



## Guías Mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología: diagnóstico, manejo y prevención de la hepatitis C

*Abril de 2013*



*Equipo de Revisión: Muhammad Umar (Presidente, Pakistán), Aamir Ghafoor Khan (Co-Presidente, Pakistán), Zaigham Abbas (Pakistán), Sanjeev Arora (EE.UU.), Asif Abbas Naqvi (R.U.), Andre Elewaut (Bélgica), Gamal Esmat (Egipto), Graham Foster (R.U.), Michael Fried (Suiza), Khean-L Goh (Malasia), Hamama Tul Bushra (Pakistán), Michio Imawari (Japón), Vasily Isakov (Rusia), Justus Krabshuis (Francia), Douglas LaBrecque (EE.UU.), Anton LeMair (Holanda), Peter Malfertheiner (Alemania), Steve Ryder (R.U.), Peter Schiedermaier (Alemania), Davor Stimac (Croacia), Rakesh Tandon (India), Federico Villamil (Argentina) y Rodrigo Zapata (Chile)*

*Asesor Especial: Peter Ferenci (Austria)*

World Gastroenterology Organisation Global Guidelines:  
Diagnosis, Management and Prevention of Hepatitis C

*April 2013*

[Official Spanish translation of the WGO]

### **Agradecimientos**

Agradecemos la gentileza de parte de la Organización Mundial de Gastroenterología al facilitar la versión en español para su difusión en Latinoamérica en la revista Gastroenterología Latinoamericana. Este artículo fue originalmente publicado en idioma inglés, en el Journal of Clinical Gastroenterology 2014; 48: 204-17. (doi:10.1097/MCG.0000000000000050)

### **1. Perspectiva mundial de la WGO: guías sensibles a recursos y “cascadas”**

Esta guía está dirigida a todos los profesionales de la salud que trabajan en atención primaria y secundaria en el manejo de individuos con infección por hepatitis C en diferentes países del mundo. Cubre todas las etapas de la vía de manejo de la enfermedad: tamizaje, análisis, diagnóstico, derivación, tratamiento, cuidados y control de niños y adultos con infección por el virus de hepatitis C (VHC) o expuestos a la enfermedad.

Anualmente varios organismos médicos prestigiosos elaboran guías que resumen las prácticas “patrón oro” dirigidas a médicos que trabajan en entornos con muchos recursos. Las principales guías internacionales sobre el manejo de la hepatitis C son:

- Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL):
  - Manejo de la infección por el virus de hepatitis C: [http://www.easl.eu/assets/application/files/4a7bd873f9cccbf\\_file.pdf](http://www.easl.eu/assets/application/files/4a7bd873f9cccbf_file.pdf)
- Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas (AASLD):
  - Actualización sobre el tratamiento de la infección crónica por virus de hepatitis C genotipo 1: <http://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/2011UpdateGenotype1HCVbyAASLD24641.pdf>
  - Diagnóstico, manejo y tratamiento de la hepatitis C: Actualización: [http://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/Bookmarked%20Practice%20Guidelines/Diagnosis\\_of\\_HEP\\_C\\_Update.Aug%20\\_09pdf.pdf](http://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/Bookmarked%20Practice%20Guidelines/Diagnosis_of_HEP_C_Update.Aug%20_09pdf.pdf)

- Asociación de Asia Pacífico para el Estudio del Hígado (APASL):
  - Declaraciones de consenso de APASL y algoritmos de manejo para la infección por virus de hepatitis C: <http://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs12072-012-9342-y>
- Instituto Nacional para la Salud y Excelencia Clínica (NICE):
  - Peg Interferón alfa y ribavirina para el tratamiento de la hepatitis C crónica leve: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11589/33503/33503.pdf>
  - Interferón Pegilado alfa y ribavirina para el tratamiento de la hepatitis C crónica –2010 adjunto. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13180/50854/50854.pdf>
- Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado (ALEH)
  - Guías Prácticas. Diagnóstico, manejo y tratamiento de la hepatitis C: <http://annalsofhepatology.com/PDF/vol9s1/HP-S101-02.pdf>

Como tales, son inaccesibles y no resultan pertinentes para muchos clínicos en los países en desarrollo. Cualquier guía occidental que no reconozca esto puede estar evitando la difusión del conocimiento y la evidencia a todo un público mundial. La WGO ha desarrollado el concepto de “cascadas” para hacer las guías más aplicables a los diferentes ambientes que disponen de muy diferentes recursos, ofreciendo una serie de opciones de diagnóstico y tratamiento relacionadas, dispuestas jerárquicamente en términos de las condiciones y los recursos disponibles<sup>1</sup>.

Las guías de la WGO incluyen alternativas para los clínicos con fondos limitados. Estas alternativas habitualmente se sugieren sobre la base de los costes, pero también pueden tener en cuenta la disponibilidad local, la tecnología e infraestructura disponibles. Las cascadas pueden ir desde una simple lista de opciones, hasta vías diagnósticas y de tratamiento paralelas más complejas, y se transforman pasando de ser “ciegas a los recursos” a “sensibles a los recursos”. Inevitablemente, las cascadas se basan en la evidencia empírica, más que en las opciones consideradas “patrón oro”. Los fondos de la investigación habitualmente se dedican a tratar de mejorar las “mejores prácticas” más que a los aspectos prácticos de la atención en países en desarrollo. Sin embargo, con el involucramiento comprometido de clínicos experimentados en los países en desarrollo, habitualmente se llega a un consenso. El uso más difundido de cascadas en las guías también puede motivar investigación en torno a las mejores opciones para aquellos servicios que tienen recursos limitados.

## **2. Epidemiología: comparación a nivel mundial y factores vinculados a los recursos**

Al analizar la epidemiología de la infección por VHC a nivel mundial, es indispensable analizar también las diferencias entre “norte-occidente” y “oriente-sur” como por ejemplo, una baja prevalencia de infección por VHC en el “norte” y “occidente”<sup>2,3</sup> y una prevalencia entre moderada y alta<sup>4-6</sup> en el “sur” y “oriente”. Esto lleva a una alta carga financiera y gran necesidad de dedicar recursos para la salud en países cuyos recursos ya son limitados. Las inyecciones terapéuticas no seguras (por mala aplicación práctica de las guías de control de infecciones universales, incluyendo la esterilización de equipos) constituyen el principal factor de riesgo para VHC en “oriente”. Esto afecta las estrategias de tratamiento en países en desarrollo y destaca la necesidad de estrategias de prevención, sensibilización pública, educación para la salud y sensibilización del personal sanitario y autoridades de gobierno involucradas.

Otro factor es la disponibilidad y calidad de las pruebas diagnósticas para la infección por VHC, que hace que el tamizaje sea sumamente difícil inclusive en poblaciones de alto riesgo, lo que produce inexactitudes en la recolección y notificación de los datos. De similar manera, la normalización y metodología de las pruebas de reacción de la cadena de polimerasa (PCR) dificulta aún más la opción de a “quién tratar”.

La historia natural del VHC también es diferente entre “oriente” y “occidente” debido a factores de riesgo específicos, como ser el uso del alcohol, las adicciones, el uso de medicación/drogas intravenosas, infecciones concomitantes y sobreinfecciones. Hay otras comorbilidades y deficiencias nutricionales que también afectan la histología del hígado y la progresión de la enfermedad.

Los datos para los no respondedores y quienes recidivan también difieren, dado que en los países en desarrollo la monoterapia convencional con interferón (IFN) y la terapia de combinación con ribavirina (RBV) todavía se usan frecuentemente en comparación con el mundo desarrollado donde el estándar de cuidado ahora es el Interferón Pegilado (PEG-IFN) con RBV (PEG-IFN/RBV) (Tabla 1).

La hepatitis C es una enfermedad hepática contagiosa provocada por el virus hepatitis C (VHC). El virus es endémico en todo el mundo y se estima que actualmente hay 175 millones de personas infectadas a nivel mundial<sup>7</sup>. El número de personas con anticuerpos anti-VHC en el mundo ha aumentado desde una cifra estimada de 122 millones en 1990 a una cifra estimada en 184 millones en 2005<sup>8</sup>. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que alrededor de 3% de la población mundial tiene VHC y que hay alrededor de 4 millones de portadores tan sólo en

## Guías Clínicas

Tabla 1. Comparación de los países con “recursos limitados” y países de “altos recursos”

	Recursos limitados	Altos recursos
Factores de riesgo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inyecciones terapéuticas inseguras</li> <li>• Transfusiones de sangre en la que no se descartaron infecciones</li> <li>• Procedimientos dentales no esterilizados</li> <li>• Equipos quirúrgicos no esterilizados</li> <li>• Instrumentos obstétricos no esterilizados</li> <li>• Equipos de peluquería no esterilizados</li> <li>• Aplicación incorrecta de las pautas de control de infecciones en dependencias sanitarias</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abuso de drogas intravenosas</li> <li>• Alta prevalencia de infección por VIH/VHC</li> <li>• Transmisión sexual</li> <li>• Tatuajes</li> <li>• Social</li> </ul>
Epidemiología	No se conocen la prevalencia ni la incidencia exacta en la comunidad, ya que la mayoría de los estudios se basan en datos de hospitales	La prevalencia y la incidencia están bien documentadas
Diagnóstico	La metodología de las pruebas del VHC no se somete a control de calidad, no es uniforme ni está normalizada	La metodología diagnóstica está normalizada
Historia natural/rastreo de contactos	No se conoce, ya que la mayoría de los pacientes se diagnostican accidentalmente. No se puede rastrear la fuente ni la oportunidad de la infección en la mayoría de los casos. La infección coexiste con deficiencias nutricionales que a menudo afectan la historia natural y la evolución de la infección por VHC	Se dispone de estudios retrospectivos y prospectivos para referencia
Tratamiento	Los protocolos de tratamiento no son uniformes ni están normalizados. Faltan ensayos doble-ciego aleatorizados. Se sigue utilizando la terapia estándar con IFN y RBV	Todos los pacientes se evalúan, tratan y controlan conforme las guías actuales de consenso internacional. PEG-IFN y RBV son el estándar de cuidado. Se dispone de terapia AAD para la infección por el genotipo 1 de VHC
Costos del tratamiento	En los países de más bajos recursos como Pakistán, el costo total del tratamiento para VHC incluyendo las pruebas diagnósticas, los honorarios médicos, etc., alcanza \$ 1.500 lo que representa más de la mitad del ingreso per cápita anual del país, que es aproximadamente \$ 2.800. El ingreso per cápita anual en los países de altos recursos es aproximadamente \$ 49.000 en EEUU, \$ 37.000 en RU, y \$ 41.000 en Australia	

AAD, Antiviral de acción directa; VHC, virus de hepatitis C; VIH, virus de inmunodeficiencia humana; IFN, interferón; IV, intravenoso; PEG-IFN, polietilenglicol-interferón (Interferón Pegilado); RBV, ribavirina.

Europa. El anticuerpo Anti-VHC es un signo de infección previa y actual y no distingue entre infecciones agudas y crónicas.

Factores como el uso de drogas intravenosas, tatuajes, y procedimientos médicos, tales como la diálisis y transfusión sanguínea antes de la era de la pesquisa de VHC contribuyeron a la amplia diseminación del VHC. Se ha convertido en un problema de salud mayor reconocido a nivel mundial<sup>9</sup>. La distribución de la infección por VHC muestra una variación geográfica considerable con una mayor prevalencia en los países del este asiático, América Latina, el Mediterráneo y ciertas áreas de África y Europa del Este.

La hepatitis C es un desafío mundial. Según la OMS, 3-4 millones de personas se infectan por primera vez con VHC cada año, y 130-170 millones de personas tienen infección crónica. Se estima que más de 350.000 personas fallecen cada año por enfermedades hepáticas relacionadas con la hepatitis

C<sup>10</sup>. Los datos sobre la prevalencia mundial se basan fundamentalmente en los estudios de seroprevalencia del VHC<sup>11</sup>. No obstante, los datos de la OMS se basan en publicaciones y datos remitidos por los diferentes países y regiones. Si bien el VHC constituye una epidemia mundial, existe una gran variabilidad en su distribución en las diferentes regiones del mundo<sup>10,11</sup>.

