal en hemodiálisis, embarazadas, pacientes oncológicos, trasplantados hepáticos.

¿Cuáles se tomaran en cuenta para este documento?

A fines de este trabajo se analizaran los siguientes grupos de pacientes:

- Insuficiencia renal.
- Oncológicos.
- Embarazadas.
- Trasplantados hepáticos.

TRATAMIENTO DE HEPATITIS C en PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL

¿Cómo afecta el virus C la función renal en líneas generales?

Actualmente se sabe que padecer de infección por HCV predispone al desarrollo de enfermedad renal crónica (ERC) y ERC terminal, particularmente en pacientes con diabetes mellitus.

La infección por HCV puede producir manifestaciones extrahepáticas, entre ellas la glomerulonefritis membranoproliferativa y la crioglobulinemia mixta de tipo II (por depósito de inmuno-complejos) son manifestaciones renales más comúnmente asociadas a esta infección.

Hasta en un 15% de los casos se ha también evidenciado en pacientes infectados con HCV afectación renal caracterizada por la presencia de microalbuminuria (GT4), la cual se asocia a compromiso glomerular sin disminución de la función renal, no correlacionándose con la severidad de la fibrosis hepática. Estos casos de microalbuminuria pueden ser revertidos con terapia efectiva anti-HCV^{75,133}.

¿Cuáles son los efectos nocivos de la infección por HCV en pacientes en diálisis y trasplantados renales?

La infección por HCV incide negativamente en pacientes en diálisis por las siguientes razones, las cuales hacen prioritario el uso de DAAS en estos pacientes:

- La infección por HCV incrementa de enfermedad renal terminal y de mortalidad relacionada a enfermedad renal terminal
- Mayor mortalidad en pacientes de diálisis cuando están infectados con HCV
- La infección por HCV compromete la viabilidad tanto de injerto renal como del paciente transplantado
- Mayor riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma en pacientes transplantados
- Posibilidad de aparición de glomerulonefritis membrano-proliferativa "de novo" en pacientes transplantados renales e incluso mayor posibilidad de rechazo del injerto.^{133,153}

¿Qué antivirales de acción directa (DAAs) se pueden utilizar en estos pacientes?

Ribavirina: la enfermedad renal no constituye una contraindicación para el uso de esta droga, más se debe ajustar la dosis usualmente utilizada a fin de minimizar reducción de las cifras de hemoglobina.¹⁵⁴

La dosis de Ribavirina en estos casos se titula según la TFG (Tasa de filtración Glomerular):

- <80ml/min: 800 mg,
- <60 ml/min: 600 mg
- <40 ml/min: 400 mg
- <20 ml/min: 400mg RBV cada 48 a 72h.

Antivirales de acción directa: los que tienen mayor seguridad comprobada son (en orden descendente): Ledipasvir, Simeprevir, Ombitasvir/Paritaprevir/Dasabuvir, Daclatasvir. De ellos los que prometen la terapia más efectiva en ERC son: Grazoprevir, Elbasvir y Beclavuvir (aun ensayos clínicos pendientes).

Ombitasvir / Dasabuvir / Paritaprevir-Ritonavir, combinación que puede ser usada con seguridad en pacientes con enfermedad renal avanzada y no es necesario ajustar la dosis.

Grazoprevir-Elbasvir, combinación se puede aplicar similar circunstancia. Cabe destacar que ambas combinaciones son efectivas solamente en pacientes infectados con genotipos 1 y 4¹⁵⁵.

Sofosbuvir se elimina aproximadamente en un 80% por vía renal, mientras que el 15% restante se excreta en las heces. El 78% de la dosis de Sofosbuvir que se recupera en orina es un metabolito nucleósido derivado de la desfosforilación: GS-331007, mientras que el 3,5% es recuperado como Sofosbuvir, indicando esto último que el aclaramiento renal es la principal vía de eliminación de este metabolito del Sofosbuvir.

No existe una recomendación en cuanto a dosificación se refiere para el uso de Sofosbuvir en pacientes con TFG <30 ml / min / 1,73 m²) o ERC en fase terminal debido a que la exposición al GS-331007 puede ser hasta 20 veces mayor.

Ledipasvir se elimina principalmente por vía biliar, sin cambios, mientras que la excreción renal es de aproximadamente un 1%. El tiempo de vida media de Sofosbuvir y Ledipasvir luego de su administración es de 0,5 y 27 horas respectivamente.

Si bien no se requiere ningún ajuste de dosis para Sofosbuvir y Ledipasvir para los pacientes con ERC leve o moderada, la seguridad de la combinación Sofosbuvir-Ledipasvir no ha sido evaluado en pacientes con ERC grave (TFG <30 ml / min / 1,73 m²) o ERC terminal que requieren hemodiálisis.

Por lo tanto, no se requiere ajuste de dosis en pacientes con ERC leve o ERC moderada, pero no se recomienda para pacientes con ERC grave (TFG <30 ml / min / 1,73 m²) o con ERC en etapa terminal (Nivel de evidencia B2)¹³³.

Simeprevir, se une ampliamente a las proteínas plasmáticas (> 99,9%), principalmente a la albúmina y sufre un metabolismo oxidativo por el sistema hepático CYP3A. La eliminación ocurre a través de la excreción biliar, mientras que la excreción renal es mínima.

Daclatasvir se elimina en las heces hasta en 90% (fármaco inalterado) y menos de 10% se excreta en la orina (principalmente como fármaco inalterado). Por ello el valor de exposición plasmática se estimó en 18%, 39% y 51% mayor para los sujetos con una TFG de 60, 30 y 15 ml / min, respectivamente, en relación con sujetos con función renal normal. Los sujetos que requieren hemodiálisis tuvieron un incremento del 27% de exposición plasmática y aumentaron en un 20% dicha tasa de exposición en comparación con sujetos con función renal normal. Por lo tanto, no se requiere ajuste de la dosis de Daclatasvir de pacientes con cualquier grado de ERC.^{133,153}

¿Existen necesidades no satisfechas en el manejo de estos pacientes a la luz de la disponibilidad de los nuevos DAAs? (opinión de participante)

Definitivamente sí. Los DAAs brindan la gran oportunidad de tratar pacientes con falla renal avanzada previamente a que sean sometidos a trasplante renal, superando así los inconvenientes de la terapia basada en Peg-Interferon, que incluía duración prolongada de la terapia (hasta 48 a 72 semanas) asociada con bajos porcentajes de SVR e importantes efectos adversos.

Incluso, en casos en los cuales la infección por HCV sea detectada posterior al trasplante renal, los DAAs permiten tratarla efectivamente, obviando el alto riesgo de rechazo del injerto cuando se usa Peginterferon.

Los pacientes portadores de genotipo 1 y 4 son los que de manera más adecuada pueden ser abordados, ya que en aquellos con enfermedad hepática compensada la combinación Ombitasvir+ Dasabuvir + Paritaprevir-Ritonavir puede ser utilizada con buen margen de seguridad y excelentes porcentajes de SVR. Lo mismo aplica para la combinación Grazoprevir + Elbasvir, con la ventaja adicional que puede ser utilizada en pacientes con enfermedad hepática descompensada.

En pacientes con genotipos 2 y 3, la situación no es tan halagadora, el Sofosbuvir, que es la droga base para estos casos, no debe ser utilizada en este escenario dada la marcada acumulación de uno de sus metabolitos. En estos pacientes aún se sigue recomendando la combinación PegInterferon + Ribavirina. Existen numerosas evidencias preliminares que el Sofosbuvir pudiera ser utilizado en estos pacientes haciendo ajustes en la dosificación, más aun no existen guías claras que permitan recomendar su uso en esta situación.

TRATAMIENTO DE HEPATITIS C en PACIENTES ONCOLÓGICOS

Importancia de detección de HCV en pacientes oncológicos. ¿Se debe hacer siempre el despistaje de esta infección antes de iniciar quimioterapia u otras modalidades de tratamiento oncológico?

Si, pacientes oncológicos incluyendo aquellos con trasplante de médula ósea (TMO) infectados con HCV están en alto riesgo de complicaciones hepáticas y extra-hepáticas^{156,157}. Aunque la literatura en despistaje universal vs. Selectivo (ej., nacidos entre 1945 – 1965 o "Baby Boomers") de HCV no está definida en pacientes con cáncer, esta reportado en pacientes sin cáncer que el despistaje selectivo solo identifica un grupo pero no todos los pacientes infectados. Dadas las consecuencias de la infección por HCV no diagnosticada en pacientes con cáncer, nosotros

favorecemos el despistaje universal de pacientes oncológicos.

¿Porque la terapia antiviral basada en Peg-interferon tradicionalmente no ha sido recomendada en pacientes oncológicos y en receptores de Trasplante de médula ósea?

Principalmente por la pobre tolerabilidad y efectos secundarios del interferón incluyendo toxicidad hematológica como anemia, neutropenia y trombocitopenia¹⁵⁶. En pacientes con TMO, existe también la posibilidad que el uso de interferón pueda inducir mielosupresión severa, falla del injerto o exacerbación de la enfermedad del injerto contra el huésped¹⁵⁸. Adicionalmente, comparado al uso de DAAs, la eficacia de regímenes usando interferón son inferiores en pacientes oncológicos y aquellos con TMO¹⁵⁹.

¿Existen los escenarios clínicos de “exacerbación aguda” y “reactivación” de la infección por HCV en el contexto de quimioterapia y trasplante de médula ósea, tal como ha sido ampliamente descrito en pacientes portadores de infección por virus de la hepatitis B (HBV)? ¿Cómo es el comportamiento clínico de estos pacientes?

Si, estas entidades clínicas están principalmente reportadas en pacientes con neoplasias de tipo hematológico¹⁵⁹⁻¹⁶¹. En general, tienen un pronóstico más benigno que la reactivación del HBV. Sin embargo, puede asociarse a reducción de dosis o discontinuación de quimioterapia en algunos casos.

Abordaje de la infección por HCV en pacientes oncológicos:

En general, los DAAs deben ser usados solo en pacientes con cáncer cuyo pronóstico es de una sobrevida mayor de 12 meses. Esto es extrapolado de las guías de HCV de la AASLD-IDSA (<http://www.hcvguidelines.org>) en pacientes sin cáncer. Para los pacientes en los cuales los DAAs están indicados, se recomienda empezar esa terapia antiviral 3-6 meses después de terminar la quimioterapia o después del TMO. Esto está basado en la falta de suficientes estudios acerca de la seguridad de usar simultáneamente DAAs y quimioterapia. Por lo tanto, debemos asegurarnos que el cáncer está en remisión antes de iniciar DAAs. Las drogas a usarse en estos pacientes son las mismas recomendadas en las guías de HCV para pacientes no oncológicos (Disponible en <http://www.hcvguidelines.org>).

¿Por qué la terapia antiviral basada en Peg-interferon tradicionalmente no ha sido recomendada en pacientes oncológicos y en receptores de Trasplante de médula ósea?

Principalmente por la pobre tolerabilidad y efectos secundarios del interferón incluyendo toxicidad hematológica como anemia, neutropenia y trombocitopenia¹⁵⁶. En pacientes con TMO, existe también la posibilidad que el uso de interferón pueda inducir mielosupresión severa, falla del injerto o exacerbación de la enfermedad del injerto contra el huésped¹⁵⁸. Adicionalmente, comparado al uso de DAAs, la eficacia de regímenes usando interferón son inferiores en pacientes oncológicos y aquellos con TMO¹⁵⁹.

¿Existen los escenarios clínicos de “exacerbación aguda” y “reactivación” de la infección por HCV en el contexto de quimioterapia y trasplante de médula ósea, tal como ha sido ampliamente descrito en pacientes portadores de infección por virus de la hepatitis B (HBV)? ¿Cómo es el comportamiento clínico de estos pacientes?

Si, estas entidades clínicas están principalmente reportadas en pacientes con neoplasias de tipo hematológico¹⁵⁹⁻¹⁶¹. En general, tienen un pronóstico más benigno que la reactivación del HBV. Sin embargo, puede asociarse a reducción de dosis o discontinuación de quimioterapia en algunos casos.

Abordaje de la infección por HCV en pacientes oncológicos:

En general, los DAAs deben ser usados solo en pacientes con cáncer cuyo pronóstico es de una sobrevida mayor de 12 meses. Esto es extrapolado de las guías de HCV de la AASLD-IDSA (<http://www.hcvguidelines.org>) en pacientes sin cáncer. Para los pacientes en los cuales los DAAs están indicados, se recomienda empezar esa terapia antiviral 3-6 meses después de terminar la quimioterapia o después del TMO. Esto está basado en la falta de suficientes estudios acerca de la seguridad de usar simultáneamente DAAs y quimioterapia. Por lo tanto, debemos asegurarnos que el cáncer está en remisión antes de iniciar DAAs. Las drogas a usarse en estos pacientes son las mismas recomendadas en las guías de HCV para pacientes no oncológicos (Disponible en <http://www.hcvguidelines.org>).

TRATAMIENTO DE HEPATITIS C en PACIENTES EMBARAZADAS

¿Se debe hacer “screening del HCV durante el embarazo?

El Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) no recomienda el despistaje de VHC en todas las mujeres embarazadas, solo a aquellas con alto riesgo, tomando en cuenta que el manejo clínico no se modifica por infección por VHC^{162,163}.

También el CDC recomienda para las parejas monogámicas que deben estar al tanto del bajo riesgo de transmisión del VHC sin necesidad de cambiar sus prácticas¹⁶⁴. El CDC recomienda una prueba de hepatitis C a la llamada generación de “Baby Boomers” nacida entre 1945 y 1963 donde se encuentran $\frac{3}{4}$ de todas los infectados crónicos por VHC en USA¹⁶².

Por tanto el screening en pacientes con riesgo y la educación de mujeres en edad fértil para reducir la posibilidad de infección por VHC es lo más indicado. Y a los niños de madres positivas para VHC se recomienda pruebas de seguimiento al mes 2, 6 con RNA y anti HVC, luego a los 15 meses¹⁶².

Por tanto el “screening” en pacientes con riesgo y la educación de mujeres en edad fértil para reducir la posibilidad de infección por HCV es lo más indicado. Igualmente a los niños de madres positivas para HCV se recomienda pruebas de seguimiento en los meses 2 y 6 con viremia del HCV y anti HVC, luego a los 15 meses¹⁶².

