



J-00233997-7



gen

Revista de la
Sociedad
Venezolana de
Gastroenterología

CONTENIDO

EDITORIAL

- 28 A propósito de una guía de tratamiento en Hepatitis C**
Cristóbal Betancourt Natera

GUÍAS PRÁCTICAS DE GASTROENTEROLOGÍA Y HEPATOLOGÍA

- 30 Guía Nacional de Tratamiento para Pacientes con Hepatitis C en Venezuela 2016**
Cristóbal Betancourt Natera y col

ARTÍCULO ORIGINAL

- 62 Bioequivalencia clínica de dos marcas de esomeprazol administradas en pacientes con ulcus gastroduodenal**
Marco Sarabia, Carmen Zumaray, Jairo Ruiz, María González, David Rincón

- 68 Cirrosis Hepática: características de la peritonitis bacteriana espontánea**
Julio Soublett, Madeleyn Páez, Leyda Aldana

- 74 Esteatosis hepática no alcohólica: relación con la circunferencia de cintura**
Daniela Meneses Moreno, Ernesto Negrín Rangel

ARTÍCULO ORIGINAL BREVE

- 81 Septotomía endoscópica del divertículo de Zenker**
Denny J Castro, Akiko Shimizu, Carolina Arias, Olga Silva

CASOS CLÍNICOS

- 84 Angiolipofibroma de ciego. A propósito de un caso**
Denny J Castro, Akiko Shimizu, Carolina Arias, Olga Silva

- 87 Reporte inusual de un polipo sesil: colitis quística profunda**
Erika Rodríguez-Wulff, Francisco Vargas, Carmela Cantón, José Caballero

- 90 Hepatitis por Rotavirus. A propósito de un caso**
Roberto Calva-Rodríguez, María Eugenia Rivera-Domínguez, Daniel Calva-Cerqueira

GENERALIDADES

- III Imágenes del Trimestre**
Dianora Navarro

CONTENTS

EDITORIAL

- 28 About a Hepatitis C Treatment Guide**
Cristóbal Betancourt Natera

GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY PRACTICAL GUIDELINES

- 30 National Treatment Guide for Patients With Hepatitis C in Venezuela 2016**
Cristóbal Betancourt Natera y col

ORIGINAL ARTICLE

- 62 Clinical bioequivalence of 2 brands of esomeprazol administered in patients with gastroduodenal ulcer**
Marco Sarabia, Carmen Zumaray, Jairo Ruiz, María González, David Rincón

- 68 Characteristics of spontaneous bacterial peritonitis**
Julio Soublett, Madeleyn Páez, Leyda Aldana

- 74 Non-alcoholic hepatic steatosis: related to waist circumference**
Daniela Meneses Moreno, Ernesto Negrín Rangel

BRIEF ORIGINAL ARTICLE

- 81 Endoscopy septotomy in zenker diverticulum**
Denny J Castro, Akiko Shimizu, Carolina Arias, Olga Silva

CLINICAL CASES

- 84 Angiolipofibroma of cecum: case report**
Denny J Castro, Akiko Shimizu, Carolina Arias, Olga Silva

- 87 Unusual report of a polipo sesil: deep cystic colitis**
Erika Rodríguez-Wulff, Francisco Vargas, Carmela Cantón, José Caballero

- 90 Rotavirus hepatitis. about a case**
Roberto Calva-Rodríguez, María Eugenia Rivera-Domínguez, Daniel Calva-Cerqueira

MICELLANEOUS

- III Images of the issue**
Dianora Navarro



A propósito de una guía de tratamiento en Hepatitis C

Dr. Cristóbal Betancourt Natera

Médico Gastroenterólogo. Consulta de Hepatitis Hospital IVSS, San Félix-Estado Bolívar. Venezuela. cristobal.bn@gmail.com

Desde la aparición de un marcador biológico que permitió identificar al virus de la Hepatitis C hace casi tres décadas¹, los cambios en el enfoque, primero clínico, y luego, terapéuticos han sido asombrosos y excepcionalmente, vertiginosos en los últimos cinco años. Esto ha obligado a actualizaciones médicas, en tan breves periodos de tiempos, que grupos tan grandes como AASLD, EASL y otros regionales, sin esperar sus reuniones habituales, prematuramente las adelantan²⁻⁶.

Desde el punto de vista epidemiológico se ha podido determinar con mejor precisión, los grupos de riesgos y lograr despistajes en una mayor población, más aún con normativas de la Organización Mundial de la Salud (OMS), de aplicación obligada en todos los países signatarios, aunque permanece un pequeño grupo cuyo mecanismo de transmisión no se ha podido determinar. Si bien la transmisión por transfusiones de sangre o derivados es excepcional, la transmisión por inyección de drogas está aumentando rápidamente, algo que no ocurría en el pasado⁷, y otro factor a considerar, el impacto por las poblaciones inmigrantes⁸. Para 2011, la Organización Mundial de la Salud estimaba que 2,35 % de la población estaba infectada con HCV,⁹ pero estadísticas más recientes muestran un aumento de la seroprevalencia hasta 2,8%, equivalente a más de 185 millones infectados en todo el mundo¹⁰.

Clínicamente, en forma aguda la HVC es difícil de diagnosticar por ser casi asintomática, pero su evolución hacia la cronicidad puede alcanzar tasas cercanas al 80%^{11,12} y, mayor aún, las complicaciones como Cirrosis o el Hepatocarcinoma con el consabido impacto en los gastos sanitarios y el dilema de los trasplantes ante esas complicaciones de compromiso mortal¹³.

La necesidad de una terapia, cuya meta sea la eliminación del virus, para lograr una curación o resolución de la enfermedad, ha llevado la investigación a tales niveles, que sus impactos en costos médicos sean hoy día, elevados^{14,15} pero con la satisfacción de éxitos del 99%. Todo ello ha obligado a un uso racional de las nuevas terapias y que grupos de especialistas, según las necesidades regionales o locales, elaboren guías que orienten a los médicos en la prescripción de los nuevos fármacos.

En nuestro país, "al norte del sur", donde hemos visto un deterioro de las políticas de estado en la salubridad y disponibilidad terapéutica, es difícil precisar hoy, la tasa de infectados. Para el año 2000, la Organización Panamericana de la Salud (OPS), estimó la tasa de infección en 1,4%¹⁶ Ahora bien, ajustándola y proyectándola según la data del Instituto Nacional de Estadística (INE), para el 2016 superaríamos los 450.000 infectados¹⁷⁻¹⁹.

En el Congreso Venezolano de Gastroenterología celebrado en el año 2010 y específicamente en la Conferencia Magistral en Hepatología "Dr. Simón Beker, expuse que la divulgación y conocimiento sobre la Hepatitis C a nivel nacional adolece de deficiencia y que considerando los cambios sorprendentes sobre la patología y terapéutica en los últimos cinco años, la Sociedad Venezolana de Gastroenterología, ente académico y científico debe colaborar en la información y aplicabilidad de las nuevas terapias de la Hepatitis C, ajustándolas a nuestras condiciones particulares y situación país y es así que ha elaborado una Guía nacional de tratamiento 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, tuviesen una herramienta confiable para el adecuado manejo, clave para el éxito de la terapia como es la curación del paciente.

Referencias Bibliográficas

1. QL Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989; 244: 359-362.
2. AASLD/IDSA Guidance Panel. Hepatitis C Guidance: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Adults Infected with Hepatitis C Virus. *Hepatology*. 2015; 62(3):932-954. doi: 10.1002/hep.27950
3. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol*. 2015; 63 (1):199-236. doi:10.1016/j.jhep.2015.03.025
4. Actualización de las Recomendaciones para el Tratamiento de la Hepatitis Crónica por Virus C. Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado. [Internet] Ciudad Autónoma de Buenos Aires: AAEEH; 2014 [citado febrero 2017]. Disponible en: <http://aaeeh.org.ar/neweb/docs/Actualizacion-Rec omendaciones-Hep-Cronica-por-virus-C.pdf>
5. Guía Clínica de Manejo de la Infección Crónica por Virus de la Hepatitis C (VHC). Santiago de Chile: Ministerio De Salud; 2015 [citado febrero 2017]. Disponible en: <http://www.bibliotecaminsal.cl/wp/wp-content/uploads/2016/04/Guia-VHC-2015.pdf>
6. Consenso Nacional para el Manejo de la Hepatitis C. Lima: Asociación Peruana para el Estudio del Hígado (APEH). 2016 [citado febrero 2017]. Disponible en: <http://socgastro.org.pe/event os/2017/archivos/guia-practica-clinica-hepatitis-c.pdf>
7. 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. doi:10.1016/j.puhe.2008.01.014
8. Esteban JI, Saulea S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol*. 2008;48:148-162. doi: 10.1016/j.jhep.2007.07.033
9. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17:107-115.
10. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, et al. *Hepatology* 2015;61:77-87. doi: 10.1002/hep.27259
11. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology* 2008;48:418-431. doi: 10.1002/hep.22375
12. John-Baptiste A, Krahn M, Heathcote J, Laporte A, Tomlinson G. The natural history of hepatitis C infection acquired through injection drug use: metaanalysis and meta-regression. *J Hepatol* 2010;53:245-251.
13. 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.

14. Hasan SS, Sears DM, Lorden AL. A real world analysis of the cost of current HCV treatment. Program and abstracts of Digestive Disease Week 2014; May 3-6, 2014; Chicago, Illinois. Abstract 377.
15. Mendez-Sanchez N, Paraná R, Cheinquer H, Alves de Mattos A, Gadano A, Silva M, et al. Latin American Association for Study of the Liver Recommendation on Treatment of Hepatitis C. *Annals of Hepatology* 2014,13 (Supl 2): S9-10.
16. Kershenobich 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. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02538.x
17. INE: Instituto Nacional de Estadísticas. [Internet]. Caracas: INE; [citado 26 junio 2016]. Disponible en: <http://www.ine.gov.ve/>
- En el manejo de la UD, el tratamiento quirúrgico era la primera
18. 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.
19. Navas, A. Seroprevalencia de Hepatitis B y C en la comunidad indígena de San Francisco de Guayo, parroquia Padre Barral, municipio Antonio Díaz estado Delta Amacuro 2009. [Tesis]. Maracay: Instituto de Altos Estudios en Salud Pública "Dr. Arnoldo Gabaldón"; 2010. 88 p.

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% 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 Quimioluminiscencia (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:

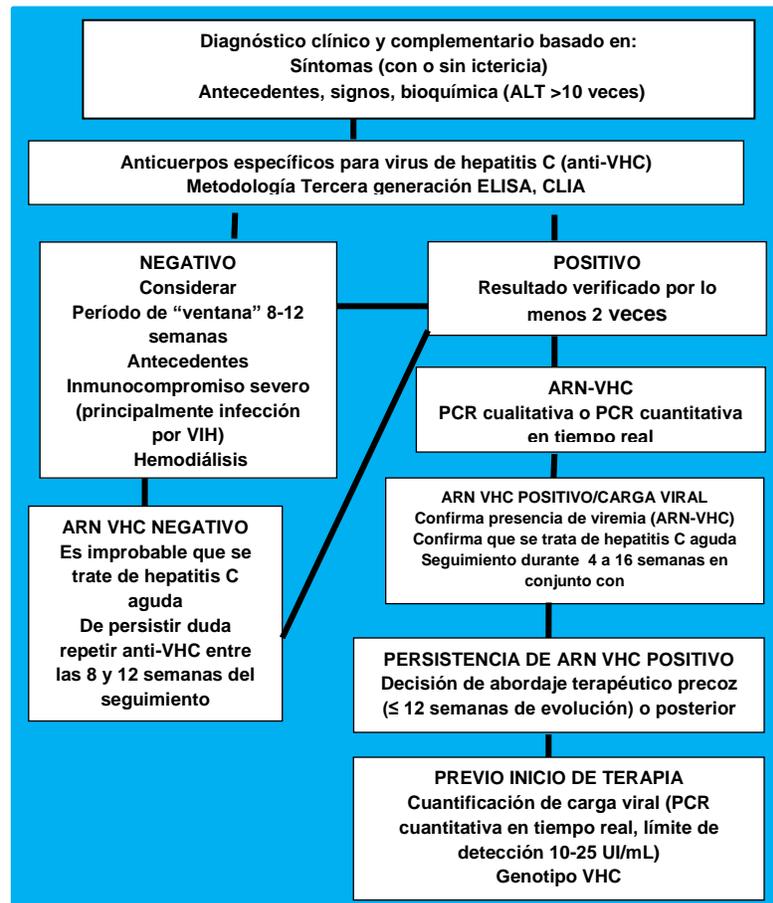
1.- Monitorizar mediante PCR cuantitativo en tiempo real la carga viral a fin de evaluar posible eliminación espontánea del virus (monitorizar cada 4 a 8 semanas por un mínimo de 16 semanas). Si la decisión es realizada para retardar el tratamiento se debe extender de 6 a 12 meses posterior a la infección, 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 colágeno estableciéndose 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 adicionada 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}.

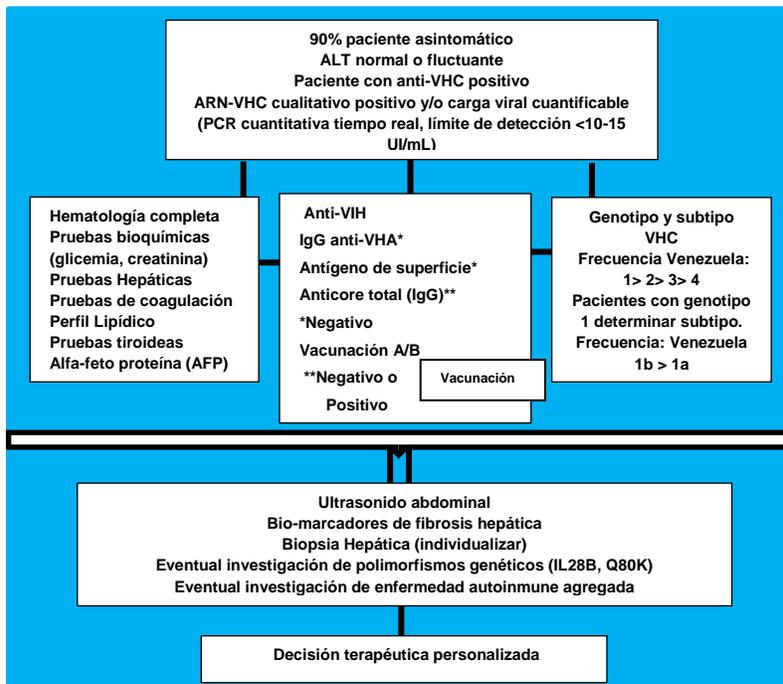
Desórdenes Músculo-Esqueléticos

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 \geq 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).

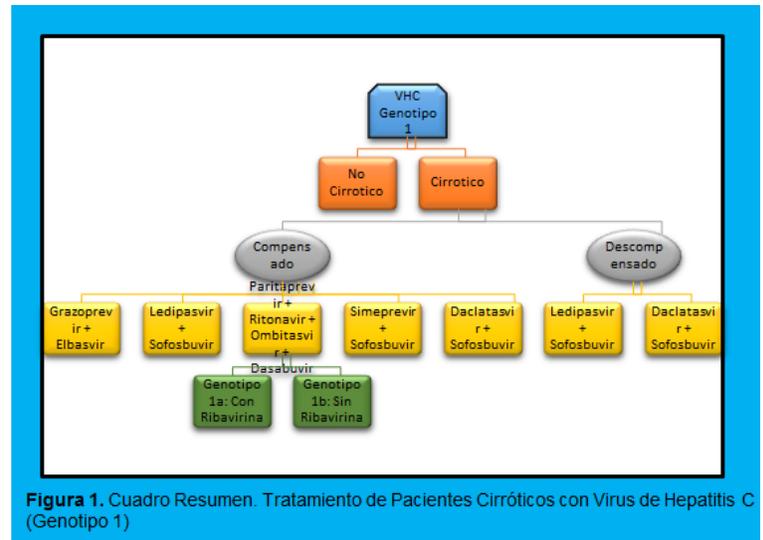


Figura 1. Cuadro Resumen. Tratamiento de Pacientes Cirróticos con Virus de Hepatitis C (Genotipo 1)

¿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% respectivamente^{144,145,146}. 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 semanas	IB
4	Peg-IFN/RBV (1000-1200mg) + Simeprevir (150mg) 160.	24 – 48 semanas de Peg-IFN/RBV	IB
4	Sofosbuvir 400mg/d + Ribavirina 1000-1200mg/d 161	12 semanas de SMV	IIB
4,6	Grazoprevir 100mg/d + elbasvir 50mg/d 162	24 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 + peglFN 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.

¿Qué 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 trasplantados 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 aun 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.

¿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>).

¿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.

¿Qué 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 contaje 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 basado 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 todas 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. 24 semanas si hay RVR 48 semanas sin RVR	Igual
3	SOF+PIR	12 semanas y hasta 24 semanas en cirróticos	12 a 24 semanas
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 2ª 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 previas 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	
	Darunavir/cobicistat	E	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, Sauleda 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 International* 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., Loury 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-naïve 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, Kontoyiannis 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, Fornas 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, Fornas 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, Fornas 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, Fornas 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.

Bioequivalencia clínica de dos marcas de esomeprazol administradas en pacientes con ulcus gastroduodenal

Autores Marco Sarabia,¹ Carmen Zuramay,² Jairo Ruiz,³ María González,⁴ David Rincon⁴

Afiliación ¹Médico Gastroenterólogo- Clínica Vista Alegre. Caracas. Venezuela. ²Medico Gastroenterólogo. Clínica Venezuela. Caracas-Venezuela. ³Medico Gastroenterólogo. Centro de Especialistas. Caracas-Venezuela. ⁴Farmacólogo- Laboratorios Leti S.A.V. Guatire. Estado Miranda-Venezuela.

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2017;71(2):62-67. Sociedad Venezolana de Gastroenterología, Caracas, Venezuela. ISSN 2477-975X

Autor correspondiente: David Rincón. Laboratorios Leti S.A.V. Zona Industrial del este, Avenida 2, Manzana J, Parcela 3, Edificio Leti. Guarenas, Estado Miranda. Centro Médico San Martín de Porres. Villa Heroica, Edificio Cruma, Piso PB, Sector La Palmera. Guatire, Estado Miranda. darincom@gmail.com
Correos Autores: marcosarabia@gmail.com; gioconda.yoko.rodriguez@gmail.com; jairojuizr@gmail.com; mgonzalez@leti.com.ve; darincom@gmail.com
Fecha de recepción: 22 de mayo de 2017. Fecha de revisión: 24 de mayo de 2017. Fecha de Aprobación: 27 de mayo de 2017.

CLINICAL BIOEQUIVALENCE OF TWO BRANDS OF ESOMEPRAZOL ADMINISTERED IN PATIENTS WITH GASTRODUODENAL ULCUS

Summary

Introduction: Proton pump inhibitors are used in the treatment of acid-peptic gastropathy. **Objective:** to compare the efficacy of two brands of esomeprazole in the treatment of acid-peptic gastropathy, the evolution of symptoms and their tolerance. **Materials and methods:** Patients of both sexes, aged 18-60 years, with or without *Helicobacter pylori*, who had one or more erosions or ulcers ≥ 5 mm and <25 mm in their largest diameter, in gastroscopy, were included. They were randomized to receive one of the brands, 40 mg / day, orally, for 4 weeks. At the end, they were evaluated with endoscopy, adverse event questioning and laboratory tests, comparing cure rate and evolution of endoscopy. We evaluated the rate of responders according to decreased symptom score, and tolerance through questioning of adverse effects and laboratory tests. **Results:** Thirty-four patients were enrolled, analyzing the results of 30 patients. In both groups we observed improvement in endoscopy (healing and / or improvement). The score of symptoms improved in both groups, with intragroup but not intergroup significance. Adverse events were not significant. **Conclusions:** Thirty-four patients were enrolled, analyzing the results of 30 patients. In both groups we observed improvement in endoscopy (healing and / or improvement). The score of symptoms improved in both groups, with intragroup but not intergroup significance. Adverse events were not significant.

Key words: Esomeprazole, Bioequivalence, Erosive Gastropathy, Lanza Score.

Resumen

Los inhibidores de bomba de protones son usados en el tratamiento de la gastropatía ácido-péptica. **Objetivo:** comparar la eficacia de dos marcas de esomeprazol en el tratamiento de gastropatía ácido-péptica, la evolución de síntomas y su tolerancia. **Materiales y Métodos:** Se incluyeron pacientes de ambos sexos, con edades entre 18-60 años, con o sin *Helicobacter pylori*, que en la gastroscopia presentaron una o más erosiones o úlceras ≥ 5 mm y < 25 mm en su diámetro mayor. Se distribuyeron aleatoriamente a recibir una de las marcas, 40 mg/día, oral, durante 4 semanas. Al final fueron evaluados con endoscopia, interrogatorio de efectos adversos y laboratorio, comparando tasa de curación y evolución de la endoscopia. Se evaluó la tasa de respondedores por disminución del score de síntomas y la tolerancia mediante interrogatorio de efectos adversos y pruebas de laboratorio. **Resultados:** Ingresaron 34 pacientes, analizando los resultados de 30. En ambos grupos observamos mejoría en la endoscopia (curación y/o mejoría). El score de síntomas mejoró en ambos grupos, con significancia intragrupo pero no intergrupar. Los efectos adversos no fueron significativos. **Conclusiones:** Observamos mejoría en los criterios de endoscopia, y en el score de síntomas, en ambos grupos.

Palabras Clave: Esomeprazol, Bioequivalencia, Gastropatía Erosiva, Score de Lanza.

