GOBIERNO DE CHILE
MINISTERIO DE SALUD

Guía Clínica

Manejo de la Infección por Virus de la Hepatitis C (VHC)

SERIE GUÍAS CLÍNICAS MINSAL
2009

MINISTERIO DE SALUD. Guía Clínica MANEJO DE LA INFECCIÓN POR VIRUS DE HEPATITIS C. SANTIAGO: Minsal, 2009.

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

ISBN:

Fecha de publicación: Enero 2010

Guía en proceso

ÍNDICE

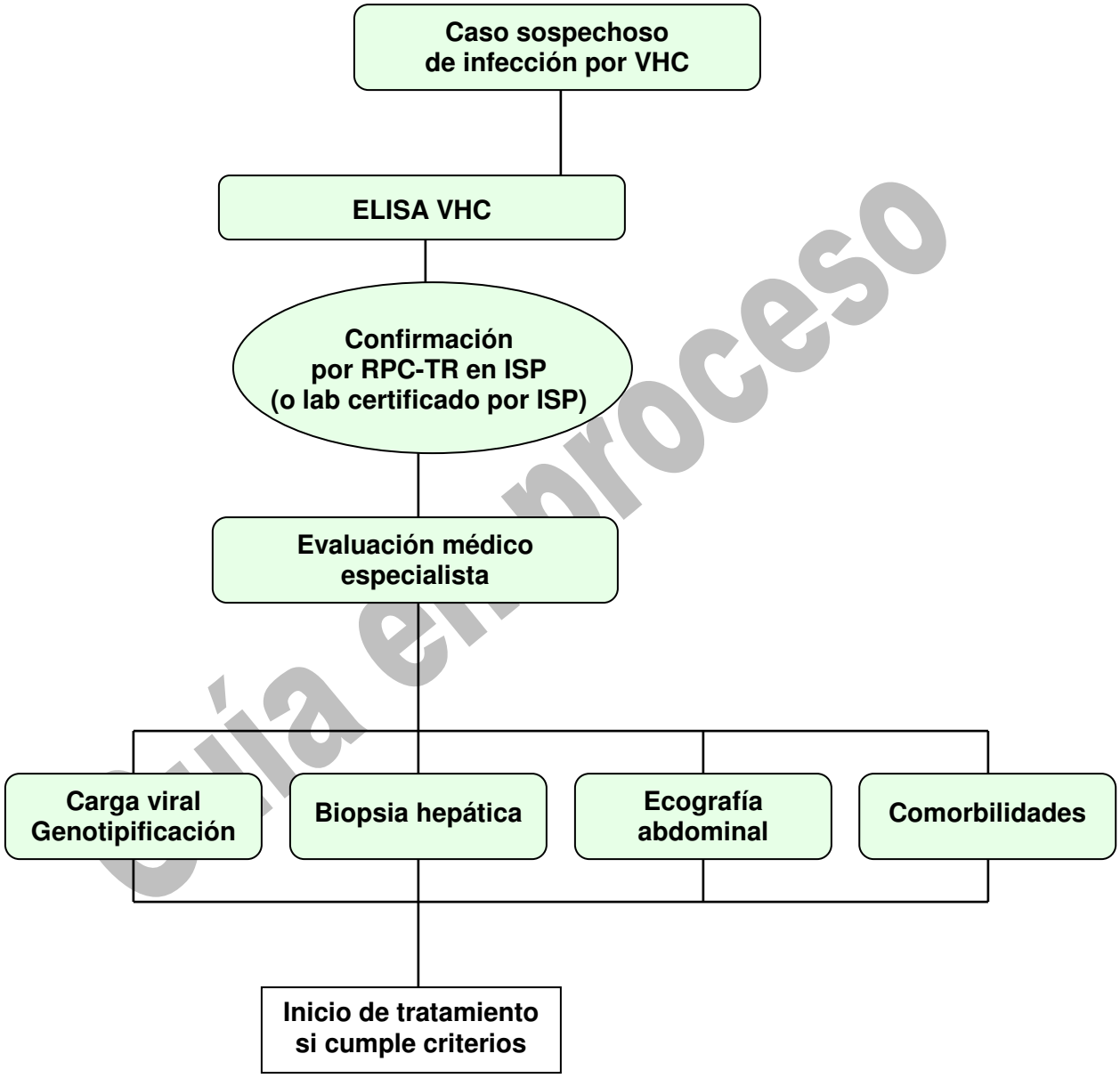
Algoritmo de Atención de Pacientes con VHC 5
Recomendaciones Clave 6
1. INTRODUCCIÓN 8
1.1 Descripción y epidemiología del problema de salud 8
1. 2 Alcance de la guía 10
Usuarios a los que está dirigida la guía 10
Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere la guía 10
1.3 Declaración de intención 10
2. OBJETIVOS 11
3. RECOMENDACIONES 12
3.1 Preguntas clínicas abordadas en la Guía 12
3. 2 Poblaciones de riesgo, tamizaje y diagnóstico 12
3.2.1 Poblaciones de riesgo 12
3.2.2 Tamizaje 13
3.2.3 Diagnóstico 13
3.3 Evaluación inicial y medidas generales 14
3.4 Tratamiento en pacientes vírgenes a tratamiento 16
3.5 Terapia en pacientes previamente tratados 17
3.6 Tratamiento en pacientes con fibrosis hepática avanzada 18
3.7 Terapia en pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) 19
3.8 Tratamiento en pacientes con insuficiencia renal 21
3.9 Tratamiento en pacientes con hemofilia 22
3.10. Tratamiento en niños 24
3.11 Manejo de los efectos adversos del tratamiento 25
3.12 Infección aguda por virus de hepatitis C, prevención de la transmisión intrahospitalaria del virus de la hepatitis C y manejo de accidentes cortopunzantes 28
3.13 Manejo de accidentes cortopunzantes con personas VHC positivo 29
3.14 Orientación y educación individual, familiar y grupal 29
4. DESARROLLO DE LA GUÍA 31
4.1 Grupo de Trabajo 31
4.2 Declaración de Conflictos de Interés 32
4.3 Revisión sistemática de la literatura 32
4.4 Formulación de las recomendaciones 32
4.5 Validación de la Guía 32
4.6 Vigencia y Actualización de la Guía 33
Tabla 1. Definiciones de respuesta al tratamiento 34
Tabla 2. Escala de Child Pugh 35
Tabla 3. Dosis de ribavirina ajustada por peso 36
Tabla 4. Factores predictores de respuesta al retratamiento de VHC 36
ANEXO 1. Resumen de grados de recomendaciones y niveles de evidencia 37

Guía en proceso

Flujograma 1. Algoritmo sugerido de tratamiento de la infección por VHC 38
ANEXO 2. Algoritmo de confirmación VHC en donantes Banco de Sangre 40
ANEXO 3. Cuestionario de depresión..... 41
Flujograma 2. Estudio de accidentes cortopunzantes por VHC..... 42
Anexo 4. Hoja de seguimiento genotipo 1 43
ANEXO 5. Hoja de seguimiento genotipo 2 y 3 44
ANEXO 6. Glosario de términos abreviaciones usadas 45
REFERENCIAS..... 46

Guía en proceso

Algoritmo de Atención de Pacientes con VHC



Guía en proceso

Recomendaciones Clave

RECOMENDACIONES EN INFECCIÓN POR VHC	GRADO DE RECOMENDACIÓN
El examen de elección para el diagnóstico inicial es la determinación de anticuerpos contra el virus de hepatitis C, que deben ser confirmados mediante RPC.	**A**
La determinación del genotipo y carga viral es necesaria en pacientes en que se considere tratamiento antiviral.	**A**
Los pacientes infectados no deben ser donantes de sangre y órganos.	**A**
Los pacientes infectados con virus de hepatitis C deben ser examinados para inmunidad para hepatitis A y B con anticuerpos totales contra VHA, HBsAg y anti-HBc total, y recibir la vacuna respectiva en caso de no ser inmunes.	**B**
Se recomienda realizar una biopsia hepática en los pacientes que no tienen evidencias claras de cirrosis hepática por métodos no invasivos, cuando sus resultados vayan a influir en el manejo del paciente.	**B**
En pacientes con evidencias clínicas o histológicas de cirrosis se debe realizar vigilancia de hepatocarcinoma (ecografía abdominal y α-fetoproteína cada 6 meses), y de várices esofágicas (endoscopía digestiva alta cada 1 a 2 años).	**B**
Todos los pacientes infectados con VHC son potencialmente candidatos a tratamiento antiviral.	**B**
El tratamiento en pacientes con genotipo 1 debe realizarse por un período de 48 semanas con dosis plenas de peginterferón alfa 2b (1,5 µg/kg sc semanal) ó peginterferón alfa 2a (180 µg sc semanal) asociado a ribavirina.	**A**
Se debe monitorizar la respuesta virológica al menos a las 4, 12 y 24 semanas de tratamiento además de PCR de VHC al fin de tratamiento y 24 semanas después de finalizado el tratamiento.	**A**
Ciertos pacientes seleccionados con genotipo 1 con factores predictivos de buena respuesta y que logren una RVR pueden ser tratados por un período de tiempo menor (24 semanas).	**A**
El tratamiento debe suspenderse en pacientes que no logren una EVR	**A**
Los pacientes con genotipo 1 que presenten una respuesta virológica lenta, definida como una disminución de 2 log de la carga viral a las 12 semanas con respecto a la basal, pero sin lograr una negativización de la carga viral en este punto, deben prolongar la terapia a 72 semanas para disminuir la posibilidad de recaída. Los pacientes con genotipo 2 ó 3 deben ser tratados por un período de 24 semanas con dosis plenas de peginterferón.	**A**
Se recomienda la determinación de ARN-VHC por un método sensible a las 12 semanas de retratamiento y la suspensión del tratamiento si es detectable en cualquier nivel.	**B**
Los pacientes con cirrosis hepática compensada (Child-Pugh A) deben ser activamente referidos para evaluación y recibir tratamiento en la forma habitual.	**A**

Guía en proceso

El tratamiento debe basarse en uso de peginterferón y RBV.	**A**
Se debe ajustar el tratamiento antirretroviral antes de iniciar tratamiento para el virus de hepatitis C, especialmente evitando el uso de zidovudina y didanosina.	**A**
Los pacientes con hemofilia y VHC pueden ser tratados con antivirales.	**B**
Los esquemas de tratamiento antiviral en pacientes hemofílicos son similares a los de pacientes no hemofílicos.	**B**
El diagnóstico de hepatitis crónica por virus C en niños nacidos de madres infectadas se realiza con anticuerpos a los 18 meses de edad. Si son positivos, debe confirmarse con determinación de RNA viral. Opcionalmente el diagnóstico puede apoyarse en la determinación de RNA viral a los 3 meses de edad.	**A**
Es razonable esperar un período de observación de 8 a 12 semanas, para tratar la hepatitis C aguda con peginterferón (con o sin ribavirina) por un período de 24 semanas.	**A**

Guía en proceso

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Descripción y epidemiología del problema de salud

La hepatitis C es una enfermedad que genera un alto impacto a nivel mundial debido a sus principales consecuencias: cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular. Se estima que existen 120 millones de personas en el mundo infectadas con el virus de la hepatitis C *(1)* por lo que la Organización Mundial de la Salud *(2)* ha definido a esta enfermedad como un problema de salud pública global y ha recomendado estudios locales para definir la magnitud del problema y priorizar las medidas preventivas *(2, 3)*. El virus de la hepatitis C es responsable del 27% de los casos de cirrosis hepática y del 25% de los casos de carcinoma hepatocelular en el mundo *(3)*, representando una considerable carga social y económica.