¿Cuál es la posibilidad de transmisión vertical (madre a hijo) de la infección por HCV?

La transmisión vertical perinatal no es común y oscila entre 4 y 7%, aumentando dicha posibilidad cuando la carga viral es mayor de 2 millones en el tercer trimestre o al momento de nacer, siendo dos veces mayor la transmisión a hembras que a varones, y sobre todo cuando existe coinfección con VIH, siendo este último factor, el más importante en la transmisión vertical¹⁶²⁻¹⁶⁶.

La transmisión vertical perinatal ocurre en mujeres HVC+ al momento del parto y depende de la carga viral, pero el papel de la carga viral no está del todo claro ni tampoco dicta el método de nacimiento ya que no se ha demostrado que la cesárea electiva prevenga la infección vertical¹⁶². En cambio en mujeres co infectadas con VIH si se recomienda la cesárea ya que la posibilidad de transmisión es mayor, pudiendo reducirse hasta en un 60%¹⁶².

¿Cómo incide la infección por HCV en el curso del embarazo?

El Virus de Hepatitis C (VHC) no parece jugar un rol importante en el aborto espontáneo precoz o tardío por causas infecciosas¹⁶⁷. Los embarazos suelen ser normales si no hay descompensación de enfermedad hepática^{165,166}. Las formas agudas no suelen detectarse, y se ha descrito que puede aumentar el riesgo de colestasis gestacional¹⁶³. En las fertilizaciones in Vitro, el VHC no afecta el resultado de la misma¹⁶⁸. En casos de carga viral alta se debe evitar los procedimientos obstétricos tales como amniocentesis o monitorización fetal interna, sin embargo, no hay evidencia real en lo que a prácticas obstétricas únicas se refiere¹⁶³. Los niños nacidos de madres infectadas por VHC parecen tener mayor riesgo de partos complicados; pre término, pre eclampsia, bajo peso al nacer, anomalías congénitas, sin embargo otros estudios dicen lo contrario^{163, 164, 169}.

¿Se debe tratar la infección por HCV durante el embarazo?

El tratamiento para VHC durante el embarazo debe retrasarse hasta después del parto dado el alto poder teratógeno de la Ribavirina (categoría X) y debe suspenderse 4 a 6 meses antes de la gestación por su elevada vida media, al igual que los efectos del Interferón, como bajo peso al nacer, riesgo de aborto (categoría C)^{162, 164, 165, 170}.

Las estrategias revolucionarias actuales incorporan un coctel de agentes que se mezclan para tomar ventaja de un mecanismo de acción sinérgica, todas estas combinaciones orales libres de Interferón alcanzan respuestas de hasta más de 90%,^{133,170} sin embargo, todas deben ser diferidas para después del parto, sobre todo cuando se combinan con ribavirina¹⁶².

¿Cómo incide la infección por HCV en el curso del embarazo?

El Virus de Hepatitis C (VHC) no parece jugar un rol importante en el aborto espontáneo precoz o tardío por causas infecciosas¹⁶⁷. Los embarazos suelen ser normales si no hay descompensación de enfermedad hepática^{165,166}. Las formas agudas no suelen detectarse, y se ha descrito que puede aumentar el riesgo de colestasis gestacional¹⁶³. En las fertilizaciones in Vitro, el VHC no afecta el resultado de la misma¹⁶⁸. En casos de carga viral alta se debe evitar los procedimientos obstétricos tales como amniocentesis o monitorización fetal interna, sin embargo, no hay evidencia real en lo que a prácticas obstétricas únicas se refiere¹⁶³. Los niños nacidos de madres infectadas por VHC parecen tener mayor riesgo de partos complicados; pre término, pre eclampsia, bajo peso al nacer, anomalías congénitas, sin embargo otros estudios dicen lo contrario^{163, 164, 169}.

¿Se debe tratar la infección por HCV durante el embarazo?

El tratamiento para VHC durante el embarazo debe retrasarse hasta después del parto dado el alto poder teratógeno de la Ribavirina (categoría X) y debe suspenderse 4 a 6 meses antes de la gestación por su elevada vida media, al igual que los efectos del Interferón, como bajo peso al nacer, riesgo de aborto (categoría C)^{162, 164, 165, 170}.

Las estrategias revolucionarias actuales incorporan un coctel de agentes que se mezclan para tomar ventaja de un mecanismo de acción sinérgica, todas estas combinaciones orales libres de Interferón alcanzan respuestas de hasta más de 90%,^{133,170} sin embargo, todas deben ser diferidas para después del parto, sobre todo cuando se combinan con ribavirina¹⁶².

En pacientes infectados con genotipo 2, la combinación de sofosbuvir y ribavirina es el tratamiento de elección, con altos

porcentajes de RVS. Para otros genotipos, esta combinación debe ser administrada hasta el trasplante hepático sólo si no hay otra opción de tratamiento disponible.

¿Que consideraciones se deben hacer antes de tratar pacientes en lista de espera?

¿Existe aún un papel para el uso de terapias basadas en PegInterferon?

Se debe establecer la reserva funcional hepática (clasificación Child-Pugh), el genotipo y la presencia o no de hepatocarcinoma para decidir el tratamiento a seguir.

La combinación de Sofosbuvir y ledipasvir con ribavirina por 12 a 24 semanas se probó en pacientes con genotipo 1 y 4 con cirrosis compensada (Child-Pugh A) o descompensada (Child-Pugh B y C, hasta 12 puntos)¹⁷⁴.

En el primer grupo, (Child-Pugh A), pacientes naïve y con tratamientos previos, independiente de la duración, en el 95% de los casos mostraron una RVS12. En pacientes con cirrosis Child-Pugh B o C, mostraron una RVS12 del 88% (50/57) y 88% (37/42) respectivamente, independiente de la duración del tratamiento¹⁷⁴.

Se han publicado datos sobre la seguridad y eficacia de la combinación de ritonavir-boosted paritaprevir, ombitasvir y dasabuvir con ribavirina en pacientes con cirrosis compensada portadores de genotipo 1¹⁷⁵.

En pacientes con niveles de albúmina baja (<3,5 gr/dL) y conteo plaquetario menor de 100.000/mL. En el primer grupo de pacientes, la RVS12 fueron de 84% y 89%, mientras que en los que tenían trombocitopenia 89% y 97% respectivamente en los lapsos mencionados. Por esta razón, esta combinación puede considerarse en individuos en lista de espera para trasplante con cirrosis compensada y hepatocarcinoma.

La combinación de sofosbuvir y simeprevir, con o sin ribavirina ha sido establecida en grandes cohortes de la vida real, con numerosos pacientes con cirrosis¹⁷⁶.

En pacientes genotipo 1 y cirrosis compensada, la RVS4 estuvo en el orden del 90%. Simeprevir no está indicado en pacientes con cirrosis descompensada debido a encontrarse en altas concentraciones.

El tratamiento con Interferón Pegilado α (PegIFN), ribavirina y sofosbuvir por 12 semanas es aceptable en pacientes con cirrosis compensada (Child-Pugh A) mientras esperan trasplante hepático si no hay combinaciones libres de Interferón disponibles, esto basados en un estudio con 164 pacientes infectados con genotipo 1, un tercio de ellos con cirrosis, quienes consiguieron RVS 4 en 85% de los casos¹⁷⁶.

¿Qué consideraciones se deben hacer para tratar pacientes con recurrencia del HCV posterior al Trasplante hepático?

La recurrencia de la infección por VHC es universal en pacientes con ARN detectable al momento del trasplante¹⁷¹. El curso de enfermedad hepática asociada a VHC es acelerada en estos pacientes, y aproximadamente un tercio de ellos desarrolla cirrosis en el lapso de 5 años posterior al procedimiento quirúrgico^{177,178}.

Los pacientes con hepatitis colestásica y los que muestren fibrosis moderada a extensa o hipertensión portal un año después del trasplante tienen alto riesgo de perder el órgano y deben recibir urgentemente tratamiento antiviral^{179,180}.

El tratamiento con Peg IFN- α y ribavirina conduce a baja tasa de RVS y se tolera mal por los pacientes trasplantados. Añadir telaprevir o boceprevir incrementa la tasa de RVS a 60-70% en pacientes genotipo 1, pero induce serios efectos adversos, requiriendo además ajustar las dosis de inhibidores de la calcineurina para evitar la toxicidad por interacción de las drogas.

Sin embargo, el clearance de VHC ha mostrado tener un impacto positivo tanto en el órgano que fue recibido como en la sobrevida del paciente^{181,182}.

¿Qué drogas tipo DAAs pueden ser utilizadas?

Los pacientes trasplantados con recurrencia de la infección por VHC deben ser tratados con un régimen libre de IFN con ribavirina por 12 a 24 semanas.

Pacientes sin cirrosis o con cirrosis compensada (Child-Pugh A) en post trasplante deben ser tratados con Sofosbuvir y ribavirina por 12 semanas (genotipo 2), con combinación de sofosbuvir y ledipasvir con ribavirina por 12 semanas (genotipos 1, 4, 5 o 6), o con la combinación de sofosbuvir y daclatasvir con ribavirina por 12 semanas (todos los genotipos) sin la necesidad de ajustar las dosis de inmunosupresores.

Pacientes sin cirrosis o con cirrosis compensada (Child-Pugh A) post trasplantados pueden ser tratados con ritonavir-boosted paritaprevir, ombitasvir y dasabuvir con ribavirina por 12 semanas (genotipo 1b) o 24 semanas (genotipo 1a con cirrosis), con la combinación de ritonavir-boosted paritaprevir y ombitasvir por 12 o 24 semanas con ribavirina (genotipo 4 con o sin cirrosis, respectivamente) o con sofosbuvir y simeprevir con ribavirina por 12 semanas (genotipos 1 y 4), con la necesidad de ajuste de drogas inmunosupresoras o, en el caso de sofosbuvir-simeprevir, evitando la ciclosporina A.

Los pacientes con cirrosis descompensada (Child-Pugh B y C) pueden ser tratados con la combinación de sofosbuvir y ribavirina por 12 semanas (genotipo 2) con la combinación de sofosbuvir y ledipasvir con ribavirina por 12 semanas (genotipos 1, 4 5 o 6), o con la combinación de sofosbuvir y daclatasvir con ribavirina por 12 semanas (todos los genotipos). En estos pacientes, la ribavirina puede ser iniciada a la dosis de 600 mg/día y adaptar las dosis subsiguientes dependiendo de la tolerancia.

Con Sofosbuvir-ribavirina, sofosbuvir-ledipasvir, o sofosbuvir-daclatasvir no es necesario ajustar las dosis de tacrolimus o ciclosporina⁷⁵.

TRATAMIENTO DE HEPATITIS C EN PACIENTES COINFECTADOS CON VIH/SIDA

La facilidad de administración del tratamiento, corta duración, excelente tolerancia y ausencia de efectos secundarios graves, han hecho que la terapia de hepatitis C, sea apropiado para todos los pacientes con la infección, independientemente de la gravedad de la enfermedad y de las comorbilidades. Se ha sugerido que la terapia debe involucrar a todos los pacientes con infección por el VHC, ya que esta elimina la terapia en casi un 100%¹⁸³.

¿Cuáles son los objetivos de tratar la hepatitis C en pacientes coinfectados vhc y vih/sida?

El objetivo fundamental, es curar el virus de hepatitis C, erradicarlo y de esa manera reducir el riesgo de cirrosis, cáncer hepático, insuficiencia hepática, complicaciones de la enfermedad hepática crónica y mortalidad relacionada con estas⁷⁵.

Clasificación B. Juicio Moderado. Es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.

¿Cómo identificar la infección por VHC en pacientes con VIH?

A todo paciente infectado con VIH, debe determinarse los Anticuerpos contra VHC. Pacientes con infección aguda por VHC, los Anticuerpos pudieran ser indetectables durante 3 o 8 semanas.

Debido a que la infección por VIH puede alterar la respuesta de Anti-VHC ante infección por VHC, se recomienda utilizar pruebas ELISA de 2da o 3era generación.

En pacientes VIH con Anti-VHC positivo, se recomienda la cuantificación del ARN-VHC para confirmar la replicación viral.

El ARN-VHC puede ser detectado a los pocos días de la infección inicial.

La cuantificación del ARN debería realizarse por la técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) o por Amplificación Mediada por Transcripción (TMA).

La persistencia del ARN-VHC por más de 6 meses define la Infección crónica por Hepatitis C. La carga viral del VHC es más alta en pacientes coinfectados.

La investigación del genotipo del VHC es importante para predecir respuesta al tratamiento si se utilizan combinaciones con Interferón y poco útil para tratamiento con las nuevas drogas de acción directa^{75, 184}.

Clasificación C, Juicio Bajo. Es muy probable que nuestros estudios tengan un impacto importante en la confianza, que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.

¿Cómo decidir si someterse o no al tratamiento contra el VHC y VIH/SIDA?

Aproximadamente el 25% de las personas que viven con pacientes VIH (PVVs) están coinfectados con VHC, estimándose una prevalencia global en 2-3 millones de pacientes con VIH que han sido infectadas por VHC. Mientras que estudios de seroprevalencia señalan un incremento de 75% en PVVs, infectados por ser usuarios de drogas endovenosas. La coinfección es un valor predictivo independiente para progresión de la enfermedad hepática, exacerbándose los eventos clínicos, principalmente la fibrosis asociada a HCV en individuos con VIH.

Avances mundiales en la disponibilidad de recursos y de estrategias de intervención preventiva, así como para el tratamiento antiviral permitiría, de ser accesibles y utilizados oportunamente, una reducción significativa de su morbilidad y especialmente, de su mortalidad. A diferencia de VIH, el VHC es curable, documentado en una respuesta viral sostenida (RVS).

1.-Pacientes coinfectados que no requieren tratamiento:

- Anti-VHC positivos con ARN-VHC indetectable
- Estos pacientes deben ser evaluados cada 6 meses (examen físico con pruebas de laboratorio) y cada 3 años realizar biopsias hepática y así evaluar el grado de fibrosis.