Las mayores tasas de prevalencia provienen de los países pobres en desarrollo en África y Asia, mientras que las naciones industrializadas y desarrolladas en Europa y América del Norte tienen tasas de prevalencia bajas. Los países con altas tasas de infección crónica son Egipto, Pakistán y China. Desgraciadamente, no existe buena información de los países africanos, a excepción de Egipto, Marruecos y Sudáfrica. Se piensa que la principal vía de transmisión en estos países son las inyecciones con equipos contaminados, tal es el caso de Egipto, donde la epidemia de VHC ha sido fundamentalmente atribuida al uso prolongado de

Tabla 2. Prevalencia de la infección por VHC y base de la evidencia en 21 regiones

Región GBD	Población total en 2005 (millones)	Prevalencia (%)	Población infectada (millones)	Base de la evidencia
Asia Pacífico de altos ingresos	> 180	1,4	> 2,4	Amplia
Asia Central	> 77	3,8	> 2,9	Muy limitada
Asia del Este	> 1.351	3,7	> 50	Amplia
Asia Septentrional	> 1.520	3,4	> 50	Moderada
Sudeste Asiático	> 577	2,0	> 11	Moderada
Australasia	> 24	2,7	> 0,6	Moderada
Caribe	> 42	2,1	> 0,7	Muy limitada
Europa Central	> 119	2,4	> 2,9	Moderada
Europa del Este	> 212	2,9	> 6,2	Limitada
Europa Occidental	> 409	2,4	> 10	Amplia
América Latina Andina	> 50	2,0	> 1,0	Muy limitada
América Latina Central	> 216	1,6	> 3,4	Moderada
América Latina del Sur	> 58	1,6	> 0,9	Moderada
América Latina Tropical	> 193	1,2	> 2,3	Amplia
África del Norte/Medio Oriente	> 420	3,6	> 15	Moderada
América del Norte de altos ingresos	> 337	1,3	> 4,4	Amplia
Oceanía	> 8	2,6	> 0,2	Moderada
África Central Sub-Sahariana	> 87	2,3	> 1,9	Muy limitada
África Oriental sub-Sahariana	> 317	2,0	> 6,1	Moderada
África del Sur sub-Sahariana	> 68	2,1	> 1,4	Moderada
África Occidental sub-Sahariana	> 303	2,8	> 8,4	Moderada
Mundo	> 6.500	2,8	> 184	

Fuente: Mohd Hanafiah y col. (2012)<sup>8</sup>. GBD, Carga Mundial de Enfermedad (estudio).

tratamiento parenteral contra la esquistosomiasis (tratamiento de potasio antimonio, eméticos tartáricos) para lo que se utilizaron jeringas de vidrio no descartables durante más de 30 años.

La hepatitis C crónica (HCC) es la causa más común de cirrosis y la indicación más común para trasplante hepático en Europa, América del Norte y del Sur, Australia, Japón y Egipto. El riesgo de presentar cirrosis varía entre 5% y 25% a lo largo de períodos de 25-30 años<sup>12</sup> (Tablas 2 y 3).

El VHC se transmite fundamentalmente a través de la exposición percutánea: inyección de drogas, lesiones por pinchazo de aguja, y control inadecuado de infecciones en dependencias sanitarias; siguen produciéndose infecciones nosocomiales a nivel mundial. Con menor frecuencia, la transmisión del VHC ocurre entre hombres positivos para VIH (virus de inmunodeficiencia humana) que tienen sexo con hombres (MSM) como resultado de contacto sexual

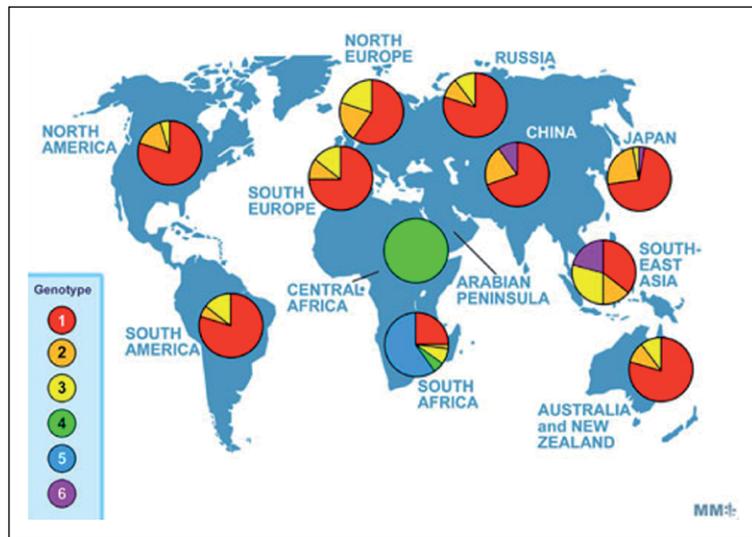
Tabla 3. Tasas de prevalencia de Hepatitis C en países desarrollados y en desarrollo

País	Tasa de prevalencia (%)
Egipto	18-22%
Italia	2,5-10%
Pakistán	4,9%
China	3,2%
Indonesia	2,1%
EE.UU.	1,8%
Japón	1,5-2,3%
India	0,5-1,5%
Francia	1,1%
Australia	1,1%
Canadá	0,8%
Alemania	0,4%

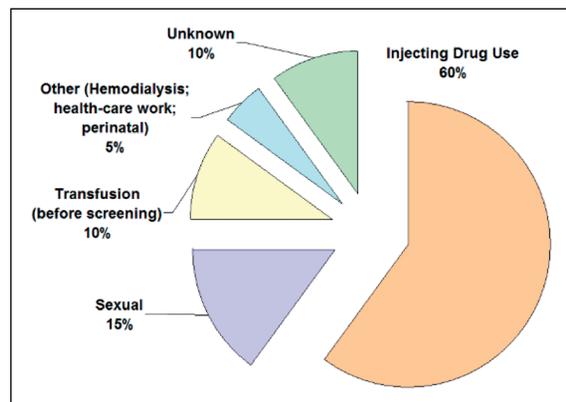
**Guías Clínicas**

con una pareja infectada con VIH<sup>13</sup>, y entre niños nacidos de madres infectadas con VHC. Se estima que el exceso de uso y las prácticas inyectables inseguras provocan 2 a 5 millones de infecciones por VHC a nivel mundial<sup>12,14-21</sup>.

El riesgo de transmisión de VHC en una relación sexual monógama parece ser muy bajo (0,01% o menor) (Figuras 1 y 2).



**Figura 1.** Distribución mundial de los genotipos de VHC. Fuente: WHO Hepatitis C Fact Sheet no. 164 (Julio de 2012): <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/index.html>. Fuente de la imagen: <http://www.gregoryledet.com/?p=60>.



**Figura 2.** Fuentes de infección por VHC en EE.UU. N.B.: “Uso de drogas inyectables” es responsable del 60% en los países desarrollados. En los países en desarrollo el 60% de las fuentes de infección por VHC son inyecciones no seguras. Fuente: Viral Hepatitis Surveillance, USA 2009/2011. Division of Viral Hepatitis and National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention. <http://www.cdc.gov/hepatitis/Statistics/2009Surveillance/Commentary.htm>

**3. Historia natural y prevención**

**3.1. Historia natural**

La infección puede variar de gravedad, yendo desde una enfermedad leve que dura sólo unas pocas semanas, a una enfermedad grave (infección aguda), o de toda la vida (infección crónica). Aproximadamente el 80% de los pacientes infectados con VHC tendrán una infección crónica, y la mayoría de estos pacientes mostrará evidencia de hepatitis crónica. El período de incubación es de 14-180 días (promedio 45 días), y actualmente no se dispone de vacunas contra la hepatitis C.

Predictores de cronicidad en la infección por VHC<sup>22</sup>:

- Sexo masculino.
- Edad > 25 años en el momento de la infección.
- Infección aguda asintomática.
- Etnia afroamericana.
- Infección por VIH.
- Inmunosupresión.

La infección por hepatitis C habitualmente avanza lentamente en un período de muchos años, y entre 5% y 15% de los pacientes con hepatitis crónica pueden pasar a desarrollar cirrosis hepática en un período de 20 años<sup>23</sup>. Sin embargo, varios estudios han sugerido una evolución más benigna de la enfermedad<sup>24</sup> e indican que la fibrosis es un proceso muy poco predecible<sup>25</sup>. Una publicación reciente<sup>26</sup> ha reportado que la eliminación espontánea del virus tiene lugar en alrededor de 50% de los pacientes infectados con VHC recientemente<sup>27</sup>.

Aproximadamente 4-9% de los pacientes con cirrosis presentará una falla hepática progresiva, con un riesgo anual de 1-4% de desarrollar carcinoma hepatocelular (CHC) primario<sup>28</sup>. La tasa de mortalidad debida a la falla hepática progresiva o CHC seguirá aumentando durante unas pocas décadas más. En algunos países, la infección por VHC es la principal causa de muerte por enfermedad hepática y es la principal indicación de trasplante hepático<sup>29</sup>.

Aproximadamente el 70-80% de los pacientes con hepatitis C son asintomáticos; en las hepatitis agudas, o aguda-sobre-crónica, los síntomas de todos los tipos de hepatitis virales son similares y pueden incluir uno o más de los siguientes síntomas: fatiga, dolor abdominal, falta de apetito, ictericia.

**3.2. Prevención**

Consejos para personas infectadas sobre cómo evitar la transmisión del VHC:

- La persona infectada debe cubrirse las heridas o cortes sangrantes y aplicar desinfectantes inmediatamente para no contagiar a otros con su sangre.
- Una persona infectada no debe donar sangre u órganos.

- Los usuarios de drogas inyectables deberían recibir asesoramiento en cuanto al riesgo de transmisión del VHC e inyectarse de manera segura si pretenden continuar con el consumo.
- Los vómitos y otras secreciones corporales de un paciente infectado con VHC deben ser eliminados con desinfectante, por ejemplo, polvo blanqueador y solución de glutaraldehído.
- El riesgo de transmisión sexual de VHC es bajo. No se recomienda que las parejas sexuales adopten precauciones de barrera como estrategia de reducción de riesgo.
- La transmisión de VHC es baja a través de la leche materna, por lo que no se debe interrumpir la lactancia.
- Los contactos hogareños y el contacto físico no se reconocen como factores de riesgo para la transmisión de VHC, por lo que una persona infectada con VHC no debería verse impedida de ninguna actividad de la vida normal.
- Debe desaconsejarse el uso de inyecciones por profesionales de la salud y en medicinas alternativas; de ser necesario, sólo se debe utilizar jeringas descartables.
- Se debería elaborar un protocolo apropiado para las lesiones por pinchazo de aguja y se lo debe seguir en todos los hospitales, (públicos y privados), tal como recomiendan los Centros para Control y Prevención de Enfermedades (CDC).
- Todas las lesiones cutáneas en las manos de los trabajadores de la salud deben cubrirse con vendajes impermeables, y de ser posible doble guante con un indicador de sangre en el guante.
- Los trabajadores de la salud deben vacunarse contra el VHB.

#### 4. Diagnóstico y tamizaje

##### **Prevención en la comunidad y en dependencias sanitarias:**

- Todos los donantes de sangre deben ser estudiados para descartar anticuerpos de hepatitis C y/o ARN de VHC.
- En dependencias sanitarias es esencial cumplir con las precauciones universales para control de infecciones. Esto debe incluir el uso de materiales descartables o adecuadamente esterilizados cuando se realizan procedimientos invasivos, y una limpieza y esterilización adecuada de los instrumentos.
- Es importante educar a quienes realizan tatuajes, barberos, podólogos/manicuras, y profesionales de terapias tradicionales o alternativas, sobre las maneras de reducir a un mínimo la contaminación con sangre. Esto comprende las técnicas de esterilización para procedimientos que involucran penetración cutánea o soluciones de continuidad en la superficie mucosa.
- Como la transmisión de VHC vinculado al consumo de drogas inyectables es una tendencia creciente, es importante realizar campañas educativas que destaquen el daño del consumo de drogas, especialmente entre los escolares. También se debe implementar programas de reducción de daño, tales como programas de agujas/jeringas.
- Toda persona que haya sido sometida a tratamiento quirúrgico u odontológico tiene un mayor riesgo de haber contraído VHC y se le debería ofrecer análisis.
- Los individuos con antecedentes de transfusión sanguínea tienen un mayor riesgo de infección por VHC y se les debería ofrecer análisis.
- Los pacientes con HCC deberían vacunarse contra la hepatitis B después de su tamizaje.

La infección con VHC se diagnostica por la presencia de anticuerpos específicos utilizando un inmunoensayo ligado a enzimas (ELISA). La presencia de anticuerpo VHC muestra que una persona ha estado infectada con el virus VHC, pero no indica si la infección es aguda, crónica, o si ya se ha resuelto. Los anticuerpos tal vez no sean detectables durante las primeras semanas luego de la infección inicial debido al “período de ventana” o si el paciente está inmunocomprometido.

En contraste con la infección aguda del virus de hepatitis A y hepatitis B, cuyo diagnóstico se basa en los anticuerpos contra la inmunoglobulina M (IgM), no hay ningún marcador serológico para la infección aguda por VHC. Las pruebas de tamizaje para la infección crónica por VHC son el inmunoensayo enzimático (EIA) o el inmunoensayo por quimioluminiscencia (CIA) para anti-VHC y verificación mediante un ensayo adicional más específico, por ejemplo, pruebas de ácido nucleico para el ARN de VHC.