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

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

La prevalencia de la infección por hepatitis C puede estimarse en nuestro país por varias fuentes. En estudios basados en donantes de banco de sangre, la prevalencia confirmada de anticuerpos anti-HCV es cercana al 0,3% *(6, 7)*. De acuerdo a datos de la Comisión de Sangre y Tejidos, de un total de 186.258 donaciones realizadas el año 2007 en nuestro país, 614 muestras fueron doblemente positivas (0,3%). Es importante recordar que los donantes voluntarios de sangre son una población altamente seleccionada, se excluyen todos los pacientes que tengan algún tipo de factor de riesgo para enfermedades de transmisión parenteral. En países con datos epidemiológicos completos se han comprobado que la prevalencia de HCV es 3 a 6 veces mayor en la población general que en los donantes voluntarios de sangre, por lo que es necesario recurrir a estudios de prevalencia realizados en muestras de pacientes representativos de la población general. Los datos de la Encuesta Nacional de Salud (ENS) arrojan una prevalencia para VHC de 0,12% (IC 95%: 0,00-0,24%) en la población general (muestra de 2991 sujetos) *(8)*. Cabe destacar que esta prevalencia está exclusivamente expresada por los casos confirmados por RIBA (no se entrega la seroprevalencia por ELISA). Se observa una tendencia al aumento de la prevalencia con la edad, además de una tendencia a acumulación de los

Guía en proceso

casos en población urbana. Por otro lado, la información entregada por un estudio poblacional de prevalencia de anticuerpos contra VHC en una muestra representativa de la población general de la comuna de la Florida, Santiago, revela que la seroprevalencia encontrada (ELISA de tercera generación) fue de 1,15% (IC 95%: 0,48-1,92%) en una muestra representativa de 959 personas *(9)*. La confirmación por RIBA demuestra una positividad de 0,83%. De este total, el 62,5% es virémico. En forma adicional este estudio permitió establecer las cifras de incidencia de la infección de 15 por 100.000 sujetos por año en el período 1993-2000. Cabe destacar que no se encontraron casos de serología positiva para VHC en una población de mapuches de la Isla Huapi. Si se extrapolan las cifras de prevalencia obtenidas a partir de la población de la comuna de la Florida al país, se estima que en Chile existen más de 150.000 casos obtenidos en donantes de sangre y en el estudio de La Florida puede explicarse por la diferente forma de expresar la prevalencia en la Encuesta Nacional de Salud (sólo casos confirmados por RIBA), por algunas limitaciones metodológicas y por la preponderancia de sujetos de población urbana en los primeros estudios. En la actualidad, la infección crónica por hepatitis C es la causa más frecuente de trasplante hepático en adultos en nuestro país. Aproximadamente uno de cada cinco pacientes que acceden a esta terapia de alto costo, que actualmente es financiada por FONASA, están infectados por VHC en las series más importantes de trasplante hepático en Chile *(4, 10-12)*. Se estima que la acumulación de casos susceptibles (infección de más de 2 décadas de duración) continuará en aumento en los próximos 10 a 20 años.

Convencionalmente se define como infección crónica la presencia de RNA viral en sangre por más de 6 meses desde la infección. La enfermedad se caracteriza luego por producir inflamación hepática que es asintomática en casi todos los pacientes. Este período silencioso es de duración variable; puede durar entre 15 y 30 años. La inflamación crónica del hígado puede llevar a la fibrosis hepática y finalmente al desarrollo de cirrosis hepática, con las consecuencias clínicas propias de esta condición: Hemorragia por várices esofágicas, encefalopatía hepática, ascitis, necesidad de trasplante hepático y muerte por insuficiencia hepática entre otras. De acuerdo a los registros del Instituto de Salud Pública, de un total de 627 pacientes trasplantados, 84 (13,4%) de ellos tienen el diagnóstico de hepatitis C. Otra importante complicación de la cirrosis hepática en pacientes con hepatitis C crónica es el desarrollo de carcinoma hepatocelular. Independiente de estas manifestaciones, los pacientes infectados por VHC pueden desarrollar otras complicaciones extra-hepáticas bien documentadas como crioglobulinemia, porfiria cutánea tarda, glomerulonefritis y linfoma en una proporción menor de los casos *(13, 14).*

El riesgo a 20 años de desarrollar una cirrosis hepática se ha estimado entre 14 y 45% en los pacientes que no reciben tratamiento *(13, 15)*. Una vez que hay cirrosis, la posibilidad de desarrollar una descompensación o carcinoma hepatocelular es de aproximadamente 20% a 5 años. La expectativa de vida en estos pacientes se reduce en un promedio de 7 a 10 años *(16)*. Estas cifran reflejan que si bien no todos los pacientes infectados van a desarrollar las complicaciones graves de la enfermedad (cirrosis y cáncer hepático), una importante proporción de ellos están en riesgo. Desgraciadamente no existen factores que permitan predecir con exactitud cuáles pacientes tienen un riesgo mayor de desarrollarlas. Está bien establecido que la magnitud de la fibrosis en la biopsia hepática tiene la mejor correlación con la probabilidad de desarrollar cirrosis en el corto plazo. Otros factores como mayor edad, sexo masculino y consumo de alcohol también se han asociado a peor pronóstico *(15)*. Es importante destacar que el consumo de alcohol y la obesidad son

Guía en proceso

factores potencialmente modificables, por lo que su papel en la progresión de la enfermedad reviste especial trascendencia.

1. 2 Alcance de la guía

Usuarios a los que está dirigida la guía

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

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

La presente guía se refiere al manejo de los pacientes infectados con el virus de la hepatitis C, tanto agudos como crónicos. Se detallan además algunas situaciones especiales, como es el manejo de la infección en grupos especiales de pacientes, como pacientes con fibrosis hepática avanzada, coinfectados con VIH, insuficientes renales, hemofílicos, niños y pacientes trasplantados hepáticos.

Esta guía no se refiere al manejo de las complicaciones de la infección como descompensación de la cirrosis (ascitis, encefalopatía hepática, hemorragia variceal o hepatocarcinoma, entre otras) ni a las indicaciones y manejo del trasplante hepático (que se abordan específicamente en otra guía).

1.3 Declaración de intención

Esta guía no fue elaborada con la intención de establecer estándares de cuidado para pacientes individuales, los cuales sólo pueden ser determinados por profesionales competentes sobre la base de toda la información clínica respecto del caso, y están sujetos a cambio conforme al avance del conocimiento científico, las tecnologías disponibles en cada contexto en particular, y según evolucionan los patrones de atención. En el mismo sentido, es importante hacer notar que la adherencia a las recomendaciones de la guía no asegura un desenlace exitoso en cada paciente.

No obstante lo anterior, se sugiere que las desviaciones significativas de las recomendaciones de esta guía o de cualquier protocolo local derivado de ella sean debidamente fundadas en los registros del paciente.

En algunos casos las recomendaciones no aparecen avaladas por estudios clínicos, porque la utilidad de ciertas prácticas resulta evidente en sí misma, y nadie consideraría investigar sobre el tema o resultaría éticamente inaceptable hacerlo. Es necesario considerar que muchas prácticas actuales sobre las que no existe evidencia pueden de hecho ser ineficaces, pero otras pueden ser altamente eficaces y quizás nunca se generen pruebas científicas de su efectividad. Por lo tanto, la falta de evidencia no debe utilizarse como única justificación para limitar la utilización de un procedimiento o el aporte de recursos.

Guía en proceso

2. OBJETIVOS

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

a) Entregar recomendaciones de tamizaje y diagnóstico de la infección.
b) Proponer las acciones de prevención primaria y secundaria de la infección.
c) Establecer guías generales de tratamiento de la hepatitis C en diferentes contextos clínicos.
d) Mejorar el uso de recursos mediante la propuesta de algoritmos de manejo de la enfermedad basados en la mejor evidencia disponible.
e) Contribuir al desarrollo de un modelo de atención de la enfermedad que asegure adherencia al tratamiento, basado en la experiencia aprendida en el Plan Piloto de Tratamiento de la Hepatitis C en el sistema público.

Guía en proceso

3. RECOMENDACIONES

3.1 Preguntas clínicas abordadas en la Guía

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

1. Poblaciones de riesgo, tamizaje y diagnóstico
   - ¿Cuáles son las poblaciones de riesgo de adquirir una infección por VHC?
   - ¿Cuál es la técnica de tamizaje de VHC?
   - ¿Cómo se realiza el diagnóstico de infección por virus de hepatitis C?
   - ¿Cómo es el flujograma de atención de los donantes en que se pesquisa el VHC?

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

3. ¿Cuál es la recomendación de manejo de pacientes vírgenes a tratamiento?

4. ¿Cuál es la recomendación de terapia en pacientes previamente tratados?

5. ¿Cuál es la recomendación de tratamiento en pacientes con fibrosis hepática avanzada?

6. ¿Cuáles son las recomendaciones de tratamiento en pacientes coinfectados con virus de inmunodeficiencia humana?

7. ¿Cuál es la recomendación de tratamiento en pacientes con insuficiencia renal?

8. ¿Cuál es la recomendación de tratamiento en pacientes hemofílicos?

9. Infección por VHC en niños
   - ¿Cuál es el riesgo de infección de VHC en un recién nacido (RN) hijo de madre VHC positiva?
   - ¿Cuál es el flujograma de estudio del hijo de una madre VHC positiva?
   - ¿Cuál es la recomendación de tratamiento en niños?

10. ¿Cómo es el manejo de los efectos adversos del tratamiento?

11. ¿Cuál es el tratamiento de la infección aguda por hepatitis C y el manejo de los accidentes cortopunzantes?

3. 2 Poblaciones de riesgo, tamizaje y diagnóstico

3.2.1 Poblaciones de riesgo

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

Guía en proceso

Debido a que una proporción importante de los pacientes en nuestro medio no tiene un factor de riesgo identificable, se debe sospechar la infección en pacientes con elevación de aminotransferasas, cirrosis y hepatocarcinoma sin una etiología clara *(5)*. La coexistencia de consumo de alcohol con la infección crónica por virus C no es excepcional y no es raro que en estos pacientes se atribuya la enfermedad hepática exclusivamente al consumo de alcohol sin buscar la infección por VHC.

3.2.2 Tamizaje

Debido a que la prevalencia de la infección en la población general en nuestro país es menor al 1% y a que la mayoría de los casos eventualmente identificados en población no seleccionada corresponden a falsos positivos, no se recomienda el tamizaje en población general, con baja probabilidad inicial de tener la infección (18).