2.-Pacientes coinfectados que requieren tratar VHC:

- Rápida progresión de la enfermedad hepática con presencia de complicaciones
- Alto riesgo de que el paciente desarrolle hepatotoxicidad por terapia con tratamiento antirretroviral (TARV).
- Si se realiza el diagnóstico temprano de infección por VHC, antes de que se haya iniciado TARV, se recomienda tratar primero el VHC con drogas antivirales de acción directa (DAAD) y así evitar la interacción de drogas.

Las contraindicaciones para tratar la Hepatitis C con regímenes con Interferón serían: pacientes con cardiopatía isquémica, arritmia, embarazo, trastornos psiquiátricos, consumo de alcohol mayor de 50 g/ día, enfermedad hepática con Child Pugh C.

3.-Pacientes coinfectados que requieren tratar VIH/SIDA:

- El TARV actualmente es recomendado para todos las personas que viven con pacientes VIH (PVVs) que tengan infección por VIH, sea aguda o crónica, independientemente del independientemente del valor de conteo de CD4 y de su carga viral (CV).

En PVVs con CD4 menos de 200 cel/mm3 es preferible iniciar primero el TARV y cuando aumente su CD4 iniciar tratamiento VHC.

4.-Pacientes coinfectados que requieren tratar ambos virus VHC-VIH /sida:

- Pacientes con CD4 ≤ 350 células/mm3, con síntomas relacionados con infección por VIH o con carga viral > 100.000 copias/ml o CD4 ≤ 200 células/mm3 con o sin síntomas.
- Hepatitis C aguda o crónica^{75, 185}

Clasificación C, Juicio Bajo. Es muy probable que nuestros estudios tengan un impacto importante en la confianza, que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.

¿Qué Ventajas tiene someterse a tratamiento contra el VHC en los pacientes con HIV/SIDA?

Revisemos la evolución natural de la Hepatitis C en pacientes coinfectados con VIH. La coinfección del VIH, produce un impacto negativo en el curso de la Hepatitis C crónica provocando un incremento del riesgo a desarrollar cirrosis hepática. Se ha observado en la era de los Antirretrovirales (ARV) contra el VIH, que la morbimortalidad por la enfermedad hepática causada por VHC ha aumentado. Son bien conocidos los efectos hepatotóxicos de los antirretrovirales, sin embargo la prevalencia de cirrosis y la mortalidad son más bajas en aquellos pacientes tratados con tratamientos antirretrovirales (TARV).

Los pacientes coinfectados VHC-VIH con recuento de CD4 < 200 células/mm3, tienen mayor progresión de la enfermedad hepática, si a esto se suma una ingesta alcohólica mayor de 50 gr. al día, la evolución a cirrosis en unos 16 años es muy probable.

La desaparición espontánea de Anti-VHC en pacientes infectados con VIH, es significativamente más baja que en pacientes inmunocompetentes con infección aguda por VHC.

La coinfección VHC/VIH produce un estado pro-inflamatorio que afecta a otros órganos y exacerba otras condiciones clínicas como la enfermedad cardiovascular, desordenes metabólicos, renales, neurológicos. Significa esto, que los pacientes coinfectados deben recibir tratamiento específico, tan pronto como se puedan evaluar sus indicaciones y ventajas^{184, 186, 187, 188}

Clasificación B. Juicio Moderado. Es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.

¿Quiénes deben someterse al tratamiento contra el VHC y HIV/SIDA?

Todo paciente con VHC, coinfectado con VIH debe ser considerado para tratar basándose en la excelente respuesta que ofrecen los AAD, al erradicar el VHC, lo que disminuye la progresión de la fibrosis hepática y la descompensación de la hepatopatía. Los estudios han demostrado que no es suficiente lograr una supresión sostenida de la replicación del VIH con el uso de la TARV, porque igualmente estos pacientes coinfectados, experimentan progresión de su enfermedad hepática por el VHC. Es necesario tratar ambas infecciones. .

De acuerdo al grado de Fibrosis hepática según la clasificación Metavir, pacientes con VHC F0 – F1, pueden ser

diferidos; aquellos F2-F3 pueden esperar la decisión de tratar y su caso debe ser debidamente estudiado; pacientes con F4 deben recibir tratamiento.

Los esquemas de tratamiento libres de Interferón contra VHC en coinfectados con VIH, combinan Sofosbuvir con Daclatasvir, Sofosbuvir con Simeprevir y Sofosbuvir con Ribavirina, durante 12 a 24 semanas. De estas combinaciones, la de mejor resultado ha sido Sofosbuvir más Daclatasvir^{187, 188}.

Clasificación B. Juicio Moderado. Es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.

¿Cuál es la duración del tratamiento en los pacientes con VHC y HIV/SIDA?

Para tratar la Hepatitis C con las AAD (libres de IFN), se requieren de 12 a 24 semanas, según sea el caso. Pacientes no cirróticos se tratan durante 12 a 16 semanas y los cirróticos compensados hasta 24 semanas.

Si son regímenes con PegIFN+DAAD la duración del tratamiento será de 12, 24 hasta 48 semanas de acuerdo a la RVR¹⁸⁹. (**Cuadro 6 y 7**).

Cuadro 6. Combinaciones terapéuticas libres de Interferón para VHC en pacientes coinfectados con VIH(*)¹⁸⁹

GENOTIPO VHC	TRATAMIENTO	DURACION DEL TRATAMIENTO PACIENTES NAIVE	DURACIÓN DEL TRATAMIENTO EN PACIENTES TRATADOS ANTES
1 - 4	SOF+RBV	24 semanas	24 semanas
1 - 4	SOF+SMP	12 semanas hasta 24 semanas, con o sin RBV	12 semanas hasta 24 semanas, con o sin RBV
1 - 4	SOF+DCV	12 semanas en No cirróticos 24 semanas en cirróticos compensados	12 semanas en No cirróticos 24 semanas en cirróticos compensados
2	SOF+RBV	12 semanas y quizás hasta 16, en cirróticos	12 a 16 semanas
3	SOF+RBV	24 semanas	24 semanas
3	SOF+DCV+RBV	24 semanas en cirróticos compensados	24 semanas
5 - 6	No existe data clínica. Tratar igual que genotipos 1 y 4		

SOF: SOFOSBUVIR SMP: SIMEPREVIR RBV: RIBAVIRINA DCV: DACLATASVIR

Fuente: (*) Adaptado de Rockstroh K. Optimal therapy of HIV/HCV co-infected patients with direct acting antivirals. Liver International 2015; 35 (suppl 1): 51-55.

Clasificación B. Juicio Moderado. Es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.

Cuadro 7. Combinaciones terapéuticas con Interferón, para VHC en pacientes coinfectados con VIH (*)¹⁸⁹

GENOTIPO VHC	TRATAMIENTO	DURACION DEL TRATAMIENTO PACIENTES NAIVE	DURACION DEL TRATAMIENTO EN PACIENTES TRATADOS ANTES
1 - 4	SOF+PIR	12 semanas, hasta 24 semanas en cirróticos	12 a 24 semanas
1 - 4	SMP+PIR	24 semanas hasta 48 semanas en cirróticos	48 semanas
1 - 4	DCV+PIR	24 semanas si hay RVR 48 semanas sin RVR	24 semanas si hay RVR 48 semanas sin RVR
2	PIR	Se recomienda tratamiento libre de IFN.	Igual
3	SOF+PIR	24 semanas si hay RVR 48 semanas sin RVR	Igual
5 - 6	No existe data clínica. Tratar igual que genotipos 1 y 4	No existe data clínica. Tratar igual que genotipos 1 y 4	No existe data clínica. Tratar igual que genotipos 1 y 4

PIR: INTERFERON PEGYLADO+RIBAVIRINA SOF: SOFOSBUVIR SMP: SIMEPREVIR RBV: RIBAVIRINA DCV: DACLATASVIR

Fuente: (*) Adaptado de Rockstroh K. Optimal therapy of HIV/HCV co-infected patients with direct acting antivirals. Liver International 2015; 35 (suppl 1): 51-55

¿Se debe tratar primero el VIH/SIDA antes que VHC?

En pacientes coinfectados VIH/VHC, con VIH avanzado, conteo de CD4 de 100 cel/mm3, deberán recibir TARV. El tratamiento para el VHC, se realizará hasta que la función inmune mejore, preferiblemente hasta que el conteo de CD4 esté por encima de 200 cel/mm3^{75, 185}.

En los pacientes coinfectados VIH/VHC, los pacientes recibirán tratamiento como cualquier otro individuo sin infección de VIH.

Pacientes con CD4 menos de 500 células/mm3 con o sin síntomas, requiere TARV. Se deben tener en cuenta algunas condiciones, que aún con CD4 de más de 500 cel/mm3 se traten, como son las embarazadas.

Pacientes con CD4 < 200 células/mm3, primero tratar al paciente del VIH y luego del VHC.

Clasificación B, Juicio Moderado. Es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.

¿Cuándo debemos tratar primero el VHC antes que el VIH/SIDA?

En los casos donde el recuento de CD4 este elevado (superior a 500 células/mm3), no es necesario tratar el VIH antes que el VHC.

La ventaja de tratar primero el VHC si el sistema inmunitario está fuerte, radica en que se pueda hacer sin preocuparse por las interacciones entre fármacos, ni por el mayor riesgo de efectos secundarios producidos por dos tratamientos.

Si se elimina el VHC, también se puede reducir el riesgo de que los fármacos para el tratamiento del VIH produzcan efectos secundarios, cuando se utilicen en un futuro^{75, 185}.

¿Cuáles son los esquemas de tratamiento para pacientes con VHC y VIH/SIDA?

Estrategias terapéuticas actuales para pacientes coinfectados VHC-VIH

En esta era de las drogas antivirales de acción directa (DAAD) contra el VHC, se han logrado realizar cambios muy importantes en el manejo de los pacientes coinfectados, demostrando una tasa de respuesta y curación con DAAD en pacientes VHC, coinfectados con VIH, superior al 90%. La mayor preocupación al combinar drogas, se basa en las interacciones droga-droga.

Tanto las indicaciones para tratar el VHC y como la selección de las DAAD en pacientes VHC-VIH son iguales que en pacientes mono infectados.

Debido a que la historia natural de VHC en pacientes con HIV se acelera y en especial para aquellos pacientes con inmunodeficiencia avanzada, la enfermedad hepática asociada al VHC cobra mayor morbilidad y mortalidad en pacientes coinfectados VHC-VIH.

Son varias las nuevas drogas de acción directa, efectivas para erradicar la infección por VHC.

Con relación al Sofosbuvir, este fármaco puede combinarse con PegIFN alfa 2^a y PegIFN alfa 2b, así como con Ribavirina haciendo su ajuste de este, según el peso y reducir la dosis si existe falla renal. El Sofosbuvir No usar con inductores del P-gp (rifampicina, carbamazepine, phenytoin or St. John's wort)^{190, 191, 192}.

Clasificación D. Juicio muy baja. Cualquier resultado estimado es muy incierto.

¿Cuáles son las interacciones entre los medicamentos para tratar VHC y VIH/SIDA?^{193, 194}

Los agentes antivirales de acción directa para el tratamiento de hepatitis C presentan múltiples interacciones con medicamento; en la sitio www.hep-druginteractions.org de la Universidad de Liverpool se actualizan periódicamente las interacciones surgiendo contraindicaciones o ajuste de la dosis según el caso.

No se recomienda los regímenes terapéuticos basados en efavirenz, etravirina, nevirapina, ritonavir, cobicistat, fosamprenavir, lopinavir y saquinavir en pacientes coinfectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) que reciben Simeprevir^{196, 197}.

No utilizar efavirenz, etravirina, nevirapina y cobicistat en paciente coinfectados con VIH que reciben Ombistavir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir¹⁹⁸.

Atazanavir y darunavir deben utilizarse sin inhibidores de la proteasa¹⁹⁰.

La dosis diaria Daclatasvir debe ajustarse a 30 mg al día en pacientes coinfectados con VIH que reciben Atazanavir/ritonavir y 90 mg al día en los que recibieron efavirenz.

No hay interacción entre sofosbuvir y las drogas antirretrovirales.

Simeprevir y Ombistavir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir pueden presentar interacción con ciertas drogas ilícitas mediante inhibición leve del CYP3A4.

Es importante vigilar el uso de estatinas y otros hipolipemiantes en pacientes sometidos a agentes antivirales de acción directa para hepatitis C debido al riesgo de aparición de efectos adversos¹⁹⁹.

La rosuvastatina, gemfibrozil, lovastatina y simvastatina no debe ser administrada junto con combinaciones que contengan ledipasvir, dasabuvir y ritonavir²⁰⁰. **(Cuadro 8).**

Cuadro 8. Interacción de drogas entre antivirales de acción directa y agentes antiretrovirales. (*)¹⁹⁵

Agentes	Interacciones potenciales y ajustes de dosis sugeridos
Sofosbuvir (SOF) – Ledipasvir (LDV)	El uso de LDV aumenta los niveles de tenofovir, debe monitorizarse estrechamente la función renal y evitar su uso en los casos donde la depuración de creatinina es menor a 60 ml/min. El efecto se potencia cuando el tenofovir es usado en conjunto con ritonavir, un inhibidor de las proteasas en el VIH. Ledipasvir debería evitarse con estas combinaciones, a menos que no pueda cambiarse la combinación.
Paritaprevir-ritonavir-ombitasvir y dasabuvir (PTV-RTV-OMV-DSV)	PTV-RTV-OMV-DSV podrá ser usado con los medicamentos para VIH, sin interacciones sustanciales, incluyendo raltegravir y probablemente dolutegravir, enfuvirtide, tenofovir, emtricitabine, lamivudine, y atazanavir. La dosis de ritonavir podría ser ajustada, cuando se usa en conjunto con inhibidores de proteasas y PTV-RTV-OMV-DSV y luego restaurada cuando su tratamiento sea completado.
Simeprevir (SMV)	SMV solo debe usarse con ritonavir, sin interacciones clínicas significativas, incluyendo raltegravir, rilpivirine, maraviroc, enfuvirtide, tenofovir, emtricitabine, lamivudine y abacavir.
Daclatasvir (DCV)	La dosis de DCV, será aumentada a 90 mgs/día, cuando se administre en conjunto con efavirenz. La dosis de DCV se reducirá a 30 mgs/día, cuando sea administrada en conjunto con atazanavir/ritonavir. No se requiere ajuste de dosis con tenofovir, lamivudine, zidovudine, emtricitabine, abacavir, stavudine, raltegravir, rilpivirine, maraviroc, enfuvirtide, darunavir y lopinavir. No se recomienda la administración de DCV y Etravirine o nevirapine en conjunto.