El diagnóstico de la hepatitis C aguda se basa en:

- Elevación marcada de alaninoaminotransferasa (ALT; más de  $\times 10$  sobre el valor normal de laboratorio).
- Con o sin ictericia.
- ARN de VHC detectable en suero.
- Seguimiento de seroconversión anti-VHC semanas más tarde.

Si se puede detectar tanto anti-VHC y ARN de VHC desde el principio puede llegar a ser difícil hacer el diagnóstico diferencial entre la infección aguda y crónica por VHC con un empuje de ALT (Tabla 4).

La pesquisa se recomienda para grupos en riesgo o en determinadas franjas etarias, los factores de riesgo varían de un país a otro, al igual que el riesgo de infección por VHC en los diferentes grupos. Si no

## Guías Clínicas

**Tabla 4. Interpretación de los ensayos VHC**

Anti-VHC	ARN de VHC	Estado
+	+	• Depende del estado clínico: infección aguda o crónica por VHC
+	-	• Resolución de VHC-infección aguda de VHC durante un período de viremia a bajo nivel
-	+	• Infección de VHC aguda temprana • VHC crónico en condiciones de inmunosupresión • Prueba de ARN de VHC falso positivo
-	-	• No hay infección por VHC

es practicable hacer una pesquisa de acuerdo a esta lista (por ejemplo, ¿los pacientes son conscientes de que han recibido inyecciones con jeringas usadas?), los pacientes deberían estudiarse en base a los niveles elevados de aminotransferasa en su presentación inicial. Los Centros para Control de Enfermedades en EE.UU. recomiendan examinar a todos los *baby boomers*; en Europa, no se lo recomienda (Tabla 5).

### 5. Manejo de la infección por VHC

#### 5.1. Metas del tratamiento

La meta en el tratamiento de VHC es reducir las complicaciones vinculadas al virus. Esta meta se logra

erradicando el virus para lograr una respuesta viral sostenida (RVS). Los pacientes que alcanzan una RVS tienen desaparición del virus, y las probabilidades de reactivación del mismo son mínimas. En los pacientes que logran una RVS se han demostrado mejoras en la inflamación por necrosis y fibrosis del hígado, y en el riesgo de CHC.

Los pacientes en los que se resuelve la infección aguda por VHC sin tratamiento no necesitan tratamiento antiviral. Dependiendo de las fuentes, hay comunicaciones declarando que entre 15% y 50% de los pacientes se recuperan espontáneamente (Tabla 6 y Figura 3).

#### 5.2. Principios del tratamiento

En los pacientes con hepatitis C aguda se debería considerar la terapia antiviral (PEG-IFN alfa-2a a dosis de 180 µg/semana o PEG-IFN alfa-2b a dosis de 1,5 µg/kg/semana, durante 24 semanas) para evitar la progresión a la hepatitis C crónica. Se han comunicado tasas altas de RVS (aproximadamente 90%) con PEG-IFN alfa como monoterapia, independientemente del genotipo de VHC. Algunos expertos recomiendan hacer sólo el seguimiento de estos pacientes, cuantificando el ARN de VHC cada 4 semanas y realizando el tratamiento sólo en los pacientes que siguen positivos a las 12 semanas después de su presentación inicial.

El tratamiento y la cura de la hepatitis C han demostrado prevenir el riesgo a largo plazo de complicaciones y es la forma primaria de manejo para la infección crónica por VHC. No todos los infectados con VHC desarrollarán cirrosis y sus complicaciones,

**Tabla 5. Grupos de riesgo de infección por VHC**

• Quienes hayan recibido una transfusión de sangre o productos de sangre en cualquier momento	• Familiares de inyectados por VHC
• Quienes hayan sido sometidos a procedimientos quirúrgicos u operaciones	• Trabajadores sexuales
• Mujeres durante los controles prenatales	• Pacientes hemofílicos o talasémicos con múltiples transfusiones
• Mujeres con partos intervencionistas	• Pacientes con diálisis
• Cualquiera que haya recibido inyecciones con jeringas usadas o de vidrio	• Niños nacidos de madres infectadas con VHC
• Quienes se afeiten con barbero o en peluquerías	• Usuarios de drogas intravenosas
• Quienes se hayan sometido a tratamiento odontológico	• Quienes tengan niveles de aminotransferasa anormales o inexplicables
• Personas con antecedentes de perforaciones en nariz, orejas o tatuajes	• Prisioneros
• Trabajadores de la salud	• Pacientes con trasplante de órgano
• Personas que conviven con pacientes infectados con VHC en el hogar	• Personas con infección con VIH
	• Donantes de hígado sanos

Tabla 6. Definición de las respuestas de tratamiento

Abreviación	Descripción	Definición de nivel del ARN del VHC	Oportunidad
BCV	Baja carga viral	< 400.000 UI/mL	
ACV	Alta carga viral	> 400.000 UI/mL	
RVR	Respuesta viral rápida	No detectable	Después de 4 semanas de tratamiento
RVRe	Respuesta viral rápida extendida	No detectable; utilizado para terapia triple con telaprevir	A las 4 semanas y en la semana 12
RVT	Respuesta viral temprana	No detectable (< 50 UI/mL)	Después de 12 semanas de tratamiento
RN	Respuesta nula	Disminución menor de 2 log <sub>10</sub> (UI/mL) a partir de la línea de base	Después de 12 semanas de tratamiento
RVTard	Respuesta viral tardía	Disminución de más de 2 log <sub>10</sub>	Detectable después de 12 semanas de terapia
RVRet	Respuesta viral retardada	Disminución de más de 2 log <sub>10</sub>	No detectables después de 24 semanas de tratamiento
RFT o RVFT	Respuesta (viral) de final del tratamiento	No detectable	Al final del tratamiento
RVS	Respuesta viral sostenida	No detectable	24 semanas después del final del tratamiento
Recidiva	Recidiva	No detectable Reaparición	Al final del tratamiento Después del final del tratamiento
RP	Respuesta parcial o no respuesta parcial	Disminución de más de 2 log <sub>10</sub> a partir de línea de base	A las 12 semanas de terapia; detectable a las 24 semanas
BT	Brote/ aparición del virus	Reaparición	En cualquier punto durante el tratamiento después de una respuesta viral

Fuente: Adaptado de las Guías de APASL (<http://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs12072-012-9342-y>).

y en muchas situaciones se recomienda utilizar un abordaje que incluya control para detectar el avance de la enfermedad.

Los genotipos N° 1 de VHC son los más comunes en los países densamente poblados de Asia del Sur, Lejano Oriente, África, y Medio Oriente. Antes de la era de del PEG-IFN, la monoterapia convencional con IFN o la combinación convencional con IFN/RBV constituían el pilar principal del tratamiento del VHC en la mayoría del mundo. En 2002 salió al mercado PEG-IFN/RBV (el estándar de cuidado) pero su alto costo limita su disponibilidad tan sólo a una pequeña proporción de sujetos con altos ingresos de la vasta población de países con recursos limitados. La falta de sistemas de seguros de salud en estos países con recursos limitados complica aún más el problema.

Antes de contar con PEG-IFN/RBV, las guías en los países desarrollados también recomendaban el uso de la combinación IFN/RBV convencional. Por lo tanto, se recomendaba la terapia dual con PEG-IFN/RBV. La tasa de RVS es 40% en el genotipo 1 (GT1) con PEG-IFN/RBV<sup>30-32</sup>. Actualmente, se recomienda la triple terapia con PEG-IFN RBV y un antiviral de acción directa (AAD) (2012). Las guías europeas no avalan el uso generalizado de la triple terapia.

Algunos estudios más antiguos<sup>33-36</sup> informan una tasa de respuesta de 40-50% a la terapia de combinación estándar con IFN/RBV en pacientes con HCC con el genotipo 1 y una respuesta viral de hasta 70-80% en pacientes con HCC con los genotipos 2/3;

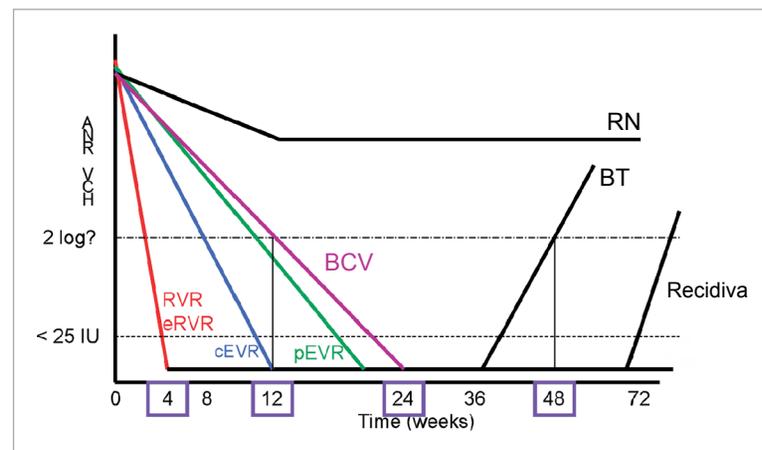
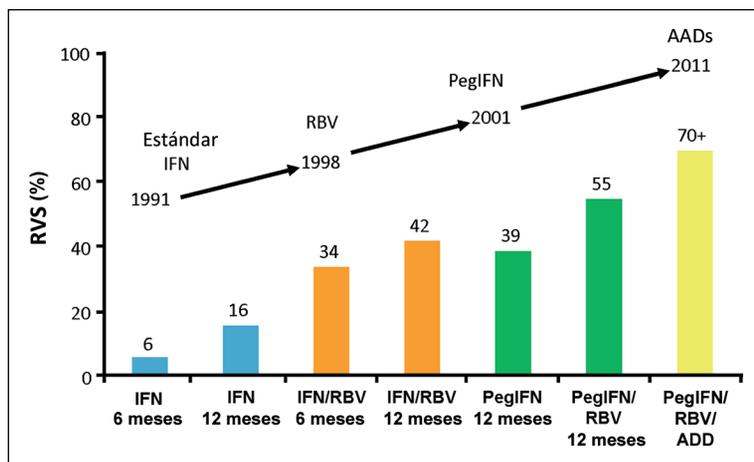


Figura 3. Patrón de respuestas virales a la terapia con Interferón Pegilado/ribavirina (PEG-IFN/RBV). RN: respuesta nula; BT: reaparición del virus/brote; BCV: Baja carga viral; RVR: Respuesta viral rápida; eRVR: Respuesta viral rápida extendida.

## Guías Clínicas



**Figura 4.** Desarrollo secuencial del tratamiento de HCC y tasas de RVS. Fuente: adaptado de la Reunión del Comité Asesor sobre Medicamentos Antivirales de la Administración de Alimentos y Medicamentos, abril 27-28, 2011, Silver Spring, MD. AADs: antiviral de acción directa.

en la infección aguda por VHC, la tasa es cercana al 100%.

La información sobre la tasa de RVS utilizando IFN/RBV es contradictoria, inclusive para los genotipos 2a y 3a<sup>30</sup>. El uso de PEG-IFN/RBV resulta más conveniente pero no mejora la eficacia del tratamiento. En ensayos clínicos pivote, los pacientes infectados con genotipos 2 y 3 de VHC lograron una tasa de RVS de 80% con PEG-IFN/RBV. Sin embargo, en una serie de estudios regionales se describió una tasa de RVS de 30-50%<sup>37</sup> (Figura 4).

La dosificación recomendada de PEG-IFN-a2a es 180 µg una vez por semana, mientras que para PEG-IFN alfa-2b debería utilizarse una dosificación basada en el peso de 1,5 µg/kg por semana. La dosificación de ribavirina depende del genotipo de VHC. Los pacientes con genotipo 1 y 4-6 de VHC deben recibir una dosis basada en el peso de ribavirina: 15 mg/kg de peso corporal por día. Los pacientes infectados con los genotipos 2 y 3 se pueden tratar con una dosificación fija de 800 mg de ribavirina al día, a no ser que haya factores de base que sugieran una baja capacidad de respuesta, es decir, índice de masa corporal (IMC) > 25, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, fibrosis o cirrosis severa, edad avanzada; en esos casos se debería administrar una dosificación de ribavirina basada en el peso, como en los genotipos 1 y 4.