3.2.3 Diagnóstico

El diagnóstico de una infección por VHC se realiza utilizando dos exámenes diferentes: detección de anticuerpos anti VHC y detección de ARN viral de VHC. El diagnóstico inicial se realiza a través del estudio, en plasma o suero, de anticuerpos anti VHC del tipo IgG, por técnicas inmunoenzimáticas (ELISA) de tercera generación, las cuales detectan anticuerpos contra diferentes epítopes del VHC. Este examen se utiliza como tamizaje para la detección de pacientes o donantes de sangre infectados. Su sensibilidad es de alrededor de 97% (17, 19) y su especificidad de 99%, detectando la presencia de anticuerpos entre las 4 y 10 semanas post infección (20, 21).

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

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

Los ensayos para la detección cualitativa de ARN VHC deben tener una sensibilidad de al menos 50 UI/mL e igual sensibilidad para la detección de todos los genotipos (23). El ARN viral puede detectarse en el suero o plasma de un paciente a partir de las 2 semanas post infección (17). Existen reactivos comerciales, algunos disponibles para investigación y no aprobados por FDA, o bien métodos implementados especialmente en los laboratorios clínicos ("in house") para detectar el genoma viral. Con una adecuada implementación de estos ensayos, el 75 % a 85% de los casos

Guía en proceso

con anticuerpos positivos para VHC y sobre el 95% de los pacientes con infección aguda o crónica por VHC resultan positivos para ARN- VHC (17).

Debido a la inestabilidad del ARN, la correcta obtención y conservación de las muestras es crítica para minimizar el riesgo de falsos negativos en estos ensayos (17). Por otra parte, se deben considerar todas las recomendaciones y precauciones descritas para la implementación de estos ensayos, para evitar resultados falsos positivos debido a la contaminación por productos amplificados. El estudio de ARN-VHC está indicado en todos los pacientes con estudio de ELISA VHC positivo.

El VHC tiene una gran variabilidad genómica y se reconocen al menos 6 genotipos y más de 90 subtipos. La determinación del genotipo es de utilidad para la predicción de una respuesta viral sostenida post tratamiento y para definir la duración de éste. El genotipo no cambia durante el curso de una infección, por lo que su estudio se realiza por una sola vez, en cualquier momento, pero previo al inicio de la terapia. La determinación del genotipo viral y la carga viral (nivel de viremia circulante), se solicita en pacientes en que se esté considerando el inicio de tratamiento antiviral.

Recomendaciones:

- No se recomienda el tamizaje de la infección por virus de la hepatitis C en la población general. ***Recomendación 3B.***
- Los siguientes grupos de riesgo debieran examinarse con la determinación de anticuerpos contra VHC: ***Recomendación 2B***
  - Sujetos que hayan recibido una transfusión de hemoderivados (o trasplante de órganos) antes de 1996.
  - Sujetos que hayan usado drogas intravenosas.
  - Hemofílicos expuestos a hemoderivados.
  - Pacientes sometidos a diálisis.
  - Todo paciente con elevación de aminotransferasas.
  - Pacientes con cirrosis hepática alcohólica.
  - Pacientes coinfectados con VIH/SIDA.
  - Niños nacidos de una madre infectada con VHC.
  - Personal de salud expuesto a sangre infectada por vía percutánea o mucosa.
  - Parejas sexuales de pacientes infectados.
- El examen de elección para el diagnóstico inicial es la determinación de anticuerpos contra el virus de hepatitis C. ***Recomendación 1A.***
- La determinación del genotipo y carga viral es necesaria en pacientes en que se considere tratamiento antiviral. ***Recomendación 2A.***

3.3 Evaluación inicial y medidas generales

En consideración de los mecanismos posibles de transmisión de la infección, es importante la educación a los pacientes sobre los posibles mecanismos de contagio para prevenir nuevos casos. Hay algunos reportes que sugieren una agregación intrafamiliar de casos de hepatitis C en nuestro país, lo que podría implicar que existen mecanismos de transmisión en personas que viven bajo el mismo techo *(24)*. La transmisión sexual del virus C se ha documentado, pero es muy poco frecuente en personas no coinfectadas con HIV y que no tienen conductas sexuales de riesgo *(25)*.

Guía en proceso

Dado que el consumo de alcohol es un factor que acelera la progresión de la fibrosis hepática en los pacientes infectados (26), se recomienda la abstinencia absoluta de alcohol. Aparte de todos los efectos nocivos para la salud del tabaco, hay estudios que muestran un riesgo aumentado de hepatocarcinoma en los infectados que fuman *(27)*. Otro factor que se ha asociado a un peor curso de la enfermedad es el hígado graso, habitualmente asociado a resistencia a la insulina, sobrepeso y obesidad *(28)*. El curso de la hepatitis aguda por virus A parece ser más agresivo, con mayor riesgo de cursar hacia hepatitis fulminante en personas con hepatitis crónica por virus C *(29)*.

El desarrollo de complicaciones de la enfermedad ocurre principalmente en pacientes con cirrosis hepática, siendo importante evaluar la magnitud de la fibrosis hepática en los pacientes infectados. La manera más directa de establecer el grado de avance de la enfermedad es mediante una biopsia hepática. Muchos pacientes con cirrosis tienen manifestaciones clínicas, de imágenes y de laboratorio que permiten su identificación, por lo que la biopsia hepática no parece indispensable en ellos. Otros métodos no invasivos de evaluación de la fibrosis como elastometría hepática y exámenes serológicos pueden ser una buena alternativa a la biopsia hepática *(30,31)*. En sujetos infectados con VHC genotipo 2 y 3 la biopsia hepática es opcional. En pacientes con cirrosis el riesgo de descompensación es de aproximadamente 20% y el riesgo de hepatocarcinoma llega a 25% a 5 años *(32)*.

Recomendaciones:

- Los pacientes infectados no deben ser donantes de sangre y órganos. ***Recomendación 4A.***
- Se recomienda educar a los pacientes en evitar el uso compartido de objetos personales (cepillo dental, hojas de afeitar, etc). ***Recomendación 3C.***
- Se recomienda examinar con anticuerpos a las parejas sexuales de las personas infectadas con el VHC. ***Recomendación 3C.***
- No se recomienda cambio de la conducta sexual en parejas monógamas no coinfectadas con HIV. ***Recomendación 3B.***
- Se desaconseja el consumo de alcohol en cualquier cantidad y el cigarrillo a los pacientes infectados. ***Recomendación 3B.***
- Se debe educar a los pacientes en la importancia de mantener hábitos de alimentación y actividad física que eviten o corrijan el sobrepeso u obesidad. ***Recomendación 3C.***
- Los pacientes infectados con virus de hepatitis C deben ser examinados para inmunidad para hepatitis A y B con anticuerpos totales contra VHA, HBsAg y anti-HBc total, y recibir la vacuna respectiva en caso de no ser inmunes. ***Recomendación 3B.***
- Se recomienda realizar una biopsia hepática en los pacientes que no tienen evidencias claras de cirrosis hepática por métodos no invasivos, cuando sus resultados vayan a influir en el manejo del paciente. ***Recomendación 3B.***
- En pacientes con evidencias clínicas o histológicas de cirrosis se debe realizar vigilancia de hepatocarcinoma (ecografía abdominal y α-fetoproteína cada 6 meses), y de várices esofágicas (endoscopía digestiva alta cada 1 a 2 años). ***Recomendación 2B.***

Guía en proceso

3.4 Tratamiento en pacientes vírgenes a tratamiento

La selección de los personas para el tratamiento debe tomar en cuenta una serie de factores objetivos y subjetivos que incluyen una estimación del riesgo de desarrollar complicaciones por un lado, con los efectos adversos, costos y efectividad limitada del tratamiento actual por otro lado. Ciertas situaciones clínicas especiales se describen más adelante en esta guía. El tratamiento de la hepatitis C se basa actualmente en el uso de peginterferón y ribavirina *(14)*, sin embargo, hay múltiples nuevos agentes que pueden cambiar este paradigma en un futuro cercano*(33)*. Los esquemas de tratamiento han ido evolucionando y existe cada vez más la tendencia a individualizar la terapia de acuerdo al perfil del paciente, genotipo viral y la respuesta intra-tratamiento *(34,35)*.

El objetivo del tratamiento es la prevención de las complicaciones de la enfermedad, lo que se logra mediante la erradicación viral. En la práctica, la respuesta viral sostenida, que se define como ARN viral indetectable 6 meses después de terminada la terapia, se considera equivalente a erradicación viral **(Tabla 1)**.

Todas las personas infectadas con VHC son potencialmente tratables, salvo que existan contraindicaciones formales. La terapia se considera especialmente indicada en aquellos pacientes con fibrosis hepática más avanzada (fibrosis etapa 2 o mayor en el sistema Metavir)*(14)*. El tratamiento es seguro en pacientes con cirrosis hepática compensada (Child-Pugh A)*(36)* pero se considera contraindicada en pacientes con cirrosis descompensada (Child-Pugh B y C) **(Tabla 2)**. Los pacientes que son sometidos a un tratamiento efectivo tienen mayor beneficio clínico a largo plazo que los no tratados en relación a letalidad y desarrollo de cirrosis, necesidad de trasplante y desarrollo de hepatocarcinoma *(37,38)*.

La efectividad (SVR) y perfil de efectos adversos de las dos formulaciones disponibles de peginterferón es similar *(39, 40)*. La adherencia al tratamiento se ha demostrado como un factor fundamental en la efectividad del tratamiento *(41),* por lo que deben hacerse todos los esfuerzos por lograr que el paciente mantenga las dosis y duración de tratamiento. La dosis de ribavirina determina en gran parte el éxito de la terapia **(Tabla 3)**. Recientemente se ha demostrado que la respuesta virológica intratratamiento es el mejor factor predictor de la respuesta virológica sostenida *(42),* por lo que está justificado extender la terapia en los respondedores lentos *(43,44)* y acortar la terapia en los respondedores rápidos a la terapia *(45-49)*, tal como se describe en las siguientes recomendaciones:

Recomendaciones (Ver flujograma 1):

- Todos los pacientes infectados con VHC son potencialmente candidatos a tratamiento antiviral. ***Recomendación 4B.***
- El tratamiento debe ser monitorizado estrictamente para documentar su efectividad y seguridad. ***Recomendación 2C.***
- El tratamiento en pacientes con genotipo 1 debe realizarse por un período de 48 semanas con dosis plenas de peginterferón alfa 2b (1,5 µg/kg sc semanal) ó peginterferón alfa 2a (180 µg sc semanal) asociado a ribavirina. (ver **Tabla 3**). ***Recomendación 1A.***
- Se debe monitorizar la respuesta virológica al menos a las 4, 12 y 24 semanas de tratamiento, además de RPC de VHC al fin de tratamiento y 24 semanas después de finalizado el tratamiento. ***Recomendación 2A.***