Introducción

Más de un 60% de los fármacos incluidos en la Farmacopea son racematos constituidos por mezclas equimoleculares de dos enantiómeros. Los enantiómeros son entidades químicas que presentan propiedades farmacológicas independientes, no sólo entre sí, sino también con respecto al racemato. Esta ha sido la razón que llevó en 1992 a la Food and Drug Administration a recomendar a las industrias farmacéuticas que comercializaban racematos a que desarrollasen el enantiómero más activo. El desarrollo de un enantiómero es un proceso tan complejo como el del racemato, en el que se exige: a) conocer el mecanismo de acción del enantiómero, b) determinar su efectividad clínica y su perfil de seguridad en comparación con la del racemato, y c) demostrar que no existe en el organismo interconversión de un enantiómero en otro.

El omeprazol fue el primer inhibidor de la bomba de protones (IBP) comercializado y, hasta fechas recientes, todos los IBP han sido comercializados como racematos. Sin embargo, el omeprazol racémico presenta dos enantiómeros, el R- (H199/19) y el S-omeprazol (esomeprazol). Pronto se pudo demostrar que el esomeprazol era más potente que el omeprazol y el H199/19 para inhibir la secreción gástrica estimulada por gastrina durante 24 horas y mantener el pH gástrico por encima de 4. Ello condujo al desarrollo de esomeprazol con el objetivo de aumentar la tasa de éxito del tratamiento supresor de la producción de ácido con respecto a la conseguida con otros IBP ya comercializados. Por tanto, esomeprazol (S-omeprazol) es el primer IBP desarrollado como enantiómero¹.

Esomeprazol es un enantiómero del omeprazol (S-omeprazol), más potente que omeprazol para inhibir la secreción gástrica, y produce un aumento más rápido del pH, manteniéndolo durante más tiempo por encima de cuatro (4)². Actúa bloqueando la ATPasa-H⁺/Na⁺ de la membrana de las células parietales gástricas. Se absorbe rápidamente en intestino delgado, y en hígado se transforma por acción de las isoformas del citocromo P450, CYP2C19 y en menor grado CYP3A4 -que actúan de forma distinta a como lo hacen con omeprazol-, lo que da lugar a una mayor biodisponibilidad de esomeprazol y una mayor área bajo la curva de la concentración plasmática. Es bien tolerado, y está disponible para su administración por vía oral, así como en presentación para administrar por vía intravenosa, en inyección o en infusión.

Esomeprazol bloquea la ATPasa-H⁺/Na⁺ presente en la superficie de la membrana de las células parietales de la mucosa gástrica, que representa la vía final común de la secreción ácida, independientemente de cuál sea el agente secretagogo (acetilcolina, gastrina o histamina). La función fisiológica de la ATPasa-H⁺/Na⁺ (114 kDa) es intercambiar H⁺ por Na⁺ en una proporción 1:1, siendo capaz de promover la secreción de protones incluso contra gradientes (pH = 1) un millón de veces superiores a las concentraciones de H⁺ existentes en la célula parietal en condiciones fisiológicas (pH = 7,4)²⁻⁴.

Como otros IBP, esomeprazol es una base débil muy liposoluble, que tras absorberse en el intestino delgado, atraviesa con facilidad las membranas celulares y alcanza la célula parietal gástrica (pH = 7,4), desde aquí, difunde a los espacios canaliculares, donde el pH ácido (2,0-3,0) favorece la protonación del esomeprazol y lo convierte en un derivado sulfonamido muy hidrofílico, que ya no es capaz de atravesar la membrana de la célula parietal y que, por tanto, se acumula en la luz del canaliculo parietal. A este nivel, forma puentes disulfuro con los residuos de cisteína localizados en las posiciones 321, 813 y 892 de la cadena A de la ATPasa-H⁺/Na⁺, formándose así un complejo que inhibe de forma irreversible, no competitiva y dosis-dependiente, la actividad de la enzima.

Una vez inhibida la ATPasa-H⁺/Na⁺ de la célula parietal, la recuperación de la actividad enzimática implica la síntesis de nuevas moléculas de la enzima por la célula parietal. Este proceso requiere más de 18 horas, lo que explicaría por qué esomeprazol, al igual que otros IBP, mantienen el pH gástrico por encima de 4 más tiempo a lo largo del día que otros fármacos utilizados en el control de la secreción gástrica ácida (p.ej. antihistamínicos H₂, anticolinérgicos). De hecho, los efectos del esomeprazol pueden llegar a durar hasta 4 días tras la administración de una dosis única.

En ensayos clínicos comparativos, esomeprazol (20 y 40 mg/día) mantiene el pH intragástrico > 4 durante 12,7 y 16,8 horas, respectivamente, mientras que 20 mg de omeprazol lo hacen durante 10,5 horas (P < 0,001). Estas diferencias explican por qué el esomeprazol produce un mayor porcentaje de cicatrizaciones que omeprazol⁽⁵⁾. En estudios comparativos con otros IBP, esomeprazol (40 mg/día) mantiene el pH gástrico > 4 durante más tiempo que omeprazol (20 mg/día), lansoprazol (30 mg/día), pantoprazol (40 mg/día) o rabeprazol (20 mg/día)^{6,7}.

El esomeprazol es un profármaco que a pH ácido se activa dando lugar a un derivado sulfonamido hidrofílico que no se absorbe; por este motivo se administra por vía oral con recubrimiento entérico. El esomeprazol se absorbe intensa y rápidamente en el intestino delgado y pasa al torrente sanguíneo, siendo su biodisponibilidad por esta vía (65%) superior a la de omeprazol (53%); además, su biodisponibilidad aumenta tras administración repetida, siendo del 85% luego de 5 días de tratamiento. Su acción aparece al cabo de 1 hora y alcanza concentraciones plasmáticas máximas entre 1-2 horas. Se une a proteínas plasmáticas en un 97%, presenta un pobre volumen de distribución (0,22 L/Kg) y una semivida de 0,8 horas. El esomeprazol se biotransforma en el hígado a través de las isoformas del citocromo P450 CYP2C19 (dando lugar a derivados hidroxilo y desmetilados) y, en menor grado, del CYP3A4 (que produce una sulfona de esomeprazol), eliminándose casi el 80% de la dosis administrada en forma de metabolitos inactivos por la orina (sólo el 1% sin biotransformar) y el 20% restante por bilis. El 95% del fármaco administrado se recupera del organismo a las 48 horas de su administración, lo que indica que no existe el peligro de que esomeprazol se acumule tras su administración repetida una vez al día. No se ha demostrado que esomeprazol se interconvierta en R-omeprazol en el organismo.

Esomeprazol presenta una biotransformación más lenta que omeprazol⁸. Esomeprazol, omeprazol y R-omeprazol se biotransforman por diversas isoformas del citocromo P450, pero la participación de las isoformas CYP2C19 y CYP3A4 es bien distinta. Así, el esomeprazol se biotransforma en un 73% a través del CYP2C19 y el 27% restante a través del CYP3A4, mientras que el 98% del R-omeprazol se biotransforma a través del CYP2C19. Esta diferencia explica porque el esomeprazol presenta un aclaramiento hepático 3 veces más lento (15 L/min/mg de proteína) que el de R-omeprazol (43 L/min/mg de proteína) u omeprazol.

Esta biotransformación más lenta explicaría la mayor biodisponibilidad oral del esomeprazol y lo que es más importante, por qué el área bajo la curva de las concentraciones plasmáticas a lo largo del tiempo (AUC) de esomeprazol es significativamente mayor que la de omeprazol (P < 0,05) a todas las dosis ensayadas. Este hallazgo es muy importante, ya que el grado de inhibición de la secreción gástrica ácida producida por los IBP se correlaciona mejor con el AUC que con las concentraciones plasmáticas del fármaco. Es decir, que cuanto mayor sea el AUC, mayor será la cantidad de fármaco que alcance los canaliculos de la célula parietal e inhiba la ATPasa-H⁺/Na⁺ y mayor también el control de la secreción gástrica ácida producida. Dado que acabamos de ver que el esomeprazol presenta un AUC mayor que la de omeprazol, es evidente que alcanza mayores concentraciones a nivel de la ATPasa-H⁺/Na⁺.

Además, en pacientes con Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE), la administración de esomeprazol durante 5-7 días se acompaña de una reducción en el efecto de primer paso y en la velocidad del aclaramiento sistémico del fármaco (desde 17 L/hora tras la primera dosis hasta 9 L/hora tras administración repetida). El resultado es que tras administración repetida de esomeprazol, aumenta su biodisponibilidad oral (hasta un 85%), su semivida (1,3 horas) y su AUC^{2,8}.

La seguridad de esomeprazol ha sido analizada en ensayos clínicos controlados frente a placebo o frente a otros IBP en más de 10.000 pacientes y de estos, 3.000 habían sido tratados con esomeprazol durante al menos 12 meses. Estos estudios demostraron que esomeprazol es bien tolerado, siendo la incidencia de reacciones adversas y de abandonos muy similar a la previamente descrita con omeprazol. En general, las reacciones adversas son ligeras y transitorias y no guardan relación con la dosis de esomeprazol administrada. Aquéllas que aparecen en > 1% de los pacientes son: cefaleas, diarrea, flatulencia, náuseas, estreñimiento y dolor abdominal. Más raramente (<1%) aparecen dermatitis, prurito, urticaria, sequedad de boca y mareos^{6,7,9-13}.

No se han observado cambios en los niveles de vitamina B12, hierro, paratohormona, cortisol, testosterona, estradiol, prolactina, colecistocinina o secretina. La administración crónica de esomeprazol aumenta el pH gástrico y estimula la secreción de gastrina por las células antrales, pero no produce cambios en la citología de la mucosa gástrica o en las células enterocromafines.

Como otros IBP, esomeprazol aumenta el pH gástrico y puede reducir la absorción de fármacos (p. ej. ketoconazol, itraconazol, sales de hierro) en los que este proceso está regulado por la acidez gástrica. Esomeprazol inhibe el CYP2C19, pudiendo aumentar los niveles plasmáticos de algunos fármacos que se biotransforman por esta isoenzima (p. ej. diazepam, citalopram, imipramina, clormipramina o fenitoína); ello puede obligar a reducir la dosis de estos fármacos, cuando se prescribe esomeprazol a demanda. La asociación de esomeprazol y claritromicina en la erradicación del *H. pylori* duplica el AUC de esomeprazol y de 14-hidroxiclaritromicina, lo que facilita un mejor control de la acidez gástrica, pero no es necesario ajustar la dosis de ambos fármacos. Esomeprazol no interactúa con alimentos, quinidina, cafeína, anticonceptivos orales o amoxicilina. En pacientes tratados con warfarina, el esomeprazol aumenta el tiempo de protrombina, por lo que en pacientes tratados con anticoagulantes orales es necesario monitorizar el tiempo de protrombina al iniciar o suspender la administración de esomeprazol⁴.

Del 1-3% de la población blanca (y hasta un 20% de la asiática) carece de la enzima CYP2C19 funcional¹⁴ por lo que van a metabolizar lentamente al esomeprazol; en este caso, el fármaco se biotransforma más lentamente a través del CYP3A4. Aunque en estos pacientes aumentan las concentraciones plasmáticas de esomeprazol en un 60%, ello no conlleva un aumento en la incidencia de reacciones adversas, por lo que no es necesario reajustar la dosificación¹⁵. Se ha aprobado una formulación I.V. de esomeprazol que se administra en inyección (durante 3 minutos) o en infusión (durante 10-30 minutos) a la dosis de 40 mg en el caso de esofagitis por reflujo y de 20 mg en el caso de ERGE¹⁶.

Materiales y métodos

El objetivo principal del estudio fue evaluar la eficacia de esomeprazol de dos diferentes marcas comerciales, esomeprazol de Laboratorios Leti, S.A.V., ULGARIN® 40 mg cápsulas (EL), producto test, vs. esomeprazol de AstraZeneca, NEXIUM® 40 mg

comprimidos (ER), producto de referencia, en la curación de erosiones (gastropatía erosiva) y úlceras gástricas y duodenales después de 4 semanas de tratamiento.

Se realizó un estudio fase III, prospectivo, doble ciego, doble falso, de grupos paralelos, de bioequivalencia, aleatorizado.

Las evaluaciones se realizaron mediante examen físico y endoscopia superior al inicio y al mes de tratamiento.

Cuadro 1. Clasificación Endoscópica (Score de Lanza)

Grado	Escala
0	Sin lesiones visibles
1	Enrojecimiento e hiperemia en la mucosa
2	Una o dos erosiones o lesiones hemorrágicas
3	3-10 erosiones o lesiones hemorrágicas
4	>10 erosiones o lesiones hemorrágicas o una úlcera

Las erosiones se definen como rupturas planas de la mucosa, con base blanquecina, de cualquier tamaño; las úlceras se definen como rupturas de la mucosa de al menos 3 mm o más¹⁷⁻¹⁹.

Se evaluó la efectividad, mediante:

- Tasa de curación a las 4 semanas (score de Lanza 0).
- Evolución de los síntomas (acidez, dolor, pirosis): se consideraron respondedores aquellos pacientes que presentaron un descenso en los escores de síntomas de ≥ 15 . Escala de graduación de síntomas: 0 = asintomático (libres de síntomas); 1 = Leve (no interfiere con las actividades cotidianas); 2 = Moderado (interfiere con las actividades normales); 3 = severo (incapacitante, con incapacidad para realizar las actividades normales).
- Uso de medicación de rescate: antiácidos.
- Condición de respondedor.

Se evaluaron los efectos adversos mediante: registro de efectos adversos interrogados y exámenes de laboratorio: hematología, urea, glicemia, creatinina, transaminasas y orina.

Se incluyeron pacientes de ambos sexos, con edades comprendidas entre 18-60 años con o sin *Helicobacter pylori*, que a la endoscopia tuviesen una o más lesiones ulcerosas ≥ 5 mm y < 25 mm en un diámetro mayor o una gastropatía erosiva de acuerdo a los criterios de Lanza y que hubiesen firmado un consentimiento informado escrito en el que el paciente manifestó que fue suficientemente informado y aceptó participar en el estudio. El protocolo fue aprobado por un Comité de Ética Institucional y aprobado por las autoridades sanitarias venezolanas.

No se incluyeron pacientes con historia actual de evidencia de enfermedad esofágica, Síndrome de Zollinger-Ellison, uso continuo de inhibidores de la bomba de protones un mes antes de ingresar al estudio, uso de los inhibidores de histamina dos semanas previas al estudio. Pacientes que necesiten medicación concomitante con anticolinérgicos o drogas que afectaran la motilidad intestinal, antecedentes de Enfermedad Inflamatoria del Intestino, antecedentes de síndrome de malabsorción intestinal, pancreatitis, enfermedad hepática severa (transaminasas 3 veces el valor considerado como normal), insuficiencia renal (creatinina sérica > 1.50 mg/dl.), neoplasias, diabetes no controlada (glicemia en ayuna ≥ 126 mg/dl), enfermedad isquémica coronaria aguda tres meses antes del estudio, enfermedad vascular cerebral, trastornos de la coagulación, asma bronquial, embarazo, lactancia, cirugía intestinal previa, historia de alergia al esomeprazol o cualquier otro medicamento utilizado en el estudio.

A todos los pacientes se les realizó: hematología completa, glicemia, urea, creatinina, transaminasas y examen de orina antes y después del tratamiento.

Las variables: edad, peso, IMC, PAS, PAD, pulso y pruebas de laboratorio fueron evaluadas mediante T de Student apareada intra grupo y no apareada entre grupos. Las variables Score de Lanza mediante χ^2 , el escore de síntomas mediante test de Wilcoxon (intragrupo), y U de Mann-Whitney entre grupos.

Resultados

Ingresaron al estudio 34 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión, de los cuales se analizaron por ITT 30 pacientes, o sea, aquellos pacientes que recibieron los medicamentos de prueba y tuvieron una evaluación posterior a la administración del mismo.

Cuadro 2. Descripción de la población evaluada

Variable	Esomeprazol Test	Esomeprazol Referencia	P entre grupos
Sexo	12/6	8/6 57%/43%	
F/M	66,7%/33,3%		
Edad	37,67±11,88	42,7±15,1	>0,05
Talla	1,64±0,1	1,64±0,08	>0,05
Peso	71,3±18,6	73,7±12,2	>0,05
IMC	26,25±6	27,4±4,6	>0,05

	Inicial	Final	Inicial	Final
PAS	127,5±14,63	122,0±10,3	119,5±9,0	118,3±10,1
P Intra grupo		0,01		>0,05
PAD	76,8±10,2	74,5±6,1	75,0±6,8	75,7±7,6
P Intra Grupo		>0,05		>0,05
Pulso	77,4±8,9	77,2±11	79,1±7,9	79,6±9,5
P Intra Grupo		>0,05		>0,05

Cuadro 3. Diagnóstico principal y antecedentes

	Diagnóstico principal		Antecedentes	
	Test	Referencia	Test	Referencia
Úlcera gástrica	8	6	HTA	2
Gastritis	9	7	Diabetes	1
Úlcera duodenal	2	1	Cáncer	1
Hernia hiatal		2	Alergias	2
			Gastritis	0
			Várices	1
			Adenoma	1
			Hipertrofia pilórica	1
			Sin antecedentes	10

Cuadro 4. Resultados de las Biopsias, test de Ureasa y presencia de Helicobacter pylori

	Esomeprazol test		Esomeprazol referencia	
	Inicio	Final	Inicio	Final
GCA	16	2	14	4
Úlcera gástrica	2	1	4	0
Hiperplasia linfática	1	0	0	0
Test Ureasa	Posit: 4 Neg: 3 NR: 9		Posit: 2 Neg: 7 NR: 5	
Presencia Helicobacter	Inicio	Final	Inicio	Final
Si	12	2	6	0
No	4	14	8	14

Cuadro 5. Evolución score de Lanza

	Esomeprazol test		Esomeprazol referencia	
	Inicio	Final	Inicio	Final
0	0	8	0	10
I	4	4	0	0
II	2	3	7	2
III	3	3	3	0
IV	9	0	4	1
P entre**	0,036	ns	ns	ns

Cuadro 6. Evolución de los síntomas

	Esomeprazol test		P* intra	Esomeprazol referencia		P* intra	P** Entre Inicio	P** Entre Final
	Inicio ± SD	Final ± SD		Inicio ± SD	Final ± SD			
Acidez	1,78 ± 0,7	0,17 ± 0,4	0,00	1,86 ± 0,9	0,36 ± 0,7	0,00	Ns	ns
Pirosis	1,65 ± 0,9	0,22 ± 0,55	0,00	1,93 ± 0,8	0,15 ± 0,6	0,00	Ns	ns
Dolor	1,89 ± 1,0	0,28 ± 0,5	0,00	1,71 ± 1,1	0,29 ± 0,6	0,00	0,000	ns
Total	5,22 ± 2,05	0,67 ± 0,9	0,00	5,50 ± 2,03	0,79 ± 1,7	0,00	Ns	ns

*Test de Rangos de Wilcoxon

** Test U de Mann Whitney

Conclusiones

La selección de un medicamento está basada en efectividad, seguridad, calidad y costo.

En general, los ensayos clínicos se realizan con el objetivo de demostrar la superioridad del medicamento estudiado respecto al de referencia. Esta superioridad puede ser de eficacia o de seguridad.

Pero cada vez es más frecuente que el objetivo del ensayo sea demostrar que el fármaco de estudio es igual de eficaz que el de referencia o, al menos, no inferior, bien porque el tratamiento control tenga una eficacia difícil de superar o porque el tratamiento experimental presente otras ventajas, como una administración más cómoda o una menor duración del tratamiento, o mayor accesibilidad al producto.

Desde el punto de vista de la compañía farmacéutica y de las expectativas de los investigadores que han llevado a cabo el estudio, lo deseable es encontrar evidencias de superioridad del nuevo medicamento. También desde el punto de vista del médico y de los que trabajamos para la salud, las esperanzas están en que el nuevo producto sea superior y permita un avance en la terapia de los pacientes.

En cuanto a la selección de medicamentos, lo que nos interesa es determinar cuándo un medicamento puede ser clasificado como superior al de referencia y cuándo como equivalente terapéutico, bien porque se haya demostrado equivalencia

terapéutica o porque las diferencias encontradas no sean importantes clínicamente²⁰.

Este estudio de equivalencia terapéutica fue diseñado para un tamaño de muestra que pudiera evaluar alguna diferencia entre dos marcas de Esomeprazol comercializadas en el país, en la curación y mejoría de los síntomas. Sin embargo no fue posible alcanzar el número de pacientes para tener una potencia del 90% para determinar una diferencia entre los grupos debido a que un criterio de exclusión, no haber tomado bloqueantes de la bomba de protones durante las últimas semanas, impidió la inclusión de una gran cantidad de pacientes.

En un estudio realizado durante un periodo de 4 años que incluyó 63.878 admisiones a hospitales en los EEUU, se observó que la terapia de supresión de ácido fue indicada en un 52% de los pacientes (83% inhibidores de la bomba de protones, 23% Bloqueantes-H₂²¹. Y si a esto añadimos la inmensa automedicación ante cualquier síntoma digestivo podemos encontrar la explicación a que no se pudiesen incluir más pacientes.

En cuanto a las características demográficas de los pacientes incluidos no había diferencias estadísticas entre los dos grupos de pacientes, tanto de los que recibían el esomeprazol de referencia como el evaluado, eso nos permite concluir que nuestra muestra fue homogénea y comparable.

De igual forma los diagnósticos endoscópicos iniciales de ambos grupos fueron similares por lo que no existió diferencia estadísticamente significativa en cuanto al diagnóstico inicial.

En cuanto a la mejoría endoscópica se utilizó el score de Lanza y podemos evidenciar que en el esomeprazol evaluado (ULGARIN®) presentó diferencias en cuanto al diagnóstico inicial y post tratamiento, con mejoría del score utilizado en el estudio, siendo esto estadísticamente significativo. Por lo contrario en el grupo de referencia no hubo diferencias significativas del score inicial y post tratamiento e inclusive, en la afectación más severa donde el score de lanza fue IV se evidenció que el medicamento a evaluar mejoró en un 100% el score, no así en el medicamento de referencia donde de 4 casos con score de IV, 3 pacientes presentaron mejoría post-tratamiento pero uno persistió con iguales hallazgos; podríamos decir que a pesar de una muestra pequeña, el esomeprazol evaluado es superior al de referencia en cuanto a la mejoría endoscópica evaluado por el score de Lanza.