Las opciones de tratamiento analizadas en esta guía dependen de los recursos financieros y sanitarios disponibles y se basan en cierta evidencia empírica de los expertos y sociedades regionales, sin desviarse mucho de las prácticas médicas basadas en la evidencia. Lo que se busca es hacer que el tratamiento contra la hepatitis C sea aplicable y factible en la práctica,

actualizando el conocimiento de los médicos que ejercen a todos los niveles, optimizando así el beneficio a todos los pacientes con hepatitis C a nivel mundial. Compete a los gobiernos hacer que el tratamiento sea más asequible a los pacientes que lo necesitan, como sucede ya con el VIH. Un buen ejemplo es Egipto, donde el costo del tratamiento es de alrededor de \$ 2.000. Esto evidentemente ha mejorado el acceso al tratamiento para más de 250.000 pacientes en los últimos pocos años; el costo del tratamiento de la mayoría de esos pacientes corre por cuenta del gobierno.

Finalmente, las guías no son reglas fijas; constituyen un proceso dinámico y cambiante, por el que se guía a los médicos a tratar a los pacientes de forma acorde, considerando la personalización del tratamiento siempre que sea necesario. Las guías siempre necesitan mejoras y actualizaciones a medida que van apareciendo nuevos estudios y nueva evidencia.

### 5.3. Seguimiento del tratamiento

#### 5.3.1. Predictores de respuesta al tratamiento

Los pacientes con genotipo CC favorable en rs12979860 tienen casi el doble de probabilidades que los heterocigotos (CT) y los homocigotos TT de que el VHC desaparezca espontáneamente. Hay una marcada variación étnica en la prevalencia de los genotipos IL28B. Los pacientes caucásicos con el genotipo 1 de VHC y CC IL28B tienen aproximadamente 80% de probabilidades de presentar RVS, en comparación con simplemente 40% entre aquellos con genotipos no CC<sup>38</sup>. El genotipo CC es altamente prevalente entre los asiáticos, tiene una prevalencia intermedia en caucásicos e hispanos y es relativamente poco frecuente en africanos. Se han comunicado asociaciones similares para el polimorfismo de único nucleótido (SNP) rs8099917, en el que el alelo favorable se codifica con un T y el alelo no favorable con una G<sup>39</sup>.

#### Predictores de mala respuesta 0:

- Obesidad.
- Síndrome metabólico/resistencia a la insulina.
- Raza negra.
- Fibrosis hepática avanzada.
- Coinfección con VHB o VIH.

#### Factores favorables:

- Genotipo IL28B.
- ARN de VHC: baja carga viral (< 400.000 UI/mL).
- Genotipo VHC: n° 1.
- Adherencia a la dosis de tratamiento y duración.
- Respuesta viral rápida (RVR).

#### 5.3.2. Valoraciones del pretratamiento

Antes de iniciar la terapia con IFN/RBV, se deberían hacer los estudios descritos a continuación. Dado

que un tratamiento individualizado ayuda a ahorrar dinero sin perder eficacia, es indispensable hacer una evaluación cuantitativa del ARN del VHC y del genotipo de VHC antes de comenzar el tratamiento (Tabla 7).

Consejería antes de iniciar el tratamiento antiviral, todos los pacientes deben recibir explicaciones sobre:

- La historia natural de la enfermedad y las complicaciones vinculadas al hígado.
- Probabilidades y éxito de todas las categorías de tratamiento disponibles.
- Efectos adversos de los tratamientos disponibles.
- Costo de los tratamientos disponibles (especialmente PEG-IFN) y costo y tratamiento de soporte cuando sea necesario.

### 5.3.3. Controles durante el tratamiento

Durante el tratamiento se deben realizar las siguientes pruebas:

- Valoración de efectos colaterales y examen clínico en cada visita.
- Hemograma completo a las 2, 4 y 6 semanas y luego cada 4 semanas hasta el final del tratamiento. De allí en adelante:
- Seguimiento del ARN de VHC sérico (cualitativo) para cuantificación de la terapia guiada por la respuesta a las 4 y 12 semanas.
- Pruebas de hormona estimulante de la tiroides (TSH) a los 3 y 6 meses (si estuviera indicado clínicamente).
- Evaluación psiquiátrica (si está indicado, por ejemplo, depresión).

**Tabla 7. Valoraciones de tratamiento antes de iniciar IFN/RBV**

Valoración	Notas
Anamnesis y examen clínico completos	
Pruebas de laboratorio basales	Incluye bioquímica hepática, tiempo de protrombina, función renal, hemograma completo, TSH y glucemia
ARN de VHC cuantitativo	Obligatorio para instaurar terapia guiada por respuesta
Genotipo VHC	Obligatorio en el mundo de la migración continua de hoy. Las recomendaciones de tratamiento se basan en el genotipo. Posiblemente opcional en poblaciones con monogenotipo, como Pakistán (tipo 3) y Egipto (tipo 4)
Biopsia hepática	Si corresponde, por ejemplo, en pacientes con condiciones comórbidas tales como diabetes mellitus, obesidad, coinfección. Es necesario hacer una estadificación adecuada de la fibrosis para manejar los recursos, especialmente en países en los que el tratamiento está restringido por recomendaciones regulatorias (los pacientes con fibrosis grado 2 o más deben ser tratados) y algunas veces para decidir la duración de la terapia (posiblemente con AAD). Mientras que la biopsia hepática es práctica para estadificar EHC en áreas subdesarrolladas, las puntuaciones simples tales como la puntuación de APRI son baratas, no cruentas y a menudo igualmente exactas
Evaluación no invasiva de la fibrosis hepática <sup>40</sup>	Se debe considerar en pacientes que se niegan a hacerse una biopsia hepática, para decidir sobre la duración del tratamiento. APRI, relación AST/ALT, índice de Forns, FibroTest, Fib-4 y elastografía pasajera
Evaluación cardíaca y pulmonar	Si está indicado-ECG de esfuerzo en pacientes en riesgo de enfermedad coronaria; radiografía de tórax
Evaluación psiquiátrica	Si está indicada
Prueba de embarazo	Indicada cuando se utiliza ribavirina. Se debe dar información clara a la paciente y a su pareja sobre el riesgo de quedar embarazada durante el tratamiento y hasta seis meses después de finalizarlo
Pruebas de VIH en grupos de alto riesgo	Por ejemplo, adictos, trabajadores sexuales, sujetos con antecedentes de múltiples transfusiones sanguíneas
HBsAg, ferritina sérica, y ANA	Para descartar otras enfermedades hepáticas coexistentes
Ecografía abdominal	Es útil para evaluar y estadificar a los pacientes con enfermedad hepática
IL28B	Opcional
Endoscopia alta en pacientes cirróticos	Para descartar vórices

ALT, alanino aminotransferasa; ANA, anticuerpos antinucleares; APRI, cociente aspartato aminotransferasa/ plaquetas; AST, aspartato aminotransferasa; EHC, enfermedad hepática crónica; AAD, antiviral de acción directa; HBsAg, antígeno de superficie de hepatitis B; VIH, virus de inmunodeficiencia humano; TSH, hormona estimulante de la tiroides.

**Guías Clínicas**

- Radiografía de tórax, examen oftalmológico y audiograma (si estuviera indicado).
- Valoración cardíaca (si estuviera indicada).
- Asesoramiento repetido en cuanto a la necesidad de anticonceptivos durante el tratamiento y por lo menos hasta 6 meses después de finalizarlo.

**5.3.4. Monitoreo post tratamiento**

- Si se logra una respuesta de fin del tratamiento (RFT), el paciente debe ser controlado y se debe volver a determinar el ARN del VHC sérico (cualitativo) 24 semanas después de finalizar el tratamiento para documentar la RVS (por detalles, ver el algoritmo en la siguiente sección).
- Las pacientes que hayan recibido ribavirina deben continuar con un control de la natalidad efectivo durante por lo menos seis meses.

**5.4. Tratamiento con PEG-IFN/RBV-terapia estándar de cuidado**

**5.4.1. ¿A quién habría que tratar?**

- Todos los pacientes con HCC con enfermedad hepática compensada sin contraindicaciones para PEG-IFN/RBV deberían ser considerados para el tratamiento.
- El tratamiento con PEG-IFN/RBV está fuertemente recomendado para los pacientes con fibrosis moderada a avanzada (grados F2-F4).
- Los pacientes con enfermedad leve (F0-F1) deben considerarse para tratamiento de manera individual teniendo en cuenta su edad, género, síndrome metabólico, síntomas, y motivación.
- La crioglobulinemia sintomática es una indicación para terapia antiviral independientemente de la etapa de la enfermedad hepática (Tabla 8).

**Tabla 8. Características de los pacientes para los que habría que individualizar la terapia**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aquellos en quienes el tratamiento anterior haya fracasado (no respondedores y pacientes que recidivan), ya sea IFN con o sin ribavirina o monoterapia con PEG-IFN</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Los actuales consumidores de drogas ilícitas o alcohol que estén dispuestos a participar en un programa de abuso de sustancias (tales como el programa con metadona) o un programa de apoyo contra el alcohol. Los candidatos deben mantener abstinencia durante por lo menos seis meses</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidencia de biopsia hepática ya sea de ausencia de fibrosis o fibrosis leve</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatitis C aguda</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infección concomitante con VIH</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad menor de 18 años</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad renal crónica (con o sin hemodiálisis)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cirrosis descompensada</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes que hayan recibido trasplante hepático</li> </ul>

**5.4.2. Reducción del beneficio o probabilidad de respuesta al tratamiento**

- Hombres con obesidad mórbida, IMC > 35.
- Genotipos 1/4/6 y no tipificables.
- Infección activa doble con VHC/VHB.
- Pacientes que recaen o no responden al tratamiento convencional con IFN y ribavirina.

**5.4.3. Contraindicaciones para IFN y RBV**

- Convulsiones no controladas.
- Descompensación hepática.
- Embarazo (RBV) o parejas no dispuestas a utilizar anticoncepción adecuada.
- Coronariopatía grave y falla cardíaca congestiva descompensada.

**5.4.4. Precaución especial para el tratamiento con IFN**

Se necesita cuidados especiales si se administra IFN en las siguientes circunstancias (adaptado de las pautas de APASL/AASLD/EASL):

- Psicosis actual o pasada o depresión severa.
- Diabetes mellitus no controlada.
- Hipertensión no controlada.
- Retinopatía.
- Psoriasis.
- Tiroiditis autoinmune u otros trastornos autoinmunes activos, incluyendo hepatitis autoinmune.
- Enfermedad cardíaca sintomática o enfermedad vascular severa.
- Enfermedad vascular isquémica/anemia.
- Falla renal (RBV).
- Neutropenia (recuento de neutrófilos < 1.500 células/ $\mu$ L).
- Trombocitopenia (recuento de plaquetas < 85.000/ $\mu$ L).
- Trasplante de órganos (por ejemplo, trasplante de riñón y corazón).
- Antecedentes de enfermedad autoinmune.
- Presencia de autoanticuerpos tiroideos.
- Comorbilidad y riesgo de progresión en pacientes de más edad.
- Antecedentes de depresión.
- Edad < 5 años.

**5.4.5. Efectos adversos**

Casi todos los pacientes tratados con PEG-IFN y RBV presentan uno o más efectos colaterales adversos durante el curso del tratamiento, incluyendo: síntomas pseudogripales, efectos colaterales neuropsiquiátricos, anomalías hematológicas (anemia, neutropenia, y trombocitopenia) e inducción de trastornos autoinmunes. El uso de ribavirina se asocia con anemia hemolítica. Dado que es depurada por los riñones, la ribavirina debería ser utilizada con extrema cautela en los pacientes con falla renal. También es teratogénica,

y hay que evitar el embarazo durante el tratamiento y hasta 6 meses después en las pacientes femeninas y las mujeres de pacientes de sexo masculino.

**5.5. Tratamiento con inhibidor de la proteasa (IP) TVR/BoC**

**5.5.1. Tratamiento de HCC GT1:**

- El estándar para cuidado de pacientes con PEG-IFN y RBV ha sido utilizado desde junio de 2002.
- Las tasas descritas para la respuesta viral sostenida (RVS) a las 48 semanas son 80% en los genotipos 2 y 3 y 40-50% en los pacientes con genotipo 1.
- La aparición de AAD y la aparición en el mercado de telaprevir y boceprevir han cambiado el tratamiento óptimo de la infección con el genotipo 1 del VHC.
- AASLD<sup>41</sup> y APASL<sup>42</sup> han actualizado sus guías de tratamiento, introduciendo AAD para la infección por VHC del genotipo 1.
- Boceprevir (BOC) y telaprevir (TVR) son potentes inhibidores del genotipo 1 de VHC y están disponibles comercialmente para el tratamiento de pacientes con HCC.
- A la fecha el uso de inhibidores de la proteasa está restringido al genotipo 1. El tratamiento con inhibidores de la proteasa no se recomienda para gran cantidad de pacientes con los genotipos 2-6.
- Se están desarrollando ADDs de segunda generación en busca de agentes antivirales de combinación con potencia aditiva que no tengan resistencia cruzada y que presenten un buen perfil de seguridad<sup>43</sup>.
- Se están investigando diferentes clases de medicamentos para el tratamiento de los pacientes con hepatitis C crónica. Estas drogas actúan a nivel de diferentes pasos del ciclo de vida del VHC, incluyendo VHC NS3-4A proteasa, NS5B polimerasa, e inhibidores de NS5A. A la fecha, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) sólo ha aprobado los inhibidores de la proteasa de serina de la proteína no estructurada 3/4A (NS3/4A).