Guía en proceso

- Ciertos pacientes con genotipo 1 con factores predictivos de buena respuesta y que logren una RVR, pueden ser tratados por un período de tiempo menor (24 semanas). ***Recomendación 1A.***
- El tratamiento debe suspenderse en pacientes que no logren una EVR. ***Recomendación 2A.***
- El tratamiento debe suspenderse en aquellos pacientes que presenten ARN de VHC detectable en cualquier nivel a las 24 semanas de tratamiento. ***Recomendación 2A.***
- Los pacientes con genotipo 1 que presenten una respuesta virológica lenta, definida como una disminución de 2 log de la carga viral a las 12 semanas con respecto a la basal, pero sin lograr una negativización de la carga viral en este punto, deben prolongar la terapia a 72 semanas para disminuir la posibilidad de recaída. ***Recomendación 1A.***
- Los pacientes con genotipo 2 ó 3 deben ser tratados por un período de 24 semanas con dosis plenas de peginterferón combinado. ***Recomendación 1A.***
- Ciertos pacientes con genotipo 2 ó 3 con malos factores de respuesta basal (p. ej. cirróticos) o respondedores lentos, deben ser tratados por más tiempo (36 semanas). ***Recomendación 4C.***
- Ciertos pacientes con genotipo 2 y 3, que tengan factores predictores de buena respuesta y logren RVR podrían acortar el tratamiento a 16 semanas, siempre que se usen dosis de ribavirina ajustadas a peso. ***Recomendación 1B.***
- La ribavirina es teratogénica, por lo que las personas en edad fértil que reciben este medicamento deben tener un método seguro para evitar el embarazo y se recomienda (a hombres y mujeres), no concebir hasta 6 meses después de finalizado el tratamiento. ***Recomendación 3C.***
- La anemia secundaria al tratamiento antiviral combinado de peginterferón y ribavirina se maneja con reducción de dosis de ribavirina gradual para mantener hemoglobina (Hb) sobre 10 g/dl. Si la dosis de ribavirina debe bajar de 800 mg/d, se puede considerar el uso de eritropoyetina en dosis de 20.000 a 60.000 UI sc por semana (o sus análogos). ***Recomendación 3B.***
- En pacientes menores de 70 años, sin cirrosis, no se requiere disminuir la dosis de peginterferón con recuentos absolutos de neutrófilos sobre 500 céls./µL. ***Recomendación 4C.***

Guía en proceso

3.5 Terapia en pacientes previamente tratados

En general, los pacientes que han fallado a un tratamiento previo basado en interferón regular, con o sin ribavirina, tienen una menor posibilidad de respuesta. Los diversos estudios que se han enfocado en los pacientes que han fallado previamente a tratamiento son heterogéneos, en cuanto a que tratan a los pacientes con diferentes dosis de peginterferón o ribavirina, utilizan diferentes poblaciones de pacientes y definiciones de falla de tratamiento *(50-55).* Sin embargo, las conclusiones que se pueden sacar de estos estudios son que la respuesta virológica sostenida es del orden del 20%, pero con una gran variabilidad, dependiendo del número de factores predictores de la respuesta al retratamiento presentes en el paciente **(Tabla 4)**.

El uso de dosis más altas de peginterferón ha demostrado una pequeña ventaja en el retratamiento de pacientes previamente no respondedores. Por otro lado, la extensión del tratamiento de 48 a 72 semanas ha demostrado en un estudio mejorar al doble la respuesta virológica sostenida. *(56)*

Durante el retratamiento, la presencia de ARN de VHC detectable a las 12 semanas tiene un alto valor predictivo negativo de respuesta: Los pacientes que no logran una disminución de 2 logaritmos de la carga viral con respecto a la basal logran una SVR de 0%, mientras que aquellos que logran esta baja, pero con ARN aún detectable, tienen sólo un 12% de SVR *(58).*

Una alternativa de retratamiento consiste en el uso de una dosis menor de peginterferón por períodos prolongados de tiempo (más de 3 ó 4 años) con el objetivo de lograr una supresión viral parcial en pacientes que no han alcanzado una respuesta virológica sostenida. Hay tres estudios de tratamiento de supresión a largo plazo. El resultado de uno de los estudios es esencialmente negativo *(59)* mientras que los otros dos muestran un beneficio sólo marginal en el subgrupo de pacientes con hipertensión portal *(60, 61).*

Recomendaciones:

- La decisión de intentar un retratamiento en pacientes que han fallado a un tratamiento previo debe individualizarse considerando los factores predictores de respuesta. ***Recomendación 1C.***
- Es posible que tratamientos con dosis mayores de peginterferón o ribavirina, o por una duración más prolongada (72 semanas) logren mejores tasas de respuesta virológica sostenida. ***Recomendación 4C.***
- Se recomienda la determinación de ARN-VHC por un método sensible a las 12 semanas de retratamiento y la suspensión del tratamiento si es detectable en cualquier nivel. ***Recomendación 1B.***
- No se recomienda la terapia de mantención con peginterferón en dosis más bajas en pacientes que han fallado a un tratamiento con peginterferón y ribavirina. ***Recomendación 1B.***

Guía en proceso

3.6 Tratamiento en pacientes con fibrosis hepática avanzada

La infección por VHC en pacientes con fibrosis hepática avanzada habitualmente se asocia a tasas más bajas de respuesta, sin embargo, estos pacientes son los que más se benefician de la terapia cuando se logra una respuesta virológica sostenida. El tratamiento en pacientes con cirrosis se asocia más frecuentemente a efectos adversos hematológicos.

Recomendaciones:

- Los pacientes con cirrosis hepática compensada (Child-Pugh A) deben ser activamente referidos para evaluación y recibir tratamiento en la forma habitual. ***Recomendación 1A.***
- Los pacientes con cirrosis hepática descompensada (Child-Pugh B y C) deben ser referidos para evaluación de trasplante hepático, de acuerdo a los criterios contenidos en la guía clínica de trasplante hepático. ***Recomendación 2B.***
- El manejo y eventual tratamiento antiviral de los pacientes que estén enlistados para trasplante hepático y los pacientes post-trasplante hepáticos debe ser realizado por hepatólogos experimentados en centros de trasplante. ***Recomendación 4C.***

3.7 Terapia en pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH)

La seroprevalencia del VHC hepatitis C en la población infectada con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es mayor que en la población general y varía de acuerdo a los factores de riesgo para adquirir el VIH. En nuestro medio la coinfección con VHC en la población con VIH/SIDA varía entre el 0,8 a 5,6%, justificando el estudio de VHC a todo paciente VIH positivo *(62-64)*.

Estudios longitudinales en parejas heterosexuales VIH negativas y VHC discordantes, muestran que el VHC es raramente transmitida en sexo no protegido *(65, 66)*. Sin embargo, hombres VIH/SIDA que tienen sexo con hombres, han mostrado mayor riesgo de transmisión de VHC, siendo características comunes en ellos, la presencia de otras enfermedades de transmisión sexual, el uso de dispositivos para introducción anal y, en general, situaciones que aumenten el daño de mucosas y contacto de sangre con sangre *(67, 68)*.

El diagnóstico de VHC en población coinfectada con VIH, es similar que en aquellos con monoinfección por VHC. En pacientes VIH/SIDA con anticuerpos para VHC negativos, pero elevación de enzimas hepáticas o cirrosis de causa no clara, está indicada la búsqueda de ARN viral *(69)*.

La coinfección VIH/VHC no parece generar un efecto importante en la progresión de la enfermedad VIH, pero sí una mayor velocidad de progresión de la hepatitis C a cirrosis, siendo ésta una de las principales causas de mortalidad no VIH en población coinfectada *(70-72)*. Otro efecto del VHC en coinfectados es que la toxicidad hepática relacionada a terapia antiretroviral (TAR) es mayor *(73-76)*.

El tratamiento del VHC en coinfectados se basa en el uso de peginterferón más ribavirina *(77, 78)*. El conocimiento del nivel de fibrosis hepática, contribuye en la toma de decisiones terapéuticas, pero no es obligatorio contar siempre con ella. Los factores para definir el requerimiento de biopsia son el genotipo y la carga viral. El uso de marcadores biológicos y elastometría, cuando estén disponibles podrían reemplazar a la biopsia hepática *(79, 80)*.

Coinfectados con VHC genotipos 2 y 3, considerando la mayor probabilidad de RVS, pueden ser tratados sin evaluación de fibrosis *(81)*. Los pacientes con genotipo 1 y carga viral menor que 800.000 IU/mL pueden ser tratados igual que los pacientes con genotipo 2 y 3, sin requerimiento de estudio histológico. En los pacientes con genotipo 1 y carga viral mayor que 800.000 IU/mL se requiere estudio histológico para poder determinar si el beneficio del tratamiento será superior al riesgo. Aquellos con índices de fibrosis e inflamación leves podrían postergar su terapia, vigilando la evolución de fibrosis *(77, 78)*.

La ribavirina usada en dosis ajustada a peso, es de especial importancia en coinfectados, en los que la condición inmunitaria puede generar menor respuesta al interferón *(80, 81)*.

La duración del tratamiento, debe ser de 48 semanas para todos los genotipos, debido a la evidencia de recaída en genotipos 2 y 3 tratados por 24 semanas *(82)*. Existe la tendencia a individualizar los tiempos de terapia (de 24 a 72 semanas) dependiendo del genotipo, carga viral y velocidad de respuesta, pero las evidencias aún son escasas y no permiten recomendar esta práctica abiertamente en población coinfectada *(83, 84)*.

Guía en proceso

Respecto al mejor momento de inicio de terapia, éste depende del estado de cada infección por separado. El inicio de terapia para VHC, debe ser idealmente previo al inicio de TAR, para evitar la mayor toxicidad de TAR en coinfectados y las interacciones entre las drogas antiretrovirales y RBV *(85)*. En caso de que las condiciones del paciente requieran terapia para ambas infecciones, la terapia para la hepatitis C se debe comenzar una vez que el VIH ha sido suprimido y los CD4 mejorado, habitualmente sobre 200 céls/µL. Si la TAR es necesaria y la infección por VHC puede esperar, se prefiere dar TAR por un plazo de 6 meses para evaluar adherencia y mejorar la condición inmune del individuo, aunque la ventaja de mejorar la condición inmune del paciente antes de iniciar IFN más RBV no es clara *(77)*. Se debe considerar, en pacientes con infección por VIH avanzada y co-infección con VHC, que el inicio de TAR puede generar un síndrome de respuesta inmune con exacerbación de la hepatitis por VHC *(86)*.

La TAR debe elegirse considerando las interacciones de los componentes con RBV y las toxicidades. De los inhibidores de transcriptasa reversa, sólo se puede usar el tenofovir, abacavir, epivir y emtricitavina. *(87).*

El monitoreo de respuesta virológica es fundamental para decidir mantención de la terapia y ésta debe realizarse a las 12 semanas. Respuestas menores a baja de 2 logaritmos son predictoras de falla al final de la terapia, en cuyo caso por razones de costo y toxicidad, se recomienda suspender el tratamiento *(78)*.