Fuente: (*) Adaptado de <http://www.hcvguidelines.org>. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. J Hepatol (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.001>

Los medicamentos que actúan sobre el sistema nervioso central pueden tener interacciones potenciales. La risperidona no debe utilizarse en paciente tratados con Ombistavir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir debido a interacción con el CYP3A4²⁰¹.

La administración de amiodarona con sofosbuvir o ombistavir/paritaprevir/ritonavir/Dasabuvir está contraindicada debido al riesgo de bradicardia²⁰².

El uso de Simeprevir con ciclosporina aumenta significativamente las concentraciones plasmáticas de Simeprevir, de tal manera que no se recomienda la administración conjunta de las drogas²⁰³.

Clasificación C, juicio Baja. Es muy probable que nuestros estudios tengan un impacto importante en la confianza, que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.

¿Cuáles son los esquemas de tratamiento que debemos seguir en los pacientes con nefropatías, VHC y VIH/SIDA?

La coinfección de HIV y VHC está asociada con un aumento del riesgo de enfermedad renal, comparado con infección por HIV sola.

Se ha demostrado relación entre VHC, mayor incidencia de proteinuria y baja tasa de filtración glomerular en pacientes con HIV. En pacientes con VHC se observa un aumento en el riesgo de enfermedad renal crónica²⁰⁴.

Las drogas y sus metabolitos que se eliminan por la orina, podrían acumularse en pacientes con alteración de la función renal. Como en las enfermedades hepáticas, la toxicidad por exposición a las drogas aumenta de acuerdo al grado de alteración renal: es rara en pacientes con una depuración entre 61 y 90 ml/min²⁰⁵.

Se recomienda reducir la dosis de sofosbuvir, ribavirina, paritaprevir y dasabuvir. Por el contrario el simeprevir y daclatasvir son eliminados en las heces y su exposición aumenta un 62 % y 24 % en pacientes con insuficiencia renal severa. La exposición al ombitasvir no se modifica en presencia de insuficiencia renal. El régimen Ombistavir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir, podría usarse en pacientes con alteración renal en pacientes genotipo 1²⁰⁶.

El estudio C-surfer examinó 224 pacientes VHC genotipo 1, con enfermedad renal crónica estadios 4 y 5, definidos como depuración de creatinina menor a 30 ml/min, con o sin dependencia de diálisis. Esta población presenta un aumento de muertes y falla en el trasplante renal. Los pacientes que recibieron grazoprevir más elbasvir por 12 semanas inmediatamente o después de un período de exclusión, ambas drogas son eliminadas a través del hígado^{205,206}.

Los antivirales de acción directa son bien tolerados sin diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los efectos adversos²⁰⁶.

Clasificación C, juicio Baja. Es muy probable que nuestros estudios tengan un impacto importante en la confianza, que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.

¿Cuál es el esquema de tratamiento más apropiado en los pacientes con VHB, VHC y VIH/SIDA?

Los virus de hepatitis B y C, son los agentes más frecuente que producen hepatitis viral crónica y comparten rutas de transmisión; la coinfección de VHB y VHC, no es infrecuente. La interferencia viral ocurre en la replicación activa de VHB y VHC, generalmente domina un virus sobre el otro, aunque puede fluctuar en el tiempo. En individuos inmunosuprimidos, el resultado de la pobre respuesta de contención, permite el escape viral y replicación del virus de hepatitis B y C, desde la perspectiva clínica la infección del virus B y C, puede ocurrir en diferentes escenarios, la supeinfección del virus C en los portadores de antígeno de superficie del VHB, es la más común.

Los pacientes con viremia dual por VHB y VHC representan sólo una pequeña porción de individuos HBsAg/antiHVC +, la asociación del VIH, favorece la replicación de ambos virus. Esto favorece el riesgo de desarrollar enfermedad hepática como la cirrosis compensada o descompensada, cáncer hepático, por lo que se debe priorizar el tratamiento a este grupo de pacientes. No hay guías de tratamiento específicas para los pacientes infectados con VHB/VHC. ¿Es importante determinar cuál es el virus dominante?; antes de considerar cualquier tratamiento. En los pacientes con hepatitis C que tienen ADN-VHB indetectable a pesar de tener HBsAg (estado de portador inactivo), la historia natural es similar al de los pacientes VHC mono infectados; si tratamos el VHC el ADN-VHB podría aumentar después de la respuesta viral sostenida²⁰⁵.

Clasificación D. Juicio muy baja. Cualquier resultado estimado es muy incierto.

¿Cómo escoger el mejor tratamiento en los pacientes cirróticos con VHC y VIH/SIDA?

En los pacientes con alteración significativa de las funciones hepáticas, esto podría reducir la eliminación de drogas, principalmente en las metabolizadas por el hígado. La exposición al simeprevir, aumenta desde 2,4 a 5,2 veces en pacientes VHC con moderada a severa cirrosis. El simeprevir podría no ser usado en pacientes con cirrosis Child-Pugh B o C, por el riesgo de toxicidad hepática y descompensación. La exposición al sofosbuvir aumenta en 130 % en esta población y casos de toxicidad hepática en cirrosis descompensada han sido reportados. La exposición al daclatasvir disminuye en pacientes con insuficiencia hepática, como resultado de hipoalbuminemia, aunque la concentración libre de la droga no cambia mucho, el ajuste de la dosis no está recomendado. El potencial del ritonavir para hepatotoxicidad es preocupante en pacientes que usan el régimen paritaprevir con ritonavir, ombitasvir, dasabuvir, en pacientes con cirrosis avanzada y/o descompensada. El asunaprevir no debe ser usado en pacientes con Child-Pugh B o C, por el riesgo de hepatotoxicidad^{194, 207, 208}. **(Cuadro 9).**

Cuadro 9. Recomendaciones para el tratamiento de VHC en pacientes con cirrosis descompensada (*)¹⁹⁵

	AASLD/IDSA	EASLD
VHC genotipo 1	SOF-LDV + RBV (iniciar la dosis con 600 mgs, aumentarla de acuerdo a la tolerancia) por 12 semanas. (considerar 24 semanas en fallas previa con SOF). SOF-LDV por 24 semanas (si hay anemia o intolerancia a la RBV)	SOF-LDV + RBV (iniciar la dosis de 600 mgs, aumentar de acuerdo a la tolerancia) por 12 semanas. SOF + DCV + RBV por 12 semanas.
VHC genotipo 2	SOIF + RBV máximo 48 semanas	SOF+ DCV + RBV por 12 semanas SOF + RBV por 12 semanas
VHC genotipo 3	SOF + RBV máximo 48 semanas	SOF + DCV + RBV POR 12 SEMANAS
VHC genotipo 4	SOF-LDV + RBV por 12 semanas (considerar 24 semanas en fallos previos con SOF). SOF-LDV por 24 semanas (si hay anemia o intolerancia a la RBV)	SOF-LDV + RBV por 12 semanas. SOF + DCV +RBV por 12 semanas

Fuente: (*) Adaptado de <http://www.hcvguidelines.org>. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. J Hepatol (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.001>

Clasificación C, juicio Baja. Es muy probable que nuestros estudios tengan un impacto importante en la confianza, que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.

¿Cuál esquema de tratamiento seguir en los pacientes trasplantados de hígado con VHC y VIH/SIDA?

Los receptores de trasplante de órganos sólidos, en gran medida trasplante de hígado, con recurrencia de VHC, tienen aumentado el riesgo de desarrollar enfermedad hepática en fase terminal. Aproximadamente el 25 % de los trasplantados desarrollan cirrosis dentro de los cinco años después del trasplante. La terapia antiviral es muy beneficiosa en esta población. Los más frecuentes inmunosupresores usados, ciclosporinas y tacrolimus, son propensos a interacciones medicamentosas significativas con los antivirales de acción directa.

Simeprevir y Daclatasvir aumentaron ligeramente con la exposición a ciclosporina o tacrolimus. Sofosbuvir no se modificó significativamente al exponerse a la ciclosporina o tacrolimus. La ciclosporina aumento significativamente al exponerse al simeprevir, en un 40 % al daclatasvir y más de 4,5 veces los niveles de sofosbuvir. El tacrolimus aumenta ligeramente el sofosbuvir y no modifica la concentración de simeprevir y daclatasvir.

Los receptores de trasplante hepático con hepatitis C genotipo 1 recurrente, pueden beneficiarse de la terapia con paritaprevir/ritonavir, ombitasvir, dasabuvir, debe llevarse a cabo vigilancia de los inhibidores de calcineurina, ya que aumentan la concentración de los medicamentos, diez veces con tacrolimus y tres veces con ciclosporina.

Existe controversia si la cirrosis descompensada debería ser tratada antes de o después del trasplante, ya que nuevos antivirales de acción directa pueden erradicar el VHC y la insuficiencia hepática puede mejorar levemente y no completamente. Dado las altas tasas de éxito de las terapias antivirales en VHC, muchos expertos favorecen tratar a los candidatos a trasplante hepático tan pronto como sea posible^{205, 209}. **(Cuadro 10).**

Clasificación C, juicio Baja. Es muy probable que nuestros estudios tengan un impacto importante en la confianza, que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.

Cuadro 10. Recomendaciones para el tratamiento de VHC en pacientes con recurrencia de hepatitis C después del trasplantes hepático (*)¹⁹⁵

	AASLD/IDSA	EASL
VHC genotipo 1	SOF-LDV + RBV por 12 semanas (incluyendo cirrosis compensada). SOF-LDV POR 24 semanas (incluyendo cirrosis compensada)	SOF-LDV + RBV POR 12 SEMANAS SOF + DCV + RBV POR 12 SEMANAS. SOF + SMV +RBV POR 12 SEMANAS.
VHC genotipo 2	PTV-RT-OMV + DSV + RBV por 12 semanas (para recurrencia temprana: fibrosis estadio F0-F2). (Regimen alternativo)	PTV-RT-OMV + DSV + RBV por 12 semanas (GENOTIPO 1b) o por 24 semanas (genotipo 1a con cirrosis)
VHC genotipo 3	SOF + SMV ± RBV POR 12 semanas. (Regimen alternativo)	
VHC genotipo 4	SOF + RBV por 24 semanas	SOF + RBV por 12 semanas. SOF + DCV + RBV por 12 semanas.
VHC genotipo 3	SOF + RBV por 24 semanas	SOF + DCV +RBV por 12 semanas.
VHC genotipo 4	SOF-LDV + RBV por 12 semanas (Incluyendo cirrosis compensada) SOF-LDV por 24 semanas (incluyendo cirrosis compensada)	SOF-LDV + RBV por 12 semanas. SOF + DCV + RBV por 12 semanas SOF + SMV + RBV por 12 semanas. PTV-RT-OMV + DSV + RBV por 12 semanas sin cirrosis o 24 semanas con cirrosis

LDV: ledipasvir . RBV: ribavirina. SOF: sofosbuvir. SMV: simeprevir. PTV: Paritaprevir. RT: ritonavir. OMV: ombitasvir. DSV: dasabuvir.

Fuente: (+) Adaltado de <http://www.hcvguidelines.org>. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. J Hepatol (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.001>

¿Cuál debe ser el mejor esquema de tratamiento en los pacientes drogadictos con VHC y VIH/SIDA?

Una gran cantidad de casos de infección por VHC se produce entre personas que usan drogas endovenosas o tienen antecedentes de haber sido usadas. El uso de tratamiento para hepatitis C en consumidores de drogas endovenosas activos es desalentador, por la falta de adherencia al tratamiento, los efectos adversos y la reinfección por VHC. Las tasas de respuesta al tratamiento es la misma, que en otras poblaciones de pacientes.

Otra advertencia al considerar el tratamiento de la hepatitis C en los drogadictos endovenosos, son las comorbilidades médicas, incluyendo El VIH y la hepatitis B o delta. Los pacientes coinfectados requieren enfoques diferenciales; como terapéutica desafío puede diferir sustancialmente de las encontradas en los drogadictos endovenosos mono infectados por el VHC^{210, 211}.

El tratamiento del VHC en los drogadictos endovenosos es prometedor con los nuevos DAAD, aún en los pacientes coinfectados con VIH²¹².

El desarrollo de resistencia a las drogas es una consideración en este grupo y ocasionan falla en el tratamiento de los AAD²¹².

El reto en la coinfección HIV/VHC, es la progresión de la enfermedad hepática por el VHC, toxicidad hepática por los múltiples medicamentos, interacción con drogas y comorbilidades²¹².

Clasificación C, juicio Baja. Es muy probable que nuestros estudios tengan un impacto importante en la confianza, que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.

¿Cómo tratar a las embarazadas con VHC y VIH/SIDA?

Transmisión del VHC a hijos de madres coinfectadas VHC-VIH

Existe información limitada en América Latina y el Caribe, sobre la transmisión madre-hijo de VHC en mujeres coinfectadas VHC-VIH. Se ha sugerido la asociación de altas concentraciones plasmáticas del ARN-VHC con un mayor riesgo de transmisión madre-hijo. La transmisión del VHC madre-hijo, en madres sin VIH, oscila entre el 3.5% a 5% por embarazo, mientras que la transmisión del VHC madre-hijo en coinfectadas es del 19% aproximadamente y explica la mayor fuente de VHC en la población pediátrica²¹³.

La información existente sugiere que la transmisión del VHC madre-hijo, de madres coinfectadas VHC-VIH, recibiendo terapia TARV con un buen control de la infección por VIH, puede ser tan baja como la reportada en otras poblaciones coinfectadas^{213,214}.

Clasificación C, juicio Baja. Es muy probable que nuestros estudios tengan un impacto importante en la confianza, que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.

¿Cuáles esquemas de tratamiento seguir en pacientes con patología oncológica VHC y VIH/Sida?