**5.5.2. Indicaciones para el tratamiento de pacientes con el genotipo 1 de VHC no tratados (vírgenes de tratamiento)**

- Se recomienda que los pacientes que presentan el genotipo 1 de VHC con HCC vírgenes de tratamiento con no-CC + IL28B y fibrosis F3-F4 sean tratados con triple terapia (TVR/BoC + PEG-IFN/RBV) durante 48 semanas. Los pacientes que no hayan recibido tratamiento y que presenten CC genotipo IL28B y F1-F2 reciban el estándar de tratamiento (PEG-IFN/RBV) durante 48 semanas, con casi la misma tasa de RVS.
- Se necesita especial cautela en el tratamiento de

los pacientes con cirrosis clínica aparente (si bien tienen la mayor necesidad de tratamiento). El tratamiento es mal tolerado y se acompaña de una tasa de mortalidad de un 2%<sup>44</sup>.

**5.5.3. AAD para pacientes con falla previa del tratamiento**

- Se recomienda que todos los pacientes en los que haya fallado el tratamiento con PEG-IFN/RBV, quienes recidiven, respondan parcialmente, o no respondan, sean tratados con triple terapia.
- Se debe ser especialmente cuidadoso al tratar pacientes con cirrosis clínicamente aparente.

**5.5.4. Reglas para detenerse en los pacientes vírgenes de tratamiento y en los que ha fallado el tratamiento**

Es necesario respetar las reglas sobre cuándo interrumpir el tratamiento, y asegurar la adherencia para evitar resistencia viral. La Tabla 9 enumera las reglas de futilidad<sup>45</sup> para la terapia triple basada en TVR, o basada en BOC en pacientes vírgenes de tratamiento y en aquellos en quienes el tratamiento haya fracasado previamente (Tabla 9).

**5.5.5. Efectos adversos e interacciones medicamentosas**

- Hay numerosos medicamentos que tienen posibles interacciones intermedicamentosas con BOC o TVR, incluyendo antiarrítmicos, anticoagulantes, anticonvulsivantes, antihistamínicos, antibacterianos, antirretrovirales, estatinas, productos de herboristería, inmunosupresores, inhibidores de la fosfodiesterasa y algunos sedantes e hipnóticos.
- La interacción con los anticonceptivos orales puede reducir su eficacia; durante el tratamiento con estos agentes debería utilizarse un segundo método de anticoncepción.

**Tabla 9. Reglas de futilidad en pacientes vírgenes de tratamiento y en aquellos en quienes haya fracasado el tratamiento anteriormente**

Detener todo tratamiento si...	... el resultado* del ARN VHC es...	...en la semana
Boceprevir	≥ 100 UI/ml	12
	Detectable	24
Telaprevir	> 1.000 UI/ml	4
	> 1.000 UI/ml Detectable	12 24

\*Cuando se maneja pacientes que están recibiendo terapia triple basada en boceprevir o telaprevir se deben repetir los ensayos cuantitativos del ARN de VHC con un límite de cuantificación inferior o cercano a 25 UI/ml y un límite inferior de detección de aproximadamente 9,3-15,0 UI/ml.

## Guías Clínicas

- Se han descrito reacciones cutáneas fatales y graves no fatales, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), en pacientes que estaban recibiendo tratamiento de combinación con telaprevir.
- Con PEG-IFN y ribavirina se ha comunicado anemia. El agregado de telaprevir a PEG-IFN y ribavirina se acompaña de una disminución adicional en las concentraciones de hemoglobina.
- Habría que informar a los pacientes que el tratamiento de combinación con TVR puede provocar una erupción cutánea que puede ser grave, pero que se puede acompañar de fiebre y lesiones cutáneas, puede requerir tratamiento urgente en un hospital y puede incluso llevar a la muerte. Los pacientes deben notificar inmediatamente a su prestador de salud si observan cualquier alteración cutánea o prurito. Los pacientes no deben interrumpir TVR debido a una erupción, a no ser que su proveedor de salud se lo indique.

*Fuente:* FDA Highlights of prescribing information for telaprevir (Incivek) ([http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/201917s003lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/201917s003lbl.pdf)).

### 5.5.6. Regímenes de tratamiento completamente orales sin Interferón para HCC en 2014 y posteriormente

- La terapia basada en IFN ha sido el estándar de cuidado de la HCC durante los últimos 20 años. La combinación de PEG-INF y RBV ha dado una RVS en 50% de los casos de pacientes con hepatitis C crónica con GT1 y hasta 70% a 80% en GT3<sup>1</sup>. Sin embargo, la terapia basada en IFN lleva todo un año, es inyectable y se acompaña de efectos colaterales severos y mala tolerabilidad. En 2011, aparecieron en el mercado los inhibidores de proteasa (IP) de primera generación, TVR y BOC, para hepatitis C como triple terapia (IP más peg-INF más RBV). Sin embargo, estos medicamentos están limitados por la aparición de resistencias, altas tasas de efectos colaterales, entre los que se incluyen eritema y citopenias, así como menos efectividad en pacientes con cirrosis y respondedores nulos a la terapia de estándar de cuidado<sup>2,3</sup>.
- La primera terapia exitosa comunicada con AAD sin IFN fue con asunaprevir y daclatasavir, con una tasa de RVS de 90%. Otro estudio (ELECTRON) que utiliza Sofosbuvir en combinación con RBV para el tratamiento de pacientes con HCC con GT2 y GT3 logró una tasa de RVS de 100%, independientemente de cuál hubiera sido el tratamiento anterior. Los resultados preliminares de AAD informados por diferentes autores mostraron una tasa de RVS de 88% a 100% en GT2 y GT3 y 83% a 100% en GT1<sup>4,5</sup>.

- A la luz de la información que surge de los diferentes estudios y la aprobación de Sofosbuvir por la FDA en diciembre de 2013, los pacientes con HCC en países con abundancia de recursos se indica usar la combinación de AAD oral sin IFN, lo que muestra buena eficacia, mejor tolerabilidad y menor resistencia. En las regiones con recursos limitados, en el caso de pacientes con GT2 y GT3 e IL28b-cc positivo, se seguirá con PEG-INF y RBV como patrón oro. Los costos y la disponibilidad seguirán restringiendo el uso de AAD en países con recursos limitados. Sin embargo la terapia oral sin IFN ser personalizada y se debe ajustar el cuidado con los recursos disponibles.

## Resumen

### Ventajas de AAD

1. Toda la terapia es oral, sin inyectables.
2. Pangenotípico. Estudios fase 2 recientes avalan la eficacia de AAD en todos los genotipos (1 a 6).
3. Sofosbuvir es efectivo en combinación con Peg + RBV y monoterapia, así como en combinación con otros AAD.
4. Ausencia de recaída viral durante el tratamiento y alta barrera de resistencia.
5. Efectivo en IL28B CT, variantes TT.
6. Dosificación sencilla, independiente de la ingesta de alimentos, efectos colaterales mínimos, y tratamiento más breve.
7. Efectivo en pacientes con o sin tratamiento previo.

### Desventajas

1. Los costos son particularmente altos para las regiones con recursos limitados y los estudios publicados son más pequeños, con poca experiencia en diferentes grupos de pacientes.

### Referencias

1. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus Ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-82.
2. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 346: 2405-16.
3. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic VHC genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1195-206.
4. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodríguez-Torres M, et al. High rate of sustained virological response with the all-oral combination of daclatasavir (NS5A inhibitor) plus sofosbuvir (nucleotide NS5B inhibitor), with or without ribavirin, in treatment-naïve patients chronically infected with VHC genotype 1, 2, or 3. Program and abstracts of the 63rd Annual Meeting of the American Association of the study

- of Liver diseases; Boston, 9-13 November 2012; Abstract LB-2.
5. Lawitz E, Gane E, Stedman C, et al. PSI-7977 PROTON and ELECTRON: 100% concordance of SVR4 with SVR24 in VHC GT1, GT2 & GT3. J Hepatol 2012; 56 (suppl. 2): S4; A7.
  6. Edward J. Gane, Catherine A, Stedman, et al. Nucleotide Polymerase Inhibitor Sofosbuvir plus Ribavirin for Hepatitis C, N Eng J Med 2013; 368: 34-44 Jan 3 2013.

**6. Categorías y cascadas de tratamiento**

En esta sección, los pacientes con HCC que son elegibles para el tratamiento según los criterios diagnósticos, se estratifican siguiendo los criterios aceptados internacionalmente en seis categorías, teniendo en cuenta el genotipo, que hayan o no recibido tratamiento, falla de tratamiento, respuesta de tratamiento y reglas para interrupción de la medicación. Estos parámetros se basan en la evidencia y están integrados en AASLD, EASL, APASL, y otras guías de tratamiento de las sociedades regionales.

Las categorías incluyen recomendaciones para los países de altos recursos, así como alternativas de “recursos limitados” para los clínicos que cuentan con pocos recursos en términos de costos, disponibilidad local de los medicamentos, instalaciones para diag-

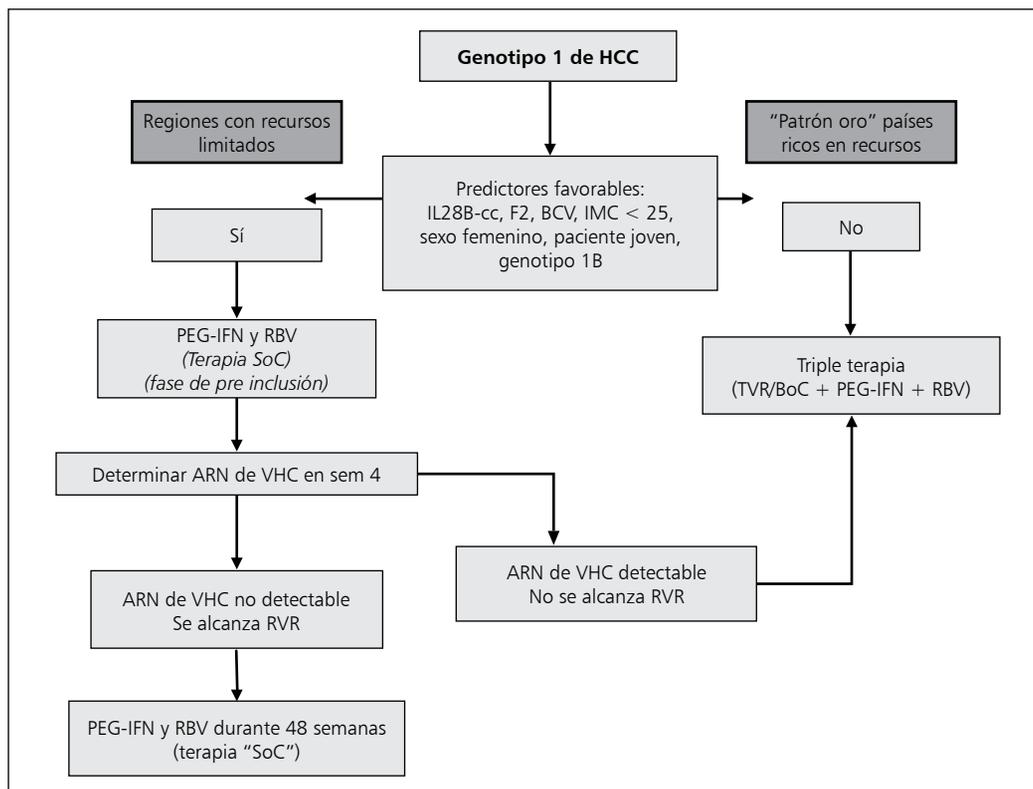
nóstico, pericia e infraestructura sanitaria.

Todos los pacientes deberían ser tratados con PEG-IFN/RBV, conforme la terapia de estándar de cuidado. Para decidir si tratar con AAD se debería considerar los factores arriba mencionados que afectan a los países con recursos limitados. Las alternativas son IFN/RBV estándar, y en algunos casos, las políticas de “esperar y observar” para la enfermedad mínima y leve, según la histología (biopsia hepática) o marcadores no invasivos (FibroScan, FibroTest, FibroSURE, etc.), dependiendo de qué haya disponible.