Guía en proceso

Recomendaciones de tratamiento

- Secuencia de tratamiento ***Recomendación 2B***
  - En pacientes co-infectados, el VHC debe ser tratado antes de iniciar la TAR, siempre que la condición de la infección por VIH lo permita.
  - Si la condición de la infección por VIH requiere tratamiento y el VHC puede esperar se recomienda esperar un plazo suficiente para evaluar adherencia y respuesta a TAR.
  - Cuando se requiera iniciar ambos tratamientos en forma urgente, se sugiere iniciar primero TAR.
- El tratamiento debe basarse en uso de peginterferón y RBV, usada esta última en dosis ajustada a peso **(Tabla 3).** ***Recomendación 1A.***
- Se debe ajustar el tratamiento antirretroviral antes de iniciar tratamiento para el virus de hepatitis C, especialmente evitando el uso de zidovudina y didanosina. ***Recomendación 4A.***
- La necesidad de determinar la etapa de fibrosis hepática es importante en la decisión de terapia cuando se trata de genotipos 1 con cargas virales altas. Los pacientes con genotipo 2 y 3 (independiente de la carga viral) y genotipo 1 con cargas virales bajas, pueden ser tratados sin evaluación de fibrosis. ***Recomendación 2C.***
- La duración total del tratamiento debe ser 48 semanas, independiente del genotipo. ***Recomendación 1A.***
- La evaluación de respuesta temprana se debe realizar a las 12 semanas y según ésta se debe determinar la continuación o suspensión de tratamiento. ***Recomendación 1A.***
- Se consideran contraindicaciones para terapia VHC, las mismas que en mono-infectados, agregándose las siguientes consideraciones: ***Recomendación 3C***
  - Falla virológica en quienes estén en TAR crónica o iniciada previa a VHC
  - Evidencias de falta de adherencia a TAR

- Efectos adversos a TAR no controlados
- Infecciones oportunistas activas

3.8 Tratamiento en pacientes con insuficiencia renal

La infección por VHC es la causa más frecuente de enfermedad hepática en los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal (IRCT), hemodiálisis (HD) y trasplantados renales (TR) *(88, 89)*. La prevalencia difiere de acuerdo al lugar y zona geográfica estudiada y varía entre 5% - 54% *(90).*

La infección por VHC en HD es generalmente asintomática, pudiendo haber alteraciones de la histología hepática con valores de aminotransferasas normales. No existe asociación entre los valores de aminotransferasas, carga viral y hallazgos de la biopsia hepática *(91)*. Esta infección impacta negativamente la sobrevida de los pacientes en diálisis, con una letalidad 1,57 veces mayor (IC 95%: 1.33-1.86) *(92)*.

En transplantados renales, en el 5 a 40 % de ellos se puede encontrar infección por VHC, con una prevalencia promedio de 6,8% *(93)*. La mayoría la adquiere previo al transplante en el período de HD o por trasplante de órganos previo al tamizaje universal de los bancos de sangre *(90)*. En este grupo puede encontrarse manifestaciones extrahepáticas de la infección por VHC como glomerulonefritis membranoproliferativa recurrente o *de novo* con riesgo de rechazo del injerto, crioglobulinemia, neuropatía membranosa y microangiopatía renal trombótica *(94-96)*. Si bien la infección por VHC impacta negativamente la sobrevida de los pacientes post-trasplante renales, las expectativas de vida son mejores en los pacientes infectados que se trasplantan que en aquellos que no se trasplantan y se mantienen en hemodiálisis *(90)*.

En hemodializados el tratamiento antiviral plantea algunas interrogantes: mala tolerancia al tratamiento con interferón y la falta de consenso respecto a la progresión de la enfermedad hepática durante el período de diálisis y después del trasplante renal. Existe consenso en que los pacientes en HD candidatos a trasplante renal infectados por VHC deben recibir tratamiento antiviral previo al TR *(97-102).*

Tienen indicación de tratamiento las personas en hemodiálisis con una aceptable esperanza de vida que presenten elevación de transaminasas y ARN-VHC positivo y los pacientes en lista de espera de TR con ARN-VHC positivo. Hay una contraindicación temporal de TR durante el período de tratamiento (24 o 48 semanas) y deben esperar un tiempo prudente, 24 semanas, desde el momento en que se suspende el interferón, antes de trasplantarse. En hemodializados con enfermedad hepática avanzada debe considerarse la posibilidad de efectuar doble trasplante (hepático y renal). El peginterferón se ha asociado a rechazo en algunos estudios, en otros a mejoría de la sobrevida y disminución del rechazo *(104)*. El uso de ribavirina en pacientes con insuficiencia renal avanzada o en diálisis de asocia a anemia importante, por lo que se aconseja su uso con mucha precaución *(98 105)*.

En trasplantados renales con inmunosupresión existe progresión de la enfermedad hepática, con evolución a cirrosis en corto plazo. Un grupo reducido de casos desarrolla en forma precoz una hepatitis colestática fibrosante, con evolución rápida a insuficiencia hepatocelular grave *(106)*. La evolución de los pacientes infectados con VHC que se someten a un trasplante renal es más negativa, con una mayor pérdida del injerto y

Guía en proceso

progresión de la enfermedad hepática, que se observa a más largo plazo *(107, 108)*, por lo que deben hacerse todos los esfuerzos por erradicar la infección antes del TR.

Para la prevención de la transmisión nosocomial de VHC en las unidades de hemodiálisis se debe cumplir estrictamente las precauciones universales. Se recomienda la vigilancia y el tamizaje de VHC a todos los pacientes en HD y en caso de ser negativos evaluar anualmente con serología *(88, 90)*.

Recomendaciones:

- Es necesario hacer un diagnóstico precoz de infección por VHC en pacientes con HD para prevenir la transmisión nosocomial, complicaciones y mortalidad asociada. ***Recomendación 2B.***
- El tratamiento de la hepatitis C en pacientes con insuficiencia renal depende del grado de disfunción renal: ***Recomendación 2C***
  - Clearance de creatinina mayor a 50 mL/min/1,73 m^2: Peginterferón asociado a ribavirina.
  - Clearance de creatinina entre 30 y 50 mL/min/1,73 m^2: Terapia con peginterferón en dosis habitual asociado a ribavirina en dosis reducida (200 a 800 mg/d).
  - Clearance de creatinina menor a 30 mL/min/1,73 m^2 (incluye a pacientes en diálisis): Terapia con interferón regular (3 M U sc tres veces por semana) o dosis reducidas de peginterferón (peginterferón α-2a 135 µg/sem ó peginterferón α-2b 1 µg/kg/sem) con o sin ribavirina en dosis reducida (200 a 800 mg/d).
- Se debe tratar a todos los pacientes en HD infectados por VHC candidatos a trasplante renal y que no presenten contraindicación al tratamiento. ***Recomendación 2B.***

Guía en Proceso

3.9 Tratamiento en pacientes con hemofilia

Las personas con hemofilia tienen un alto riesgo de infectarse con VHC porque reciben terapias de reemplazo con factores de coagulación durante toda su vida. Este virus ocasiona morbilidad y mortalidad en este grupo, que a lo largo de la vida pueden reinfectarse por varios genotipos y quasiespecies *(109).*

La infección por VHC es la causa más frecuente de enfermedad hepática en esta población. En Estados Unidos entre 1% y 17% de los pacientes con hemofilia están infectados por VHC; en Brasil se ha descrito en el 63% de 90 pacientes estudiados. El genotipo más frecuente es el 1, pero se ha descrito infección por genotipos 2 y 3 *(110)*. En Chile existen 32 centros de hemofilia que atienden a 1200 pacientes con hemofilia en la red pública. La prevalencia de VHC en esta población es desconocida.

Los pacientes con hemofilia representan un modelo único de seguimiento de la infección, al conocerse el año en que se inició el tamizaje de VHC y el hecho que estos sujetos son seguidos con controles periódicos. Todos aquellos transfundidos antes del año 1996 y que resultaron infectados, entre un 10-30% de ellos pueden eliminar espontáneamente el virus y la mayoría (80%) desarrolla una hepatitis crónica, con 20% de progresión a cirrosis, insuficiencia hepática y carcinoma hepatocelular *(111)*. La eliminación espontánea es más frecuente en personas que adquirieron la infección a temprana edad y

ocurre entre 1 a 2 años después de adquirida la infección. En niños esta eliminación puede llegar a un 64% *(112).*

En esta población la enfermedad puede ser más leve y prolongada en el tiempo. Un estudio con biopsia hepática realizado en hemofílicos, comparado con no hemofílicos, demostró una menor actividad histológica y puntaje de fibrosis en los hemofílicos *(113)*. Los factores de progresión de VHC son la edad, presencia del genotipo 1, alcoholismo, duración de la infección y coinfección por VHB y VIH *(114-116)*. El modo de transmisión podría tener efecto en la severidad de la infección *(109).*

La necesidad de biopsia hepática es discutida en este grupo. Este procedimiento es costoso por la hospitalización prolongada que deben tener estas personas y la necesidad de terapia de reemplazo, algunos han tenido complicaciones con sangrado y desenlace fatal *(117-120).* La indicación de tratamiento va a depender de la edad, condiciones generales de los sujetos, compromiso hepático, coinfecciones por otros agentes virales y condiciones médicas que contraindiquen el uso de interferón y ribavirina.

En personas hemofílicas hay mejores tasas de respuesta virológica sostenida que en pacientes no hemofílicos, debido a que la tasa de cirrosis es más baja. El tratamiento con interferón-α más ribavirina muestra una respuesta virológica sostenida de 29% *vs* 7% comparado a interferón en monoterapia. En adolescentes esta respuesta es mayor, 59% *vs* 15%. El tratamiento no se indica por vía intramuscular, sino que subcutánea, por lo tanto no tiene riesgo de hematomas *(121, 122)*.

Un meta-análisis de la combinación de peginterferón más ribavirina demostró ser superior en respuesta viral sostenida con relación a interferón más ribavirina (61 *vs* 43%), aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa. Estos resultados son comparables a la población no hemofílica. La duración del tratamiento va a depender del genotipo y la carga viral. Un 50% presenta una respuesta viral sostenida con los genotipos 1 y 4 *(122, 123)*. En caso de coinfección con VIH se indica tratamiento en pacientes estables que estén recibiendo terapia HARRT, con CD4 >200 céls/µl y una carga viral <400 copias/ml *(123)*.

Estudios muestran que el 14% de estas personas no completan tratamiento debido a los efectos adversos y no logran una disminución logarítmica del virus. Estas cifras también pueden atribuirse a la condición crónica de la enfermedad. Como una manera de mejorar la adherencia, el tratamiento debe realizarse en conjunto con el hematólogo tratante *(109)*.

Recomendaciones:

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

Guía en proceso

3.10. Tratamiento en niños

La prevalencia a nivel mundial de hepatitis C en niños es muy baja, menor al 1%, por lo que se conoce poco de la enfermedad en niños. En Chile no ha sido estudiada, pero es probablemente aún menor. Los grupos de riesgo corresponden a pacientes con patologías hematológicas que recibieron transfusiones previamente al año 1996, y debe considerarse entre ellos los pacientes hemofílicos, sobrevivientes de cánceres y talasemia *(124).*

Posterior a la detección de VHC en los donantes de sangre a nivel mundial, el mecanismo de transmisión que predomina en niños es la transmisión vertical, con una frecuencia aproximada entre 3 y 7%, siendo esta vía la principal ruta de adquisición del VHC. También se mantiene como vías de transmisión los otros mecanismos conocidos para el adulto (vía parenteral, contacto intrafamiliar especialmente con madres infectadas, cirugías, hospitalización y sexual) *(125, 126).*

La biopsia es necesaria para una correcta evaluación de la lesión causada por la hepatitis crónica, ya que los exámenes bioquímicos sólo reflejan citólisis. Los adolescentes tienen mayor tasa de fibrosis que los niños menores y en algunos estudios se detectó la existencia de actividad inflamatoria severa y cirrosis en un 2% de los casos *(127, 128)*. Se ha considerado como factores que agravan el pronóstico de la enfermedad el alcoholismo, drogas e infecciones, poco frecuentes en edades tempranas de la vida. Aún en ausencia de estos factores, la enfermedad progresa sólo con la edad, aunque existen pacientes que presentan hepatitis estable durante décadas.