En cuanto a la mejoría clínica, ambos grupos mejoraron los síntomas luego de la administración de los medicamentos, tanto el evaluado como el de referencia, y no hubo diferencias estadísticamente significativas. En cuanto a la presencia de *Helicobacter Pylori* podemos observar que en el grupo test respondieron al tratamiento para erradicación en un 86% aproximadamente, no así en el esomeprazol de referencia donde el 100% erradicó la bacteria sin embargo esto no fue estadísticamente significativo.

Clasificación del trabajo

AREA: Gastroenterología.

TIPO: Clínico.

TEMA: Equivalencia terapéutica.

PATROCINIO: Laboratorios Leti S.A.V. (aprobado por el Ministerio del Poder Popular para la Salud). Conflictos de interés: Los Dres. Maria Gonzalez Yibirin y David Rincón Matute, pertenecen al departamento de investigación clínica de Laboratorios LETI S.A.V. 2.

Referencias Bibliográficas

1. Scott LJ, Dunn CJ, Mallarkey G, Sharpe M. Esomeprazole: a review of its use in the management of acid-related disorders. *Drugs*. 2002;62:1503-1538.
2. Spencer CM, Faulds D. Esomeprazole. *Drugs*. 2000;60:321-329.
3. Barone JA, Horn JR. Comparative pharmacology of proton pump inhibitors. *Manag Care*. 2001;10(suppl):11-16.
4. Robinson M, Horn J. Clinical pharmacology of proton pump inhibitors: what the practising physician needs to know. *Drugs* 2003;63(24):2739-2754.
5. Röhss K, Hasselgren G, Hedenström H. Effect of esomeprazole 40 mg vs omeprazole 40 mg on 24 hour intragastric pH in patients with symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci*. 2002;47(5):954-958.
6. Howden CW, Ballard ED, Robieson W. Evidence for therapeutic equivalence of lansoprazole 30 mg and esomeprazole in the treatment of erosive esophagitis – *Clin Drug Invest* 2002;22:99-109.
7. Castell DO, Kahrilas PJ, Richter JE, et al. Esomeprazole (mg) compared with lansoprazole (30 mg) in the treatment of erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:575-583.
8. Andersson T, Hassan-Alin M, Hasselgren G, Röhss K, Weidolf L. Pharmacokinetic studies with esomeprazole, the (S)-isomer of omeprazole. *Clin Pharmacokinet*. 2001;40(6):411-426.
9. Rai A, Orlando R. Gastroesophageal reflux disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 1998;14:326-333.
10. Dent J, Brun J, Fendrick AM, et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management – the Genval Workshop. *Gut*. 1999;44(2):S1-S16.
11. Richter JE, Kahrilas PJ, Johanson J, et al. Esomeprazole Study Investigators. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(3):656-665.
12. Kahrilas PJ, Falk GW, Johnson DA, et al. Esomeprazol improves healing and symptom resolution as compared with omeprazole in reflux oesophagitis patients: a randomized controlled trial. *The Esomeprazole Study Investigators. Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14(10):1249-1258.
13. Talley N, Lauritsen K, Tunturi-Hihnala H, et al. Esomeprazole 20 mg maintains symptom control in endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux disease: a controlled trial of "on demand" therapy for 6 months. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15(3):347-354.
14. Touw DJ. Clinical implications of genetic polymorphisms and drugs interactions mediated by cytochrome P-450 enzymes. *Drug Metabol Drug Interact*. 1997;14:55-82.
15. Tybring G, Böttiger Y, Widén J, Bertilsson L. Enantioselective hydroxylation of omeprazole catalysed by CYP2C19 in Swedish white subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 1997;62(2):129-137.
16. Keating GM, Figgitt DP. Intravenous Esomeprazole. *Drugs*. 2004;64(8):875-882.
17. Lanza FL. Endoscopic studies of gastric and duodenal injury after the use of ibuprofen, aspirin, and other nonsteroidal anti-inflammatory agents. *Am J Med* 1984;77(1A):19-24.
18. Lanza FL, Royer GL Jr, Nelson RS, Rack MF, Seckman CC. Ethanol, aspirin, ibuprofen, and the gastroduodenal mucosa: an endoscopic assessment. *Am J Gastroenterol*. 1985;80(10):767-769.
19. Soylu A, Dolapcioglu C, Dolay K, et al. Endoscopic and histopathological evaluation of acute gastric injury in high-dose acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drug ingestion with suicidal intent. *World J Gastroenterol*. 2008;14(43):6704-6710.

20. González M.; Casamayor LB.; García del Valle R.; Arroyo V.; De la Hija Díaz MB.; García Díaz-Guerra R. Equivalencia terapéutica. Importancia en la práctica clínica. Boletín Farmacoterapéutico de Castilla de La Mancha. 2012; XII(4).
21. Pérez Hoyer G, Pérez Machado L. Inhibidores de bomba, posibles consecuencias de su uso a largo plazo. GEN. 2011;65(4):376-379.

Cirrosis Hepática: características de la peritonitis bacteriana espontánea

Julio Soublett,¹ Madeleyn Páez,¹ Leyda Aldana²

Autores

Afiliación ¹Residentes de Servicio de Gastroenterología –Hospital Universitario de Caracas. Venezuela. ²Gastroenteróloga. Adjunto del Servicio de Gastroenterología – Hospital Universitario de Caracas. Venezuela.

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2017;71(2):68-73. Sociedad Venezolana de Gastroenterología, Caracas, Venezuela. ISSN 2477-975X

Autor correspondiente: Julio Soublett. Hospital Universitario de Caracas. Servicio de Gastroenterología. Venezuela. jsoublett@gmail.com

Correos Autores: jsoublett@gmail.com; mrph_2@hotmail.com; leyda.aldana@gmail.com

Fecha de recepción: 04 de febrero de 2017. Fecha de revisión: 28 de abril de 2017. Fecha de Aprobación: 18 de mayo de 2017.

Keywords: Liver Cirrhosis, Portal Hypertension, Ascites, Epontaneous Bacterial Peritonitis, Bacterioascitis, Neutrocytic Ascites.

Resumen

Objetivo: Establecer las características de peritonitis bacteriana espontánea en pacientes cirróticos con ascitis. **Método:** Se recopiló información de historias clínicas de pacientes cirróticos con ascitis ingresados en el servicio de gastroenterología. **Resultados:** el motivo de consulta más frecuente fue por aumento de la circunferencia abdominal (69,2%); somnolencia (29,9%), hematemesis (23,1%). El Child-Pugh fue 78,8% tipo B y 22,2% tipo C. Se evidenció asociación estadísticas entre la coinfección y peritonitis bacteriana espontánea ($p = 0,013$). **Conclusión:** La PBE es una complicación frecuente y grave de los pacientes con cirrosis hepática avanzada y ascitis. El diagnóstico y tratamiento precoz han conseguido mejorar el pronóstico en los últimos años.

Palabras Clave: Cirrosis Hepática, Ascitis, Peritonitis Bacteriana Espontánea, Bacterioascitis, Ascitis Neutrocítica.

CHARACTERISTICS OF SPONTANEOUS BACTERIAL PERITONITIS

Summary

Objective: To Establish the characteristics of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. **Method:** information from medical records of cirrhotic patients with ascites admitted to the gastroenterology was collected. **Results:** The most frequent reason for consultation was due to increased abdominal circumference (69.2 %); somnolence (29.9 %), hematemesis (23.1 %). The Child - Pugh was 78.8 % and 22.2 % type B type C statistical association between co-infection and spontaneous bacterial peritonitis ($p = 0.013$) was demonstrated. **Conclusion:** The PBE is a frequent and serious complication of patients with advanced liver cirrhosis and ascites. Early diagnosis and treatment have improved prognosis in recent years.

Introducción

La cirrosis hepática presenta importantes alteraciones a nivel del equilibrio hidroelectrolítico, que son evidentes en presencia de una avanzada disfunción circulatoria subyacente, la cual en etapas de descompensación se expresa clínicamente con la presencia de ascitis y edema. La ascitis es susceptible de complicarse con peritonitis bacteriana espontánea (PBE) e incluso desencadenar el síndrome hepatorenal (SHR)¹.

Los pacientes en etapas avanzadas de la cirrosis hepática, tienden al desarrollo de la peritonitis bacteriana sin evidente fuente de infección, una forma de infección que se ha denominado peritonitis bacteriana espontánea².

La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) es una complicación frecuente y grave de los pacientes con cirrosis y ascitis; con una mortalidad hospitalaria del 30-50% y un riesgo de recurrencia al año en los pacientes que sobreviven del 70%³.

La PBE fue descrita por vez primera por Conn, en 1964, cuando diferencia esta forma de infección de la peritonitis quirúrgica, pero no es hasta 1975 cuando se demuestra el origen elusivo de esta enfermedad y el mismo autor y Correia, le acuñan este término y la clasifican en categorías o subtipos sobre la base de los cultivos, el recuento de polimorfonucleares neutrófilos y la ausencia de un origen quirúrgico de infección⁴.

La incidencia de PBE se sitúa entre 66 % y 88 % de los pacientes hospitalizados con ascitis de moderada a severa. Luego de haber presentado el primer episodio de esta afección, la supervivencia a largo plazo es muy baja (30-40 %) y la probabilidad de recurrencia es del 70 % en el primer año⁵.

Las manifestaciones clínicas de la peritonitis bacteriana espontánea son muy variables, las más características son el dolor abdominal, la fiebre, los escalofríos y los cambios en el estado mental que pueden llegar a la encefalopatía hepática, que pueden expresarse desde formas muy leves hasta muy severas, incluso comenzar clínicamente como un shock séptico^{4,5}.

El diagnóstico se realiza mediante paracentesis abdominal y posterior estudio del líquido ascítico en pacientes afectos de cirrosis hepática, que presentan las características clínicas antes expuesta o que se encuentran asintomáticos⁴.

Tiene una tasa de recurrencia de 70% durante el primer año, con una mortalidad que alcanza el 50-70% al año, que obliga a considerar a los pacientes que se recuperan de un episodio de peritonitis bacteriana espontánea como potenciales candidatos para trasplante hepático⁵.

Después de la infección del tracto urinario, la peritonitis bacteriana espontánea es el segundo proceso infeccioso más frecuente en pacientes con cirrosis hepática avanzada. Se desarrolla en 3,5 % de los pacientes que son tratados como pacientes ambulatorios, su prevalencia es de 12 % en los pacientes hospitalizados⁶.

La peritonitis bacteriana espontánea es reconocida como un marcador de progresión de la patología hepática subyacente, que podría definir la enfermedad hepática avanzada⁷.

La mayoría de los episodios de PBE son causados por gérmenes aerobios gramnegativos, siendo el propio intestino de los pacientes la fuente de infección. Esto es debido a que los pacientes con cirrosis presentan graves alteraciones en los mecanismos de defensa antibacterianos, tanto intestinales, como sistémicos y del propio líquido ascítico⁸.

Los pacientes con cirrosis presentan un enlentecimiento en el tiempo de tránsito intestinal, que se ha atribuido a diversos factores. Este trastorno conduce a un fallo de aclaramiento que favorece el sobrecrecimiento bacteriano intestinal (SBI) en la cirrosis (ocurre hasta en un 40% de los pacientes), especialmente en aquellos con ascitis e insuficiencia hepática más avanzada (Child-Pugh C). De hecho, se ha comprobado que estos pacientes tienen una mayor incidencia de PBE en el seguimiento. Los fármacos que aceleran el tránsito intestinal, como los procinéticos y el propranolol, disminuyen la incidencia de SBI⁹.

En casos de cirrosis experimental se ha demostrado que existe un estrés oxidativo de la mucosa del intestino delgado, con un aumento de la actividad de la xantinaoxidasa y de la peroxidación lipídica del borde en cepillo de la mucosa intestinal, alterando su permeabilidad. Además, el defecto inmunológico en el aclaramiento de bacterias translocadas que se produce en la cirrosis está acompañado de una liberación de citoquinas proinflamatorias inducida por endotoxinas¹⁰.

La producción en cascada de factor de necrosis tisular y óxido nítrico estimulada por endotoxinas agrava el daño oxidativo en el epitelio intestinal¹¹.

En la cirrosis hepática existe alteración en la función de las células inmunocompetentes circulantes, y este conocimiento se extrapola al sistema inmunitario intestinal. Diversos estudios in vivo e in vitro en modelos humanos de cirrosis avanzada, han demostrado deficiencias en la capacidad bacteriostática y opsónica del suero, en la fagocítica de los neutrófilos, y en la función efectora de las células inmunocompetentes circulantes en sangre. Además, la hiperemia esplácnica asociada a la hipertensión portal dificulta el rodamiento, la adherencia y la migración de las células fagocíticas en las vénulas mesentéricas¹².

El líquido ascítico posee una actividad opsonizante y bactericida, que supone un mecanismo de defensa básico frente al desarrollo de la infección. Tras la llegada de un germen al líquido ascítico, se activa este sistema a través de la vía alternativa del complemento estimulada por los lipopolisacáridos de la pared de los bacilos gramnegativos. La capacidad bactericida está en relación directa con la concentración de proteínas y niveles de complemento, por lo que aquellos pacientes con niveles de albumina en líquido ascítico menores de 1 g/dl o niveles bajos de C3 son los que mayor predisposición presentan para el desarrollo de PBE¹³.

El mecanismo patogénico clave que inicia la bacteriemia y posteriormente el desarrollo de la peritonitis bacteriana espontánea es la translocación bacteriana (TB). Ésta se define como la migración de microorganismos desde la luz intestinal a los ganglios linfáticos mesentéricos (GLM) y a otros órganos extraintestinales. Esta migración de bacterias es un fenómeno fisiológico normal, pero en individuos sanos, el sistema inmunitario indolente es capaz de eliminar los escasos gérmenes que alcanzan los GLM. Para que la TB sea un fenómeno patológico, la migración de bacterias debe asociarse a una respuesta inflamatoria local o sistémica o con una posterior diseminación de las bacterias desde los ganglios linfáticos mesentéricos a la sangre o a la linfa¹⁴.

Su diagnóstico se basa en un recuento de leucocitos polimorfonucleares en líquido ascítico mayor de 250 células/ μ l; lo frecuente es que sea una infección monomicrobiana, causada en su mayoría por gérmenes gramnegativos de origen entérico, en especial *Escherichia coli* y *Klebsiella* spp. Se obtiene un cultivo del líquido ascítico positivo, que confirma el diagnóstico, en el 70% de los casos³.

Existen variantes de peritonitis bacteriana espontánea. La ascitis neutrocítica situación en la que existe un recuento de PMN mayor de 250/ μ l en el líquido ascítico, pero el cultivo es negativo. Sin embargo, estos pacientes tienen similares signos, síntomas y pronóstico que aquellos con PBE y cultivo de líquido ascítico positivo¹⁵.

La bacterioascitis se caracteriza por la colonización bacteriana del líquido ascítico en ausencia de una reacción inflamatoria, es decir, existe un recuento de PMN <250/ μ l en líquido ascítico con un cultivo bacteriano positivo. Los pacientes con bacterioascitis constituyen una población heterogénea. En algunos pacientes tiene lugar una colonización espontánea del líquido ascítico, mientras que en otros esta colonización es secundaria a una infección extraperitoneal¹⁶.

El curso natural de la bacterioascitis sin tratamiento también es variable, desde la resolución espontánea, que puede ocurrir en más del 60% de los pacientes (especialmente en aquellos asintomáticos), hasta el desarrollo de una verdadera PBE. Normalmente los pacientes que desarrollan una PBE presentan signos o síntomas de infección en el momento de la paracentesis por lo que deberían recibir tratamiento antibiótico empírico en espera del resultado del cultivo del LA, independientemente del recuento de PMN¹⁷.

Objetivo general

Establecer las características de la peritonitis bacteriana espontánea en pacientes cirróticos con ascitis en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Universitario de Caracas entre enero - diciembre 2015.

Objetivos Específicos

1. Identificar los gérmenes más frecuentes en pacientes con peritonitis bacteriana espontánea.
2. Relacionar la presencia de otros focos infecciosos previos y peritonitis bacteriana espontánea.
3. Determinar la frecuencia de peritonitis bacteriana espontánea.
4. Determinar la frecuencia de bacteriascitis.
5. Determinar la frecuencia de ascitis neutrocítica.

Aspectos éticos

Este estudio fue realizado de conformidad con la Declaración de Helsinki. Así mismo, fue sometido a revisión por la Comisión de Bioética del Hospital Universitario de Caracas para su consideración y aceptación.

Materiales y Métodos

Tipo de estudio:

La investigación correspondió a un estudio descriptivo, retrospectivo, de corte transversal.

Población y muestra:

Pacientes con cirrosis hepática complicada con síndrome de hipertensión portal y ascitis ingresados en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Universitario de Caracas en el período de enero- diciembre 2015. La muestra fue intencional y no probabilística, fue determinada por el número de pacientes incluidos en el período de duración del mismo.

Criterios de inclusión:

Pacientes mayores de 18 años ingresados con diagnóstico de cirrosis hepática complicada con síndrome de hipertensión portal y ascitis.

Criterios de exclusión:

Pacientes con cirrosis hepática sin hipertensión portal.
Pacientes con síndrome de hipertensión portal no cirrótica.
Pacientes con derivaciones portosistémicas.

Procedimientos

Se recogió la información necesaria revisando historias clínicas solicitadas al Archivo de Historias Médicas. Dicha información fue recopilada usando formulario de recolección de datos, posteriormente fue tabulada y analizada, interpretando los resultados, determinando conclusiones y recomendaciones.

Tratamiento estadístico propuesto

Se calculó la media y la desviación estándar de la edad; en el caso de las variables nominales, se calculó sus frecuencias y porcentajes. Los resultados se dispusieron en tablas de una y de dos entradas. La relación de la presencia de PBE y tipo de infección, se llevó a cabo con la prueba chi-cuadrado de Pearson. Se consideró un valor significativo si $p < 0,05$. Los datos fueron analizados con JMP-SAS versión 12.

Resultados

Con respecto a los indicadores epidemiológicos básicos, la edad de la muestra fue 57 ± 14 años; con predominio de género masculino (61,5%). (**Cuadro 1**). La etiología de la cirrosis más frecuente fue por alcohol (65,4%). (**Cuadro 2**).

Cuadro 1. Característica de la muestra según indicadores epidemiológicos

VARIABLES	ESTADÍSTICOS	
n	52	
Edad (años) (media \pm desviación estándar)	57 \pm 14	
Género		
Masculino	32	61,5%
Femenino	20	38,5%

Cuadro 2. Distribución de la Cirrosis Hepática según sus causas

Etiología de la cirrosis	n	%
Alcohol	34	65,4
Hepatitis C	7	13,5
NASH	4	7,7
Cirrosis biliar secundaria	3	5,8
Hepatitis autoinmune	3	5,8
Hepatitis B	1	1,9

El principal motivo de consulta fue por aumento de la circunferencia abdominal (69,2%); seguido por la somnolencia (29,9%), hematemesis (23,1%). (**Cuadro 3**).

Cuadro 3. Distribución de la muestra según motivos de consulta

Motivo de consulta	n	%
Aumento de circunferencia abdominal	36	69,2
Somnolencia	14	26,9
Hematemesis	12	23,1
Dolor abdominal	7	13,5
Ictericia	6	11,5
Fiebre	6	11,5
Rectorragia	3	5,8
Tos	1	1,9

El 75% de los pacientes no manifestó tener comorbilidad asociada. Mientras que los pacientes que presentaron comorbilidades, la más frecuente fue diabetes mellitus tipo 2 con 11,5%; seguido por colangitis esclerosante secundaria con 4%. (**Cuadro 4**).

Cuadro 4. Característica de la muestra según tipo de comorbilidad

Comorbilidades	n	%
Ninguna	39	75
DM II	6	11,5
Colangitis esclerosante secundaria	2	4
Psoriasis	1	1,9
Colangitis esclerosante primaria	1	1,9
Coledocolitiasis	1	1,9
Esclerodermia	1	1,9
LOE pélvico	1	1,9

De la clasificación Child-Pugh, se observó mayor frecuencia el grado B con 78,8%, seguido por el grado C con 21,2%. (**Cuadro 5**).

Cuadro 5. Característica de la muestra según resultado del Child-Pugh

Variables	n	%
Child-Pugh		
A	0	0,0
B	41	78,8
C	11	21,2

La peritonitis bacteriana espontánea se evidenció en el 25% de los pacientes. De las variantes de la peritonitis bacteriana espontánea, la ascitis neutrocítica se observó en el 88,5%, mientras que la bacterioascitis se observó en el 11,5% del total de la muestra. Dentro de las bacterioascitis, el germen aislado con mayor frecuencia fue la *Escherichia coli* con 5,8%, seguido por *Stafilococcus aureus* con 1,9%, *Escherichia coli* BLEE y *Klebsiella* en igual proporción a la anterior con 1,9% del total de la muestra. (**Cuadro 6**).

Cuadro 6. Característica de la muestra según indicadores bacteriológicos

Variables	n	%
Peritonitis Bacteriana Espontánea	13	25
Ascitis Neutrocítica	33	63,5
Bacterioascitis	6	11,5
Germen aislado		
Ausente	46	88,5
<i>Escherichia coli</i>	3	5,8
<i>Stafilococcus aureus</i>	1	1,9
<i>Escherichia coli</i> BLEE	1	1,9
<i>Klebsiella</i>	1	1,9
Infección		
Ausente	39	75,0
ITU	9	17,3
IPPB	3	5,8
IRB	1	1,9
Resultado de cultivo*		
Sin cultivo	43	82,7
<i>Escherichiacoli</i>	5	9,6
Sin crecimiento	4	7,7

*Cultivo de coinfección

Se demostró asociación estadística entre la coinfección y peritonitis bacteriana espontánea ($p = 0,013$); 46,2% de infecciones se asociación a PBE (IPPB e ITU), mientras que 53,8% de pacientes sin infección no tuvo PBE. (**Cuadro 7**).