Hay dos categorías especiales (secciones 6.4. y 6.7) que se aplican a países con recursos limitados en los que la implementación de los cuidados patrón oro no es económicamente factible, pero en los que una decisión de “no tratar” podría provocar daño al paciente en términos de progresión de la enfermedad y dar lugar a complicaciones, agravando mucho la morbilidad y mortalidad y aumentando más la carga económica en los recursos sanitarios de estos países, que ya son escasos o incluso agotados.

**6.1. Genotipo 1 de HCC-regiones de altos recursos y de recursos limitados**

Pasos secuenciales en la terapia basada en la respuesta para el virus de la hepatitis C crónica (HCC) genotipo 1, con triple terapia (Figura 5).



**Figura 5.** IMC, índice de masa corporal; HCC, hepatitis C crónica; AAD, agente antiviral de acción directa; VHC, virus de hepatitis C; BCV, baja carga viral; PEG-IFN, interferón polietilenglicol; RBV, ribavirina; RVR, respuesta viral rápida; SoC: estándar de cuidado.

**Guías Clínicas**

**6.2. Genotipos 4 a 6 de HCC o “no clasificables”**

Pasos secuenciales para tratar a los pacientes con infección crónica de VHC, genotipos 4-6, o “no clasificables” (Figura 6).

**6.3. HCC de genotipos 2/3 vírgenes de tratamiento**

Pasos secuenciales para tratar a los pacientes con infección crónica con VHC, genotipos 2 ó 3, con PEG-IFN y RBV (Figura 7).

**6.4. Genotipos 2/3 de HCC virgen de tratamiento- regiones con recursos limitados**

Pasos secuenciales en la terapia basada en la respuesta para la infección crónica por VHC genotipos 2 ó 3, con IFN convencional más RBV<sup>4,33-37,42,46,47</sup> (Figura 8).

**6.5. Relación de sujetos con HCC que no responden/que recidivan después del IFN/RBV estándar**

Pasos secuenciales para tratar pacientes con infección crónica de VHC, genotipos 2 ó 3. Individuos que

no responden o individuos que recidivan después de tratamiento estándar con IFN y RBV (Figura 9).

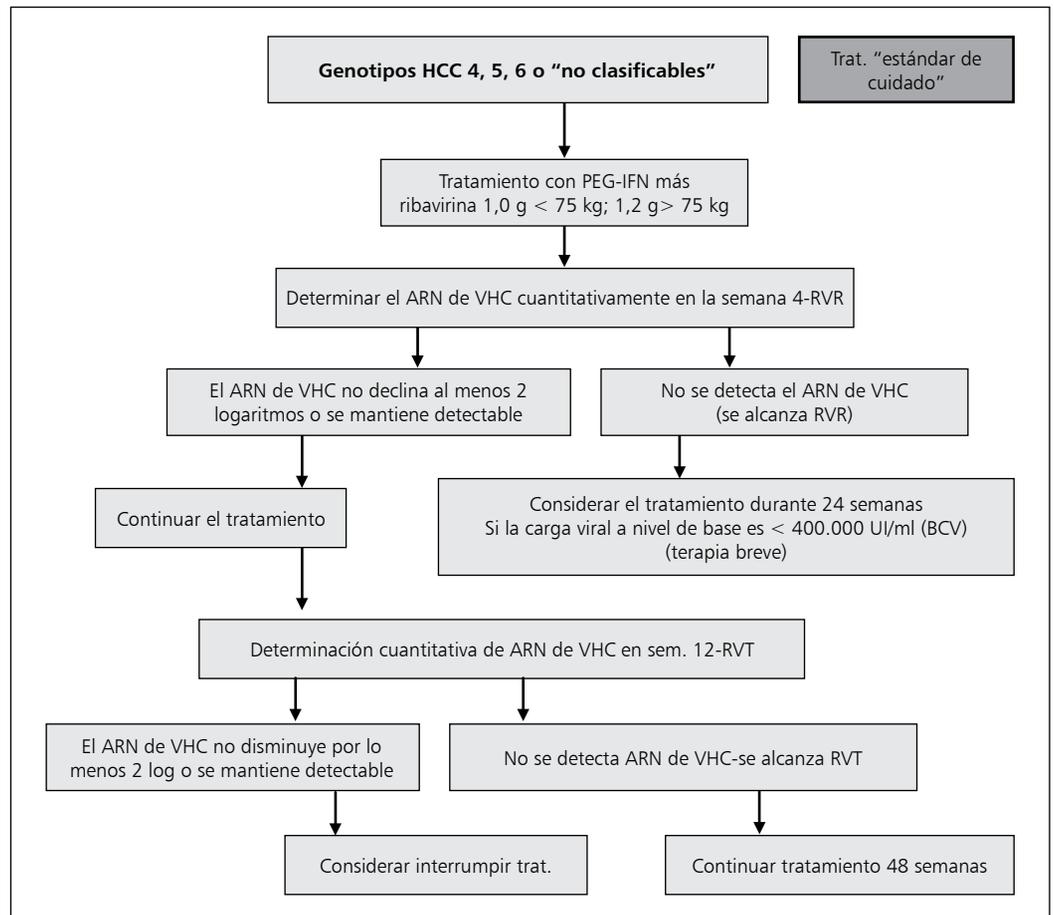
**6.6. Pacientes con HCC que no responden/ pacientes que recidivan después de la terapia con PEG-IFN/RBV** (Figura 10).

**6.7. Enfermedad HCC mínima/leve F0/ F1, y genotipo-regiones con recursos limitados**

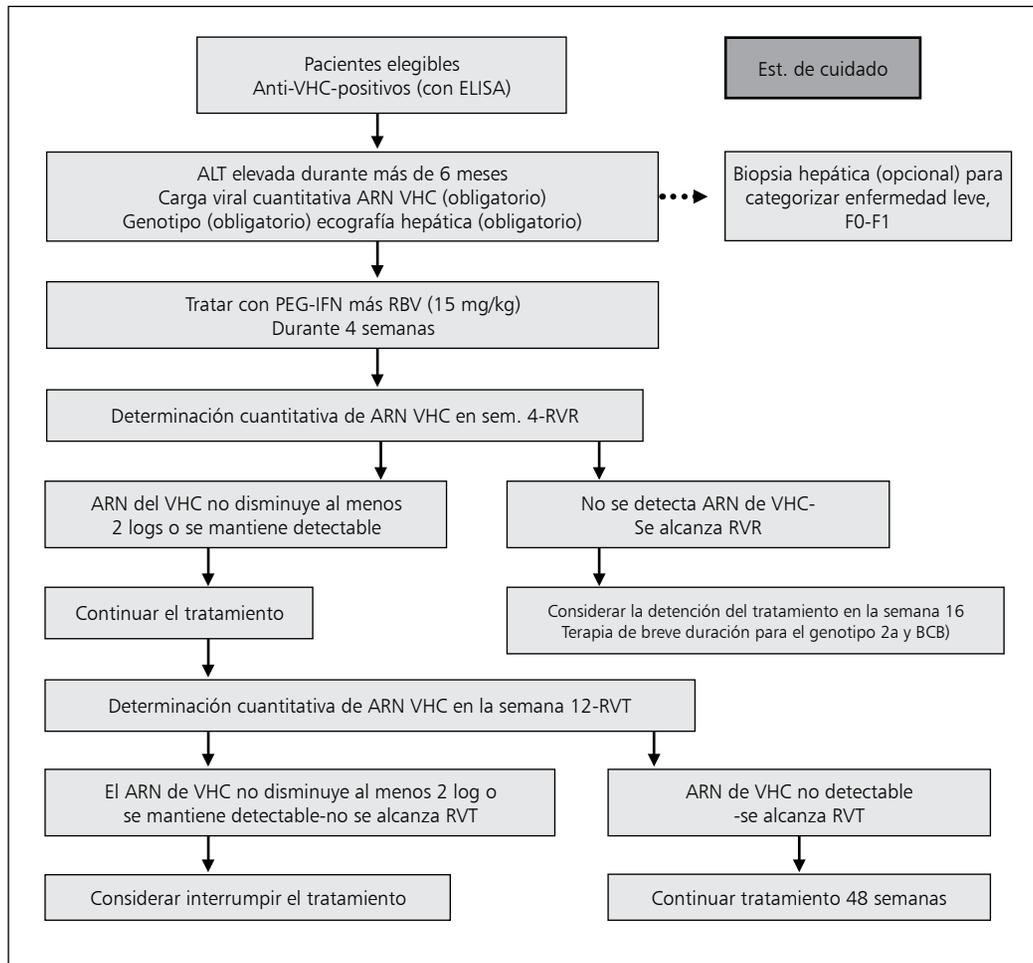
Pasos secuenciales en la evaluación del tratamiento de los pacientes con HCC con enfermedad leve (F0 y F1), según la histopatología hepática (biopsia hepática) (Figura 11).

**6.8. Tratamiento de HCC del 2014 en adelante**

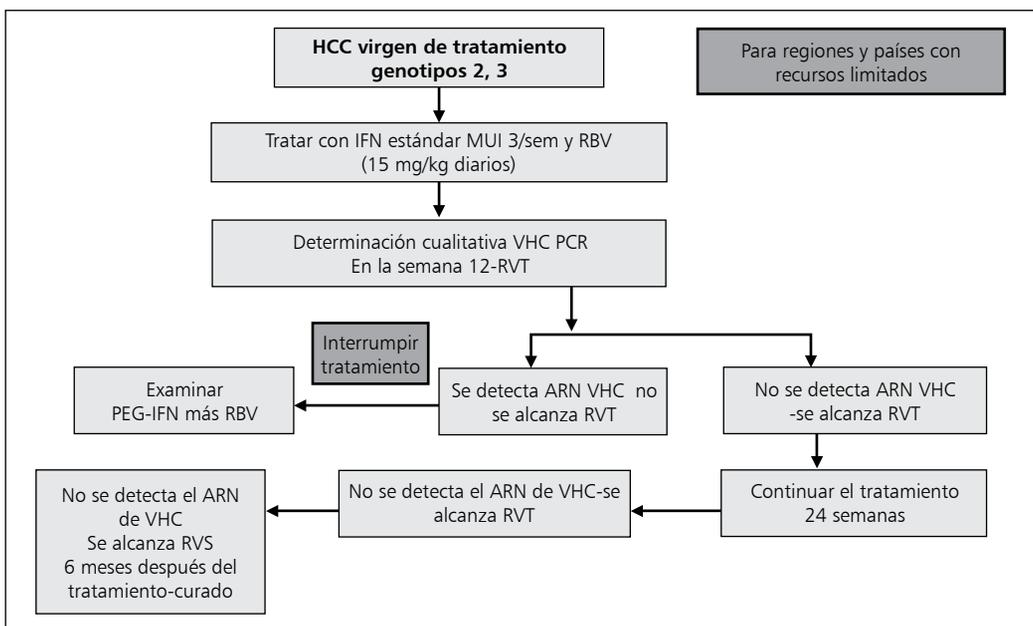
El algoritmo de tratamiento para CHC desde 2014 en adelante para todos los genotipos de hepatitis C con un enfoque “Todo oral” en países con abundancia de recursos, y el tratamiento “Estándar de Cuidado” (Standard of Care-SoC) (Peg-INF más RBV) en regiones sensibles a la disponibilidad de recursos (Figura 12).



**Figura 6.** Nota: Los pacientes con RVT parcial (el ARN de VHC que disminuye 2 log en la semana 12) y con respuesta viral retardada (ARN de VHC negativo en la semana 24) deberían tratarse durante 72 semanas. HCC, hepatitis C crónica; RVT, respuesta viral temprana; VHC, virus de hepatitis C; BCV, baja carga viral; PEG-IFN, polietilenglicol; RVR, rápida viral respuesta.