La mayoría de los niños con el virus de la hepatitis C crónica muestra hallazgos histológicos de inflamación hepática mínima o leve y este patrón de alteración puede verse incluso después de 15 años de evolución de la enfermedad *(129)*. Pese a la relativa benigna evolución en la infancia, su importancia radica en la morbilidad y mortalidad que producirá en etapas posteriores en la vida, por inflamación crónica y daño hepático, que es responsable de la principal indicación de trasplante hepático en la edad adulta. Debido a esta evolución, los pacientes pediátricos con VHC deben ser identificados y seguidos regularmente.

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

Se conoce que con una madre anti-VHC (+) y ARN-VHC (+) la tasa de infección es de 8,1%. El genotipo viral no influye en el riesgo de transmisión pero sí hay correlación positiva con el nivel de viremia materno. El embarazo no está contraindicado en mujeres infectadas, pero se recomienda la evaluación del recién nacido con anticuerpos y detección de viremia entre los 2-4 meses de edad, con una segunda evaluación a los 18-24 meses de edad.

En casos de madre con coinfección VIH/VHC la tasa de transmisión es significativamente más alta (19% versus 3,5%), por lo que la terapia antiretroviral y la cesárea están

Guía en proceso

indicadas para disminuir el riesgo de transmisión del VHC a un 25% del existente en la madre sin tratamiento o con monoterapia antirretroviral *(130).*

La posibilidad de curación en un porcentaje apreciable constituye la razón de administrar tratamiento en niños *(131, 132).* Se usa para analizar su eficacia los mismos conceptos usados en adultos: carga viral, respuesta virológica precoz y respuesta virológica sostenida. Además de los efectos adversos habituales de la terapia antiviral, debe considerarse específicamente en este grupo la detención de la curva de crecimiento y peso de forma no permanente.

Recomendaciones:

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

Guía en proceso

3.11 Manejo de los efectos adversos del tratamiento

Los medicamentos usados en los esquemas de tratamiento de pacientes con VHC son ribavirina, interferón-α y peginterferón.

A. Ribavirina

Es un análogo de nucleósido que tiene un amplio espectro de acción tanto en virus ARN como ADN. Es una prodroga que es estimulada por kinasas celulares transformándola en un 5´ nucleótido fosfato. De esta manera interfiere con el metabolismo del ARN relacionado con la replicación viral. La ribavirina es fosforilada intracelularmente por la adenosina kinasa a monofofato, difosfato y trifosfato. El trifosfato de ribavirina es un inhibidor competitivo de la inosina monofosfato deshidrogenasa, la ARN polimerasa viral y ARN mensajero guanil transferasa. La inhibición de este último detiene la transcripción del ARNm. Estos efectos en conjunto disminuyen el pool de guanosina trifosfato con inhibición del ARN viral y la síntesis de proteína *(133).*

La ribavirina se excreta por vía renal, por lo que debe modificarse de acuerdo al aclaramiento renal, y no es removida por la diálisis. Usada como monoterapia no es eficaz en el tratamiento del VHC, en ensayos controlados se demostró que disminuía los valores de transaminasas y la carga de VHC, pero al suspender el

tratamiento volvían a valores pre-tratamiento *(134).* La ribavirina aumenta la tasa de RVS, al disminuir la proporción de recaída de la enfermedad, logrando un efecto sinérgico con interferón.
Los efectos adversos están relacionados a la dosis: alteraciones gastrointestinales, mialgias, prurito, tos, cefalea, sequedad de boca, sabor metálico, disnea, degeneración retiniana, cataratas subcapsulares, incremento del ácido úrico y genotoxicidad.

Anemia
El efecto adverso más importante de la ribavirina es la anemia hemolítica. Los mecanismos de producción de anemia son: ausencia de fosforilación en células anucleadas (como glóbulos rojos), lo que lleva a la lisis celular, aumento de la susceptibilidad al estrés oxidativo con hemólisis extravascular, supresión de la eritropoyesis y toxicidad mitocondrial *(135).* Algunos enfermos son más susceptibles a la anemia, como los enfermos con cirrosis hepática, coinfectados con VIH y pacientes trasplantados hepáticos.
El cansancio es un síntoma que presenta el 50% de los pacientes tratados con peginterferón y ribavirina, síntoma que puede estar potenciado por la anemia. Cuando se reduce la dosis o se suspende la ribavirina las posibilidades de RVS disminuyen *(41)*. En el estudio HALT-C se comprobó que al reducir la dosis de ribavirina, en las primeras 20 semanas de tratamiento (≥ 80% dosis inicial a ≤ 60%), también se reducía la RVS considerablemente, asimismo se demostró la importancia de no suspender la ribavirina (por más de 7 días) para lograr una RVS *(41).*
La eritropoyetina es producida por el riñón en respuesta a la hipoxia e incrementa el número de eritrocitos en médula ósea. Este fármaco (o análogos como la darbopoyetina u otros) puede ser de utilidad en los pacientes anémicos para evitar la reducción de la dosis de ribavirina y mejorar calidad de vida, aunque no se ha demostrado que su uso se asocie a mayores tasas de RVS *(136-139)*.

Otros efectos adversos
La ribavirina tiene potenciales efectos teratogénicos *(140, 141)*, por lo que se recomienda que las pacientes eviten un embarazo (o conciban en el caso de los varones) durante el período de tratamiento y hasta 6 meses después de finalizado.
La tos y disnea son efectos relativamente frecuentes, que a veces se asocian a fenómenos de obstrucción bronquial. El prurito y *rash* cutáneo son un efecto adverso frecuente. Se recomienda la lubricación de la piel, uso de antihistamínicos, corticoides tópicos y en algunos casos tacrolimus tópico *(142).*

Contraindicaciones de la ribavirina
Está contraindicado en pacientes con falla renal avanzada por la inducción de anemia hemolítica y la escasa eliminación de la ribavirina en hemodiálisis, en pacientes con cardiopatías graves, enfermedad pulmonar grave y hemoglobinopatías. En embarazadas y durante el período de lactancia también está contraindicada.

Guía en proceso

B. Interferón y peginterferón alfa

Los interferones son glicoproteínas producidas por distintos tipos de células en respuesta a variados estímulos, especialmente las infecciones virales. Existen 3 tipos de interferón: α, ß y γ. El interferón-α es producido por monocitos, leucocitos y linfocitos B, entre otros. El interferón γ no ha mostrado efecto en humanos *(143).*

La pegilación de una proteína consiste en la unión a una molécula de polietilenglicol (PEG), que es un polímero obtenido de la unión de un número variable de monómeros de etilenglicol. Los polímeros varían en su longitud y también en su estructura, dependiendo del tipo de unión de los monómeros, lineal o en ramificaciones. La unión de una proteína farmacológicamente activa, interferón α-2a o interferón α-2b a una molécula de PEG disminuye la aclaración, con lo que aumenta su vida media.

Efectos adversos del interferón:

Frecuentes (30-65%)

- Síndrome gripal
- Cansancio
- Cefalea

Variables (1 a 30%)

- Disfunción tiroidea (50% hipotiroidismo, 50% hipertiroidismo)
- Anorexia
- Alopecia
- Depresión
- Diarrea
- Leucopenia y neutropenia (144)
- Trombocitopenia

Infrecuentes (< 1%)

- Depresión severa (suicidio)
- Retinopatía
- Neuropatía
- Diabetes
- Pérdida de la libido
- Enfermedades autoinmunes

Síntomas gripales

Estos síntomas disminuyen con el tiempo. El manejo es la hidratación, uso de anti-inflamatorios no esteroidales o paracetamol y actividad física moderada. Se recomienda administrar el fármaco en la noche.

Depresión

La prevalencia durante el tratamiento es de 20-35%, por lo que es fundamental consultar sobre antecedentes de depresión y aplicar instrumentos de detección, antes de iniciar tratamiento. El riesgo mayor lo presentan personas con historia de depresión, alcoholismo, drogadicción y estados comórbidos. La depresión debe ser tratada antes del inicio del tratamiento de la infección por VHC, para lo cual las personas con depresión deberán ser derivadas en forma asistida para su evaluación y tratamiento *(145-151)*.

Guía en proceso

Neutropenia
A pesar de que es frecuente, la neutropenia que se asocia al uso de interferón no se complica frecuentemente con infecciones, por lo que probablemente se pueden tolerar neutropenias hasta recuentos absolutos de neutrófilos tan bajos como 500 céls/µL sin riesgo. Los factores que se asocian al desarrollo de infección son edad avanzada y presencia de cirrosis hepática *(144, 152)*. El uso de factores estimuladores hematopoyéticos se justifica sólo en pacientes de riesgo, como por ejemplo pacientes trasplantados hepáticos *(138, 139)*.

Trombocitopenia:
Es una complicación que ocurre en 5% de los pacientes. Se recomienda reducir la dosis de peginterferón con <50.000 y suspender con <25.000-30.000 plaquetas/µL. El tratamiento específico es con eltrombopag, un agonista oral del receptor de trombopoyetina (no disponible aún en nuestro país) *(153)*.

3.12 Infección aguda por virus de hepatitis C, prevención de la transmisión intrahospitalaria del virus de la hepatitis C y manejo de accidentes cortopunzantes

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

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

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

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

Guía en proceso

3.13 Manejo de accidentes cortopunzantes con personas VHC positivo

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

En caso que el accidentado tenga un ELISA-VHC negativo, se realizará seguimiento con ELISA-VHC cada dos meses por un período de 6 meses. Si la fuente presenta una coinfección VIH-VHC, el seguimiento deberá prolongarse por 12 meses, debido a que puede retardarse el período de incubación con la coinfección *(154).* En caso de documentarse seroconversión, debe derivarse a gastroenterología para evaluación, determinación de ARN viral y eventual tratamiento en el período agudo de la infección.

Si el accidentado tiene un ELISA-VHC positivo en la primera evaluación, se asume una infección por VHC previa, en este caso deberá solicitarse seguir al accidentado. **Flujograma 2**.