La progresión de la enfermedad hepática en los pacientes ancianos con VHC es más rápida, el tratamiento en esta población produce beneficios y cura, sin embargo los efectos colaterales, tales como interacciones con drogas. Los ensayos clínicos con DAAD tipo sofosbuvir-ledipasvir, incluyendo pacientes por encima de los 80 años, hacen énfasis en las expectativas de vida de los adultos mayores. La evaluación de

costoefectividad y las expectativas de vida dependen de la enfermedad hepática, las comorbilidades. Esto es aplicable a los pacientes con cáncer y VHC^{205, 215}.

Clasificación D. Juicio muy baja. Cualquier resultado estimado es muy incierto.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS CON NUEVAS DROGAS PARA EL TRATAMIENTO DE HEPATITIS C

Los agentes antivirales de acción directa para el tratamiento de hepatitis C presentan múltiples interacciones con medicamentos en el sitio www.hep-druginteractions.org de la Universidad de Liverpool se actualizan periódicamente las interacciones surgiendo contraindicaciones o ajuste de la dosis según el caso.

Cuadro 11. Interacción entre agentes antivirales de acción directa para hepatitis C y antirretrovirales

Drogas antirretrovirales		Sim	Dac	Sof	Sof/ Led	Omb/Par/ Rit/Das
Análogos nucleosídicos	Abacavir	N	N	N	N	N
	Didanosina	N	N	N	N	N
	Emtricitabina	N	N	N	N	N
	Lamivudina	N	N	N	N	N
	Stavudina	N	N	N	N	N
	Tenofovir	N	N	N	P	N
Inhibidor de la transcriptasa inversa	Zidovudina	N	N	N	N	N
	Efavirenz	E	P	N	P	E
	Etravirina	E	P	N	N	E
Análogo de nucleosídicos	Nevirapina	E	P	N	N	E
	Rilpivirina	N	N	N	N	P
	Atazanavir / ritonavir	E	P	N	N	P
Inhibidores de proteasas	Darunavir /ritonavir	N	N	N	N	P
	Darunavir/cobicistat	E	N	N	N	P
	Fosamprenavir	E	P	N	N	P
	Lopinavir	E	N	N	N	E
	Saquinavir	E	P	N	N	E
	Dolutegravir	N	N	N	N	N
Inhibidores de integrasas	Elvitegravir/cobicistat	E	P	N	P	E
	Maraviroc	N	N	N	P	P
	Raltegravir	N	N	N	N	N

■ N: no interacción, coadministración segura, ■ P: interacción potencial o requiere ajuste de la dosis, vigilancia y ■ E: interacción esperada, no coadministrar. Modificado de EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. J Hepatol. 2015; 63 (1): 199–236 y basado en información de www.hep-druginteractions.org (Universidad de Liverpool). Sim: Simeprevir, Dac: Daclastavir, Sof: Sofosbuvir, Led: Ledipasvir, Omb: Ombistavir, Par: Paritaprevir, Rit: Ritonavir, Das: Dasabuvir.

En el **Cuadro 11**, se muestra las interacciones de los agentes antivirales de acción directa con antirretrovirales:

- No se recomienda los regímenes terapéuticos basados en efavirenz, etravirina, nevirapina, ritonavir, cobicistat, fosamprenavir, lopinavir y saquinavir en pacientes coinfectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) que reciben Simeprevir (NE A y GR 1)^{216,217,218}.

- No utilizar efavirenz, etravirina, nevirapina y cobicistat en paciente coinfectados con VIH que reciben Ombistavir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir (NE B y GR 1) ²¹⁸.
- Atazanavir y darunavir deben utilizarse sin inhibidores de la proteasa (NE B y GR 1) ²¹⁸.
- La dosis diaria Daclatasvir debe ajustarse a 30 mg al día en pacientes coinfectados con VIH que reciben Atazanavir/ritonavir y 90 mg al día en los que recibieron efavirenz (NE B y GR 2) ²¹⁹.
- No hay interacción entre sofosbuvir y las drogas antirretrovirales (NE A y GR 2) ²¹⁶.

En relación a drogas ilícitas y antivirales de acción directa para hepatitis C (**Cuadro 12**):

- Simeprevir y Ombistavir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir pueden presentar interacción con ciertas drogas ilícitas mediante inhibición leve del CYP3A4 (NE B y GR2) ²²⁰.

Cuadro 12. Interacción entre agentes antivirales de acción directa para hepatitis C y drogas ilícitas

Drogas ilícitas	Sim	Dac	Sof	Sof/Led	Omb/Par/Rit/Das
Anfetaminas	N	N	N	N	P
Cannabis	P	N	N	N	P
Cocaína	P	N	N	N	P
Morfina	N	N	N	N	P
Diazepam	P	N	N	N	P
Gamma-hidrobutilato	P	N	N	N	P
Ketamina	P	N	N	N	P
MDMA (Ecstasy)	N	N	N	N	P
Metanfetamina	N	N	N	N	P
Fenciclidina (PCP)	P	N	N	N	P
Temazepam	N	N	N	N	N

■ N: no interacción, coadministración segura, ■ P: interacción potencial o requiere ajuste de la dosis, vigilancia. Modificado de EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. J Hepatol. 2015; 63 (1): 199–236 y basado en información de www.hep-druginteractions.org (Universidad de Liverpool). Sim: Simeprevir, Dac: Daclastavir, Sof: Sofosbuvir, Led: Ledipasvir, Omb: Ombistavir, Par: Paritaprevir, Rit: Ritonavir, Das: Dasabuvir.

Los hipolipemiantes pueden presentar interacciones con agentes antivirales de acción directa para hepatitis C (**Cuadro 13**):

- Es importante vigilar el uso de estatinas y otros hipolipemiantes en pacientes sometidos a agentes antivirales de acción directa para hepatitis C debido al riesgo de aparición de efectos adversos (NE A y GR1) ²²¹.
- La rosuvastatina, gemfibrozil, lovastatina y simvastatina no debe ser administrada junto con combinaciones que contengan ledipasvir, dasabuvir y ritonavir (NE A y GR1) ²²².

Los medicamentos que actúan sobre el sistema nervio central pueden tener interacciones potenciales (**Cuadro 14**):

- La risperidona no debe utilizarse en paciente tratados con Ombistavir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir debido a interacción con el CYP3A4 (NE B y GR 1) ²²³.

Cuadro 13. Interacción entre agentes antivirales de acción directa para hepatitis C e hipolipemiantes

Drogas hipolipemiantes	Sim	Dac	Sof	Sof/Led	Omb/Par/Rit/Das
Atorvastatina	P	P	N	P	E
Bezafibrato	N	N	N	N	N
Ezetimibe	N	N	N	N	P
Fenofibrato	N	N	N	N	N
Fluvastatina	N	P	N	P	P
Gemfibrozil	N	N	N	N	E
Lovastatina	P	P	N	P	E
Pitavastatina	P	P	N	P	P
Pravastatina	P	P	N	P	P
Rosuvastatina	P	P	N	E	P
Simvastatina	P	P	N	P	E

■ N: no interacción, coadministración segura, ■ P: interacción potencial o requiere ajuste de la dosis, vigilancia y ■ E: interacción esperada, no coadministrar. Modificado de EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. J Hepatol. 2015; 63 (1): 199–236 y basado en información de www.hep-druginteractions.org (Universidad de Liverpool). Sim: Simeprevir, Dac: Daclastavir, Sof: Sofosbuvir, Led: Ledipasvir, Omb: Ombistavir, Par: Paritaprevir, Rit: Ritonavir, Das: Dasabuvir.

Cuadro 14. Interacción entre agentes antivirales de acción directa para hepatitis C y drogas del sistema nervioso central

Drogas del sistema nervioso central	Sim	Dac	Sof	Sof/Led	Omb/Par/Rit/Das
Amitriptilina	N	N	N	N	P
Citalopram	N	N	N	N	N
Duloxetina	N	N	N	N	N
Escitalopram	N	N	N	N	N
Fluoxetina	N	N	N	N	N
Paroxetina	N	N	N	N	N
Sertralina	N	N	N	N	P
Trazodona	P	N	N	N	P
Trimipramina	N	N	N	N	N
Venlafaxina	N	N	N	N	P
Amisulprida	N	N	N	N	N
Aripiprazol	P	N	N	N	P
Clorpromazina	N	N	N	N	P
Clozapina	P	N	N	N	P
Flupentixol	N	N	N	N	P
Haloperidol	P	N	N	N	P
Olanzapina	N	N	N	N	P
Quetiapina	P	N	N	N	P
Risperidona	P	N	N	N	E

■ N: no interacción, coadministración segura, ■ P: interacción potencial o requiere ajuste de la dosis, vigilancia y ■ E: interacción esperada, no coadministrar. Modificado de EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. J Hepatol. 2015; 63 (1): 199–236 y basado en información de www.hep-druginteractions.org (Universidad de Liverpool). Sim: Simeprevir, Dac: Daclastavir, Sof: Sofosbuvir, Led: Ledipasvir, Omb: Ombistavir, Par: Paritaprevir, Rit: Ritonavir, Das: Dasabuvir.

En el **Cuadro 15**, se muestra la interacción de agentes antivirales de acción directa con drogas cardiovasculares:

- La administración de amiodarona con sofosbuvir o ombistavir/ paritaprevir/ ritonavir/ Dasabuvir está contraindicada debido al riesgo de bradicardia (NE B y GR 1) ²²⁴.

Cuadro 15. Interacción entre agentes antivirales de acción directa para hepatitis C y drogas cardiovasculares

Drogas cardiovasculares		Sim	Dac	Sof	Sof/Led	Omb/Par/Rit/Das
Antiarrítmicos	Amiodarona	P	N	E	E	E
	Digoxina	P	P	N	P	P
	Flecainida	P	N	N	N	P
Antiagregantes plaquetarios	Vernakalant	N	N	N	N	P
	Clopidogrel	P	P	N	N	P
	Dabigatran	P	P	N	P	P
Betabloqueantes	Warfarina	N	N	N	N	N
	Atenolol	N	N	N	N	N
	Bisoprolol	P	N	N	N	P
Calcio antagonista	Propranolol	N	N	N	N	N
	Amlodipina	P	P	N	P	P
	Diltiazem	P	P	N	P	P
Antihipertensivos e insuficiencia cardíaca	Nifedipina	P	P	N	N	P
	Aliskiren	P	P	N	P	P
	Cardesartan	N	N	N	N	P
	Doxazosina	P	N	N	N	P
	Enalapril	N	N	N	N	P

■ N: no interacción, coadministración segura, ■ P: interacción potencial o requiere ajuste de la dosis, vigilancia y ■ E: interacción esperada, no coadministrar. Modificado de EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. J Hepatol. 2015; 63 (1): 199–236 y basado en información de www.hep-druginteractions.org (Universidad de Liverpool). Sim: Simeprevir, Dak: Daclastavir, Sof: Sofosbuvir, Led: Ledipasvir, Omb: Ombistavir, Par: Paritaprevir, Rit: Ritonavir, Das: Dasabuvir.

Las drogas inmunosupresoras presentan interacción con agentes antivirales (**Cuadro 16**):

- El uso de Simeprevir con ciclosporina aumenta significativamente las concentraciones plasmáticas de Simeprevir, de tal manera que no se recomienda la administración conjunta de las drogas (GR B y NE 1) ²²⁵.

Cuadro 16. Interacción entre agentes antivirales de acción directa para hepatitis C y drogas Inmunosupresoras

Drogas Inmunosupresoras	Sim	Dac	Sof	Sof/Led	Omb/Par/Rit/Das
Azatioprina	N	N	N	N	N
Ciclosporina	E	N	N	P	P
Etanercept	N	N	N	N	N
Everolimus	P	P	N	P	P
Micofenilato	N	N	N	N	P
Sirolimus	P	N	N	P	P
Tatrolimus	P	N	N	P	P

■ N: no interacción, coadministración segura, ■ P: interacción potencial o requiere ajuste de la dosis, vigilancia y ■ E: interacción esperada, no coadministrar. Modificado de EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. J Hepatol. 2015; 63 (1): 199–236 y basado en información de www.hep-druginteractions.org (Universidad de Liverpool). Sim: Simeprevir, Dak: Daclastavir, Sof: Sofosbuvir, Led: Ledipasvir, Omb: Ombistavir, Par: Paritaprevir, Rit: Ritonavir, Das: Dasabuvir.