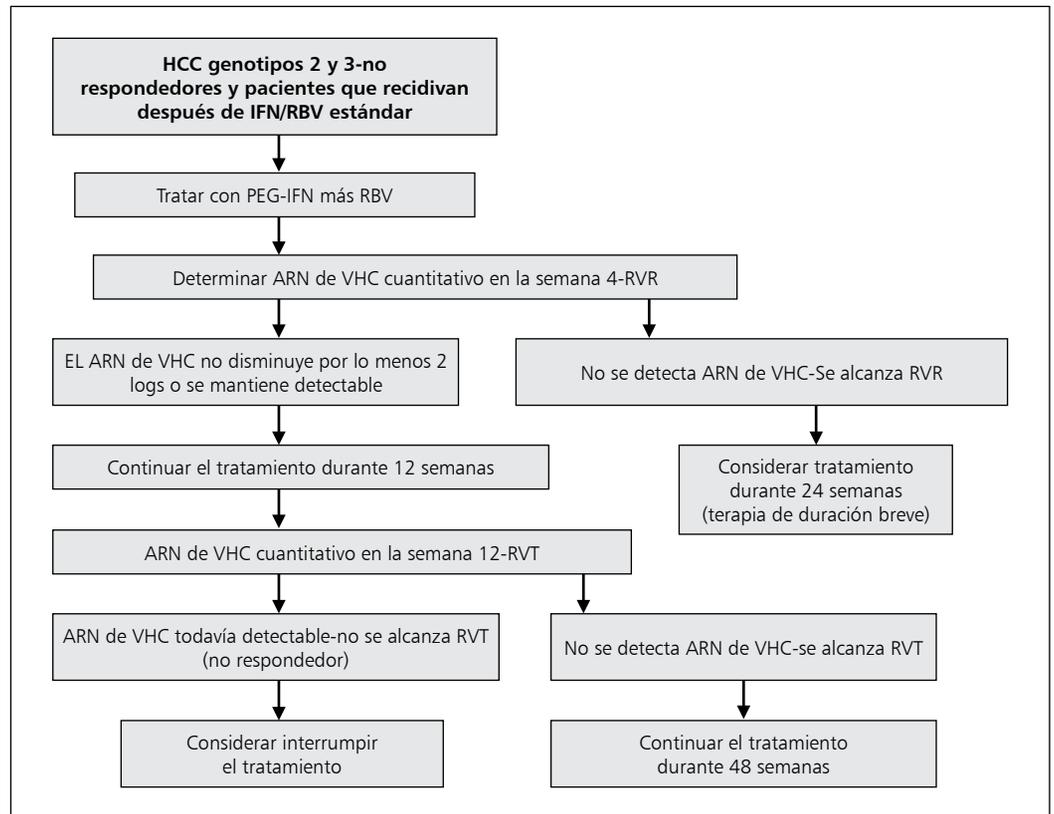


**Figura 7.** Nota: Los pacientes con RVT (ARN de VHC que disminuyó 2 logaritmos a las 12 semanas) y respuesta viral retardada (ARN de VHC negativos a la semana 24) deben tratarse durante 72 semanas. ALT, alanina aminotransferasa; ELISA, inmunoensayo ligado a enzimas; RVT, respuesta viral temprana; VHC, virus de hepatitis C; PEG-IFN, polietilenglicol interferón; RBV, ribavirina; RVR, respuesta viral rápida; Est. de cuidados: estándar de cuidados.

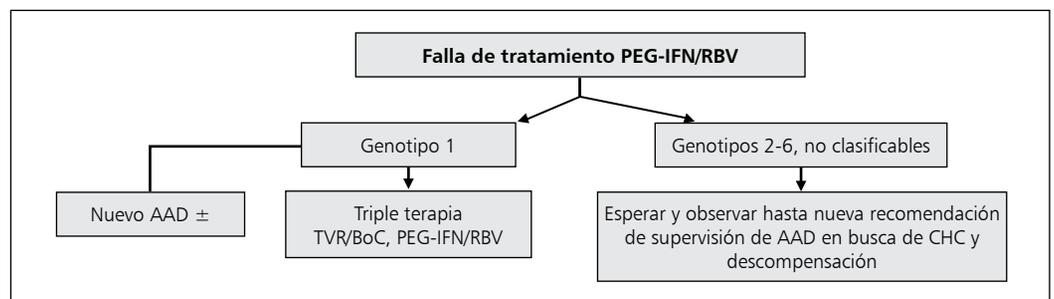


**Figura 8.** HCC, hepatitis C crónica; RVT, respuesta viral temprana; VHC, virus de hepatitis C; IFN, interferón; MUI, Millón de unidades internacionales; PCR, Reacción en cadena de las polimerasa; PEG-IFN, polietilenglicol interferón; RBV, ribavirina; RVS, respuesta viral sostenida; 3/sem: tres veces por semana.

**Guías Clínicas**



**Figura 9.** HCC, hepatitis C crónica; RVT, respuesta viral temprana; IFN, interferón; PEG-IFN, polietilén glicol interferón; RBV, ribavirina; RVR, respuesta viral rápida.



**Figura 10.** AAD: (agente) antiviral de acción directa; CHC: carcinoma hepatocelular; PEG-IFN, polietilenglicol interferón; RBV: ribavirina.

**6.9. Resumen-recomendaciones y niveles de evidencia**

Recomendaciones para el tratamiento de la infección por VHC-para los diferentes niveles de recursos y evidencias:

1. Pacientes con hepatitis C crónica (HCC) genotipo 1.
  - a. Tratamiento con PEG-IFN/RBV de 48 semanas y estándar de cuidado-*sensible a los recursos* (nivel B).
  - b. Tratar con AAD (12 semanas) PEG-IFN/RBV ± TVR/BoC (48 semanas)-*rico en recursos* (nivel A).
- c. Pacientes que no responden/pacientes que recaen después de PEG-IFN: tratar con AAD ± AAD ± RBV (nivel A).
2. Pacientes con infección por HCC genotipos 2 ó 3 que nunca recibieron tratamiento
  - a. Tratamiento con PEG-IFN/RBV durante 24 semanas o 48 semanas, dependiendo de RVR-*rico en recursos* (nivel A).
  - b. Tratar con IFN/RBV convencional durante 24 semanas dependiendo de RVT-*sensible a los recursos* (nivel C).
3. Genotipos 4, 5, 6 de HCC y no clasificable

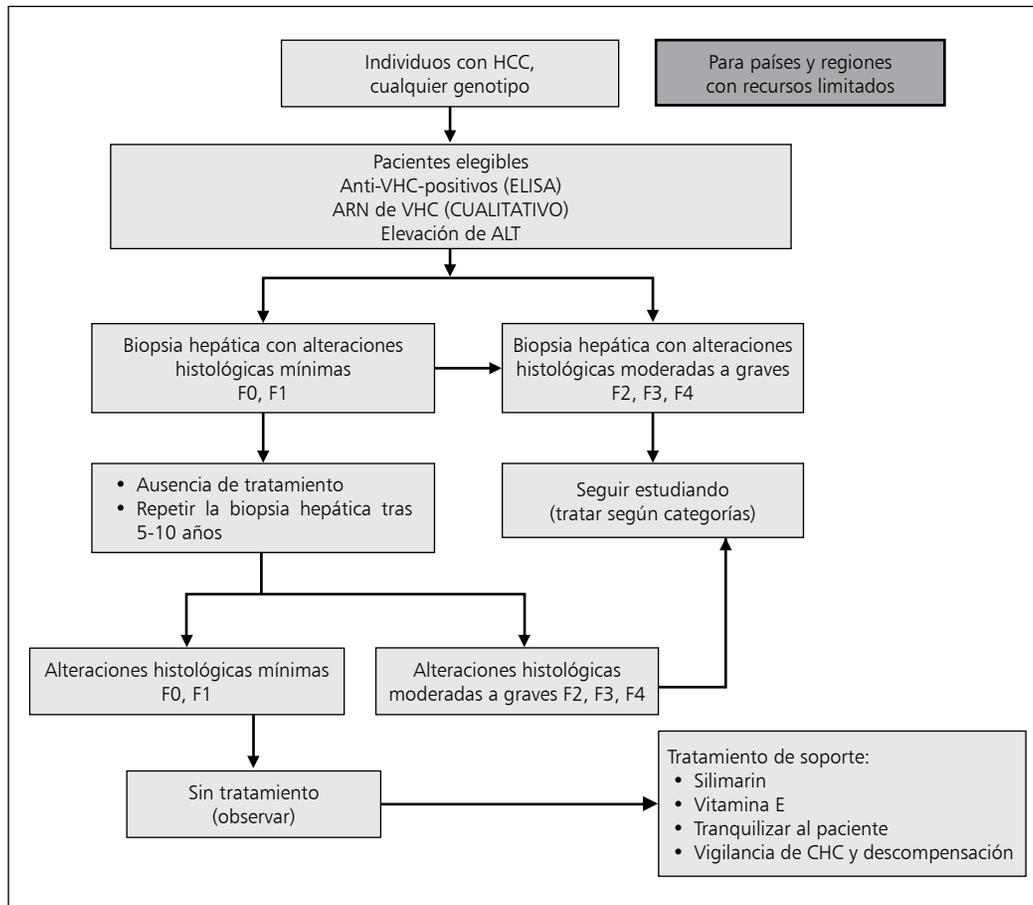


Figura 11.

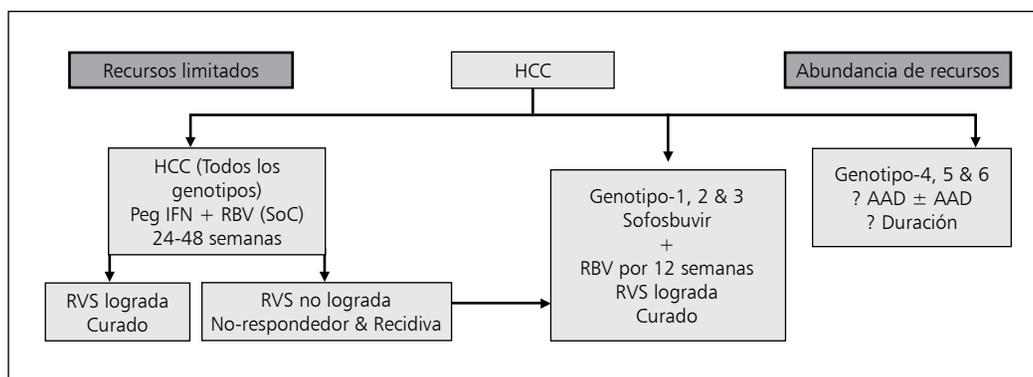


Figura 12.

- a. Tratar con PEG-IFN/RBV durante 48 semanas (nivel A).
- b. El genotipo 4 se puede tratar durante 24 semanas, dependiendo de RVR en pacientes individuales (nivel B).
4. Los genotipos 2 ó 3 de HCC que no responden o que recaen después de PEG-IFN/RBV.

- a. Se pueden tratar con PEG-IFN en un tratamiento prolongado durante 72 semanas-sensible a los recursos (nivel C).
- b. En un ensayo aleatorizado fase 3 en pacientes con GT2 y GT3 HCC un IFN más nuevo-por ejemplo, IFN de consenso o albininterferón (Albúferon) (todavía no está disponible comer-

## Guías Clínicas

cialmente) resultó ser no inferior al interferón-a pegilado<sup>1</sup>. El costo del tratamiento todavía está por determinarse, pero probablemente exceda el costo del tratamiento actual con PEG-INF/RBV-rico en recursos (nivel C).

- c. Tratamiento Todo Oral sin interferón con AAD (AAD ± AAD ± RBV) es el tratamiento futuro para todos los genotipos de infección crónica por VHC (Nivel de Evidencia: B).
- d. La vigilancia “Esperar y observar” para cirrosis y CHC con ecografía hepática, tomografía computada (CT), alfa-fetoproteína (AFP) y plaquetas según protocolo-*sensible a los recursos* (nivel C).

### Referencia

- 1.- Nelson DR, Benhamou Y, Chuang WL, Lawitz EJ, et al (ACHIEVE-2/3 Study Team). Albinterferon Alfa-2b was not inferior to pegylated interferon-a in a randomized trial of patients with chronic hepatitis C virus genotype 2 or 3. *Gastroenterology*. 2010; 139; 1267-76.

### Tratamiento de la infección por VHC en grupos especiales

1. Infección aguda por VHC
  - a. Comenzar el tratamiento en el momento del diagnóstico con monoterapia con PEG-INF o terapia combinada durante 12 semanas para los genotipos 2/3 y 24 semanas para el genotipo 1-rico en recursos (nivel A).
  - b. Comenzar el tratamiento en el momento del diagnóstico con IFN estándar a alta dosis durante 24 semanas-*sensible a los recursos*.
  - c. El tratamiento para la hepatitis C aguda puede demorarse 8-16 semanas esperando la resolución espontánea de la infección por VHC, especialmente en pacientes sintomáticos-*sensible a los recursos* (nivel B).
2. Tratamiento de la infección por VHC en niños
 

La tasa de transmisión perinatal de las infecciones por VHC asciende a alrededor de 3-7%. Se hace el diagnóstico de la infección por VHC adquirida en la época perinatal ante una prueba positiva de anticuerpos anti-VHC después de los 18 meses de edad. El ARN de VHC se hace positivo a la edad de 1 ó 2 meses y esto se debería utilizar como criterio para un diagnóstico temprano. La edad habitual del tratamiento es 2-17 años.

  - a. Tratamiento con PEG-INF/RBV durante 24-48 semanas, dependiendo del genotipo.
  - b. La dosis de PEG-INF debería modificarse según el área de superficie corporal y la RBV a una dosis de 15 mg/kg/día.