Tratamiento
La infección aguda es actualmente excepcional en nuestro medio. El tratamiento con interferón con o sin ribavirina tiene un alto rendimiento, por lo que se aconseja su tratamiento precoz, antes de que se establezca una infección crónica (mayor de 6 meses) en aquellos pacientes en que se ha logrado identificar la infección en esta etapa. Sin embargo es razonable esperar un período prudente (8 a 12 semanas) antes de iniciar tratamiento, ya que puede existir un aclaramiento espontáneo de la infección en este período *(155).*

Guía en proceso

3.14 Orientación y educación individual, familiar y grupal

La orientación y educación del paciente, familia y grupo de pares, son una de las intervenciones más importantes de la atención que se le brinda a la persona portadora de VHC. Los pacientes motivados e informados tienen una mayor adhesividad al tratamiento. Es importante que entiendan la naturaleza de su enfermedad, comprendan el valor del tratamiento en el largo plazo, la importancia de adherir las medidas no farmacológicas de por vida, y familiaricen con el tipo de fármaco que deben tomar (nombre, dosis, efectos secundarios, etc.), así como sociabilizar con el grupo de pares sobre los procesos biopsicosocial que conlleva la enfermedad y su tratamiento.

La educación de la persona constituye la estrategia básica que en último término define la efectividad del tratamiento.

Aspectos a considerar para mejorar la adherencia

- Explicar al paciente la necesidad de tomar el tratamiento.
- Valorar el grado de actitud del paciente, apoyo familiar, detectar posibles obstáculos.
- Apoyar al paciente en los cambios de hábitos (no consumir alcohol, alimentación, etc.).
- Efectuar actividades grupales con los portadores del VHC.

Temas educativos a desarrollar

- Conceptos básicos de la infección por VHC: información importante acerca del hígado y opciones de tratamiento.

Vivir con hepatitis C: vías de contagio, precauciones en los diversos tipos de transmisión de la infección, alimentación e hidratación, lubricación de la piel, actividad sexual, deportes, otros).

- Cómo manejar los efectos secundarios del tratamiento para el VHC.

Registro para seguimiento

Los registros y seguimientos del tratamiento de la infección por VHC, son el instrumento de información oficial y es responsabilidad de enfermería velar porque estos se informen a tiempo.

- Formulario de ingreso a tratamiento
- Registro de las actividades realizadas:
  1. Ficha clínica de tratamiento de Hepatitis C. (Genotipo 1, Genotipo 2 y 3). Anexos 5 y 6.
  2. Registro de seguimiento de personas en tratamiento de Hepatitis C.
  3. Registro de solicitud de fármacos.
  4. Registro de control de fármacos.
  5. Agenda de citas médicas y de enfermería.

Formulario de suspensión de tratamiento: fallecidos, abandonos y toxicidad al tratamiento.

Guía en proceso

4. DESARROLLO DE LA GUÍA

4.1 Grupo de Trabajo

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

Alejandro Soza R.	Gastroenterólogo de Adultos. Hepatólogo. Pontificia Universidad Católica de Chile. Programa Piloto de Infección por VHC MINSAL- FONASA Coordinador Grupo de Trabajo
Ana María San Martín V.	Enfermera Ministerio de Salud
Leonor Jofré M	Infectóloga Pediatra Laboratorio Microbiología Clínica ISP
Luis Miguel Noriega R.	Infectólogo de adultos Clínica Alemana. Universidad del Desarrollo Representante de SOCHINF
Bessie Hunter M.	Gastroenteróloga Infantil Jefa Unidad de Gastroenterología. Hospital Luis Calvo Mackenna
Gabriela Muñoz G.	Laboratorio de Gastroenterología Hospital Clínico Universidad de Chile
Marina Becerra G.	Gastroenteróloga de Adultos Hospital Sótero del Río. Clínica Dávila
María Cristina Martínez V.	Medicina Transfusional Comisión de Sangre y Tejidos. MINSAL
Katherine Soto	Representante de FONASA
Marisol Rivera S.	Jefa Departamento Enfermedades Transmisibles DIPRECE Subsecretaría de Salud. MINSAL
Dolores Tohá T.	Secretaría Técnica AUGE Ministerio de Salud

Diseño y diagramación de la Guía

Lilian Madariaga	*Secretaría Técnica GES* *División de Prevención y Control de Enfermedades* *Subsecretaría de Salud Pública* *Ministerio de Salud*

Guía en proceso

4.2 Declaración de Conflictos de Interés

El siguiente autor ha declarado sus potenciales conflictos de interés:

Dr. Alejandro Soza: Honorarios como investigador principal de proyectos FONDECYT y FONIS de la Comisión Nacional de Investigación y Tecnología, CONICYT. Miembro de Advisory Board, speaker, consultorías y grants de investigación de Schering Plough. Grants educativos y de investigación de Roche. Participación en estudios clínicos para Merck y Sanofi.

Fuente de financiamiento: El desarrollo y publicación de la presente guía han sido financiados íntegramente con fondos estatales ministeriales y del proyecto FONIS SA06I10621.

4.3 Revisión sistemática de la literatura

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

- Guías clínicas y estudios disponibles a través de Tripdatabase
- National Guideline Clearinghouse, National Institute of Health, USA
- Cochrane Database of Systematic Reviews
- Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE) (base de datos producida por el UK NHS Centre for Reviews and Dissemination de la Universidad de York)
- Medline (base de datos de la National Library of Medicine de EE.UU.)
- Lilacs (base de datos de Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud).

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

4.4 Formulación de las recomendaciones

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

4.5 Validación de la Guía

La construcción de la presente guía consideró la participación de especialistas que realizaron y promovieron el Plan Piloto de Tratamiento de la Hepatitis C. Previo a su publicación, la guía fue sometida a revisión por personas ajenas al grupo que participó en su desarrollo.

Guía en proceso

4.6 Vigencia y Actualización de la Guía

El plazo estimado de vigencia de la presente guía es de 2 años desde la fecha de publicación. Esta guía será sometida a revisión cada vez que surja evidencia científica relevante, y como mínimo, al término del plazo estimado de vigencia.

Guía en proceso

Tabla 1. Definiciones de respuesta al tratamiento

Nomenclatura	Significado	Definición
SVR	Respuesta virológica sostenida	RNA de VHC indetectable luego de 24 semanas de finalizado el tratamiento
RVR	Respuesta virológica rápida	RNA de VHC indetectable a las 4 semanas de tratamiento
EVR	Respuesta virológica temprana	Disminución de 2 ó más logaritmos en la carga viral de VHC a las 12 semanas de tratamiento
cEVR	Respuesta virológica temprana completa	RNA de VHC indetectable a las 12 semanas de tratamiento
Slow response	Respuesta virológica lenta	RNA detectable a las 12 semanas e indetectable a las 24 semanas de tratamiento
ETR	Respuesta de fin de tratamiento	RNA de VHC indetectable al fin del tratamiento
Relapse	Recaída	Recurrencia de la viremia luego de haber logrado RNA de VHC indetectable al fin del tratamiento
Breakthrough	Recaída intratratamiento	Recurrencia de la viremia durante el tratamiento luego de haber logrado RNA de VHC indetectable
Non response	No respuesta	RNA de VHC detectable en todo momento durante el tratamiento. Puede ser nula o parcial
Null response	Respuesta nula	Ausencia de disminución de la carga viral en al menos de 2 logaritmos con respecto a la carga viral basal en todo momento durante el tratamiento
Partial response	Respuesta parcial	Disminución de la carga viral en 2 ó más logaritmos con respecto al valor basal en cualquier momento de la terapia, sin haber logrado indetectabilidad.

Tabla 2. Escala de Child Pugh

Puntaje	1	2	3
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
Encefalopatía	No	Grado 1 a 2	Grado 3 a 4
Albúmina (mg/dl)	>3.5	2.8- 3.5	<2.8
Bilirrubina (mg/dl)	<2	2-3	>3
T. de protromobina (%) INR	>50 <1.7	30-50 1.8-2.3	<30 >2.3

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

Guía

Tabla 3. Dosis de ribavirina ajustada por peso

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

Tabla 4. Factores predictores de respuesta al retratamiento de VHC

Factor	Mayor respuesta al retratamiento	Menor respuesta al retratamiento
Tipo de tratamiento previo	Monoterapia con interferón	Terapia combinada (interferón y ribavirina)
Tipo de respuesta previa	Recaída	No respuesta
Genotipo viral	2 y 3	1
Edad	Menor de 40 años	Mayor de 40 años
Fibrosis hepática	Fibrosis leve (F0, F1 y F2)	Fibrosis avanzada (F3 y F4)
Carga viral basal	Menor de 600.000 UI/mL	Mayor de 600.000 UI/mL
Adherencia al tratamiento previo	Mala adherencia (si es corregible)	Buena adherencia

ANEXO 1. Resumen de grados de recomendaciones y niveles de evidencia

Las tablas N°1 y N°2 muestran los niveles de evidencia y grado de recomendación usados en esta guía, según criterios definidos por el Ministerio de Salud de Chile

Tabla 1: Niveles de evidencia

Nivel	Descripción
1	Ensayos aleatorizados
2	Estudios de cohorte, estudios de casos y controles, ensayos sin asignación aleatoria
3	Estudios descriptivos
4	Opinión de expertos

Tabla 2: Grados de recomendación

Grado	Descripción[1]
A	Altamente recomendada, basada en estudios de buena calidad.
B	Recomendada, basada en estudios de calidad moderada.
C	Recomendación basada exclusivamente en opinión de expertos o estudios de baja calidad.
I	Insuficiente información para formular una recomendación.