Referencias Bibliográficas

1. Wilczynski NL, McKibbin KA, Haynes RB. Enhancing retrieval of best evidence for health care from bibliographic databases: calibration of the hand search of the literature. Medinfo 2001;10:390-393.
2. Montori VM, Wilczynski NL, Morgan D et al. Initial search strategies for retrieving systematic reviews from Medline: analytical survey. BMJ 2005; 330 (7482): 68.
3. Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J et al. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. BMJ 2008; 336(7653): 1106-1110.
4. Atkins D, Best D, Briss PA et al. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2004; 328 (7454): 1490-1494.
5. Atkins D, Eccles M, Flottorp S et al. GRADE Working Group. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations. Critical appraisal of existing approaches. GRADE Working Group. BMC Health Serv Res 2004; 4(1): 38.
6. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al; GRADE Working Group. Rating quality of evidence and strength of recommendations: Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. BMJ 2008; 336: 1170-1173.
7. Jaeschke R, Guyatt GH, Dellinger P et al. GRADE working group. Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive. BMJ 2008; 337: 744-749.
8. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. Clin Microbiol Infect. 2011;17:107-115.
9. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, et al. Hepatology 2015;61:77-87.
10. Chak E, Talal AH, Sherman KE, Schiff ER, Saab S. Hepatitis C virus infection in USA: an estimate of true prevalence. Liver Int. 2011;31:1090-1101.
11. Xia X, Luo J, Bai J, Yu R. Epidemiology of hepatitis C virus infection among injection drug users in China: systematic review and meta-analysis. Public Health. 2008;122:990-1003.
12. Esteban JI, Saulea S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. J Hepatol. 2008;48:148-162.
13. Uddin G, Shoeb D, Solaiman S, et al. Prevalence of chronic viral hepatitis in people of south Asian ethnicity living in England: the prevalence cannot necessarily be predicted from the prevalence in the country of origin. J Viral Hepat. 2010;17:327-335.
14. Ponziani FR, Gasbarrini A, Pompili M, Burra P, Fagioli S. Management of hepatitis C virus infection recurrence after liver transplantation: an overview. Transplant Proc 2011;43:291-295.
15. Lorna M. Duve. A general approach to the management of chronic HC. Gastroenterology Clinics 2.004; 33(4):463-477.
16. Davis GL, Alter MJ, El-Serag H, Poynard T, Jennings LW. Aging of hepatitis C virus (HCV)-infected persons in the United States: a multiple cohort model of HCV prevalence and disease progression. Gastroenterology. 2010;138:513-521.
17. CDC. Recommendations for the identification of chronic hepatitis C virus infection among persons born during 1945–1965. MMWR 2012;61(No. RR-4).
18. Machado I. Epidemiology of Hepatitis C Virus in South America. American College of Gastroenterology 2.004; 55-56.
19. Muller G, Zabaleta M, Caldera L, Bianco N, Machado I. Hepatitis C en Venezuela. Comunicación preliminar. GEN. 1990;4(4):336-342.
20. Albornoz A, Esaa R, Rodríguez L, Mujica C. Anti-HVC en pacientes sin factores de riesgo para hepatitis C. Estudio prospectivo en 200 pacientes. GEN.1993; 47:(3) 136-138

21. Márquez M, Galíndez E, Camacho G, et al. Epidemiología de la hepatitis viral en Venezuela: Resultados preliminares de la etapa I. Prevalencia en el área metropolitana. GEN 1993;47:(4)215-220.
22. Delgado F, Wever W, Fattah K, Mora O, Bongioanni H, Rodríguez De León L. Incidencia del virus de la hepatitis C en una población controlada sin factores de riesgo. GEN 2006; 60(1): 37-41.
23. Bello G. F, González H, Hinestrosa H, Rodríguez De León L, Uribe M y cols. Incidencia de Hepatitis B y C en Núcleos de Población Rural Estado Miranda. GEN 2011; 65(3):283.
24. González I, Romer H, Torres P, et al. Hepatitis viral en niños. Experiencia en un servicio de gastroenterología pediátrica. Revisión de 14 años. GEN. 1998; 52:(3) 214.
25. Lizarzabal M, Romero G, Rangel R, Fernández J , et al. Características seroepidemiológicas y factores de riesgo de infección por virus de hepatitis B y C en personal de salud y población general. H.U.M. Año 2.000. GEN.2002;56(2) 84-94.
26. Páez R, León R, Zuramay C, Aparcero M, Hinestrosa H, Quiroz E y cols. Causa de enfermedad hepática aguda y crónica en 3 consultas de referencia en Hepatología en la ciudad de Caracas. GEN 2003; 57, N° ESPECIAL:23-26.
27. Cuadra-Sánchez C, Moronta-Piñango R, Córdova-Villanueva E, Mindiola-Morles R y cols. Seroprevalencia del Virus de Hepatitis C (VHC) en pacientes del Laboratorio Regional de Referencia Viroológica (Maracaibo,Venezuela) Rev. Gastroenterol. Perú 2005; 25: 248-253.
28. Pujol F, Rodríguez I, Martínez N, Borberg C, et al. Viral Hepatitis serological markers among pregnant woman in Caracas, Venezuela: implication for perinatal transmission of hepatitis B and C. GEN.1994 ;48:(1)25-28.
29. Nunzio J, Brito J, Brazon S, Carpio C, Ledezma E, Pujol F. Prevalencia de marcadores serológicos para hepatitis B y C en mujeres gestantes del estado Anzoátegui. GEN.1997;51:(3)226-29.
30. Lizarzabal M, Márquez A, Gómez M. Marcadores serológicos de Hepatitis B y C en embarazadas del Estado Zulia. GEN 2010; 64(1):19-20.
31. Garassini M, Pulgar Y, Alvarado M, Garassini M. Hepatitis por Virus C. Factores de riesgo. GEN. 1995;49:(3)189-95.
32. Montes H, Berruela L, Cova J, et al. Prevalencia de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C en pacientes multitransfundidos. GEN.1995;49:(2)132-39.
33. Alvarez J, Vancampenhoud M, Comegna M, et al. Hepatitis C: seroprevalencia en niños poli transfundidos. GEN. 1996; 50:(3)142-46.
34. Romero M, Lara D, Garassini M, Falcone M, Lara J, Lecuna V. Marcadores virales para virus B y C en pacientes con hemoglobinopatías. GEN. 1999;53:(2) 69-72.
35. Muller G, Zabaleta M, Colmenarez C, Carriles F, Bianco N, Machado I. Risk Factors for diálisis associated Hepatitis C in Venezuela. *Kidney Internacional* 1992; 4: 1055-1058.
36. Cova J, Rangel A, Montes H, Hernández M. Anticuerpos anti HVC en insuficientes renales crónicos. GEN.1996;50:(1)16-21.
37. Garassini M, Ortega F, Valdés A, et al. Anticuerpos contra el virus de hepatitis C en pacientes con hepatopatías y en sujetos a riesgo. Comunicación preliminar. GEN. 1990;44:(4):343-348.
38. Pujol F, Ponce M, Lema M et al. High incidence of hepatitis C virus infection in hemodiálisis patients in units with high prevalence. *Journal of Clinical Microbiology*.1996;34:(7) 1633-36
39. Machado I, Febres C, Carrasquel E, Llanos L, Martínez C, Vivas B, Vargas F. Hemodiálisis-associated hepatitis C in Venezuela: 10 years follow up. *Liver International* 2004;24: (supl 4): 56
40. Peñaloza O, Angulo E, Labrador C, Márquez R, Vivas J, Castro D. Prevalencia de inmunomarcadores para infección por hepatitis viral y VIH en sujetos con insuficiencia renal crónica terminal dependientes de diálisis en un centro de referencia de enfermedades gastrointestinales. GEN. 2000;54: (3):217
41. Garassini M, Ortega F, Valdés A, et al. Anticuerpos contra el virus de hepatitis C en pacientes con hepatopatías y en sujetos a riesgo. Comunicación preliminar. GEN. 1990;44:(4):343-348.
42. Betancourt C, Carneiro M, Velásquez O, y col. Seroprevalencia del anti HVC en Ciudad Guayana, Estado Bolívar. Comunicación preliminar. GEN. 1992; 46:(3):268.
43. León R, Gamboa A, Quiroz E, Hinestrosa H, Lecuna V et al. seroprevalencia de anticuerpos anti-virus de hepatitis C en trabajadores de la salud y empleados de instituciones sanitarias en Venezuela. Informe Preliminar. GEN. 2003;57: (especial): E12-E17.)
44. Betancourt C. Encuesta personal, Ciudad Guayana 2005. Información personal no publicada.
45. Peña Pacheco, Lisett. Trabajo de grado para optar al título de Licenciada en Bioanálisis de Br. Joanna Lisett Peña Pacheco, Universidad de Oriente, Ciudad Bolívar, Marzo 2006.
46. Marrero C, Albornoz A, Rodríguez L, Pacheco M, Rodríguez C. El tatuaje corporal como factor de riesgo para la transmisión de la infección por el virus de la hepatitis C. GEN. 1997; 51:(4):277-280.
47. Matos C, González K, Lobaton D, Osorio P, Moncada P. Frecuencia de anticuerpo Anti-HCV y tatuaje corporal en miembros del personal de la Armada, Comando Fluvial, Ciudad Bolívar. Noviembre 2003-Junio 2004. XXVII Congreso Venezolano de Gastroenterología, Caracas 2006.
48. Vetencourt R, De Armas J, Vetencourt M. Prevalencia del anticuerpo del virus C en pacientes con enfermedades crónicas hepáticas AgsHB negativos: niños, prostitutas y homosexuales. GEN. 1990;44:(4) 340-352
49. Mora O, Rodríguez De León L, Bongioanni H, Bolívar F, Wever W, Delgado F. Incidencia del Virus de la Hepatitis C en una población de alto riesgo. GEN 2008; 62(4): 296-299.
50. Camejo M, Mata G, Diaz M. Prevalence of hepatitis B, hepatitis C and syphilis in female sex workers in Venezuela. *Rev Saude Publica*. 2003;37(3):339-344.
51. De Olival C, Castillo S, Saporitti R, Zabaleta P, Villalobos I. Caracterización epidemiológica de los pacientes infectados por Virus de la Hepatitis C en el Estado Aragua 2002-2007. GEN 2009; 63 (4):258-261.
52. Monsalve-Castillo F, Chacín-Bonilla L, Atencio R, Porto L, Costa-León L, Estévez J, Callejas-Valero D. Baja prevalencia de la infección por el virus de la hepatitis C en una población de reclusos, Maracaibo, Venezuela. *Biomédica* 2009;29:647-652.
53. Luna M, De Guglielmo, Garassini M, Perrone M, Correnti M. *Acta Odontol. Venez* 2008;46(3):269-272.
54. Monsalve F, Chacín L, Atencio R, Porto L, Costa L, Echevarría J. Low prevalence of hepatitis C virus infection in Amerindians from Western Venezuela. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2007; 102(1): 107-110.
55. Fortes M, Trómpiz A, Canónico Y, Vargas B, Machado I. La frecuencia del genotipo 1 del virus de hepatitis C no ha variado en Venezuela. *Rev Col Gastroenterol* 2009; 24 (3):256-258.
56. Pujol FH, Loureiro CL, Devesa M, Blitz L, Parra K, Beker S, et al. Determination of genotypes of Hepatitis C Virus in Venezuela by restriction fragment length polymorphism. *Journal of Clinical Microbiology*. 1997; 35:(7) 1870-1872.
57. Machado I, León R, Golindano C, Dagher L, Vetencourt R, Garassini M, Poleo J, Tassinari P y col. Genotipos y cuantificación de ARN-VHC en el abordaje clínico y terapéutico de la hepatitis crónica por virus C en Venezuela. GEN 2003; 57: (especial): E40-E44.
58. Venezuela, Ministerio del Poder Popular para la Salud. Anuario Estadístico 2009, Caracas, pág. 41 <http://www.bvs.gob.ve/anuario /Anuario2009.pdf>. Accesado 26 Jun 2016.

59. Venezuela, Ministerio del Poder Popular para la Salud. Anuario de Mortalidad 2010, Caracas 2012: pág. 18 <http://www.ovsalud.org/descargas/publicaciones/documentos-oficiales/AnuarioMortalidad-2010.pdf>. Accesado 26 Jun 2016.
60. Venezuela, Ministerio del Poder Popular para la Salud, Anuario de Morbilidad 2011: pág. 42. Caracas <http://www.ovsalud.org/descargas/publicaciones/documentos-oficiales/Anuario-Morbilidad-2011.pdf>. Accesado 26 Jun 2016.
61. Venezuela, Ministerio del Poder Popular para la Salud, Anuario de Morbilidad 2012: pág. 396, Caracas <http://www.ovsalud.org/descargas/publicaciones/documentos-oficiales/Anuario-Morbilidad-2012.pdf>. Accesado 26 Jun 2016.
62. Venezuela. Ministerio del Poder Popular para la Salud. Boletín Epidemiológico. Semana Epidemiológica N° 08, 17 al 23 Febrero del 2013. Año LXIII. Págs. 3 y 20 http://www.bvs.gob.ve/boletin_epidemiologico/Boletin_08_2013.pdf. Accesado 26 Jun 2016.
63. Venezuela. Ministerio del Poder Popular para la Salud, Boletín Epidemiológico, Semana Epidemiológica N° 06, 02 al 08 Febrero del 2014. Año LXIV. Págs. 5 y 22 http://www.bvs.gob.ve/boletin_epidemiologico/Boletin_06_2014.pdf. Accesado 26 Jun 2016.
64. Venezuela. Ministerio del Poder Popular para la Salud. Boletín Epidemiológico. Semana Epidemiológica N° 26, 28 de Junio al 04 de Julio del 2015. Año LXV. Págs. 4 y 27 http://www.bvs.gob.ve/boletin_epidemiologico/Boletin_26_2015.pdf. Accesado 26 Jun 2016.
65. Kershenovich D, Razavi H, Sanchez-Avila JF, Bessone F, Coelho HS, Dagher L., et al. Trends and projections of HCV epidemiology in Latin America. *Liver International*, 2011; 31 (S2): 18-29.
66. Kershenovich D, Razavi H, Curtis CL, Alberti A., et al. Applying a system approach to forecast the total hepatitis C virus-infected population size: model validation using US data. *Liver International*, 2011; 31 (S2): 4-17.
67. Venezuela, Instituto Nacional de Estadística, <http://www.ine.gov.ve>, accesado 26 Jun 2016.
68. Fernández S, Pernalet B, Sénior M, Escalante N. ¿Qué sabemos de Hepatitis en Venezuela?. *GEN* 2010; 64(3):170-173
69. Escalante N. Hepatitis C: ¿Es adecuado el nivel de conocimiento entre médicos residentes e internos? *GEN* 2008; 62(3):186-190.
70. Manuel Carreiro. Conferencia magistral Simon Beker 2010. Dr. Cristóbal Betancourt ¿Que hemos enseñado en Hepatología? (4) (Video file) 24 de Diciembre de 2010 [Consultado el 22 de Febrero de 2016] [10:00] Disponible en: <https://youtube.com/watch?v=09feaarbR30&sns=em>
71. Sociedad Venezolana de Gastroenterología, Estatutos y Reglamentos, Caracas 2009, Objetivos: págs. 1 y 2. [http://www.sovegastro.org/pdf/estatutos_reglamentos\(2009\).pdf](http://www.sovegastro.org/pdf/estatutos_reglamentos(2009).pdf) accesado 22 de Febrero de 2016.
72. Vetencourt M. Epidemiología del VHC en Venezuela. *GEN* 2005;1 (Suplemento Especial): 4-6.
73. Ghany M.G., Strader D.B., Thomas D.L., Seeff L.B. American Association for the Study of Liver Disease (AASLD). Diagnosis, Management and Treatment of Hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009; 49 (4): 1335-74. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.22759>.
74. AASLD/IDSA Guidance Panel. Hepatitis C Guidance: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Adults Infected with Hepatitis C Virus. *Hepatology*. 2015; 62: 932-54. <http://www.hcvguidelines.org>
75. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol*. 2015; 63 (1): 199-236.
76. Fortes M., Trómpiz A., Canónico Y., Vargas B., Machado I. La frecuencia del genotipo 1 del virus de hepatitis C no ha variado en Venezuela. *Rev Col Gastroenterol*. 2009; 24 (3):256-258.
77. Machado I., León R., Golindano C., Dagher L., Vetencourt R., Garassini M., y col. Genotipos y cuantificación de ARN-VHC en el abordaje clínico y terapéutico de la hepatitis crónica por virus C en Venezuela. *GEN*. 2003; 57: (especial): E40-E44.
78. Méndez-Sánchez N., Paráná R., Cheinquer H., Alves de Mattos A., Gadano A., Silva M., et al. Latin American Association for the Study of the Liver. Recommendations on Treatment of Hepatitis C. Methods for staging liver disease in chronic hepatitis C. *Ann Hepatol*, 2014; 13 (Suppl. 2): s14-s15.
79. Dhirga S., Ward S.C., Thung S.N. Liver pathology of hepatitis C, beyond grading and staging of the disease. *World J Gastroenterol*. 2016; January 28; 22(4): 1357-1366
80. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatology*. 2015; 63: 237-264.
81. Cequera A., García de León Méndez M.C. Biomarkers for liver fibrosis: Advances, advantages and disadvantages. *Rev Gastroenterol Méx*. 2014; 79 (3):187-199.
82. AASLD-IDSA: Recommendations for Testing, Managing and Treating Hepatitis C, April 2016 version. <http://www.hcvguidelines.org>.
83. Séne D, Ghillani-Dalbin P, Thibault V, Guis L, Musset L, et al. Long-term course of mixed cryoglobulinemia in patients infected with hepatitis C virus. *The Journal of Rheumatol*. 2004; 31:2199-206.
84. Palazzi C, D'Amico E, D'Angelo S, Gilio M and Olivieri I. Rheumatic manifestations of hepatitis C virus chronic infection: Indications for a correct diagnosis. *World J Gastroenterol*. 2016; 22(4): 1405-1410.
85. Cacoub P., Renou C., Rosenthal E., Cohen P., Louri I., et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. *The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Médecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hépatite C. Medicine*. 2000, Jan; 79:47-56.
86. Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Savey L, Desbois A et al. Extrahepatic manifestations of chronic Hepatitis C virus infection. *Ther Adv Infect Dis*; 2016; 3(1): 3-14.
87. Narciso-Schiavon J. and Lucca Schiavon L. Autoantibodies in chronic hepatitis C: A clinical perspective. *World J Hepatol*. 2015; 7(8): 1074-1085.
88. Trómpiz Araque A.C., Fortes Soto M.P., Vargas-Lovelle B., Machado Bártolo I.V. Aplicación de un algoritmo sero-virológico en el diagnóstico de la infección crónica por el virus de la hepatitis C en Venezuela. *Rev Panam Infectol*. 2010; 12(4):18-21.
89. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010, Lozano R, Naghavi M et al. *Lancet* 2012;380:2095-2128.
90. Zhang M, Rosenberg PS, Brown DL, et al. Correlates of spontaneous clearance of hepatitis C virus among people with hemophilia. *Blood* 2006; 107: 892-897.
91. Beinhardt S, Payer BA, Datz C, et al. A diagnostic score for the prediction of spontaneous resolution of acute hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2013; 59: 972-977.
92. Mangia A, Santoro R, Copetti M, Massari M, Piazzolla V, Spada E, et al. Treatment optimization and prediction of HCV clearance in patients with acute HCV infection. *J Hepatol* 2013;59:221-228.
93. Thomas DL, Thio CL, Martin MP, et al. Genetic variation in IL28B and Spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature* 2009; 461: 798-801.
94. Deterding K, Gruner N, Buggisch P, Wiegand J, Galle PR, Spengler U, et al. Delayed versus immediate treatment for patients with acute hepatitis C: a randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2013;13:497-506.