Cuadro 7. Relación de presencia de coinfección y presencia de PBE

Infección	Peritonitis bacteriana espontánea			
	Presente		Ausente	
	n	%	n	%
Ausente	7	53,8	32	82,1
IPPB	3	23,1	0	0,0
IRB	0	0,0	1	2,6
ITU	3	23,1	6	15,4
Total	13	100,0	39	100,0

$p = 0,013$

Discusión

Los pacientes cirróticos con ascitis pueden desarrollar PBE. La prevalencia de la PBE en los pacientes con cirrosis oscila entre el 10% y el 30%³⁵. Correspondiendo con el presente estudio, en donde se observó una prevalencia de 25% de los pacientes con PBE. De igual manera, en el Hospital General del Oeste "Dr. José Gregorio Hernández" de Caracas, se realizó estudio con 90 pacientes ingresados con ascitis, de los cuales 76 tenían diagnóstico de cirrosis hepática, 11 con tumores intraabdominales y 3 con insuficiencia cardíaca, donde se concluyó que la infección de líquido ascítico fue más frecuente en pacientes cirróticos, con una prevalencia de 7,9% para PBE, 6,6% para ascitis neutrocítica y 1,3% para bacterioascitis¹⁸. La prevalencia en dicho estudio, estuvo condicionada, ya que se incluyeron todos los pacientes con ascitis, sin discriminar etiología de la misma.

En el presente estudio se observó con mayor frecuencia la ascitis neutrocítica y clasificación Child-Pugh grado B. Esto debido a que los paciente que desarrollan PBE, son pacientes que presentan una función hepatocelular más deteriorada tal como indica una mayor puntuación de Child-Pugh, la presencia de encefalopatía hepática en el momento del diagnóstico de la infección, y una concentración baja de proteínas en el líquido ascítico. Por el contrario, la ascitis neutrocítica se presenta en pacientes con una función hepatocelular más conservada, y su curso clínico y pronóstico son mejores que en los pacientes con una PBE. Este dato está en relación con la disminución de la opsonización del líquido ascítico y, por lo tanto, disminución de la capacidad para eliminar tanto las bacterias o los productos bacterianos que logren alcanzar a través del fenómeno de translocación bacteriana el líquido ascítico¹⁹.

A pesar del uso de métodos sensibles, el cultivo del líquido ascítico es negativo en hasta el 60% de los pacientes con manifestaciones clínicas sugestivas de PBE y recuento de neutrófilos en ascitis elevado²⁰.

La mayoría de los pacientes tienen síntomas o signos sugestivos de infección peritoneal, especialmente el dolor abdominal, fiebre y alteración de la motilidad gastrointestinal. Otros pacientes pueden presentar encefalopatía hepática o insuficiencia renal que puede ser la característica predominante o únicamente. En otros casos, la PBE puede ser asintomática o tener sólo síntomas menores²¹. En contraste, el principal síntoma referido por los pacientes incluidos en nuestro estudio fue aumento de circunferencia abdominal, seguido por somnolencia, lo que llevó a su ingreso hospitalario, determinando presencia o no de PBE. De igual manera, esto está relacionado con la enfermedad hepática avanzada, ya que ambos son parámetros para determinar el grado de la clasificación Child-Pugh.

Así mismo, en estudio realizado por Kavita et al. Reportaron que síntomas más frecuente fueron dolor abdominal (45%), fiebre (38%), ictericia (36%), sangrado gastrointestinal superior (10%) y alteración del estado de consciencia (8%). Uno de los casos con PBE fue ingresado con encefalopatía hepática grado IV⁷.

Con el diagnóstico precoz de la enfermedad y el tratamiento antibiótico oportuno y adecuado, la mortalidad hospitalaria por PBE se ha reducido a aproximadamente el 20%. La mayoría de los episodios de peritonitis bacteriana espontánea son monomicrobiana y producida por bacterias entéricas. De tales episodios, 67% involucra bacterias gram-negativas, *Escherichia coli* es el microorganismo más frecuentemente aislado²². De modo similar, en nuestro estudio se demostró que la *Escherichia coli*, con 5,8%, siendo ésta germen más frecuente del tracto gastrointestinal.

De igual manera, se aisló *Estafilococos aureus* en el 1,9% de los casos. Aunque las infecciones más frecuentemente causadas por *Estafilococos aureus* son cutáneas, urinarias o respiratorias, se ha descrito en los últimos años la aparición de PBE por *Estafilococos aureus*. Un 17-29% de los pacientes cirróticos hospitalizados se ha identificado como portadores nasales de *Estafilococos aureus*. La colonización por *Estafilococo aureus* en los pacientes cirróticos se produce con frecuencia en el transcurso de la hospitalización y se asocia con la práctica de maniobras invasivas y la administración previa de antibióticos²³.

La inoculación de líquido ascítico en frascos de cultivo de sangre a menudo muestra *Escherichia coli* y especies de *Streptococcus*. La ascitis con cultivo negativo se observa en el 60% de los pacientes, a pesar de presentar signos clínicos de PBE y recuento de neutrófilos >250 células/L. Estos pacientes aún deben ser tratados como si tuvieran la PBE²⁴.

La probabilidad de padecer un primer episodio de PBE en pacientes con bilirrubina en suero mayor de 2,5 mg/dl llega a ser del 43% y con niveles de proteínas en líquido ascítico menor a 2,5 g/dl es de 15-45%. Cuando el nivel de proteínas en el líquido ascítico es elevado (> 2,5 g/dl) el riesgo de PBE es insignificante y no se considera necesaria la profilaxis antibiótica²⁵. Aunque no se reportó como variable de nuestro estudio, se recolectó datos sobre los niveles de proteínas totales en líquido ascítico, evidenciando niveles de proteínas menores de 2,5 g/dl en el 89,5% de los casos.

Conclusiones

- El motivo de consulta más frecuente fue aumento de circunferencia abdominal.
- Según la Escala de Child-Pugh, el grado más frecuente fue grado B.
- De acuerdo a la presencia de PBE y sus variantes, la más frecuente fue ascitis neutrocítica.
- El germen más frecuente aislado en el cultivo de líquido ascítico fue *Escherichia coli*.
- Se determinó que existe relación significativamente

estadística entre la presencia de coinfección (infección del tracto urinario) y PBE.

Recomendaciones

- Seguimiento de los pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática complicada con síndrome de hipertensión portal, facilitando el control de enfermedad hepática crónica y determinar conducta precoz evitando complicaciones relacionadas a dicha patología.
- Realizar paracentesis diagnóstica a todo paciente con cirrosis hepática, síndrome de hipertensión portal y ascitis, y realizar diagnóstico precoz de peritonitis bacteriana espontánea.
- Utilizar medios de cultivos más sensibles, con la finalidad de mejorar la detección de gérmenes causales e indicar antibioticoterapia adecuada, evitando la resistencia bacteriana.
- Mejorar métodos de asepsia al momento de realizar paracentesis, evitando complicaciones secundarias al mismo.
- Indicar antibioticoterapia a todo paciente que padezca peritonitis bacteriana espontánea y sus variantes.
- Realizar estudio para determinar relación entre la severidad de cirrosis hepática y peritonitis bacteriana espontánea.
- Indicar antibioticoterapia independientemente de los hallazgos de peritonitis bacteriana espontánea y sus variantes.

Clasificación del trabajo

AREA: Gastroenterología.

TIPO: Clínico.

TEMA: Cirrosis Hepática Peritonitis Bacteriana Espontánea.

PATROCINIO: este trabajo no ha sido patrocinado por ningún ente gubernamental o comercial.

Referencias Bibliográficas

1. Sánchez, N. Soles, R. Rodríguez, M. Circulación hiperdinámica de pacientes cirróticos: expresión renal de los efectos del propranolol. *Gen*. 2015;69(4):115-124.
2. Conn HO. Spontaneous peritonitis and bacteremia in laennec's cirrhosis caused by enteric organisms. A relatively common but rarely recognized syndrome. *Ann Intern Med*. 1964; 60: 568-580.
3. Navasa M, Rodes J. Bacterial infections in cirrhosis. *Liver Int*. 2004; 24:277-280.
4. Fabelo Rivas F, Fernández MA. Utilidad en la detección de peritonitis en el cirrótico. Estudio en 40 pacientes. *MedClin North Am*. Madrid: Interamericana. Saunders Co. 2003; 2:195-200.
5. Căruntu FA, Benea L. Spontaneous bacterial peritonitis: pathogenesis, diagnosis, treatment. *J Gastrointest Liver Dis*. 2006; 15(1):51-56.
6. Wiest R, Krag A, Gerbes A. Spontaneous bacterial peritonitis: recent guidelines and beyond. *Gut* 2012; 61: 297-310
7. Kavita P. Kaur. Al Kazal H. To Study the Incidence, Predictive Factors and Clinical Outcome of Spontaneous Bacterial Peritonitis in Patients of Cirrhosis with Ascites. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2015. 9(7): 09-12.
8. Solá R, Andrew M, Coll S, Vilá MC, Oliver MI, Arroyo V. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients treated using paracentesis or diuretics: results of a randomized study. patients treated using paracentesis or diuretics: results of a randomized

- study. *Hepatology*. 200; 1:340-344.
9. Mandorfer M, Bota S, Schwabl P, Bucsics T, Pfisterer N, Kruzik M et Al. Nonselective β blockers increase risk for hepatorenal syndrome and death in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology*. 2014. 146: 1680-1689.
 10. Fernández J, Navasa M, Gómez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V et Al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology*. 2002; 35:140-148.
 11. Cirera I, Bauer TM, Navasa M, Vila J, Grande L, Taura P. et Al. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2001; 34:32-37.
 12. Soriano G, Castellote J, Álvarez C, Girbau A, Gordillo J, Baliellas C. et Al. Secondary bacterial peritonitis in cirrhosis: A retrospective study of clinical and analytical characteristics, diagnosis and management. *J Hepatol* 2010; 52:39-44.
 13. Albillos A, De la Hera A, González M, et al. Increased polysaccharide binding protein in cirrhotic patients with marked immune and hemodynamic derangement. *Hepatology*. 2003; 37:208-17.
 14. Pérez-Paramo M, Muñoz J, Albillos A, et al. Effect of propranolol on the factors promoting bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. *Hepatology*. 2000; 1:43-48.
 15. Francés R, Muñoz C, Zapater P, et al. Bacterial DNA activates cell mediated immune response and nitric oxide overproduction in peritoneal macrophages from patients with cirrhosis and ascites. *Gut*. 2004. 53:860-864.
 16. Castellote J, López C, Gornals J, Tremosa G, Farina ER, Baliellas C. et Al. Rapid diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis by use of reagent strips. *Hepatology* 2003; 37:893-896.
 17. Pardo A, Bartolí R, Lorenzo-Zuñiga V, et al. Effect of cisapride on intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhosis. *Hepatology*. 2000; 31. 858-863.
 18. Yasin, G. Blanco, M. Ghannam, Z. Mago, V. Gómez, Y. Armas, M. et Al. Peritonitis bacteriana espontánea en paciente con ascitis en el Hospital General del Oeste. *Revista GEN*. 1998; 52(3): 173-177.
 19. Runyon Runyon BA. Monomicrobial non-neutrocytic bacterascites: A variant of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*. 1990; 12:710-715.
 20. Rimola A, Soto R, Bory F, Arroyo V, Piera C, Rodés J. Reticuloendothelial system phagocytic activity in cirrhosis and its relation to bacterial infections and prognosis. *Hepatology*. 1984; 4:53-58.
 21. Rimola A, Gracia-Tsao G, Navasa M, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *International Ascites Club. J Hepatol*. 2000; 32:142–153.
 22. Syed VA, Ansari JA, Karki P, Regmi M, Khanal B. Spontaneous bacterial peritonitis (SBP) in cirrhotic ascites: A prospective study in a tertiary care hospital, Nepal. *Kathmandu University Medical Journal*. 2007; 5(17):48-59.
 23. Navasa M, Rodes J. Bacterial infections in cirrhosis. *Liver Int*. 2004; 24:277-280.
 24. Davis KA, Stewart JJ, Crouch HK, Florez CE, Hospenthal DR. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (SARM) nares colonization at hospital admission and its effect on subsequent SARM infection. *Clin Infect Dis*. 2004; 39:776-782.
 25. Mandorfer M, Bota S, Schwabl P, Bucsics T, Pfisterer N, Kruzik M. Nonselective Beta blockers increase risk for hepatorenal syndrome and death in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology*. 2014; 146(7):1680-1690.

Esteatosis hepática no alcohólica: relación con la circunferencia de cintura

Autores Daniela Meneses Moreno,¹ Ernesto Negrin Rangel²

Afiliación ¹Especialista en nutrición clínica, Nutricionista-Dietista. Nutricia, Madrid, España. ²Especialista en Nutrición Clínica, Nutricionista Clínico, Hospital "Carlos Andrade Marín", Instituto Ecuatoriano de Seguro Social (IESS). Quito, Ecuador.

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2017;71(2):74-80. Sociedad Venezolana de Gastroenterología, Caracas, Venezuela. ISSN 2477-975X

Autor correspondiente: Ernesto Negrin Rangel. Hospital "Carlos Andrade Marín", Instituto Ecuatoriano de Seguro Social (IESS). Quito, Ecuador. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3119-0068>
Correos Autores: dachimeneses@gmail.com; negrinernesto@gmail.com
Fecha de recepción: 14 de marzo de 2017. Fecha de revisión: 18 de abril de 2017. Fecha de Aprobación: 15 de mayo de 2017.

Resumen

Introducción: La esteatosis hepática no alcohólica ocurre cuando la grasa se deposita en el hígado y la obesidad es considerada uno de los factores relacionados en la aparición de esta patología, debido a que se ha observado que es una condición esteato inflamatoria que ocurre sólo en el 2,5% de la población no obesa. La circunferencia de cintura es una medición antropométrica relacionada con adiposidad visceral, y es muy utilizada por su capacidad de identificar el riesgo de padecer algunas enfermedades metabólicas y cardiovasculares. El Objetivo es relacionar la circunferencia de cintura con la presencia de esteatosis hepática no alcohólica determinado por ultrasonido abdominal. **Materiales y Métodos:** Se determinó la circunferencia de cintura mediante la medición según la técnica de Lohman, Roche y Martorell, y se comparó con los resultados de un ultrasonido abdominal en tiempo real para la determinación de EHNA. **Resultados:** en todos los pacientes, a medida que existe mayor severidad en el diagnóstico de esteatosis hepática no alcohólica, la circunferencia de cintura es mayor. **Conclusiones:** la elevación de la circunferencia de cintura se relaciona directa y significativamente con la aparición de esteatosis hepática no alcohólica.

Palabras Clave: Esteatosis hepática no alcohólica, circunferencia de la cintura, Ultrasonografía.

NON-ALCOHOLIC HEPATIC STEATOSIS: RELATED TO WAIST CIRCUMFERENCE

Summary

Introduction: The Non-alcoholic fatty liver disease or non-alcoholic hepatic steatosis occurs when the fat is stored in the liver, and Obesity is considered one of the factors related to the

onset of this pathology, since it has been observed that it is a steato-inflammatory condition occurring only in 2,5% of the non-obese population. Waist circumference is an anthropometric measure related to visceral adiposity, and is widely used for its ability to identify the risk of metabolic and cardiovascular diseases. The Objective is to relate waist circumference with the presence of non-alcoholic hepatic steatosis detected by abdominal ultrasound. **Materials and methods:** we determined the measurements of waist circumference according to Lohman, Roche and Matorell's technique, and we compared that measurements with the results of the abdominal ultrasound in real time, to determinate the presence of non-alcoholic hepatic steatosis. **Results:** in all patients, when the severity of the hepatic steatosis increased, the value of the waist circumference was higher. **Conclusions:** the increase of the waist circumference is directly and significantly related to the presence of non-alcoholic hepatic steatosis.

Key words: Non-alcoholic fatty liver disease, Waist Circumference, Ultrasonography.

Introducción

Según cifras recientes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), existe un aumento de prevalencia de obesidad y sobrepeso a nivel mundial. Encontrándose en quinta posición entre los factores de riesgo de muerte por enfermedades cardiovasculares, después de la hipertensión arterial, tabaquismo, hiperglucemia y sedentarismo¹.

La esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) o Non-alcoholic Steatohepatitis (NASH) por sus siglas en inglés, ocurre cuando la grasa se deposita en el hígado. Es un síndrome clínico patológicamente caracterizado por cambios macro vesiculares difusos del hepatocito que abarca desde el hígado graso no alcohólico, EHNA hasta cirrosis hepática².

La obesidad es considerada uno de los factores para la aparición de la EHNA, debido a que es una condición esteato

inflamatoria que ocurre sólo en el 2,5% de la población no obesa³. La incidencia de la EHNA es de un 60-90% en sujetos obesos⁴. De igual forma se asocia con la hiperlipidemia, hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus tipo 2 (DM2)⁵.

La circunferencia de cintura es una medición antropométrica relacionada con adiposidad visceral, cuya presencia se corresponde con evidencia de activación de respuestas inflamatorias indirectas, demostrada por el incremento de los niveles de citoquinas circulantes y reactantes de fase aguda en pacientes con adiposidad visceral⁶.

Dicha medición es cada vez más utilizada por su capacidad de identificar el riesgo de padecer algunas enfermedades metabólicas y cardiovasculares⁵⁻⁹. Esto es posible pues tanto en hombres como en mujeres es un indicador de acumulación de grasa en el tronco obtenida con Resonancia Magnética, Tomografía Computarizada⁸, Absorsimetría Dual de Rayos X¹⁰, y disección de cadáveres de sexo masculino¹¹.

Planteamiento y delimitación del problema

La evidencia demuestra que la adiposidad intra-abdominal tiene un efecto directo en la salud y se correlaciona más con la acumulación de adiposidad central en comparación con otras zonas del organismo como la grasa subcutánea¹².

La circunferencia de cintura es una herramienta simple, económica y confiable para ser incluida en el examen físico con propósitos clínicos según lo señalan los reportes recientes de Ross y Katzmarzyk basados en el estudio de 7573 participantes canadienses. En donde se encontró más depósito visceral de grasa a mayor circunferencia de cintura y esta resultó ser inversamente proporcional a la capacidad cardiorrespiratoria¹³.

La tomografía axial computarizada y la resonancia magnética nuclear, son otros métodos para el diagnóstico certero de EHNA, pero debido a sus costos y difícil disponibilidad, se reservan para casos especiales. La ecografía es el método por imágenes más accesible para el diagnóstico de esta patología por ser inocuo, no invasivo, tener bajo costo, y alta disponibilidad, brindando información semi cuantitativa sobre el grado de EHNA¹⁴. De acuerdo a Janseen et al, la medición de circunferencia de la cintura tiene la capacidad de identificar personas con elevadas concentraciones de grasa visceral¹⁵. Es entonces acertado establecer una relación entre ambas variables.

Por todo lo antes expuesto se plantea la siguiente interrogante. ¿Existe relación entre la presencia de EHNA y la circunferencia de cintura, en aquellos pacientes que acudieron durante el período septiembre-octubre 2012 a la consulta de Ecografía del servicio de gastroenterología del Hospital Universitario de Caracas y que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión establecidos?.

Justificación e importancia

Entre las ventajas de la medición del perímetro de cintura destacan el poco tiempo que toma aplicarla (similar a talla o peso). Es altamente reproducible y fácil de aprender, no existe riesgo sobre la salud del paciente y cualquier reducción de la circunferencia podría resultar en una disminución del contenido troncal de adiposidad¹².

Este trabajo busca aportar mediante el conocimiento científico, una herramienta sencilla y práctica que se pueda utilizar en pro de la salud de los pacientes. Con esta información se podrá recomendar la toma de esta medición como parte del examen físico de los pacientes y finalmente instaurar recomendaciones dirigidas hacia el manejo, control y sobre todo intervención de la obesidad.

Del mismo modo se obtendrán datos actualizados, con el fin de suministrar información sobre prevalencia y factores generadores de EHNA, a través de la divulgación de los resultados de este trabajo.

Antecedentes

“Ludwig et al, fueron los primeros autores en reportar la EHNA, estudiaron 18 pacientes, 80% obesos, con predominio de mujeres y clínicamente con hepatomegalia y alteraciones de pruebas hepáticas³. Chen Sh et al, realizaron un estudio en 2011 para determinar la relación entre hígado graso no alcohólico y SM, que utiliza como uno de sus criterios diagnóstico la circunferencia de cintura. Evaluaron 2394 pacientes, 437 presentaban EHNA, a los mismos se les realizó; peso, talla, circunferencia de cintura, porcentaje de grasa, tensión arterial y ultrasonido hepático, además de triglicéridos, colesterol total, HDL y glucemia en ayunas, y se clasificaron según 3 criterios, la Federación Internacional de Diabetes (IDF), el US National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III 2001 (NCEP/ATP-III) y el establecido por la Asociación China de Diabetes. Lo pertinente es la demostración 3 veces mayor de prevalencia de SM en pacientes con EHNA que la población general, lo que evidencia la relación estrecha entre ambas¹⁶.”

Wang et al. en el año 2012 estudiaron 874 pacientes, buscando determinar la severidad del hígado graso y su correlación con enfermedades metabólicas y cardiovasculares. Determinaron la presencia de EHNA medida por ultrasonido abdominal, obesidad central y usaron los criterios de Framingham para determinación del riesgo cardiovascular. Utilizando análisis de regresión logística estratificados por género, observaron que el odds-ratio para prevalencia de diabetes, SM y enfermedades cardiovasculares aumentaba con el aumento en severidad del hígado graso para ambos géneros con una significancia estadística de $p \leq 0,001$. La diferencia no solo se encontró entre los que tenían o no hígado graso; sino también entre pacientes con esteatosis hepática (EH) moderada y severa ($p < 0,05$). Por lo que concluyeron que la severidad del hígado graso al ultrasonido puede ser útil en la práctica clínica para la estratificación del SM y enfermedades cardiovasculares¹⁷.