### Notas

Otros grupos especiales de pacientes con HCC-por ejemplo, pacientes con insuficiencia renal, aquellos

con infección concomitante con VHC/VIH y VHB, pacientes que reciben trasplantes de órganos, y otros, se tratan en unidades de hígado especializadas; se pueden encontrar recomendaciones a la práctica en otras guías internacionales (ver sección 1).

- Ver el siguiente apéndice (sección 7.2) para el sistema de graduación de evidencia utilizado-del sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

## 7. Apéndice

### 7.1. Notas sobre el tratamiento aplicado a determinadas regiones específicas

#### 7.1.1. Malasia (K.L. Goh)

- Si bien el genotipo más prevalente es el tipo 1, la mayoría de las cepas en Malasia pertenecen al tipo 3<sup>48</sup>. Esto tiene importantes implicaciones en la planificación y definición del presupuesto para tratamiento, ya que la duración del tratamiento en general sería más breve.
- El tratamiento de la hepatitis C hasta ahora ha quedado en su mayor parte relegado a especialistas. Sin embargo, ha habido programas en el país para capacitar a los médicos que trabajan en policlínicas para que traten a pacientes con hepatitis C, con un programa de “preceptoría” en colaboración con hepatólogos/gastroenterólogos que estén familiarizados con el tratamiento de hepatitis C.
- En general, se cree que los pacientes asiáticos responden mejor a la terapia combinada de IFN y ribavirina<sup>49</sup>.
- En algunos países asiáticos como Malasia, predomina el genotipo 3. Sin embargo, la razón de la mejor tasa de respuestas independientemente del genotipo puede ser la mayor prevalencia de polimorfismos ILB28 favorables entre los asiáticos<sup>50</sup>.

#### 7.1.2. Pakistán (M. Umar)

- La guía de prácticas nacionales publicada por la Sociedad Pakistán de Gastroenterología (PSG) y la Sociedad Pakistán de Hepatología (PSH) recomienda hacer un tamizaje de los pacientes de alto riesgo utilizando ELISA.
- La información basada en recursos ha aprobado las pruebas PCR cualitativas seguidas por un tratamiento convencional con IFN más ribavirina durante 6 meses para los genotipos 3a y 2a.
- Los pacientes que no respondan o que recaigan después de IFN más ribavirina convencional, deben tratarse con PEG-INF más ribavirina durante 1 año.
- Los pacientes que no respondan o que hayan recaído después de PEG-INF más ribavirina necesitan ser controlados y vigilados para detectar CHC y enfermedad hepática terminal.

Tabla 10. Sistema utilizado para la calificación de evidencia

Evidencia	Código	Notas
Alta calidad	A	Es muy improbable que se siga investigando para cambiar nuestra confianza en cuanto a la estimación del efecto
Calidad moderada	B	Es probable que investigación futura incida de forma importante en nuestra confianza en la estimación del efecto y pueda cambiar la estimación
Baja calidad	C	Es muy probable que las nuevas investigaciones tengan un importante impacto en nuestra confianza en la estimación del efecto y es probable que cambie la estimación. Todo cambio de la estimación es incierto
Recomendaciones		Notas
Fuerte	1	Factores que influyen en la fuerza de la recomendación, incluyendo la calidad de la evidencia, suposición de importantes resultados y costos para el paciente
Débil	2	Variabilidad en las preferencias y valores o mayor incertidumbre. La recomendación se hace con menos certeza, costos más elevados o consumo de recursos más elevados

Adaptado del sistema GRADE<sup>51</sup>.

- En 2005, el gobierno Pakistaní inició un programa nacional de prevención y control de hepatitis. Los puntos clave incluían:
  - Información al público y al personal de la salud en cuanto a la prevención, reduciendo los factores de riesgo de transmisión y disminuyendo la carga de la enfermedad.
  - Proporcionar diagnóstico y tratamiento normalizado gratis o a costos subsidiados a aquellos pacientes que no pueden sufragarlos. (Esto también abarca el tema del control de calidad y la recolección de datos para estrategias futuras).
- Otro proyecto comprendió una asociación público/privada y una inducción empresarial con la industria farmacéutica para que se establezcan industrias locales para la elaboración de IFN/RBV, lo que sentó las bases para el suministro de tratamiento de hepatitis C a un costo asequible, para poder así prescindir de la importación de los mismos medicamentos a costos elevados.
- Finalmente el gobierno actualmente está siendo forzado por representantes públicos y sociedades profesionales a aprobar legislación para programas de tamizaje efectivos para la detección de VHC/VHB en individuos de alto riesgo y en productos hematológicos, junto con la prevención de otros factores de riesgo modificables, prácticas de control de calidad estrictas y aplicación de pautas de control de las infecciones por los individuos mismos y por las instituciones sanitarias públicas y privadas.

#### 7.1.3. Argentina (F. Villamil)

- El escenario en Argentina es bastante parecido al de América del Norte y Europa Occidental. Esto significa, por ejemplo, que dentro de poco tiempo estará disponible la triple terapia para personas

que no tengan seguro (2014), estará disponible al fin.

#### 7.1.4. Chile (R. Zapata)

- En Chile, todavía un país en desarrollo, se puede confiar que dentro de un par de años se aprobarán AADs aún en el sistema de salud pública, (como en Argentina, como se expresa arriba).
- El sistema público nacional actual asegura tratamiento doble para cualquiera que necesite tratamiento. En los países subdesarrollados, por lo tanto, necesitamos fijar prioridades para el tratamiento y ver qué pacientes pueden esperar.

#### 7.2. Calificación del nivel de evidencia utilizada (Tabla 10)

#### Referencias

- Mandeville KL, Krabshuis J, Ladep NB, et al. Gastroenterology in developing countries: issues and advances. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2839-54.
- Zou S, Tepper M, El Saadany S. Prediction of hepatitis C burden in Canada. *Can J Gastroenterol* 2000; 14: 575-80.
- Palitzsch KD, Hottentrager B, Schlottmann K, et al. Prevalence of antibodies against hepatitis C virus in the adult German population. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 1215-20.
- Umar M, Khaar HB, Khan AA, et al. Diagnosis, management and prevention of hepatitis C in Pakistan 2009. *Pak J Gastroenterol* 2009; 23: 7-67.
- Qureshi H. Prevalence of hepatitis B&C in Pakistan. Islamabad, Pakistan: Pakistan Medical Research Council, 2008.
- Frank C, Mohamed MK, Strickland GT, et al. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of VHC in Egypt. *Lancet* 2000; 355: 887-91.

## Guías Clínicas

- 7.- Sarbah SA, Younossi ZM. Hepatitis C: an update on the silent epidemic. *J Clin Gastroenterol* 2000; 30: 125-43.
- 8.- Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology* 2013; 57: 1333-42.
- 9.- Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001; 345: 41-52.
- 10.- World Health Organization. Secretariat. Viral hepatitis. Sixty-Third World Health Assembly A63/15. Provisional agenda item 11.12. 25 March 2010. Geneva: World Health Organization, 2010.
- 11.- Shepard CU, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 558-67.
- 12.- Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36 (5 Suppl 1): S35-46.
- 13.- Tohme RA, Holmberg SD. Is sexual contact a major mode of hepatitis C transmission? *Hepatology* 2010; 52: 1497-505.
- 14.- Vandelli C, Renzo F, Romanò L, et al. Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: results of a 10-year prospective follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 855-9.
- 15.- Puoti C, Guarisco R, Spilabotti L, et al. Should we treat VHC carriers with normal ALT levels? The "5Ws" dilemma. *J Viral Hepat* 2012; 19: 229-35.
- 16.- Kane A, Lloyd J, Zaffran M, Simonsen L, Kane M. Transmission of hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency viruses through unsafe injections in the developing world: model-based regional estimates. *Bull World Health Organ* 1999; 77: 801-7.
- 17.- Khan AJ, Luby SP, Fikree F, et al. Unsafe injections and the transmission of hepatitis B and C in a periurban community in Pakistan. *Bull World Health Organ* 2000; 78: 956-63.
- 18.- Kaldor JM, Dore GJ, Correll PK. Public health challenges in hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15 Suppl: E83-90.
- 19.- World Health Organization. Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO Consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium. *J Viral Hepat* 1999; 6: 35-47.
- 20.- Janjua NZ, Nizamy MA. Knowledge and practices of barbers about hepatitis B and C transmission in Rawalpindi and Islamabad. *J Pak Med Assoc* 2004; 54: 116-9.
- 21.- World Health Organization. Global alert and response (GAR). Hepatitis C. Geneva: World Health Organization, 2002. Available at: <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo2003/en/index4.html>.
- 22.- Chen SL, Morgan TR. The natural history of hepatitis C virus (VHC) infection. *Int J Med Sci* 2006; 3 (2): 47-52.
- 23.- Freeman AJ, Dore GJ, Law MG, et al. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2001; 34: 809-16.
- 24.- Levine RA, Sanderson SO, Ploutz-Snyder R, et al. Assessment of fibrosis progression in untreated Irish women with chronic hepatitis C contracted from immunoglobulin anti-D. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1271-7.
- 25.- Jacobson IM, Davis GL, El-Serag H, Negro F, Trépo C. Prevalence and challenges of liver diseases in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 924-33.
- 26.- Beinhart S, Aberle JH, Strasser M, et al. Serum level of IP-10 improves predictive value of IL28B polymorphisms for spontaneous clearance of acute VHC infection. *Gastroenterology* 2012; 142: 78-85.
- 27.- Vogt M, Lang T, Frösner G, et al. Prevalence and clinical outcome of hepatitis C infection in children who underwent cardiac surgery before the implementation of blood-donor screening. *N Engl J Med* 1999; 341: 866-70.
- 28.- Di Bisceglie AM. Hepatitis C and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1997; 26 (3 Suppl 1): S34-8.
- 29.- Kim WR. The burden of hepatitis C in the United States. *Hepatology* 2002; 36 (5 Suppl 1): S30-4.
- 30.- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-82.
- 31.- Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140: 346-55.
- 32.- Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. *Gut* 2006; 55: 1350-9.
- 33.- Poynard T, Marcellin P, Lee SS, et al. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet* 1998; 352: 1426-32.
- 34.- Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958-65.
- 35.- McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009; 361: 580-93.
- 36.- McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 1485-92.
- 37.- Hamid S, Umar M, Alam A, et al. PSG consensus statement on management of hepatitis C virus

- infection-2003. *J Pak Med Assoc* 2004; 54: 146-50. Available at: <http://www.psg.org.pk/new/PSGHCV.pdf>.
- 38.- Ge D, Fellay J, Thompson AJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009; 461: 399-401.
- 39.- Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 2009; 41: 1105-9.
- 40.- Martínez SM, Crespo G, Navasa M, Forns X. Noninvasive assessment of liver fibrosis. *Hepatology* 2011; 53: 325-35.
- 41.- Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011; 54: 1433-44. Available at: <http://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/2011UpdateGenotype1HCVbyAASLD24641.pdf>.
- 42.- Omata M, Kanda T, Yu ML. APASL consensus statements and management algorithms for hepatitis C virus infection. *Hepatol Int* 2012; 6: 409-36. Available at: <http://www.chinesefms.com/doc/zhw/zxdt/201203/P020120321562034553835.pdf>.
- 43.- Asselah T, Marcellin P. Direct acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C: one pill a day for tomorrow. *Liver Int* 2012; 32 Suppl 1: 88-102.
- 44.- Beinhardt S, Staettermayer AF, Rutter K, et al. Treatment of chronic hepatitis C genotype 1 patients at an academic center in Europe involved in prospective, controlled trials: is there a selection bias? *Hepatology* 2012; 55: 30-8.
- 45.- Myers RP, Ramji A, Bilodeau M, Wong S, Feld JJ. An update on the management of hepatitis C: consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver. *Can J Gastroenterol* 2012; 26: 359-75.
- 46.- Hussain AB, Hussain T, Anwar M, et al. Treatment response in HCV related chronic hepatitis. *J Coll Physicians Surg Pak* 2004; 14: 466-9.
- 47.- Qureshi S, Batool U, Iqbal M, et al. Response rates to standard interferon treatment in HCV genotype 3a. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2009; 21: 10-4.
- 48.- Ho SH, Ng KP, Ngeow YF, Kamarudin R. Genotypic manifestation of hepatitis C virus in a multi-ethnic society of Malaysia [abstract]. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27 (Suppl 5): P02-20.
- 49.- Yu ML, Huang CF, Huang JF, et al. Role of interleukin-28B polymorphisms in the treatment of hepatitis C virus genotype 2 infection in Asian patients. *Hepatology* 2011; 53: 7-13.
- 50.- Yu ML, Chuang WL. Treatment of chronic hepatitis C in Asia: when East meets West. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 336-45.
- 51.- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011; 55: 245-64.