95. Lawitz E, Gane EJ. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2013;369(7):678-679.
96. Mishra P, Florian J, Qi K, et al. FDA perspective on sofosbuvir therapy for patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection who did not respond to treatment with pegylated interferon and ribavirin. *Gastroenterology*. 2014;147(6):1196-1200.
97. Younossi ZM, Bacon BR, Dieterich DT, et al. Disparate access to treatment regimens in chronic hepatitis C patients: data from the TRIO network. *J Viral Hepat*. 2016;23(6):447-454.
98. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;384(9941):403-413.
99. Manns M, Marcellin P, Poordad F, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2014;384(9941):414-426.
100. Forns X, Lawitz E, Zeuzem S, et al. Simeprevir with peginterferon and ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: a phase 3 trial. *Gastroenterology*. 2014;146(7):1669-1679.e1663.
101. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, et al. Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naive Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2015;163(1):1-13.
102. Sulkowski M, Hezode C, Gerstoft J, et al. Efficacy and safety of 8 weeks versus 12 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 mono-infection and HIV/hepatitis C virus co-infection (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet*. 2015;385(9973):1087-1097.
103. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2014;370(20):1889-1898.
104. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014;370(20):1879-1888.
105. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med*. 2014;370(17):1594-1603.
106. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med*. 2014;370(21):1983-1992.
107. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, 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;384(9956):1756-1765.
108. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med*. 2014;370(3):211-221.
109. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med*. 2013;368(20):1867-1877.
110. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med*. 2014;370(21):1993-2001.
111. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *N Engl J Med*. 2015;373(27):2608-2617.
112. Younossi ZM, Stepanova M, Feld J, et al. Sofosbuvir/velpatasvir improves patient-reported outcomes in HCV patients: Results from ASTRAL-1 placebo-controlled trial. *J Hepatol*. 2016;65(1):33-39.
113. Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *N Engl J Med*. 2015;373(27):2599-2607.
114. Foster GR, Pianko S, Brown A, et al. Efficacy of sofosbuvir plus ribavirin with or without peginterferon-alfa in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection and treatment-experienced patients with cirrhosis and hepatitis C virus genotype 2 infection. *Gastroenterology*. 2015;149(6):1462-1470.
115. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, et al. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology*. 2015;61(4):1127-1135.
116. Moreno C, Hezode C, Marcellin P, et al. Efficacy and safety of simeprevir with PegIFN/ribavirin in naive or experienced patients infected with chronic HCV genotype 4. *J Hepatol*. 2015;62(5):1047-1055.
117. Hezode C, Asselah T, Reddy KR, et al. Ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir with or without ribavirin in treatment-naive and treatment-experienced patients with genotype 4 chronic hepatitis C virus infection (PEARL-I): a randomised, open-label trial. *Lancet*. 2015;385(9986):2502-2509.
118. Kohli A, Kapoor R, Sims Z, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for hepatitis C genotype 4: a proof-of-concept, single-centre, open-label phase 2a cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(9):1049-1054.
119. Gane EJ, Hyland RH, An D, et al. Efficacy of ledipasvir and sofosbuvir, with or without ribavirin, for 12 weeks in patients with HCV genotype 3 or 6 infection. *Gastroenterology*. 2015;149(6):1454-1461.e1451.
120. Westbrook RH1, Dusheiko G2. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol*. 2014 Nov;61(1 Suppl):S58-68.
121. Morgan RL, Baack b, Snith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck lter. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a metaanalysis of observational studies. *Ann Internal Med* 2013; 158: 329-333.
122. Bruno S, Crosignani A, Faccioto C, Rossi S, Roffi L, Redaelli A, de Franchis R, Almasio PL, Maisonneuve P. Sustained virologic response prevents the development of esophageal varices in compensated, Child-Pugh class A hepatitis C virus-induced cirrhosis. A 12-year prospective follow-up study. *Hepatology* 2010;51(6):2069-2076.
123. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2014;370(20): 1889-1898.
124. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2014; 370(16): 1483-1493.
125. Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014; 370(21):1973-1982.
126. 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;384:1756-1765.
127. Lawitz E, Matusow G, DeJesus E, Yoshida EM, Felizarta F, Ghalib R, Godofsky E, et al. Simeprevir plus sofosbuvir in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection and cirrhosis: a Phase 3 study (OPTIMIST-2). *Hepatology*. 2015. doi:10.100/hep.28422.
128. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med*. 2014 Jan 16;370(3): 211-21.
129. Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, Landis C, Fontana RJ, Yang R, et al. Daclatasvir, Sofosbuvir, and Ribavirin combination for HCV patients with advanced cirrhosis or posttransplant recurrence: Phase 3 ALLY-1 Study. *Hepatology*. 2016; 63 (5): 1493-14505.

130. Lawitz E, Gane E, Pearlman B, Tam E, Ghesquiere W, Guyader D, et al. Efficacy and safety of 12 weeks versus 18 weeks of treatment with grazoprevir and elbasvir with or without ribavirin for hepatitis C virus genotype 1 infection in previously untreated patients with cirrhosis and patients with previous null response with or without cirrhosis (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet*. 2015;385 (9973): 1075-1086.
131. Feld JJ, Moreno C, Trinh R, Tam E, Bourgeois S, Horsmans Y, et al. Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12 weeks. *J Hepatol*. 2016 Feb;64(2):301-307.
132. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011; 55: 245-264.
133. American Association for the Study of Liver Disease AASLD Hepatitis C Guidance. *Hepatology* 2015; 62: 932-956.
134. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon S, et al. Sofosbuvir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Infection. *N Engl J Med* 2013; 368:1878-1887.
135. Jacobson I, Gordon S, Kowdley K, Yoshida E, Rodriguez-Torres M, Sulkowski M, et al. Sofosbuvir for Hepatitis C Genotype 2 or 3 in Patients without Treatment Options. *N Engl J Med* 2013; 368:1867-1877.
136. Foster GR, Irving WL, Cheung MC, et al. Cohort study of the impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2016; 64(6): 1224-1231.
137. 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.
138. Gambato M, Lens S, Navasa M, Forns X. Treatment options in patients with decompensated cirrhosis, pre – and post – transplantation. *J Hepatol* 2014; 61: S120-S131.
139. Afdhal N, Everson G, Calleja JL, McCaughan G, Symonds WT, Denning J, et al. Sofosbuvir and ribavirin for treatment of chronic HCV with cirrhosis and portal hypertension with or without decompensation: early virologic response and safety. *J Hepatol* 2014; 60: S28.
140. Mangia A, Arleo A, Copetti M, Miscio M, Piazzolla V, Santoro R, Squillante MM. The combination of daclatasvir and sofosbuvir for curing genotype 2 patients who cannot tolerate ribavirin. *Liver Int*. 2016 Jan [Epub ahead of print].
141. Curry M, O'Leary J, Bzowej N, Muir A, Korenblat K. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *N Engl J Med* 2015; 373:2618-2628.
142. Nkontchou G, Zioli M, Aout M, Lhabadie M, Baazia Y, Mahmoudi A, Roulot D, Ganne-Carrie N, Grando-Lemaire V, Trinchet JC, Gordien E, Vicaut E, Baghdad I, Beaugrand M. HCV genotype 3 is associated with a higher hepatocellular carcinoma incidence in patients with ongoing viral C cirrhosis. *J Viral Hepat*. 2011 Oct;18(10):e516-22.
143. Bochud PY, Cai T, Overbeck K, Bochud M, Dufour JF, Mühlhaupt B, Borovicka J, Heim M, Moradpour D, Cerny A, Malinverni R, Francioli P, Negro F; Swiss Hepatitis C Cohort Study Group. Genotype 3 is associated with accelerated fibrosis progression in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2009 Oct;51(4):655-666.
144. Leroy V, Angus P, Bronowicki JP, Dore GJ, Hezode C, Pianko S, Pol S. Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin for hepatitis C virus genotype 3 and advanced liver disease: A randomized phase III study (ALLY-3+). *Hepatology*. 2016 May; 63(5):1430-1441.
145. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, et al. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology*. 2015b;61(4):1127-1135.
146. Pol S, Vallet-Pichard A, Corouge M. Treatment of hepatitis C virus genotype 3-infection. *Liver Int*. 2014 Feb;34 Suppl 1:18-23.
147. Hezode C, Ledinghen V, Fontaine H, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir with or without ribavirin in genotype 3 patients from a large French multicenter compassionate use program. 66th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). November 13-17, 2015b; San Francisco, CA.
148. 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. *The New England Journal of Medicine* 2014b;370:1993-2001.
149. Poordad F, Lawitz E, Gutierrez JA, et al. C-SWIFT: grazoprevir/elbasvir + sofosbuvir in cirrhotic and noncirrhotic, treatment-naive patients with hepatitis C virus genotype 1 infection for durations of 4, 6 or 8 weeks and genotype 3 infection for durations of 8 or 12 weeks *J Hepatol*. 2015;62(1)(suppl).
150. Nguyen MH, Keeffe EB. Prevalencia y tratamiento de los genotipos 4, 5 y 6 del Virus de la hepatitis C. *Clínica de Gastroenterología y Hepatología*. 2005;3:S97-S101.
151. Aidsinfonet.org (2014). Los Genotipos de Hepatitis C. Disponible: <http://www.aidsinfonet.org/>
152. Corouge M, Vallet-Pichard A, Pol. HCV and the kidney. *Liver Int* 2016 Jan;36 Suppl 1:28-3.
154. Mesquita F, Santos ME, Benzaken A, Correa RG, Catapan E, Sreno LS, Naviera MC. The Brazilian comprehensive response to hepatitis C: form strategic thinking to access to interferon-free therapy. *BMC Public Health*. 2016; 16(1): 1132.
155. Ferenci P. Treatment of hepatitis C in difficult-to-treat patients. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 12, 284–292 (2015)
156. Carvalho-Filho RJ, Feldner AC, Silva AE et al. *World J Gastroenterol* 2015 14; 21(2): 408-422.
157. Torres H, Mahale P, Blechacz B, Miller E, Kaseb A, H. Herlong F, et al. Effect of Hepatitis C Virus Infection in Patients With Cancer: Addressing a Neglected Population. *J Natl Compr Canc Netw* 2015;13:41-50.
158. Peffault de Latour R, Lévy V, Asselah T, Marcellin P, Scieux C, Adès L, Traineau R, et al. Long-term outcome of hepatitis C infection after bone marrow transplantation. *Blood* 2004 103:1618-1624.
159. Klingemann HG, Grigg AP, Wilkie-Boyd K, Barnett MJ, Eaves AC, Reece DE, Shepherd JD and Phillips GL. Treatment with recombinant interferon (alpha-2b) early after bone marrow transplantation in patients at high risk for relapse. *Blood*. 1991;78(12):3306-3311.
160. Kyvernitakis A, Mahale P, Popat U, Jiang Y, Hosry J, Champlin R, Torres H. Hepatitis C Virus Infection in Patients Undergoing Hematopoietic Cell Transplantation in the Era of Direct-Acting Antiviral Agents. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016;22(4):717-722.
161. Mahale P, Kontoyannis P, Chemaly R, Jiang Y, Hwang J, Davila M, Torres H. Acute exacerbation and reactivation of chronic hepatitis C virus infection in cancer patients. *J Hepatol* 2012;57:1177–1185.
162. Mahale P, Thomas S, Kyvernitakis A and Torres H. Management of Multiple Myeloma Complicated by Hepatitis C Virus Reactivation: The Role of New Antiviral Therapy. *Open Forum Infect Dis*. 2016) 3 (1): doi: 10.1093/ofid/ofv211
163. Conte D, Fraquelli M, Prati D, Colucci A, Minola E. Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15,250 pregnant women. *Hepatology*. 2000 Mar. 31(3):751-755.
164. Tovo, P. Calitri, C. Scolfaro, C et al. Vertically acquired hepatitis C virus infection: Correlates of transmission and disease progression. *World Journal of Gastroenterology*, 2016; 22(4):1362- 1392