En un trabajo similar realizado por Zheng et al, identificaron indicadores antropométricos que podían predecir efectivamente la EHNA, tomaron en consideración peso, talla, circunferencia de cintura, de cadera, y parámetros como Índice de Masa Corporal (IMC), relación cintura-talla y cintura-cadera. De 490 pacientes, 250 fueron diagnosticados con EHNA y 240 no tenían la enfermedad. En comparación con el grupo control, el IMC, la relación cintura cadera y la cintura-talla, fue significativamente mayor en pacientes con EHNA. El indicador antropométrico más efectivo para predecir la EH fue la relación cintura-cadera¹⁸.

Por otro lado no se puede excluir el estudio Dionysos Nutrition and Liver Study, de corte transversal realizado en Campogiliano, Italia. Evaluaron 3345 sujetos entre 18 y 75 años, divididos en dos grupos. El primero con sospecha de enfermedad hepática (aumento de alanina aminotransferasa (ALT) y gamma-glutamil-transferasa (GGT), antígeno de superficie para la hepatitis B (HBsAg), o hepatitis C (HCV)-RNA positivo), y en el otro grupo sin sospecha de enfermedad hepática. Ambos sometidos a evaluación clínica, bioquímica, y antropométrica. La determinación de hígado graso fue realizada por ultrasonido abdominal. Concluyeron que la EHNA fue prevalente en la mayoría de la población, no encontrándose asociada con la sospecha de enfermedad hepática (EH) pero si con factores de riesgo del SM¹⁹.

Bodogni et al, utilizaron esta data del estudio Dionysos para determinar un índice predictivo de la EH en población general. Estudiaron 216 sujetos con y 280 sujetos sin sospecha de EH, diagnosticada mediante ultrasonido abdominal. Fueron tomadas en cuenta 13 variables entre las cuales estaban, género, edad, ingesta de alcohol, AST, ALT, GGT, IMC, circunferencia de cintura, sumatoria de 4 pliegues subcutáneos, glucosa, insulina,

triglicéridos y colesterol, luego de aplicar regresión logística determinaron que el IMC y la circunferencia de cintura fueron las variables más relacionadas con hígado graso, apoyando la hipótesis de la obesidad como responsable de la epidemia de hígado graso²⁰.

En Venezuela, Medina et al, en la Universidad Centro occidental Lisandro Alvarado, busco determinar la relación existente entre el grado de insulino resistencia, hipertrigliceridemia y la presencia de EH con diagnóstico ecosonográfico. Estudio de tipo descriptivo de corte transversal durante junio 2004 - junio 2005, con 85 pacientes referidos a la consulta ambulatoria de Medicina Interna, donde el 76,50 % de los casos que presentaron insulinoresistencia, no presentaron relación estadísticamente significativa con la EHNA. Parámetros del SM tales como HDLc, triglicéridos y ácido úrico se asociaron significativamente con el nivel de insulinoresistencia, sin embargo no fue tomada la circunferencia de cintura como criterio del SM²¹.

También Wanderliner et al en un estudio prospectivo, descriptivo y analítico incluyeron 146 pacientes venezolanos diagnosticados con EHNA por biopsia hepática, buscaron determinar aspectos epidemiológicos, clínicos e histológicos de la enfermedad hepática grasa no alcohólica. Encontraron que el principal factor de riesgo para la enfermedad fue el sobrepeso en un 62%²². Sin embargo no existen estudios en nuestro país que correlacionen la circunferencia de cintura y la EHNA, o similares.

La EHNA es la fase inicial de la entidad denominada hígado graso no alcohólico (HGNA), caracterizado por acumulación anormal de grasa en los hepatocitos, sin consumo de cantidades excesivas de alcohol. Resultando en un desequilibrio entre síntesis y secreción hepática de triglicéridos²³.

La adiposidad central representa un riesgo mayor para EHNA, incluso sin un elevado IMC, los pacientes con EHNA son propensos a ser insulinoresistentes.²⁴ La obesidad incrementa el tejido adiposo visceral, especialmente la hepática, que asociada con aumento de factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α), resistencia hepática a la insulina y especialmente, con el SM y EHNA.²⁴ La mayoría de estudios recientes concuerdan en que la circunferencia de cintura es probablemente mejor indicador de grasa intra-abdominal y riesgo cardiovascular que el IMC²⁵.

En Latinoamérica los puntos de corte ATP-III, para predicción de grasa visceral mediante medición de circunferencia de cintura podrían ser aceptables, demostrado por el estudio multicéntrico para evaluación de una prueba diagnóstica y puntos de corte asociado a alteraciones metabólicas. Involucro a 5 países (México, El Salvador, Venezuela, Colombia y Paraguay). Resultando en $\geq 100\text{cm}^2$ para ambos géneros y su correlación con la circunferencia de cintura ($< 94\text{cm}$ para hombres y $< 88\text{cm}$ para mujeres). Reflejando un gran desempeño de esta herramienta como predictor de área grasa visceral mayor a $\geq 100\text{cm}^2$, con sensibilidad de 89,9% y especificidad de 80,2% para hombres, y un rango entre 75,9% y 72,9% de sensibilidad y entre 71,7% y 74,5% de especificidad para las mujeres²⁶.

Aunque los cambios de grasa hepática pueden ser diagnosticados confiablemente por métodos no invasivos, la distinción entre grasa total hepática y esteatohepatitis, solo puede hacerse histológicamente la biopsia hepática se restringe a pacientes con factores de riesgo y formas más severas de hígado graso donde hay probabilidad de progresión a fibrosis¹⁵.

La sensibilidad y especificidad reportada entre diferentes técnicas de imagen y diferentes estudios que investigan la misma técnica varían substancialmente. Aunque la resonancia magnética espectroscópica es la técnica considerada como ideal y utilizada como referencia estándar en lugar de la biopsia hepática, no existe un consenso basado en evidencia sobre el tema²⁷.

La ultrasonografía (US) se utiliza obligatoriamente en pacientes con sospecha o evidencia de enfermedad hepática, tras la exploración física, y simultáneo a pruebas analíticas para establecer la causa del proceso y antes de otra intervención

diagnóstica o terapéutica. Esto por su inocuidad, costo, accesibilidad y utilidad, mostrando sensibilidad entre 49 y 89% y especificidad de entre 75 y 100% para EHNA^{25, 28}.

La EHNA es la manifestación hepática del SM, con presencia de grasa macrovesicular en más del 5% de los hepatocitos, en ausencia de consumo significativo del alcohol u otra causa de EH²⁹. Se clasifica en leve, (afectados menos del 25% de los hepatocitos, moderada, de 25 a 50% y severa, más de 50%).

Objetivo General

Relacionar la circunferencia de cintura con la presencia de EHNA determinado por ultrasonido abdominal en pacientes que asistieron a la consulta de ecografía del Servicio de Gastroenterología del Hospital Universitario de Caracas en el período septiembre a octubre 2012.

Objetivos Específicos

- Medir la circunferencia de cintura en pacientes que asisten al Servicio de Gastroenterología con y sin esteatosis hepática.
- Determinar la presencia de hígado graso mediante ultrasonido ecográfico en pacientes del servicio del servicio de gastroenterología del HUC.
- Correlacionar la presencia de esteatosis hepática no alcohólica obtenida por ultrasonido con la circunferencia de cintura.

Hipótesis de Investigación

Existe relación entre la circunferencia de cintura y la presencia de esteatosis hepática.

Aspectos éticos

Las variables consideradas en este proyecto no generan peligro para el paciente incluido en el estudio. Tanto la circunferencia como la ecografía abdominal son métodos de estudio indirectos. En la primera se realiza la medición del perímetro de cintura con cinta métrica y la segunda no requiere la utilización de radiación ionizante ya que las imágenes por ultrasonido se capturan en tiempo real.

Pacientes y Métodos

Tipo de estudio

El estudio fue de tipo descriptivo, correlacional, de corte transversal.

Población y muestra:

La población estuvo conformada por pacientes que acudieron a la consulta de ecografía del Servicio de Gastroenterología del Hospital Universitario de Caracas, en el período comprendido entre septiembre- noviembre 2012.

La muestra fue de tipo intencional y no probabilística, estando constituida por 141 pacientes.

Criterios de Inclusión:

Pacientes entre 18 y 90 años que acuden a la consulta de ecografía del Servicio de Gastroenterología del Hospital Universitario de Caracas en el período descrito.

Criterios de Exclusión:

Se excluyeron pacientes que presentaron:

- Diagnóstico de cirrosis hepática
- Procedimientos de cirugía bariátrica o balón intra gástrico.
- Diabéticos tipo 1 y 2.
- Alto consumo de alcohol establecido como mayor a 20g de etanol/día para más mujeres y mayor a 40g de etanol al día para los hombres.
- Pacientes que se encuentren en tratamiento con Amiodarona, Perhexiline maléate, Diethylaminoethoxyhexestrol, Tamoxifen, Corticosteroides, Diethylstilbestrol, Estrógenos, Diltiazem, Verapamilo, Nifedepina, inhibidores de proteasas: Ritonavir, Indinavir, Nevirapine.

Procedimientos

Para la determinación de circunferencia de cintura se realizó la medición según la técnica de Lohman, Roche y Martorell, utilizando como punto somático el punto medio entre los bordes costales y las crestas ilíacas, técnica descrita según el protocolo de la OMS⁽³⁰⁾. Con el sujeto colocado de pie y con el abdomen relajado se colocó la cinta bordeando la parte trasera del sujeto. Se realizó la medición después de bordear toda la región, cuidando que la cinta quede en plano horizontal y que el cero en la escala quede ubicado frente al medidor. El instrumento utilizado fue una cinta métrica metálica marca ROSSCRAFT®. Esto previo a la estandarización de 2 antropometristas designados para realizar los procedimientos, cuyo cálculo del error técnico de medición es de TEM: 0,38 cm (TEM: 0,39%) y TEM 0,29 cm (TEM: 0,30%) respectivamente, clasificándose como una valor de error técnico de medición aceptable inter-evaluador e intra-evaluador.

Para la determinación de EH se realizó un ultrasonido abdominal en tiempo real con el equipo Hitachi- ALoKa® Prosound α 5. El período de tiempo para la obtención de datos fue de 2 meses.

Tratamiento estadístico

Se calculó el promedio y desviación estándar de las variables continuas; en el caso de variables nominales se calcularon sus frecuencias y porcentajes. Los contrastes de las variables nominales-nominales se realizaron usando la prueba chi-cuadrado de Pearson; en el caso de variables nominales-continuas se aplicó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. Se consideró un contraste significativo si $p < 0,05$. Los datos se analizaron con JMP-SAS 10.

Resultados

Un total de 141 sujetos fueron incluidos en el estudio de los cuales 97 (68,8%) casos fueron mujeres y 44 (31,2%) hombres, predominando el sexo femenino. La edad promedio fue 48 ± 14 años. La circunferencia de cintura estuvo predominantemente aumentada en mujeres, (n87-63,1%) respecto a los hombres (n30-21,2%).

La prevalencia de EHNA basados en el ultrasonido abdominal fue de 79 (56%) sujetos. La distribución según severidad en el diagnóstico de alteraciones hepáticas, 54 (38,3%) corresponde a esteatosis hepática leve, 14 (9,9%) a esteatosis hepática moderada y 11 (7,8%) a esteatosis hepática severa. (**Cuadro 1**).

Cuadro 1. Distribución y relación del diagnóstico de esteatosis hepática no alcohólica y circunferencia de cintura

Diagnósticos	n	Media	Desv. típ.
	141 (100%)	(cm)	
Hígado sin alteraciones (A)	62 (44,0%)	88	14
Esteatosis hepática leve (B)	54 (38,3%)	97	11
Esteatosis hepática moderada (C)	14 (9,9%)	105	13
Esteatosis hepática severa (D)	11 (7,8%)	121	19

Estadístico de Levene = 2,127 ($p = ns$)

F = 21,987 ($p < 0,05$)

Pruebas post-hoc según t de Dunnett (tomando como referencia A)

A vs B: $p < 0,05$

A vs C: $p < 0,05$

A vs D: $p < 0,05$

$p = ns$ (estadísticamente no significativo)

La EHNA estudiada mediante ultrasonido abdominal tuvo una prevalencia de 56% (76 sujetos). Y según severidad en el diagnóstico de alteraciones hepáticas, 54 (38,3%) corresponde a esteatosis hepática leve, 14 (9,9%) a esteatosis hepática moderada y 11 (7,8%) a esteatosis hepática severa.

Se representa también la asociación entre diagnóstico de esteatosis hepática y circunferencia de cintura promedio, en todos los pacientes, a medida que existe mayor severidad en el diagnóstico de esteatosis, la circunferencia de cintura tiende a aumentar en promedio, con diferencias estadísticas significativas (F = 21,987; $p < 0,05$), al aplicar la prueba t de Dunnett y considerando como grupo control con una circunferencia de cintura promedio de 88cm a los 62 pacientes de la muestra total que no presentaron alteraciones hepáticas, representando 43,9% de la muestra total, de los cuales 69,4% (n43) es femenino y 30,6% (n19) masculino (tabla 2), se verificó que existían diferencias estadísticas significativas de los grados de EHNA con respecto a dicho grupo.

Relacionando el diagnóstico de EHNA, circunferencia de cintura y género (**Cuadro 2**), los hombres reflejaron significancia estadística (F = 11,697; $p < 0,05$), sin embargo al considerar la comparación con el grupo control solo se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas con aquellos individuos que presentaron EHNA severa. En el caso de las mujeres, también se encontraron diferencias entre los grados de EHNA, sin embargo al comparar éstos respecto al grupo control, todas las medidas resultaron estadísticamente significativas. Al clasificar la muestra entre los diferentes sub-grupos de esteatosis y comparar éstos entre géneros, no se encontraron diferencias estadísticas significativas.

El Grupo control (hígado sin alteraciones) posee una circunferencia de cintura promedio de 88cm a los 62 pacientes de la muestra total que no presentaron alteraciones hepáticas, (43,9% de la muestra total), de los cuales 69,4% (n43) es femenino y 30,6% (n19) masculino, se verificó que existían diferencias estadísticas significativas de los grados de EHNA con respecto a dicho grupo ya que a mayor severidad en el diagnóstico de esteatosis, la circunferencia de cintura tiende a aumentar en promedio.

Al evaluar el efecto de la edad (**Cuadro 3**), se evidenciaron diferencias significativas en el grupo de pacientes mayores de 45 años al compararlos con el grupo control, sin embargo en los menores a 45 años solo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los individuos con EHNA moderada y severa. En ambos grupos se incrementó el promedio de circunferencia de cintura a medida que aumentaba el grado de EHNA. Al evaluar cambios entre edades, en cada sub-grupo diagnóstico, no se observaron cambios significativos.

Cuadro 2. Relación del diagnóstico de esteatosis hepática no alcohólica y circunferencia de cintura de acuerdo al sexo

Diagnósticos	Genero					
	Masculinos			Femenino		
	n (44)	Media (cm)	Desv. típ.	n (97)	Media (cm)	Desv. típ.
Hígado sin alteraciones (A)	19	89	13	43	88	15
Esteatosis hepática leve (B)	13	100	11	41	96	11
Esteatosis hepática moderada (C)	5	100	10	9	108	14
Esteatosis hepática severa (D)	7	125	22	4	113	14

Comparaciones entre grados de alteraciones y género:

Masculinos: F = 11,697 (p < 0,05)

Femeninos: F = 9,734 (p < 0,05)

Comparaciones a posteriori según t de Dunnett (tomando control sub-grupo A):

Masculinos:

A vs B: p = ns

A vs C: p = ns

A vs D: p < 0,05

Femeninos:

A vs B: p < 0,05

A vs C: p < 0,05

A vs D: p < 0,05

Comparaciones entre géneros:

Hígado sin alteraciones: t = 0,364 (p = ns)

Esteatosis hepática leve: t = 1,113 (p = ns)

Esteatosis hepática moderada: t = 1,037 (p = ns)

Esteatosis hepática severa: t = 1,971 (p = ns)

Cuadro 3. Relación del diagnóstico de esteatosis hepática no alcohólica y circunferencia de cintura de acuerdo a la edad

Diagnósticos	Edad					
	≤ 45 años			> 45 años		
	n (66)	Media (cm)	Desv. típ.	n (75)	Media (cm)	Desv. típ.
Hígado sin alteraciones (A)	35	88	15	27	88	13
Esteatosis hepática leve (B)	19	96	14	35	98	10
Esteatosis hepática moderada (C)	6	105	10	8	105	16
Esteatosis hepática severa (D)	6	129	21	5	112	14

Comparaciones entre grados de alteraciones y edad:

≤ 45 años: F = 13,058 (p < 0,05)

> 45 años: F = 9,189 (p < 0,05)

Comparaciones a posteriori según t de Dunnett (tomando control sub-grupo A):

≤ 45 años:

A vs B: p = ns

A vs C: p < 0,05

A vs D: p < 0,05

> 45 años:

A vs B: p < 0,05

A vs C: p < 0,05

A vs D: p < 0,05

Comparaciones entre edades:

Hígado sin alteraciones: t = 0,041 (p = ns)

Esteatosis hepática leve: t = 0,634 (p = ns)

Esteatosis hepática moderada: t = 0,022 (p = ns)

Esteatosis hepática severa: t = 1,545 (p = ns)

En ambos grupos se incrementó el promedio de circunferencia de cintura a medida que aumentaba el grado de EHNA, sin embargo se evidenciaron diferencias significativas en el grupo de pacientes mayores de 45 años al compararlos con el grupo control, pero en los menores a 45 años solo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los individuos con EHNA moderada y severa. No se observaron cambios significativos Al evaluar cambios entre edades, en cada sub-grupo diagnóstico.

Respecto a los cambios globales de la circunferencia de cintura, edad y género, no hubo diferencias estadísticas con circunferencia de cintura (t = 1,765; p = ns) como tampoco con la edad (t = 0,169; p = ns).

Los diagnósticos de alteraciones hepáticas no se asociaron al género ($\chi^2 = 6,810$; p = ns) (Cuadro 4), como tampoco se hallaron diferencias estadísticas con respecto a la edad (≤ 45 años y > 45 años), en los diagnósticos de alteraciones hepáticas ($\chi^2 = 5,598$; p = ns).

Las alteraciones hepáticas no se asociaron al género ($\chi^2 = 6,810$; p = ns).

Cuadro 4. Relación del diagnóstico de esteatosis hepática no alcohólica y género

Diagnósticos	Sexo			
	Masculino		Femenino	
Hígado sin alteraciones	19	43,2%	43	44,3%
Esteatosis hepática leve	13	29,5%	41	42,3%
Esteatosis hepática moderada	5	11,4%	9	9,3%
Esteatosis hepática severa	7	15,9%	4	4,1%
Total	44	100,0%	97	100,0%

$\chi^2 = 6,810$ (p = ns)

En cuanto a sensibilidad, la prueba resultó ser muy buena, sin embargo la especificidad fue deficiente, por lo que la proporción de falsos positivos fue alta; evidenciándose en pacientes con circunferencia abdominal aumentada un 58,1% de sujetos no presentaron esteatosis. La tasa de falsos negativos fue baja (6,3%), en pacientes sin aumento de circunferencia, pero con diagnóstico de esteatosis hepática (Cuadro 5).

Se evidencia una alta sensibilidad 93.7% con un IC de 81,8 – 99.7, con una especificidad deficiente de 41,9% con un IC de 28.9 – 55.0 con un elevado número de falsos positivos, 58,1% de Pacientes con circunferencia abdominal aumentada no presentaron esteatosis.

Cuadro 5. Valores diagnósticos de la cintura abdominal como predictor de esteatosis hepática

Estadísticos	Valores	IC - 95%	
Sensibilidad	93,7	87,7	99,7
Especificidad	41,9	28,9	55,0
Índice de validez	70,9	63,1	78,8
Valor Predictivo +	67,3	58,1	76,5
Valor Predictivo -	83,9	69,3	98,4
Falsos positivos	58,1	45,0	71,2
Falsos negativos	6,3	2,1	14,2
Prevalencia	56,0	47,5	64,6

Discusión

Estas dos últimas décadas se reconoce la EHNA como la enfermedad hepática crónica más común en países occidentales. Estudios previos han estimado una prevalencia de 20-30%^{31, 32} y en nuestro estudio estuvo presente en 56% de la población estudiada.

Los factores de riesgo para el desarrollo de EHNA han sido previamente estudiados, entre ellos destacan, edad, género, presencia de obesidad visceral, hipertrigliceridemia y DM2^{33, 34}. En el presente estudio se tomaron en cuenta tres: edad, género y circunferencia de cintura, este último como indicador antropométrico de obesidad visceral.

Todos los criterios propuestos para diagnóstico de SM establecen como factor determinante la obesidad abdominal, obtenida mediante circunferencia de cintura, para la que existen múltiples puntos de corte. En nuestro estudio se utilizó como referencia los puntos de cortes de la OMS (≥ 90 cm para hombres y ≥ 85 cm para mujeres), evidenciándose en la muestra sin alteraciones hepáticas un promedio de circunferencia de cintura de 89cm en hombres y de 88cm en mujeres. A mayor incremento en el grado de EHNA, se observó aumento en los valores de circunferencia de cintura, concordando esto con datos encontrados por otros autores²³.

La circunferencia de cintura es un marcador antropométrico de adiposidad visceral, factor de riesgo cardiovascular y enfermedades metabólicas. Esta grasa abdominal juega un papel importante en la patogénesis del hígado graso al incrementar el flujo de ácidos grasos a la circulación portal. Se comprobó que la presencia de circunferencia de cintura aumentada incrementa la probabilidad de enfermedad hepática no alcohólica en sujetos estudiados independientemente de la edad y género.

El aumento de EHNA en la población general se ha relacionado con estilo de vida sedentario, dietas altas en grasas y carbohidratos que promueven el desbalance en la carga calórica^{33, 34}.

Según el boletín informativo de tercera prueba piloto de la Encuesta Nacional de Consumo de Alimentos para el primer trimestre del 2012 en Venezuela, entre los primeros diez alimentos consumidos, se encuentran tres de elevado aporte calórico, cereales (arroz, harina de maíz pre cocida y pasta) seguidos por el azúcar y el aceite. Si se observa el consumo promedio por sexo y estrato social según los grupos de alimentos se evidencia nuevamente los cereales representando el 57,2% de las calorías consumidas. En segundo lugar las bebidas no alcohólicas, café líquido en infusión como primera bebida seguida de gaseosas y jugos pasteurizados respectivamente³⁵.

Recientemente se ha establecido el género masculino como factor de riesgo para el desarrollo de EHNA³⁶ y estudios anteriores lo relacionaban con el género femenino^{37, 38}. Sin embargo nuestro estudio en concordancia con otros³⁹ no confirma al género como factor de riesgo para el desarrollo de EHNA ya que nuestros resultados no arrojaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos. Otro de los factores asociados es la edad y que la prevalencia de EHNA aumenta con la misma, por la disminución del metabolismo de la LDL, del colesterol y por el incremento de depósitos de grasa abdominal, muscular, hepática y médula ósea, resultando en un aumento de riesgo de obesidad y resistencia a la insulina^{35, 40}. No obstante nuestro estudio no comprobó esta hipótesis al no encontrarse diferencias estadísticamente significativas de la edad como factor predisponente de EHNA al igual que Wanderlimder et al²².

Para la incidencia de EHNA, tan alta como 60-90% en individuos obesos, la biopsia hepática se ha convertido en el Gold estándar para su diagnóstico y se encuentra estrechamente relacionada con el SM. De acuerdo a nuestros resultados, se confirma que a mayor circunferencia de cintura mayor presencia de hígado graso,

siendo esta variable el predictor más importante de las tres estudiadas, sustentando la hipótesis de la obesidad como principal responsable de la reciente epidemia de EHNA. Coincidiendo con Bedogni et al¹⁹.

Conclusiones

Se establece una correlación directa entre la circunferencia de cintura y la presencia de EHNA.

Este estudio sugiere la creación de protocolos de estandarización con fines diagnósticos y terapéuticos, que incluyan a la circunferencia de cintura como herramienta antropométrica indispensable, redefiniendo su rol en el sistema de atención primaria en salud.

Clasificación del trabajo

AREA: Nutrición y Gastroenterología.

TIPO: Clínico.

TEMA: Esteatosis Hepática no Alcohólica.

PATROCINIO: este trabajo no ha sido patrocinado por ningún ente gubernamental o comercial.

Referencias Bibliográficas

1. WHO Global health risks: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Technical report, World Health Organization. [Internet] 2009 [citado febrero 2017]. Disponible en: http://www.who.int/entity/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf
2. Nayak N, Vasdev S, Saigal, A. S. End stage nonalcoholic fatty liver disease: evaluation of pathomorphologic features and relationship to cryptogenic cirrhosis from study of explant livers in a living donor liver transplant program. *Hum Pathol.* 2010; 41 (3):425–430.
3. Montes de Oca I. Obesidad y la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA): Su interrelación y estudio. *Acta Med Colomb.* 2007; 32(3):185-186.
4. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, C. Day, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *Journal of Hepatology.* 2010; 53 (2): 372–84.
5. Anand S. S, Yusuf S. Stemming the global tsunami of cardiovascular disease. *The Lancet.* 2011; 377 (9765): 529–532.
6. Van Der Poorten D, Milner KL, Hui J, Hodge A, Trenell MI, Kench JG, et al. Visceral Fat: A Key Mediator of Steatohepatitis in Metabolic Liver Disease. *Hepatology.* 2008; 48(2).
7. Zhu S, Wang Z, Heshka S, Heo M, Faith M., Heymsfield S. Waist circumference and obesity-associated risk factors among whites in the third National Health and Nutrition Examination Survey: clinical action thresholds. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 743–749.
8. National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults – the Evidence Report. NIH Publication No. 98-4083 September 1998.
9. Han T, van Leer E, Seidell J, Lean M. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. *BMJ* 1995; 311: 1401-1405.
10. Wang J, Thornton J, Bari S, Williamson B, Gallagher D, Heymsfield S, et al. Comparisons of waist circumferences measured at 4 sites. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 379–384.

11. Pounder D, Carson D, Davison M, Orihara Y. Evaluation of indices of obesity in men: descriptive study. *BMJ* 1998; 316: 1428-1429.
12. Wang J. Waist circumference: a simple, inexpensive, and reliable tool that should be included as part of physical examinations in the doctor's office. *Am J Clin Nutr.* 2003; 78:902-903.
13. Ross R, Katzmarzyk PT. Cardiorespiratory fitness is associated with diminished total and abdominal obesity independent of body mass index. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003; 27:204-210.
14. Macias MA, Rendon P, Herrera LM. Valoración ultrasonográfica del estadio de la hepatopatía crónica. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Puerta del Mar. Cádiz, May 2006.
15. Janssen I, Heymsfield SB, Allison DB, Kotler DP and Ross R. Body mass index and waist circumference independently contribute to the prediction of nonabdominal, abdominal subcutaneous, and visceral fat. *Am J Clin Nutr* 2002; 75:683-688.
16. Chen SH, He F, Zhou HL, Wu HR, Xia C, Li YM. Relationship between nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *J Dig Dis.* 2011; 12(2):125-130.
17. Wang CC, Tseng TC, Hsieh TC, Hsu CS, Wang PC, Lin HH, Kao JH. Severity of fatty liver on ultrasound correlates with metabolic and cardiovascular risk. *Kaohsiung J Med Sci.* 2012; 28(3):151-160.
18. Rui-Dan Zheng, Zhuo-Ran Chen, Jian-Neng Chen, Yan-Hui Lu, Jie Chen. Role of BodyMass Index, Waist-to-Height and Waist-to-Hip Ratio in Prediction of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology Research and Practice.* 2012.
19. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology.* 2005; 42(1):44-52.
20. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Anna Castiglione A, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterology* 2006, 6:33.
21. Medina Santander CE; Gómez A, Pérez H; Gómez C. Insulinorresistencia en pacientes con esteatosis hepática. *Med. Fam. (Caracas).* 2005; 13(2):21-26.
22. Wanderlinder J, Domínguez M, León R, Ruiz M, Beker B, Golindano C, et al. Aspectos epidemiológicos, clínicos e histológicos de enfermedad hepática grasa no alcohólica en pacientes venezolanos. *GEN.* 2003; 57:5-11.
23. A-Kader HH. Nonalcoholic fatty liver disease in children living in the obeseogenic society. *World J Pediatr* 2009; 5:245-254.
24. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The Diagnosis and Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association *Hepatology.* 2012; 55(6).
25. Hubscher SG. Histological assessment of nonalcoholic fatty liver disease. *Histopathology* 2006; 49:450-465.
26. Aschner P, Buendía R, Brajkovich I, Gonzales A, Figueredo R, Juarez X et al. Determination of the cutoff point for waist circumference that establishes the presence of abdominal obesity in Latin American men and women. *Diabetes Research and clinical practice* 93 (2011) 243-247.
27. Camacho N, Guillén M, Gil G†, Paoli M, Molina Z, Cicchetti R, et al. Esteatosis hepática en niños y adolescentes obesos: asociados con adiposidad, lípidos, insulina y enzimas hepáticas. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2010; 8(1): 19-29.
28. Charatcharoenwitthaya PP, Lindor KD. Role of radiologic modalities in the management of non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis.* 2007 11:37-54.
29. Torres DM, Harrison SA. Diagnosis and Therapy of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2008; 134:1682-1698.
30. WHO. Waist Circumference and Waist-Hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation Geneva, December 2008; 8-11.
31. Neuschwander- Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: Summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003; 37:1202-1219.
32. Bedogni S, Belletoni S. Fatty liver: How frequent is it and why? *Ann Hepatol* 2004; 3:63-65.
33. Karavia E, Papachristou D, Liopeta K, Triantaphyllidou I, Dimitrakopoulos O, Kypreos K. Apolipoprotein A-I Modulates Processes Associated with Diet-Induced Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Mice. *Mol Med.* 2012; 18: 901-912.
34. Naomi A, Sumihisa H and Doosub J. Cut-off Values as a Marker for Fatty Liver among Japanese Workers. *Saf Health Work.* 2012; 3:287-293.
35. Encuesta Nacional de Consumo de Alimentos Tercera prueba piloto. Boletín Informativo. Instituto Nacional de Estadística. Abril Junio 2012.
36. Bedogni G, Miglioli M, Massuti F, Tiribelli C, Marchesini M. Prevalence of and Risk Factors for Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Dionysos Nutrition and Liver Study. *Hepatology* 2005; 42:44-52.
37. Belletani S, Scaglioni F, Marino M, Bedogni G. Epidemiology of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis* 2010; 28:155-161.
38. Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical Features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Semin Liver Dis* 2001; 21:17-26.
39. Shahinul A, Sheikh M, Ziaur C, Mahabubul A, Jahangir K. Nonalcoholic steatohepatitis in nonalcoholic fatty liver disease patients of Bangladesh. *World J Hepatol* 2013 May 27; 5(5): 281-287.
40. Xiaona H, Yiqin H, Zhijun B, Yiqian W, Dongmei S, Fang L, et al. Prevalence and factors associated with nonalcoholic fatty liver disease in shanghai work-units. *BMC Gastroenterology* 2012, 12:123.

Septotomía endoscópica del divertículo de Zenker

Autores Denny J Castro,¹ Akiko Shimizu,² Carolina Arias,² Olga Silva²

Afiliación ¹Director del Centro Control de Cáncer Gastrointestinal "Dr. Luis E. Anderson". Táchira Venezuela.
²Gastroenterólogo Centro Control de Cáncer Gastrointestinal "Dr. Luis E. Anderson" Táchira Venezuela.

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2017;71(2):81-83. Sociedad Venezolana de Gastroenterología, Caracas, Venezuela. ISSN 2477-975X

Autor correspondiente: Denny J Castro Centro Control de Cáncer Gastrointestinal "Dr. Luis E. Anderson". Táchira Venezuela.

Correos Autores: castro.dennis@gmail.com; akiko1510@gmail.com; pochola_127@hotmail.com; olguita.silva1163@gmail.com

Fecha de recepción: 17 de abril de 2017. Fecha de revisión: 28 de abril de 2017. Fecha de Aprobación: 14 de mayo de 2017.

Resumen

Introducción: La Diverticulotomía o Septotomía endoscópica en el divertículo de Zenker, es una alternativa a otros abordajes terapéuticos. El presente estudio muestra nuestra experiencia de esta técnica endoscópica. **Pacientes y Métodos:** Análisis retrospectivo, entre el 2009 y 2017 en pacientes con divertículo de Zenker. La septotomía se realizó utilizando videoendoscopio flexible, esfinterótomo aguja, electrobisturi para DSE tipo Hibridknife, mediante una técnica ya estandarizada. **Resultados:** Se trataron 25 pacientes con edad promedio de 71 años (rango etario de 45 a 84 años). En una paciente su mejoría fue muy poca, por lo que se sometió a intervención quirúrgica, donde tampoco hubo resultados consistentes. Veintiún pacientes mostraron un alivio completo de la disfagia. Tres pacientes que tuvieron recurrencia sintomática fueron tratados con el mismo método endoscópico entre 2 y 4 sesiones evolucionando de forma satisfactoria. **Conclusiones:** La septotomía endoscópica del divertículo de Zenker es un método eficaz y seguro, por lo tanto representa una alternativa real a la cirugía.

Palabras Clave: Divertículo de Zenker, Tratamiento endoscópico, Septotomía.

ENDOSCOPY SEPTOTOMY IN ZENKER DIVERTICULUM

Summary

Introduction: Diverticulotomy or Endoscopic septotomy in Zenker's diverticulum is an alternative to others therapeutics approaches. The present study shows our experience of this endoscopic technique. **Patients and methods:** Retrospective analysis between 2009 and 2017 in patients with Zenker's diverticulum. The procedure was performed using a flexible video endoscope and a needle knife, Erbe hybrid knife probe, using an already standardized technique. **Results:** Twenty-five patients with an average age of 71 years (age range 45-84 years) were treated. In one patient his improvement was very little, therefore surgical procedure was performed, nevertheless this procedure

had not consistent results. Twenty-one patients showed complete relief of dysphagia. Three patients who had symptomatically relapsed were retreated with the same endoscopic method between 2 and 4 sessions with good results. **Conclusions:** Zenker's endoscopic septotomy of the diverticulum is an effective and safe method; thereby it represents a real alternative to surgical treatment.

Key words: Zenker's diverticulum, Endoscopic Treatment, Septotomy.

Introducción

El Divertículo de Zenker es un falso divertículo compuesto de mucosa y submucosa que aparece en un punto débil de la pared posterior de la hipofaringe, desarrollándose un septum entre el divertículo y el lumen del esófago¹, Obstruyendo de forma progresiva el paso del alimento y ocasionando como síntoma principal disfagia, especialmente cuando son divertículos de mediano y gran tamaño. Esta condición afecta con mayor frecuencia, los pacientes en la sexta década de vida².

Fue descrito inicialmente por Ludlow pero no fue hasta 1877 cuando Zenker y Von Ziemssen describieron 5 casos propios³, más la recopilación de otros 22 casos.

El principal mecanismo de formación de este divertículo está relacionado con el fracaso en la relajación y falta de coordinación del esfínter esofágico superior en el momento en que los alimentos llegan a la hipofaringe. Esta alteración funcional origina un área de alta presión con herniación de la mucosa a través de un área anatómica triangular posterior debilitada conocida como triángulo de Killian. Por lo tanto, se trata de un trastorno mixto, inicialmente funcional y, posteriormente, anatómico⁴.

El tratamiento está indicado en los divertículos sintomáticos y puede realizarse mediante cirugía o endoscopia. El tratamiento quirúrgico de elección es la miotomía del cricofaríngeo que puede asociarse a diverticulectomía (manual o mediante grapadora) o diverticulopexia⁵. El tratamiento endoscópico rígido ha sido realizado principalmente por los otorrinolaringólogos mediante el uso de grapadoras endoscópicas, mientras que el tratamiento endoscópico flexible se ha basado en la utilización de agujas de diatermia o coagulación con argón plasma⁶.

El objetivo del presente estudio es describir nuestra experiencia en el tratamiento del Divertículo de Zenker mediante video endoscopia flexible utilizando una técnica estandarizada.

Materiales y métodos

Desde Enero de 2009 hasta el mes de Febrero de 2017, veinticinco pacientes con divertículo de Zenker se sometieron a septotomía endoscópica en el Centro Control de Cáncer Gastrointestinal "Dr. Luis E. Anderson" San Cristóbal -Venezuela. Se revisaron las historias clínicas de los pacientes, indicación de septotomía endoscópica, se solicitó esofagograma a todos los pacientes (**Figura 1**), hematología completa, tiempos de coagulación y valoración cardiovascular. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado para la realización de la técnica endoscópica.



Figura 1. Esófagograma. Presencia del Divertículo de Zenker

La técnica endoscópica (**Figura 2**) se realizó bajo sedación profunda en todos los pacientes, asistida por anestesiólogo con propofol y midazolán. Se utilizó equipos de videoendoscopia Fujinon y Olympus, capuchón plástico, guía de Savary, dilatadores de Savary, unidad ERBE y esfinterótomo de aguja, además Erbe HibridKnife electrobisturri.



Figura 2. Endoscopia digestiva superior donde se observa septum

En cuanto a la técnica (**Figura 3**), primero entramos al esófago utilizando en todos los casos capuchón de plástico para permitir una mejor visualización de las estructuras e impedir el colapso de la luz esofágica sobre el endoscopio. Posteriormente con guía de Savary, se colocó un dilatador de Savary número 7 en la luz del esófago para separar el esófago del tabique y luego con un esfinterótomo de aguja. Se realizó la incisión en la porción central del septum, comenzando en el borde superior y disecando las fibras hasta alcanzar una zona cercana al límite inferior del divertículo y visualizar las fibras musculares. En un inicio utilizamos corriente de corte y coagulación y en procedimientos posteriores se empleó sólo coagulación, para atenuar el mayor riesgo de sangrado.

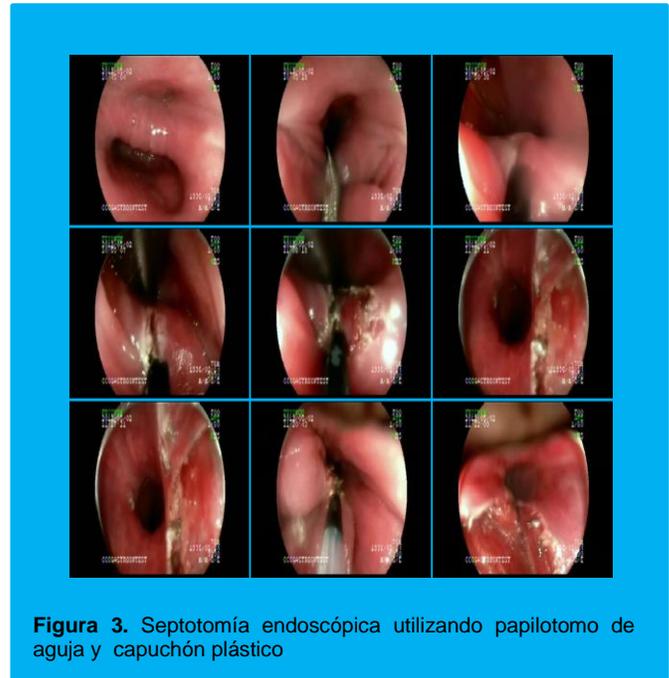


Figura 3. Septotomía endoscópica utilizando papilotomo de aguja y capuchón plástico

Tras finalizar el procedimiento, se mantuvo a los pacientes en dieta absoluta por 24 horas. Si los pacientes permanecían asintomáticos posterior a ese tiempo se iniciaba dieta líquida a tolerancia y luego dieta blanda.

Se realizó seguimiento exhaustivo de la sintomatología. En pacientes con síntomas se repetía la endoscopia para valorar una posible reintervención por vía endoscópica. Si los síntomas persistían pese a una septotomía adecuada desde el punto de vista endoscópico se derivaba al paciente a cirugía lo cual ocurrió en un solo caso

Resultados

Se trataron un total de veinticinco pacientes, con una edad media de 71 años (rango etario entre los 45 y los 84 años).

21 pacientes mostraron un alivio completo de la disfagia. 3 pacientes que tuvieron recurrencia sintomática fueron tratados con el mismo método endoscópico con un promedio entre 2 y 4 sesiones evolucionando de forma satisfactoria. En 1 paciente su mejoría fue muy poca, por lo que se sometió a intervención quirúrgica, donde tampoco hubo resultados consistentes, ameritando dilataciones en dos oportunidades, las cuales se realizaron en nuestra institución. En cuanto a las complicaciones cinco pacientes presentaron sangrado por lo que se realizó hemostasia en algunos casos con adrenalina (1:10) y en otros la terapia con adrenalina más la aplicación de argón plasma.

Discusión

El éxito técnico de la diverticulotomía endoscópica, septotomía endoscópica o Z Poem⁷ mediante la videoendoscopia flexible viene definido por la sección completa del septo hasta exponer las fibras musculares. La septotomía se puede realizar en una o varias sesiones. En nuestra experiencia la septotomía se ha realizado en su gran mayoría en una sola sesión, máximo cuatro sesiones (en un paciente masculino de 78 años de edad con un divertículo grande mayor a 4 cm). Observando una respuesta terapéutica en el 90% de los casos y con una mínima tasa de complicaciones entre ellas principalmente hemorragia la cual fue resuelta en forma satisfactoria con métodos endoscópicos como son adrenalina y argón plasma.

En conclusión la septotomía endoscópica resulta una técnica sencilla, eficaz y segura para el tratamiento del Divertículo de Zenker, representando una alternativa a la cirugía, sobre todo tratándose en pacientes de edad avanzada con comorbilidades asociadas.

Clasificación del trabajo

AREA: Gastroenterología.

TIPO: Endoscopia Digestiva.

TEMA: Septotomía Endoscópica.

PATROCINIO: este trabajo no ha sido patrocinado por ningún ente gubernamental o comercial.

Referencias Bibliográficas

1. Ishioka S, Sakai P, Maluf Filho F, Melo JM. Endoscopic incision of Zenker's diverticula. *Endoscopy*. 1995; 27(6):433-437.
2. Sanchez Yague, Sanchez Canto, Gonzalez A, García F, Moreno G, Rivera I. Tratamiento en el Divertículo de Zenker mediante endoscopia flexible. *RAPD* 2010; 33:215-220.
3. Ludlow A. A case of obstructive deglutition from a preternatural dilatation of a bag formed in pharynx. *Med Observation Inquiries*. 1767;3:85-87.
4. Knuff TE, Benjamin SB, Castell D. Pharyngo-esophageal (Zenker's diverticulum): a reappraisal. *Gastroenterology* 1982; 82:734-736.
5. Ellis Jr FH, Schelegel JF, Lynch VP, Payne WS. Cricopharyngeal myotomy for pharyngoesophageal diverticulum. *Ann Surg* 1969; 170:340-349.
6. Hashiba K, De Paula A, Da Silva J. Endoscopic Treatment of Zenker Diverticulum. *Endoscopy* 1995; 27:438-442.
7. Lawrence A, Szarka, Christopher J, Gostout. Expanding Submucosal Endoscopy with applied knowledge. *Editorial. Gastrointestinal Endoscopy*. 2007; 85(1).

Angiolipofibroma de ciego. A propósito de un caso

Autores Denny J Castro,¹ Luis Ramirez,¹ Carolina Arias,¹ Olga Silva,¹ Johanna Marcano,¹ Simón Peraza¹

Afiliación ¹Centro Control de Cáncer Gastrointestinal “Dr. Luis E. Anderson”. Táchira. Venezuela.