165. Palmer, M. Guide of Hepatitis and Liver Disease. On Line. Publicado 2004 <https://www.amazon.com/Melissa-Palmers-Guide-Hepatitis-Disease/dp/1583331883>
166. Praveen K Roy. Liver Disease and Pregnancy. eMedicine Specialties Article Last Updated: Jan 16, 2008.
167. Giakoumelous. N, Human Reproduction update. 22(1): 115-133.
168. Yang, L. Zhao, R. Song, X. Int. J. Clinic Exp Med. 2015; 8(4): 6.230-6.235.
169. Huang, QT. Huang Q. Zhong M, et al. J. Viral Hepatology. 2015; 22(12): 1033-1042.
170. Balistreni, W. Current Emerging Treatment Strategies. The Liver Meeting 2014. American Association for the study of Liver Diseases (AASLD).
171. García- Retortillo M, Fornis X, Feliu A, Moitinho E, Costa J, Navasa M et al. Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplantation. *Hepatology* 2002;35 :680-687.
172. Gane E, Pilmore H. Management of chronic viral hepatitis before and after renal transplantation. *Transplantation* 2002 ;74 :427-437.
173. Curry MP, Fornis X, Chung RT, Terrault NA, Brown Jr R, Fenkel JM, et al. Sofosbuvir and ribavirin prevent recurrence of HCV infection after liver transplantation: an open-label study. *Gastroenterology* 2015 :148: 100- 107.
174. Flamm SL, Everson GT, Charlton M, Denning JM, Arterburn S, Brandt-Sarif T, et al. Ledipasvir/sofosbuvir with ribavirin for the treatment of HCV in patients with decompensated cirrhosis: preliminary results of a prospective, multicenter study. *Hepatology* 2014; 60: 320A.
175. Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis . *N Engl J Med* 2014 ; 370: 1973-1982.
176. Jensen DM, O'Leary JG, Pockros PJ, Sherman KE, Kwo PY, Mailliard ME, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens for hepatitis C: real- word experience in a diverse, longitudinal observational cohort. *Hepatology* 2014; 60: 219 A.
177. Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, Feldman HL, Lucey MR. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* 2002; 122: 889-896
178. Prieto M, Berenguer M, Rayon JM, Cordoba J, Arguello L, Carrasco D, et al. High incidence of allograft cirrhosis in hepatitis C virus genotype 1b infection following transplantation: relationship with rejection episodes. *Hepatology* 1999; 29:250-256.
179. Blasco A, Fornis X, Carrion JA, García-Pagan JD, Gilabert R, Rimola A et al. Hepatic venous pressure gradient identifies patients at risk of severe hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Hepatology* 2006; 43: 492-499.
180. Neumann UP, Berg T, Bahra M, Seehofer D, Langrehr JM, Neuhaus R, et al. Fibrosis progression after liver transplantation in patients with recurrent hepatitis. *J Hepatol* 2004 ;41: 830-836.
181. Berenguer M, Palau A, Aguilera V, Rayon JM, Juan FS, Prieto M. Clinical benefits of antiviral therapy in patients with recurrent hepatitis C following liver transplantation. *Am J Transplant* 2008; 8: 679-687.
182. Gambato M, Lens S, Navasa M, Fornis X, Treatment options in patients with decompensated cirrhosis, pre- and post transplantation. *J Hepatol* 2014; 61: S120-S131.
183. Hoofnagle J. Hepatic decompensation during direct-acting antiviral therapy of chronic hepatitis C. *J Hepatology* 2016; 64: 763-765.
184. Valled A, Pol S. Hepatitis viruses and human immunodeficiency virus coinfection: pathogenesis and treatment. *J Hepatology*. 2004 (41): 156-166.
185. Wedwmwyer H, Duberg A, Buti M. et al. Strategies to management Hepatitis C virus (HCV) disease burden. *Journal of Viral Hepatitis*. 2014; 21(suppl 1): 60-89.
186. Benhamoud Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Cutellier A, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and Hepatitis C virus coinfecting patients. The Multiviric Group. *Hepatology* 1999; 30: 1054-1058.
187. Allen J, Smith C, Bhagani S. Will antiretroviral therapy reduce HIV-related liver risk? *Curr Opin HIV AIDS*. 2014; 9: 48-53.
188. Hernández M, Sherman K. HIV/Hepatitis C coinfection natural history and disease progression. *Curr Opin HIV AIDS*. 2011; 6: 478-482.
189. Rockstroh K. Optimal therapy of HIV/HCV co-infected patients with direct acting antivirals. *Liver International* 2015; 35 (suppl 1): 51-55.
190. Kumar S, Jacobson I. Antiviral therapy with nucleotide polymerase inhibitors for chronic hepatitis C. *J Hepatology* 2014 (61): 591-597.
191. Mara W, Georg D, Zeuzem S. Interferon-free antiviral combination therapies without nucleosidic polymerase inhibitors. *J Hepatology* 2014 (61): s98- s107.
192. Lawitz E., Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres, M, Hassanein T, Gordon S, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic Hepatitis C infection. *N Eng J Med* 2013;368:1878-1887.
193. Bunchorntavakul C, Tanwandee T. Treatment of Chronic Hepatitis C in Special Populations. *Gastroenterol Clin N Am*. 2015; 44: 883-900.
194. Dyson J, et al. Liver toxicity associated with Sofosbuvir, an NS5A inhibitor and Ribavirin use. *J Hepatology*. 2016; 64: 234-238.
195. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.001>
196. Patel N, Nasiri M, Koroglu A, Amin R, McGuey L, McNutt L-A, et al. Prevalence of drug-drug interactions upon addition of simeprevir- or sofosbuvir-containing treatment to medication profiles of patients with HIV and hepatitis C coinfection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2015;31(2):189-97.
197. Luetkemeyer AF, McDonald C, Ramgopal M, Noviello S, Bhoire R, Ackerman P. 12 Weeks of Daclatasvir in Combination With Sofosbuvir for HIV-HCV Coinfection (ALLY-2 Study): Efficacy and Safety by HIV Combination Antiretroviral Regimens. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2016;62(12):1489-1496.
198. Khatri A, Dutta S, Wang H, Podsadecki T, Trinh R, Awni W, et al. Evaluation of Drug-Drug Interactions Between Hepatitis C Antiviral Agents Ombitasvir, Paritaprevir/Ritonavir, and Dasabuvir and HIV-1 Protease Inhibitors. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2016;62(8):972-979.
199. Menon RM, Badri PS, Wang T, Polepally AR, Zha J, Khatri A, et al. Drug-drug interaction profile of the all-oral anti-hepatitis C virus regimen of paritaprevir/ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir. *J Hepatol* 2015;63(1):20-29.
200. Chauvin B, Drouot S, Barrail-Tran A, Taburet A-M. Drug-drug interactions between HMG-CoA reductase inhibitors (statins) and antiviral protease inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 2013;52(10):815-831.
201. Berecz R, Dorado P, De La Rubia A, Cáceres MC, Degrell I, LLerena A. The role of cytochrome P450 enzymes in the metabolism of risperidone and its clinical relevance for drug interactions. *Curr Drug Targets* 2004;5(6):573-579.
202. Renet S, Chaumais M-C, Antonini T, Zhao A, Thomas L, Savoure A, et al. Extreme bradycardia after first doses of sofosbuvir and daclatasvir in patients receiving amiodarone: 2 cases including a rechallenge. *Gastroenterology* 2015;149(6):1378-1380.e1.
203. Tischer S, Fontana RJ. Drug-drug interactions and Idiosyncratic Hepatotoxicity in the Liver Transplant setting. *J Hepatol* 2014;60(4):872-884.
204. Fabrizi F, Dixit V, Martin P, Messa P. Hepatitis C Virus Increases the Risk of Kidney Disease Among HIV-Positive Patients: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of*

- Medical Virology. 2016; 88:487–497
205. Soriano V, Labarga P, Mendoza C, Fernández-Montero J, Esposito I, Benítez-Gutiérrez L, Peña J, Barreiro P. New hepatitis C therapies for special patient populations. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*; 2016, 17 (2): 217–229.
206. Hundemer Gregory et al. Use of Sofosbuvir based acting antiviral therapy for Hepatitis C viral infection in patients with severe renal insufficiency. *Infections Disease*. Vol 47: 924-8829. 2015.
207. Stine J, Intagliata N, Shah N, et al. Hepatic decompensation likely attributable to simeprevir in patients with advanced cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 2015;60:1031–1035.
208. Ferenci P, Kozbial K, Mandorfer M, et al. HCV targeting of patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2015;63:1015–1022.
209. Stock P, Terrault N. HIV and liver transplantation: Hepatitis C is the last hurdle. *Hepatology*. 2015;61:1747–1754.
210. Soriano V, Sherman K, Rockstroh J, Dieterich D, David B, Sulkowski Mark, and Less M. Challenges and opportunities for hepatitis C drug development in HIV/HCV coinfecting patients. *Aids*. 2011;25:2197–2208.
211. Altice F, Kamarulzaman A, Soriano V, Schechter M and Friedland G. Treatment of medical, psychiatric, and substance use comorbidities in people infected with HIV who use drugs. *Lancet*. 2010;376:367–387.
212. Taylor LE, Swan T, Matthews GV. Management of HCV/HIV coinfection among people who use drugs in the era of direct-acting antiviral-based therapy. *Clin Infect Dis* 2013; 57(Suppl 2):S118–124.
213. Checa C, Stoszek, S, Quarleri J, Losso M, Ivalo S, Peixoto M, et al. Mother to Child Transmission of Hepatitis C Virus (HCV) among HIV/HCV coinfection woman. *J of the Pediatric Infections Diseases Society*. 2013; 2(2): 126-135.
214. Beste L, Bondurant H, Ioannou G. Prevalence and management of chronic hepatitis C virus infection in women. *Med Clin N Am*. 2015;99:575–586.
215. Bickerstaff C. The cost-effectiveness of novel direct acting antiviral agent therapies for the treatment of chronic hepatitis C. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2015;15:787–800.
216. Patel N, Nasiri M, Koroglu A, Amin R, McGuey L, McNutt L-A, et al. Prevalence of drug-drug interactions upon addition of simeprevir- or sofosbuvir-containing treatment to medication profiles of patients with HIV and hepatitis C coinfection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2015;31(2):189-197.
217. Luetkemeyer AF, McDonald C, Ramgopal M, Noviello S, Bhore R, Ackerman P. 12 Weeks of Daclatasvir in Combination With Sofosbuvir for HIV-HCV Coinfection (ALLY-2 Study): Efficacy and Safety by HIV Combination Antiretroviral Regimens. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2016;62(12):1489-1496.
218. Khatri A, Dutta S, Wang H, Podsadecki T, Trinh R, Awani W, et al. Evaluation of Drug-Drug Interactions Between Hepatitis C Antiviral Agents Ombitasvir, Paritaprevir/Ritonavir, and Dasabuvir and HIV-1 Protease Inhibitors. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2016;62(8):972-979.
219. Bifano M, Hwang C, Oosterhuis B, Hartstra J, Grasela D, Tiessen R, et al. Assessment of pharmacokinetic interactions of the HCV NS5A replication complex inhibitor daclatasvir with antiretroviral agents: ritonavir-boosted atazanavir, efavirenz and tenofovir. *Antivir Ther* 2013;18(7):931-940.
220. Ouwerkerk-Mahadevan S, Snoeys J, Peeters M, Beumont-Mauviel M, Simion A. Drug-Drug Interactions with the NS3/4A Protease Inhibitor Simeprevir. *Clin Pharmacokinet* 2016;55(2):197-208.
221. Menon RM, Badri PS, Wang T, Polepally AR, Zha J, Khatri A, et al. Drug-drug interaction profile of the all-oral anti-hepatitis C virus regimen of paritaprevir/ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir. *J Hepatol* 2015;63(1):20-29.
222. Chauvin B, Drouot S, Barrail-Tran A, Taburet A-M. Drug-drug interactions between HMG-CoA reductase inhibitors (statins) and antiviral protease inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 2013;52(10):815-31.
223. Berecz R, Dorado P, De La Rubia A, Cáceres MC, Degrell I, LLerena A. The role of cytochrome P450 enzymes in the metabolism of risperidone and its clinical relevance for drug interactions. *Curr Drug Targets* 2004;5(6):573-579.
224. Renet S, Chaumais M-C, Antonini T, Zhao A, Thomas L, Savoure A, et al. Extreme bradycardia after first doses of sofosbuvir and daclatasvir in patients receiving amiodarone: 2 cases including a rechallenge. *Gastroenterology* 2015;149(6):1378-1380.e1.
225. Tischer S, Fontana RJ. Drug-drug interactions and Idiosyncratic Hepatotoxicity in the Liver Transplant setting. *J Hepatol* 2014;60(4):872-884.