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2017;71(2):84-86. Sociedad Venezolana de Gastroenterología, Caracas, Venezuela. ISSN 2477-975X

Autor correspondiente: Denny J Castro Centro Control de Cáncer Gastrointestinal “Dr. Luis E. Anderson”. Táchira Venezuela.

Correos Autores: castro.dennis@gmail.com; drlucho_ramirez@hotmail.com; pochola_127@hotmail.com; olguita.silva1163@gmail.com; johannamarcano11@hotmail.com; sidape@gmail.com

Fecha de recepción: 17 de abril de 2017. Fecha de revisión: 30 de abril de 2017. Fecha de Aprobación: 17 de mayo de 2017.

Resumen

Paciente femenino de 61 años de edad con enfermedad actual de 22 días de evolución caracterizado por evacuaciones líquidas en 05 oportunidades/día sin moco ni sangre. Dolor Abdominal tipo cólico de aparición insidiosa, de leve intensidad, en flanco y fosa iliaca derecha, sin acalmias, ni horario, no irradiado, sin concomitantes, motivo por el cual acude a consulta de gastroenterología. Antecedentes Personales: Niega de Importancia. Antecedentes Familiares: Padre fallecido a los 65 años de edad IAM, Madre viva 60 años HTA. Hábitos Psicobiológicos: Niega de importancia Exploración Funcional: No contributivos. Al Examen Físico: Talla: 1.60 mts FC: 72 Lpm Peso: 55 kg IMC: 21.5 kg/m² FR: 16 rpm TABI: 120/66mmhg (acostada). Colonoscopia 16/05/16: Lipoma Para-apendicular Vs Apéndice Evertida. RME 21/07/16 con similar impresión diagnóstica macroscópica. Reporte Histopatológico: Angiofibrolipoma de Ciego. Un tipo infrecuente pólipo colorrectal, se forman pólipos subepiteliales hamartomatosos mesenquimales por más de un tipo de tejido mesenquimatoso. Presentamos los hallazgos patológicos de una presentación inusual de una proliferación polipoide en ciego con tejido vascular, adiposo maduro, fibroso y tejido conectivo. En la literatura solo hay 3 reportes previos en colon y recto.

Palabras Claves: Lipofibroma, Angiolipofibroma, Angiolipomatosis.

Exploration important symptoms Denies. Physical Exams: Size: 1.60 mts heart frequency: 72 x min Weight: 55 kg BMI: 21.5 kg / m² breathing frequency: 16 x min Blood pressure 120 / 66mmhg (lying). Colonoscopy 5/16/16: Lipoma next to appendix Vs Appendix everted. 21/07/16 RME similarly macroscopic diagnostic impression. Histopathological report: Angiofibrolipoma of Cecum. A rare type colorectal polyps, polyps subepithelial mesenchymal Hamartomatous are formed by more than one mesenchymal tissue type. We present the pathological findings of an unusual presentation of a polypoid vascular proliferation in Cecum, with fat mature, fibrous tissue and connective tissue. In the literature there are only 3 previous reports in colon and rectum.

Keywords: Lipofibroma, Angiolipofibroma, Angiolipomatosis.

Introducción

La mayoría de los pólipos de colon son de naturaleza epitelial y se originan en la mucosa. Un pequeño subconjunto de ellos representa las proliferaciones subepiteliales producto de células mesenquimales. Los tipos más comunes incluyen lipomas, leiomiomas, de tejido nervioso y lesiones vasculares, así como tumores del estroma gastrointestinal (GIST)¹.

Los Angiolipofibromas son lesiones subepiteliales de tejido mesenquimal mixto extremadamente infrecuentes, comprenden una mezcla de tejido vascular, tejido adiposo maduro, fibrosis y tejido conectivo²⁻⁵.

Resumen del Caso

Motivo de Consulta: 1. “Evacuaciones líquidas”.

Enfermedad actual: Paciente femenino de 61 años de edad natural de Colombia y procedente de Rubio Edo. Táchira quien refiere inicio de enfermedad actual de 22 días de evolución caracterizado por evacuaciones líquidas en 05 oportunidades/día sin moco ni sangre, Dolor Abdominal tipo cólico de aparición insidiosa, de leve intensidad, en flanco y fosa iliaca derecha, sin acalmias, ni horario, no irradiado, sin concomitantes, motivo por el cual acude a consulta de gastroenterología.

Antecedentes personales: Niega de importancia.

ANGIOLIPOFIBROMA OF CECUM: CASE REPORT

Summary

The “Gastric Bypass” is one of the most performed bariatric Female patient 61 years old with 22 days of current diseases, characterized by liquid evacuations in 05 opportunities / day without mucus and blood. Cramping abdominal pain type of insidious onset, mild, skinny in flank y right iliac fossa, without acalmias, non-irradiated, without concomitant, that’s the reason because she consult to our center. Personal Background: Importance diseases deny. Family history: Father died at 65 years old of heart attack, Mother live 60 years old with arterial hypertension. Psychobiological habits: non important. Functional

Antecedentes familiares: Padre fallecido a los 65 años de edad IAM, Madre viva 60 años HTA.

Hábitos psicobiológicos: Niega de importancia

Exploración funcional: No contributorios

Examen físico: Talla: 1.60 mts FC: 72 Lpm Peso: 55 kg Peso habitual: 55 kg Peso Ideal: 53 kg IMC: 21.5 kg/m² FR: 16 rpm TABI: 120/66mmhg (acostado) Luce en Buenas Condiciones Generales, afebril, hidratada, Eupneica, Consciente, Orientada, tórax simétrico, normo expansible, ruidos respiratorios presentes en ambos hemitórax sin agregados, ápex no desplazado, RsCsRs sin soplos, taquicardicos, no s3, no s4.abdomen: plano, ruidos hidroaéreos presentes, blando, depresible, no doloroso a la palpación, sin visceromegalias, sin signos de irritación peritoneal TR: (-) esfínter anal NT/NT, paredes lisas, extremidades simétricas, eutróficas, sin edema. Sin pertinentes positivos. Se le indica Colonoscopia con el hallazgo de Lipoma Para apendicular vs Apandice evertido. (**Figura 1**).

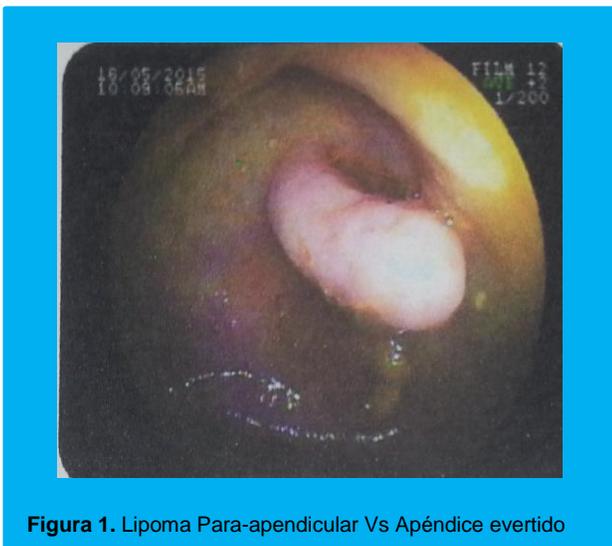


Figura 1. Lipoma Para-apendicular Vs Apéndice evertido

Se planifica para Resección Mucosa Endoscópica (RME). (**Figuras 2 y 3**). Resultados Histológico (**Figura 4**).

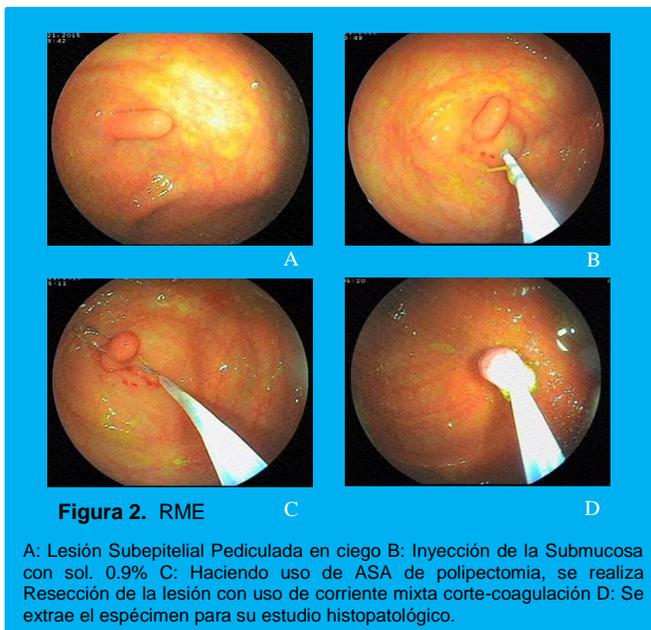


Figura 2. RME

A: Lesión Subepitelial Pediculada en ciego B: Inyección de la Submucosa con sol. 0.9% C: Haciendo uso de ASA de polipectomía, se realiza Resección de la lesión con uso de corriente mixta corte-coagulación D: Se extrae el espécimen para su estudio histopatológico.



Figura 3. Especimen Visión Macroscópica

Impresión Diagnóstica Macroscópica: Lipoma Para-apendicular Vs Apéndice Evertido (0,7cm)

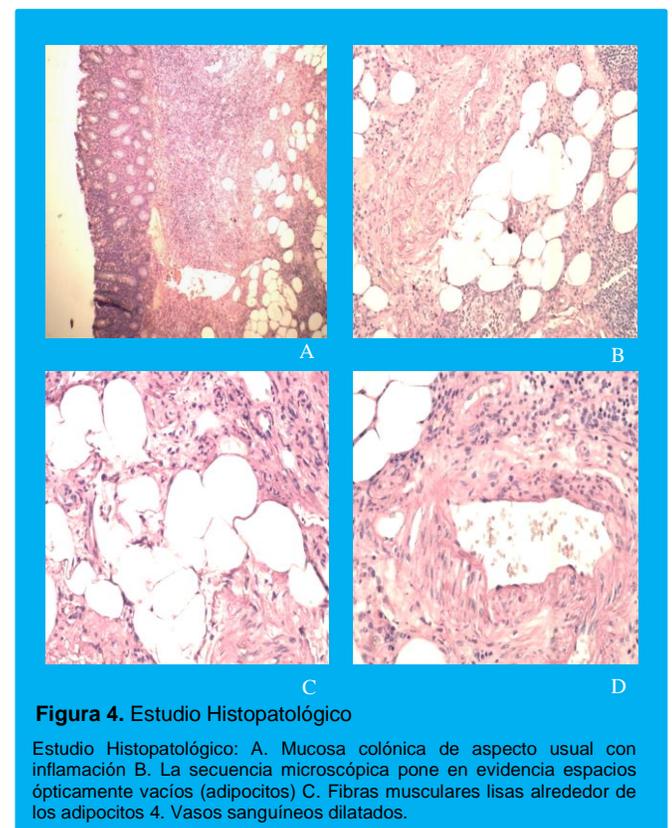


Figura 4. Estudio Histopatológico

Estudio Histopatológico: A. Mucosa colónica de aspecto usual con inflamación B. La secuencia microscópica pone en evidencia espacios ópticamente vacíos (adipocitos) C. Fibras musculares lisas alrededor de los adipocitos 4. Vasos sanguíneos dilatados.

DISCUSIÓN:

La Colonoscopia es el método diagnóstico ideal para la detención de lesiones epiteliales y subepiteliales, pre-neoplásica y neoplásicas del tracto digestivo inferior^{6,7}. El Angiolipofibroma es un raro tipo de tumor mesenquimal subepitelial, compuesto de tejido adiposo, fibrosis, tejido vascular, y conectivo maduros². Ésta es una verdadera neoplasia de componente benigno en la que se cree, debido a su crecimiento desorganizado de tejido maduro, puede haber alguna tendencia a transformarse en lesión maligna².

En la literatura hay solo 3 lesiones de este tipo previamente descritas en el área colorectal; Groisman G. (2013) describió este infrecuente hallazgo en un paciente masculino de 66 años en el ciego, que fue sujeto a Resección Mucosal Endoscópica². Otros casos similares fueron descritos en colon derecho y transverso.^{3,8} Demir et al., lo denominó hamartoma angiolipomatoso mesenquimal⁹.

Este caso parece ser el 4to reportado a nivel mundial en cuanto a localización colon-rectal se refiere y el primero en el continente Americano, tratado exitosamente mediante técnicas endoscópicas estándar.

Clasificación del trabajo

AREA: Gastroenterología.

TIPO: Caso Clínico.

TEMA: Angiolipofibroma de Ciego.

PATROCINIO: este trabajo no ha sido patrocinado por ningún ente gubernamental o comercial.

Referencias Bibliográficas

1. Flejou J. F., et al. "Non-epithelial tumors of the large intestine," in Morson and Dawson's Gastrointestinal Pathology. Wiley-Blackwell, Oxford, UK, 5th edition, 2013; 739–744.
2. Groisman G. Angiolipofibroma of the Cecum: A Rare Type of Submucosal Polyp: Case Reports in Pathology. Hindawi Publishing Corporation. 2013.
3. Aljowder A. et al. Angiolipofibroma of the Right Colon: A Rare Type of Submucosal Polyp. Bahrain Medical Bulletin. 2015; 37(2).
4. Bartova J et al. Endoscopic treatment of a giant pedunculated angiolipofibroma of the distal duodenum. Endoscopy 2011; 43: 96–97.
5. Koischwitz D. Computer tomographic diagnosis of a monstrous pedunculated angiolipofibroma of the esophagus. Fortschr Röntgenstr 1988; 149: 105–107.
6. Harewood and G, Lieberman D. Colonoscopy practice patterns since introduction of medicare coverage for average risk screening. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2004.;2: 72–77.
7. Labianca et al. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2013; 24 (S6): 64–72.
8. Novozhilov V, Dolidze U, Degterev D, Il'ina V and Bakhtybaev D. Angiofibrolipoma of the transverse colon. Vestnik khirurgii imeni I. Grekova, 2006.;165: 102–103.
9. Demir R, Schmid A, Hohenberger W and Agaimy A. Angiolipomatous mesenchymal hamartoma (angiolipomatosis) of the sigmoid mesocolon. International Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2011; 4:210–214.

Reporte inusual de un polipo sesil: colitis quística profunda

Autores Erika Rodríguez-Wulff,¹ Francisco Vargas,² Carmela Cantón,¹ José Caballero³

Afiliación ¹Médico Gastroenterólogo. ²Médico especialista en Medicina Interna. ³Médico Patólogo. Complejo Hospitalario Dr. Manuel Amador Guerrero, Colon. Panamá.

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2017;71(2):87-89. Sociedad Venezolana de Gastroenterología, Caracas, Venezuela. ISSN 2477-975X

Autor correspondiente: Erika Rodríguez-Wulff. Complejo Hospitalario Dr. Manuel Amador Guerrero, Colon. Panamá. Calle 11 y Paseo Washington. Ciudad de Colon, Provincia de Colon, Panamá erikaew2@gmail.com
Correos Autores: erikaew2@gmail.com; franciscovargas24@gmail.com; carcant@hotmail.com; jcaballeiro@gmail.com;

Fecha de recepción: 14 de marzo de 2017. Fecha de revisión: 28 de abril de 2017. Fecha de Aprobación: 15 de mayo de 2017.

Resumen

La colitis quística profunda (CQP) es una condición rara caracterizada por la presencia de quistes de moco, ubicados en la submucosa del colon y recto que puede ser localizada segmentaria o difusa. La colitis quística profunda debe considerarse como diagnóstico diferencial de lesiones polipoideas, su diagnóstico es histopatológico; el tratamiento es controversial y el pronóstico es excelente. Se describe el caso de una paciente con hallazgo por colonoscopia de un pólipo sésil el cual fue resecado, reportándose la biopsia como colitis quística profunda.

Palabras Clave: Colitis, Colitis quística, Polipos.

UNUSUAL REPORT OF A POLIPO SESIL: DEEP CYSTIC COLITIS

Summary

Deep cystic colitis is a rare condition characterized by the presence of mucous cysts located in the submucosa of the colon and rectum that can be localized, segmental or diffuse. Deep cystic colitis should be considered in the differential diagnosis of polypoid lesions, the diagnosis is histopathological; treatment is controversial and the prognosis is excellent. We describe a patient with a colonoscopy finding of sessile polyp which was resected, reporting biopsy as deep cystic colitis.

Key words: Colitis, Cystic colitis, Polyps.

Introducción

La colitis quística profunda (CQP), es una entidad rara, benigna, de causa desconocida¹⁻³ que se caracteriza por la presencia de una o múltiples lesiones polipoideas a veces ulceradas, formadas por glándulas mucosas o quistes rellenos de moco parcialmente epitelizados ubicados en la submucosa del colon^{1,4}. Su etiología no está clara². Puede ser clasificada en tres tipos: localizada, segmentaria y difusa⁵. Usualmente se localiza en recto^{5,6}. Está asociada a otras patologías intestinales donde el común denominador es una irritación crónica de la pared intestinal^{2,6}. Los pacientes generalmente refieren evacuaciones con moco y sangre, pudiendo también referir diarrea y dolor abdominal. El diagnóstico es mediante biopsias⁴. El tratamiento es controversial⁶.

Caso Clínico

Se presenta el caso clínico de una paciente femenina de 83 años de edad, sin antecedentes médicos conocidos, quien consultó por diarreas intermitentes sin moco con sangre roja rutilante intermitente de 4 meses de evolución. Negaba alergias y quirúrgicos. Antecedentes familiares no contributorios. Al examen funcional, negaba pérdida de peso; gastrointestinal: negaba dolor abdominal, solo refería un hábito intestinal con diarreas intermitentes con sangre roja rutilante de 4 meses de evolución. Se planteó colonoscopia con los siguientes hallazgos:

Colonoscopia: En sigmoides se evidencian haustros engrosadas, erosionadas con úlceras lineales. Se toman múltiples biopsias. En recto, se evidencia lesión polipoidea sésil la cual se reseca con pinza de biopsia en una pieza sin complicaciones inmediatas. (**Figura 1**).

Resultado de la biopsia: Las biopsias de sigmoides reportaron inflamación crónica inespecífica sin granulomas y ausencia de criptas. El pólipo fue reportado como colitis quística profunda. (**Figuras 2 y 3**).

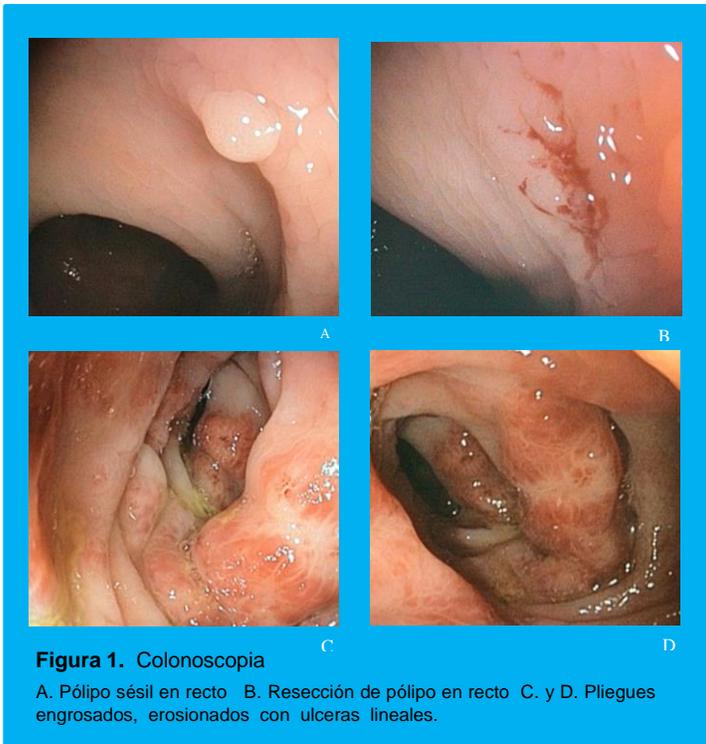


Figura 1. Colonoscopia

A. Pólipo sésil en recto B. Resección de pólipo en recto C. y D. Pliegues engrosados, erosionados con úlceras lineales.

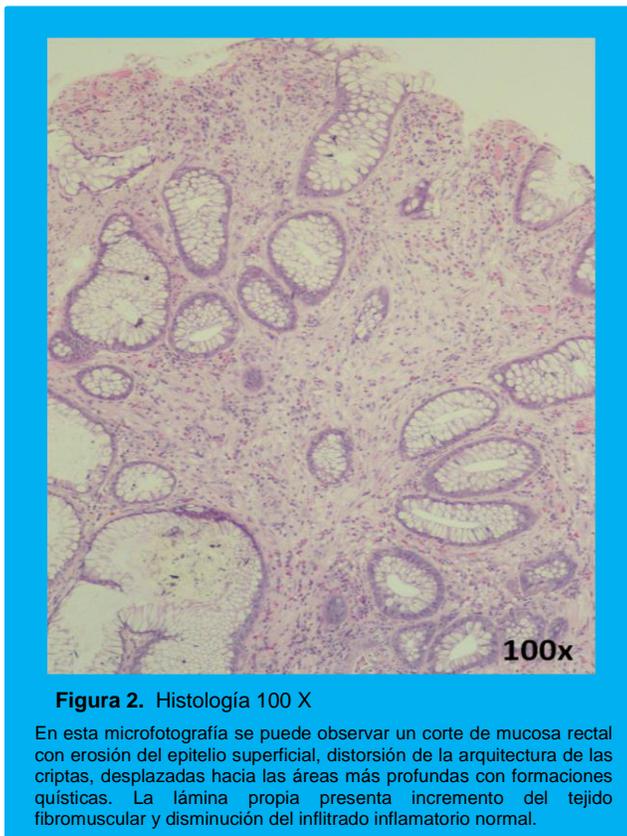


Figura 2. Histología 100 X

En esta microfotografía se puede observar un corte de mucosa rectal con erosión del epitelio superficial, distorsión de la arquitectura de las criptas, desplazadas hacia las áreas más profundas con formaciones quísticas. La lámina propia presenta incremento del tejido fibromuscular y disminución del infiltrado inflamatorio normal.

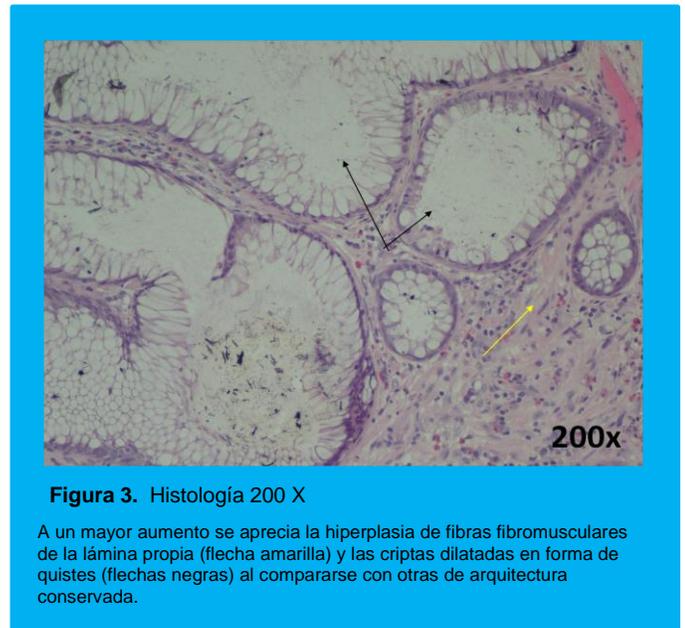


Figura 3. Histología 200 X

A un mayor aumento se aprecia la hiperplasia de fibras fibromusculares de la lámina propia (flecha amarilla) y las criptas dilatadas en forma de quistes (flechas negras) al compararse con otras de arquitectura conservada.

Discusión

Los quistes de mucus pueden ser encontrados en la submucosa de cualquier segmento del tracto gastrointestinal, ahora bien, es frecuentemente observarlos en colon, siendo estas denominadas colitis quísticas profundas⁴. El primer reporte de CCP fue descrito por Stark en 1766² con la descripción de dos casos asociados a disentería. En 1863 Virchow reportó un caso de múltiples lesiones polipoideas producidas por quistes submucosales y le dio el nombre de "colitis quística poliposa". Posteriormente, en 1957 el término colitis quística profunda fue utilizado para diferenciar esta condición de la "colitis quística superficial", condición asociada a la pellagra en donde hay quistes llenos de moco en la mucosa intestinal⁸.

Comúnmente se afecta la parte distal del colon, tendiendo estas lesiones a estar localizadas en recto, sin embargo, puede afectarse el sigmoides y en formas severas podría extenderse a todo el colon². La localización rectal es más frecuente en pacientes con trastornos de la defecación⁴ y pueden representar un intento a la cicatrización de una úlcera rectal³. Pueden extenderse desde recto hasta la margen anal⁴.

Afecta principalmente a adultos jóvenes^{1,2} y ocurre en una relación similar hombre-mujer²; otra literatura reporta mayor frecuencia en mujeres con un pico de incidencia en la cuarta década de la vida³. La patogenia de esta enfermedad es poco conocida¹; se cree que estas lesiones representan una respuesta a un factor inflamatorio o traumático^{3,6}; este origen inflamatorio insinúa su asociación con colitis ulcerosa así como la respuesta al mismo tratamiento empleado para la EII¹, en la paciente del caso presentado, se evidenció mucosa erosionada y úlceras lineales en colon descendente, no obstante el reporte histopatológico concluyó Colitis crónica sin hallazgos sugestivos de EII. Además, ha sido asociada a síndrome de úlcera rectal solitaria, prolapso rectal, pólipos adenomatosos y enteritis post-radiación⁶.

Uno de los posibles mecanismos patogénicos es la isquemia inducida por un microtrauma de la pared intestinal. El prolapso mucosal causa compresión de las estructuras vasculares induciendo isquemia de la pared con el riesgo de ulceración mucosal. La reducción en el lumen de las venas mucosales secundario a una hipertrofia de las mismas causa isquemia ayudando a perpetuar este daño. Posteriormente el crecimiento glandular de la mucosa y herniación de la submucosa y muscular contribuye a la formación de áreas quísticas donde se acumula el moco².

Puede presentarse de tres formas diferentes: 1. Difusa comprometiéndose toda la extensión del colon; 2. Segmentaria afectando una parte del colon, o 3. Localizada, afecta al recto. Endoscópicamente puede observarse como lesiones polipoideas sésiles o pediculadas que pueden ser solitarias o múltiples, formadas por la colección de cantidades de moco en la submucosa.

En cuanto a la clínica, puede cursar con rectorragia, diarrea, tenesmo rectal, expulsión de moco, dolor abdominal o perineal y tenesmo^{1,3,6}.

El diagnóstico se basa en las pruebas de imagen, de las cuales destaca la ecografía transanal, confirmándose con macro biopsias¹. En la colonoscopia puede identificarse como pólipos de diferentes características pudiendo ser sésiles y rara vez pediculados, de diferentes tamaños, habiendo sido reportados hasta de 2 cms de diámetro⁷ o aparecer como un engrosamiento de las paredes del colon y presentar ulceración de la mucosa^{2,6}.

El colon por enema puede demostrar defectos de llenado o engrosamiento en los pliegues mucosales⁶. El ultrasonido transrectal es la técnica más simple, inocua y de ayuda en su diagnóstico; se evidencian como múltiples imágenes quísticas submucosales rodeadas de bandas hiperecogénicas que no llegan hasta la capa muscular además de la ausencia de ganglios linfáticos regionales o locales⁴. El estudio endoscópico y el colon por enema no provee signos característicos que hacen distinguir este tipo de colitis⁴. La tomografía computada y la resonancia magnética pueden ayudar en el diagnóstico de lesiones benignas con el fin de evitar cirugías mutilantes en enfermedades benignas⁴.

El diagnóstico definitivo lo provee la biopsia⁴ y debe ser siempre confirmado por la histología². El examen histológico revela la presencia de epitelio colónico benigno debajo de la muscular propia. Este epitelio produce moco que forma espacios quísticos que caracterizan la patología³.

Ha sido asociada a enfermedades que presentan microtraumas, inflamación crónica y ulceración de la mucosa. Aunque el tratamiento ha sido tradicionalmente quirúrgico, la gran mayoría de los casos documentados responden al tratamiento médico¹.

El tratamiento es controversial; se han utilizado esteroides tópicos en pacientes con síntomas leves y lesiones pequeñas. En lesiones grandes especialmente asociadas a obstrucción intestinal o pérdida de sangre de forma crónica es requerida la cirugía. Si existe alguna condición que predisponga a CCP debe ser corregida con el fin de prevenir las recurrencias⁶.

En casos de lesiones grandes debe establecerse como diagnóstico diferencial a un adenocarcinoma, linfoma o una enfermedad inflamatoria intestinal; además, debe diferenciarse de la colitis quística superficial que ocurre típicamente en pacientes con pellagra². La confusión de esta lesión con un proceso neoplásico puede llegar hasta una cirugía radical¹.

Referencias Bibliográficas

1. Spicakova K, Ramírez de la Piscina P, Duca I, Urtasun. Colitis quística profunda. *Rev Esp Enferm Dig* 2012; 104 (Supl. I): 253-336.
2. Sarzo G, Finco C, Parise P, Vecchiato M, Savastano S, Luongo B. et al. Colitis cystica profunda of the rectum: report of a case and review of the literature. *Chirurgia Italiana* 2005. 57 (6):789-798.
3. Lowry A, Goldberg S. Internal and overt rectal proctodientia. *Gastroenterol Clin North Am.* 1987; 16:47-70.
4. Valenzuela M, Martín-Ruiz J, Álvarez-Cienfuegos E, Caballero A. et al. Colitis Cystica Profunda: Imaging Diagnosis and Conservative Treatment. *Dis Colon Rectum.* 1996. May; 39 (5): 587-590.
5. Yashiro K, Murakami Y, Lizuka B, Hasegawa K, Nagasako K, Yamada A. Localized Colitis Cystica Profunda of the Sigmoid Colon. *Endoscopy.* 1985. 17:198-199.
6. Madan A, Minocha A. First Reported Case of Colitis Cystica Profunda in Association with Crohn's Disease. *Am Journal Gastroenterology.* 2002; 97 (9):2472-2473.
7. Magidson J, Lewin K. Diffuse colitis cystic profunda. *The American Journal of Surgical Pathology.* 1981. June; 5 (4): 393-399.
8. Guest C.B, Reznick R.K. Colitis Cystica Profunda. *Dis Colon Rectum.* 1989. Nov; 32 (11): 983-988.

Clasificación del trabajo

AREA: Gastroenterología.

TIPO: Caso Clínico.

TEMA: Intestino.

PATROCINIO: este trabajo no ha sido patrocinado por ningún ente gubernamental o comercial.

Hepatitis por Rotavirus. A propósito de un caso

Autores Roberto Calva-Rodríguez,¹ María Eugenia Rivera-Domínguez,² Daniel Calva-Cerqueira²

Afiliación ¹Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, México. Hospital Betania. Puebla. México. Medicine School, University of Iowa. USA. ²Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, México.

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2017;71(2):90-91. Sociedad Venezolana de Gastroenterología, Caracas, Venezuela. ISSN 2477-975X

Autor correspondiente: Roberto Calva-Rodríguez. Torre de Especialidades Hospital Betania. 11 Oriente N° 1817-101 Puebla. 72500. México. rcalva@gmail.com ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8555-6264>
Correos Autores: rcalva@gmail.com; dra_rivdom@hotmail.com; drdancalva@gmail.com
Fecha de recepción: 14 de febrero de 2017. Fecha de revisión: 28 de abril de 2017. Fecha de Aprobación: 15 de mayo de 2017.

Resumen

Introducción: La infección por rota virus se ha reconocido como un patógeno en el humano y causante de enfermedad diarreica grave; la infección se ha asociado con meningitis aséptica, enterocolitis necrotizante, miositis aguda, abscesos hepáticos, neumonía, enfermedad de Kawasaki, síndrome de muerte súbita y enfermedad de Crohn. En este caso se informa la asociación con hepatitis infecciosa. **Caso Clínico:** Masculino, con colitis alérgica a las proteínas de la leche de vaca y de la soya, desde el nacimiento. Al mes y medio presenta enfermedad diarreica por rota virus asociada a hepatitis. **Conclusiones:** Tradicionalmente se ha considerado que es una infección del intestino delgado y que todos los eventos fisiopatológicos son el resultado de este tipo de lesión y de la intolerancia alimentaria que provoca a nivel local, sin embargo se han informado enfermedades que se presentan en otros órganos, como respuesta a la infección viral del sistema digestivo. En esta ocasión la invasión por el virus provoca daño hepático.

Palabras Claves: Rota virus, Hepatitis, Reoviridae.

ROTAVIRUS HEPATITIS. ABOUT A CASE

Summary

We describe a 3- month-old infant that was diagnosed with hepatitis secondary to infection by the rotavirus. The rotavirus has been recognized as a human pathogen that has been associated with severe diarrhea, aseptic meningitis, necrotizing enterocolitis, acute miositis, hepatic abscesses, pneumonia, Kawasaki disease, sudden infant death syndrome, and inflammatory bowel disease such as Crohn's. To our knowledge, only three reports have associated the rotavirus with acute hepatitis, however, one of the three reports was in an immunodeficient patient. In this report we present another case of acute hepatitis secondary to the rotavirus, in an immunocompetent patient.

Keywords: Rota virus, Hepatitis, Reoviridae.

Introducción

La infección por rota virus se ha reconocido como un patógeno en el humano desde su identificación en 1973¹ y causante generalmente de enfermedad diarreica con una intensidad variable especialmente en los niños^{2,3}; su impacto tan devastador causante de muchas muertes en diversos países ha fomentado que a la fecha, se cuente con dos vacunas para la prevención de la enfermedad grave⁴. Su patogénesis involucra su replicación en el epitelio de las micro vellosidades de los enterocitos maduros del intestino delgado, la proteína VP4 de la cápside ataca los glicopéptidos en la superficie de las células del huésped y penetra al citoplasma a través de la membrana, generalmente este es su sitio final y los eventos fisiopatológicos que conllevan a la diarrea son producidos por estas alteraciones⁵. Las manifestaciones clínicas conocidas por todos son diarrea acuosa, fiebre y vómito; en ocasiones puede ser rinorrea y todas las que precedan los síntomas gastrointestinales⁶; aunque también la infección viral se ha asociado con meningitis aséptica⁷, enterocolitis necrotizante⁸, miositis aguda⁹, abscesos hepáticos¹⁰, neumonía¹¹, enfermedad de Kawasaki¹², síndrome de muerte súbita¹³ y enfermedad de Crohn¹⁴.

Por lo que se juzgo conveniente informar en este caso la asociación con hepatitis infecciosa.

Caso Clínico

EGG. Masculino, producto de la 1 gestación, a término, con peso de 2.3 g y 47 cm. de longitud, con antecedentes de ser portador de una colitis alérgica a las proteínas de la leche y de la soya, desde el nacimiento. Manejo con hidrolizado de proteínas, con buena evolución clínica. Antecedentes familiares negativos. Su padecimiento lo inicia a los 47 días de vida extrauterina, con evacuaciones diarreicas acuosas, hipertermia y vómito por lo que tiene que administrarse soluciones intravenosas, a las 24 h. de hospitalización presenta tinte icterico y hepatomegalia.

Peso actual de 3.4 g. y 54 cm. de longitud. Sus exámenes presentaron tamizaje metabólico neonatal normal, anticuerpos para hepatitis A, B, C, y citomegalovirus negativos; Rota virus en heces positivo por cromatografía, citometría hemática con 11 de Hb., leucocitos 15,000, linfocitos 75% y eosinófilos 10%.

Bilirrubina total con rango de 6.4 a 0.2 mg/dL.; Bilirrubina Directa de 4.77 a 0.2 mg/dL.; ALT de 306 a 66 UI/L.; AST de 193 a 45 UI/L.; GGT de 304 a 80 U/L.; Perfil por Quimioluminiscencia para alérgenos inhalatorios y alimentarios negativos. Ultrasonido, hígado aumentado de tamaño, parénquima homogéneo, vesícula biliar normal, con colédoco de 1 mm, sin afectar vías biliares

Comentarios

La infección viral por rota virus, es una enfermedad grave y mas cuando se presenta en las primeros meses de vida ², el organismo del niño rara vez se infecta en las primeras semanas de nacido y menos cuando esta siendo alimentado con leche materna, pero cuando esto no es así como en el presente caso, se puede manifestar la infección y si no ha recibido su esquema de vacunación, con mayor razón; tradicionalmente se ha considerado que es una infección del borde en cepillo de las micro vellosidades intestinales y que todos los eventos fisiopatológicos son el resultado de este tipo de lesión y de la intolerancia alimentaria que provoca a nivel local, sin embargo se han informado enfermedades que se presentan en otros órganos, como respuesta a la infección viral del sistema digestivo.

Lo que permite explicar que la infección puede invadir otras células debido a su efecto adherente e invasor.

En esta ocasión el niño portador de una colitis alérgica y sin recibir leche materna, ni inmunizante específico y que se encontraba con buena evolución de su problema clínico, es invadido por el virus y le causa la enfermedad diarreica, pasando a torrente sanguíneo y vía mesentérica llega al hígado, invadiéndolo y causándole la inflamación hepática en su variedad colesática, se descarta la infección viral por otros virus frecuentes y por problemas metabólicos inherentes al recién nacido.

Otra causa probable de infección viral que se pensó descartar es la invasión por reovirus, sin embargo la ausencia de manifestaciones respiratorias, la falta de reactivo y el nulo ataque a las vías biliares intrahepáticas, lo descarta razonablemente.

Por lo que el origen de la insuficiencia hepato celular transitoria que se logro demostrar en nuestro paciente, fue sólo la presencia de rotavirus.

A la fecha 2 meses después del ataque viral, el niño se encuentra asintomático, y las enzimas hepáticas en límites normales.

Clasificación del trabajo

AREA: Gastroenterología. Pediatría.

TIPO: Caso Clínico.

TEMA: Hepatitis por Rotavirus.

PATROCINIO: este trabajo no ha sido patrocinado por ningún ente gubernamental o comercial.

Referencias Bibliográficas

1. Bishop R, Davidson G, Colmes I, et al. Virus particles in epithelial cells of duodenal mucosa from children with acute non-bacterial gastroenteritis. *Lancet*. 1973; 2: 1281-1283.
2. Matson D, Estes M. Impact of rotavirus infection at a large pediatric hospital. *J Infect Dis*. 1990; 162: 598-604.
3. Parashar UD, Gilbson CJ, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 304-306.
4. Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez FR, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Eng J Med*. 2006; 354:11-22.
5. Susuki H, Kitaoka S, Sato T, et al. Further investigation on the mode of entry of human rotavirus into cells. *Arch Virol*. 1986; 91: 135-144.
6. Carr M, Mc Kendrick D, Spyridakis T. The clinical features of infantile gastroenteritis due to rotavirus. *Scand J Infect Dis*. 1978; 8: 241-243.
7. Salmi T, Arstilla P, Koivikko A. Central nervous system involvement in patients with rotavirus gastroenteritis. *Scand J Infect Dis*. 1978; 10: 29-31.
8. Rotbart H, Levin M, Yolken R, et al. An outbreak of rotavirus-associated necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1983; 103: 454-459.
9. Hattori H, Torii S, Nagafuji H, et al. Benign acute myositis associated with rotavirus gastroenteritis. *J Pediatr*. 1992; 121: 748-749.
10. Grunow J, Dunton S, Waner J. Human Rotavirus-like particles in a hepatic abscess. *J Pediatr*. 1985; 106: 73-76.
11. Santosham M, Yolken R, Quiroz E, et al. Detection of rotavirus in respiratory secretions of children with pneumonia. *J Pediatr*. 1983; 103: 583-585.
12. Matsuno S, Utagawa E, Sugiura A. Association of rotavirus infection with Kawasaki syndrome. *J Infect Dis*. 1983; 148: 177.
13. Yolken R, Murphy M. Sudden infant death syndrome associated with rotavirus infection. *J Med Virol*. 1982; 10: 291-296.
14. Whorwell P, Beeken W, Phillips C, et al. Isolation of reovirus-like agents from patients with Crohn's disease. *Lancet*. 1977; 1: 1169-1171.

Imágen del trimestre

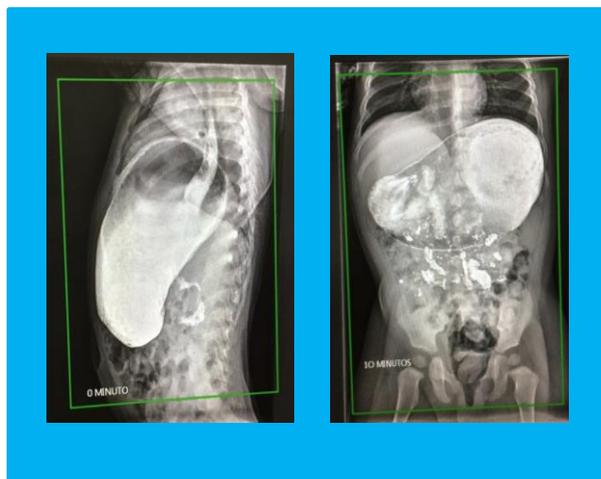
Dra. Dianora Navarro. Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño. IVSS. Caracas, Venezuela. dianora.navarro@gmail.com

Introducción

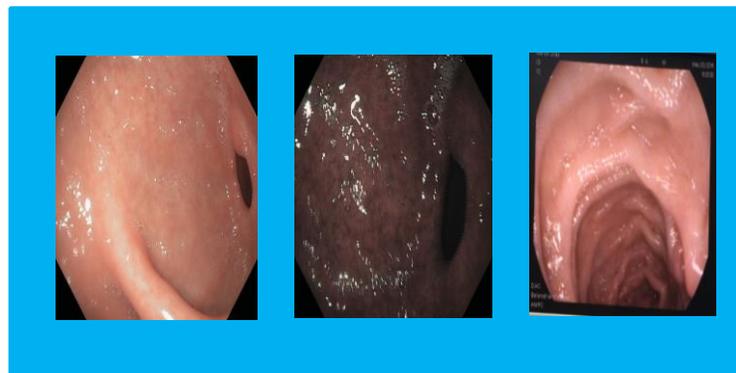
Lactante de 10 meses, evacuaciones semilíquidas frecuentes y flatulencia. Leche materna con fórmula infantil. Alimentación complementaria a los 3 meses. Padre atópico.

Examen físico: 8,90Kg - 72,6 cm. Abdomen: semigloboso, sin visceromegalia, borborigmo intestinal. Resto sin alteraciones. Ig M, IgG y LDH elevadas. Antitransglutaminasas normales, Ig E para leche de vaca y trigo negativos.

Tránsito intestinal: distensión gástrica, con signos de enteropatía.



Videogastrosocopia: gastropatía leve y duodenopatía moderada.



Histología:

Estómago: permeación de neutrofilos en epitelio de revestimiento y glandular, elementos baciliformes y 15 eosinófilos por CAP. Duodeno: ligero acortamiento de las vellosidades, infiltrado linfoplasmocitario, neutrófilos y hasta 55 eosinófilos por CAP, cúmulos linfoides con centro germinal reactivo.

¿Cuál es su diagnóstico?

- A- Enteropatía ambiental.
- B- Gastritis crónica activa H. pylori.
- C- Duodenitis crónica activa moderada severa con hiperplasia nodular linfoide.
- D- Gastroenteropatía eosinofílica con infección por H. pylori.

RESPUESTA EN LA PÁGINA SIGUIENTE...

Diagnóstico definitivo:

Gastroenteropatía eosinofílica con infección por H. pylori