Guía en proceso

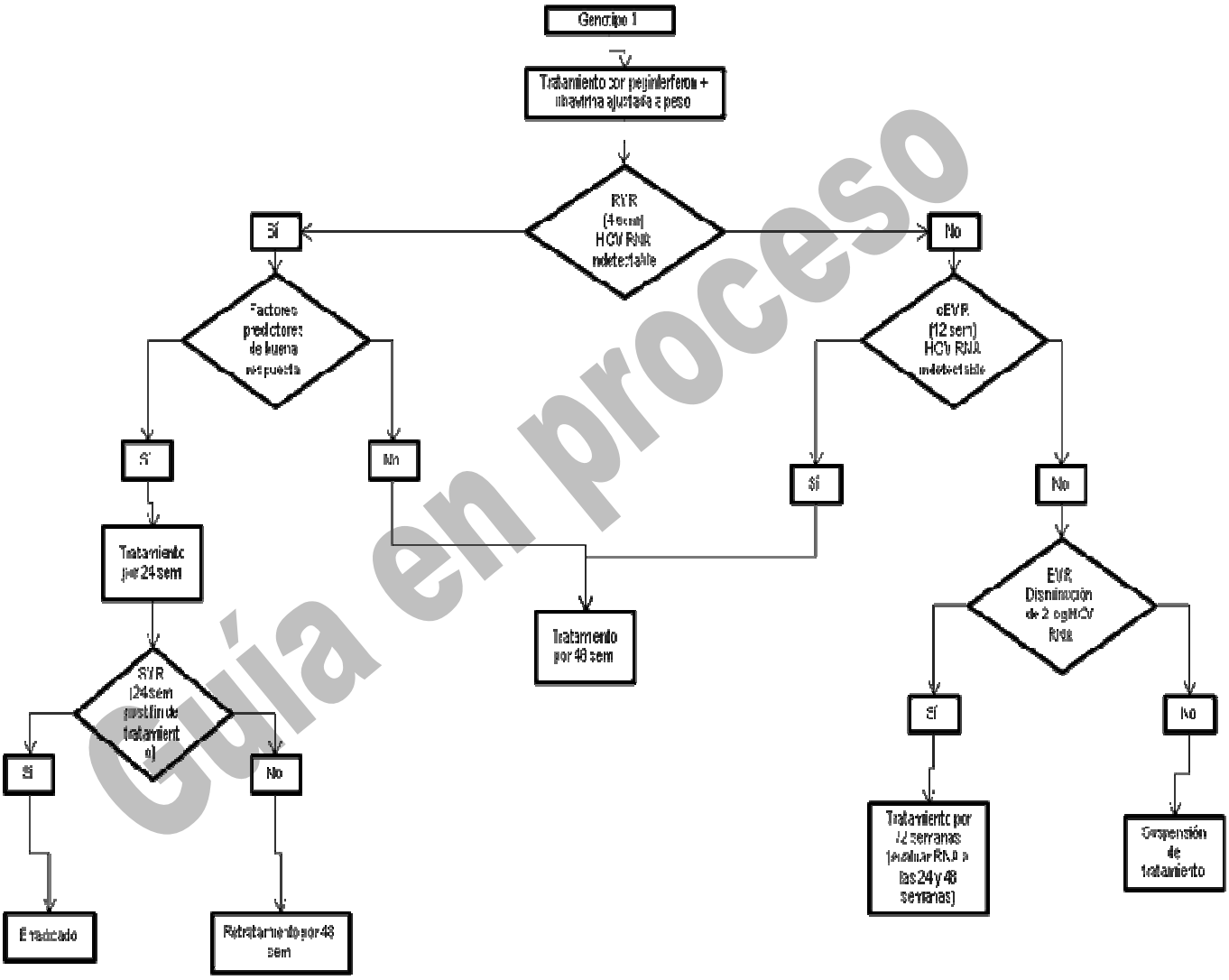
Estudios de "buena calidad": En intervenciones, ensayos clínicos aleatorizados; en factores de riesgo o pronóstico, estudios de cohorte con análisis multivariado; en pruebas diagnósticas, estudios con gold estándar, adecuada descripción de la prueba y ciego. En general, resultados consistentes entre estudios o entre la mayoría de ellos.

Estudios de "calidad moderada": En intervenciones, estudios aleatorizados con limitaciones metodológicas u otras formas de estudio controlado sin asignación aleatoria (ej. Estudios cuasiexperimentales); en factores de riesgo o pronóstico, estudios de cohorte sin análisis multivariado, estudios de casos y controles; en pruebas diagnósticas, estudios con gold estándar pero con limitaciones metodológicas. En general, resultados consistentes entre estudios o la mayoría de ellos.

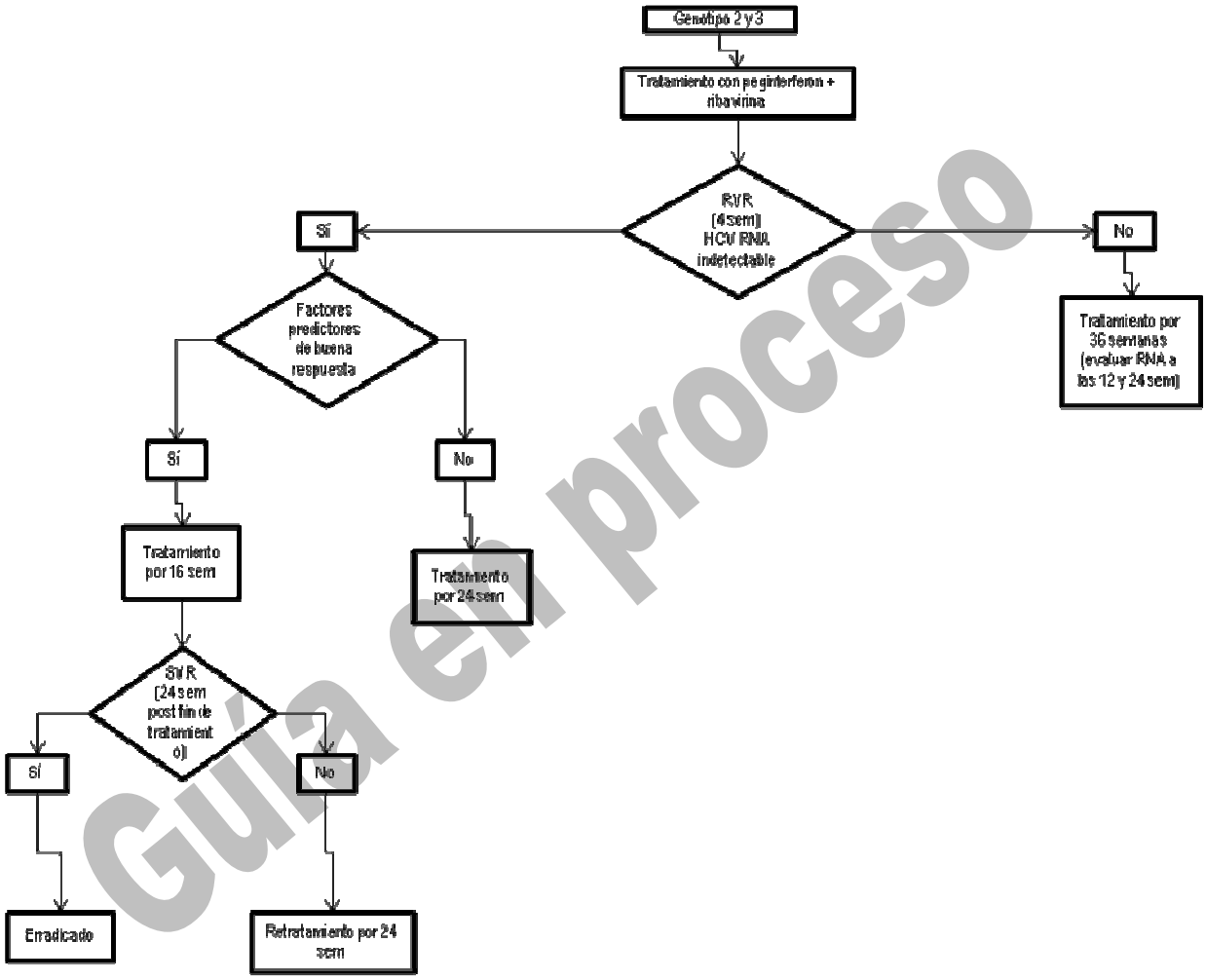
Estudios de "baja calidad": Estudios descriptivos (series de casos), otros estudios no controlados o con alto potencial de sesgo. En pruebas diagnósticas, estudios sin gold estándar. Resultados positivos en uno o pocos estudios en presencia de otros estudios con resultados negativos.

Información insuficiente: Los estudios disponibles no permiten establecer la efectividad o el balance de beneficio/daño de la intervención, no hay estudios en el tema, o tampoco existe consenso suficiente para considerar que la intervención se encuentra avalada por la práctica.

Flujograma 1. Algoritmo sugerido de tratamiento de la infección por VHC

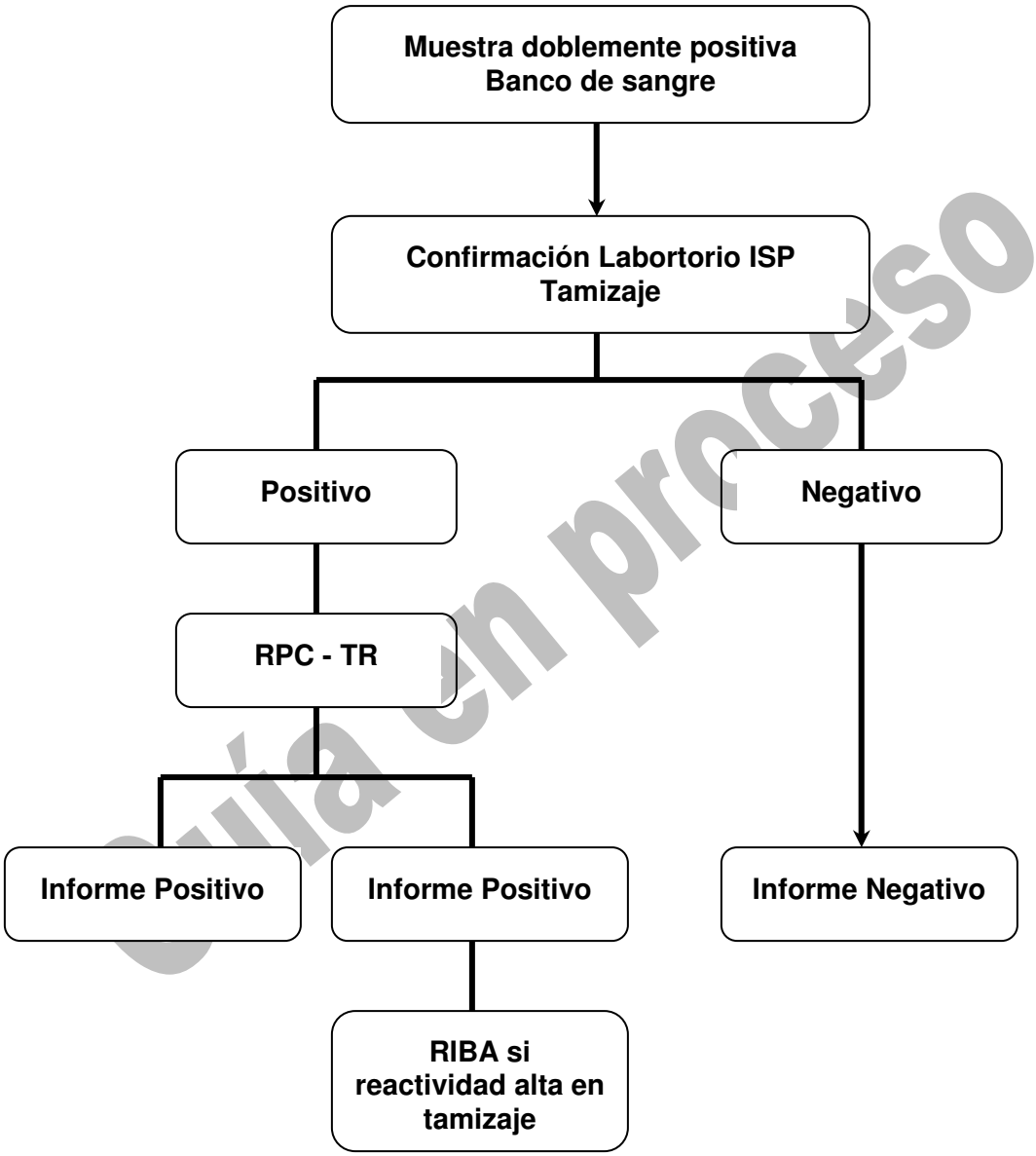


Guía en proceso



Guía en proceso

ANEXO 2. Algoritmo de confirmación VHC en donantes Banco de Sangre



Guía en proceso

ANEXO 3. Cuestionario de depresión

Cuestionario de Salud de Golberg – GHQ 12 (1)

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

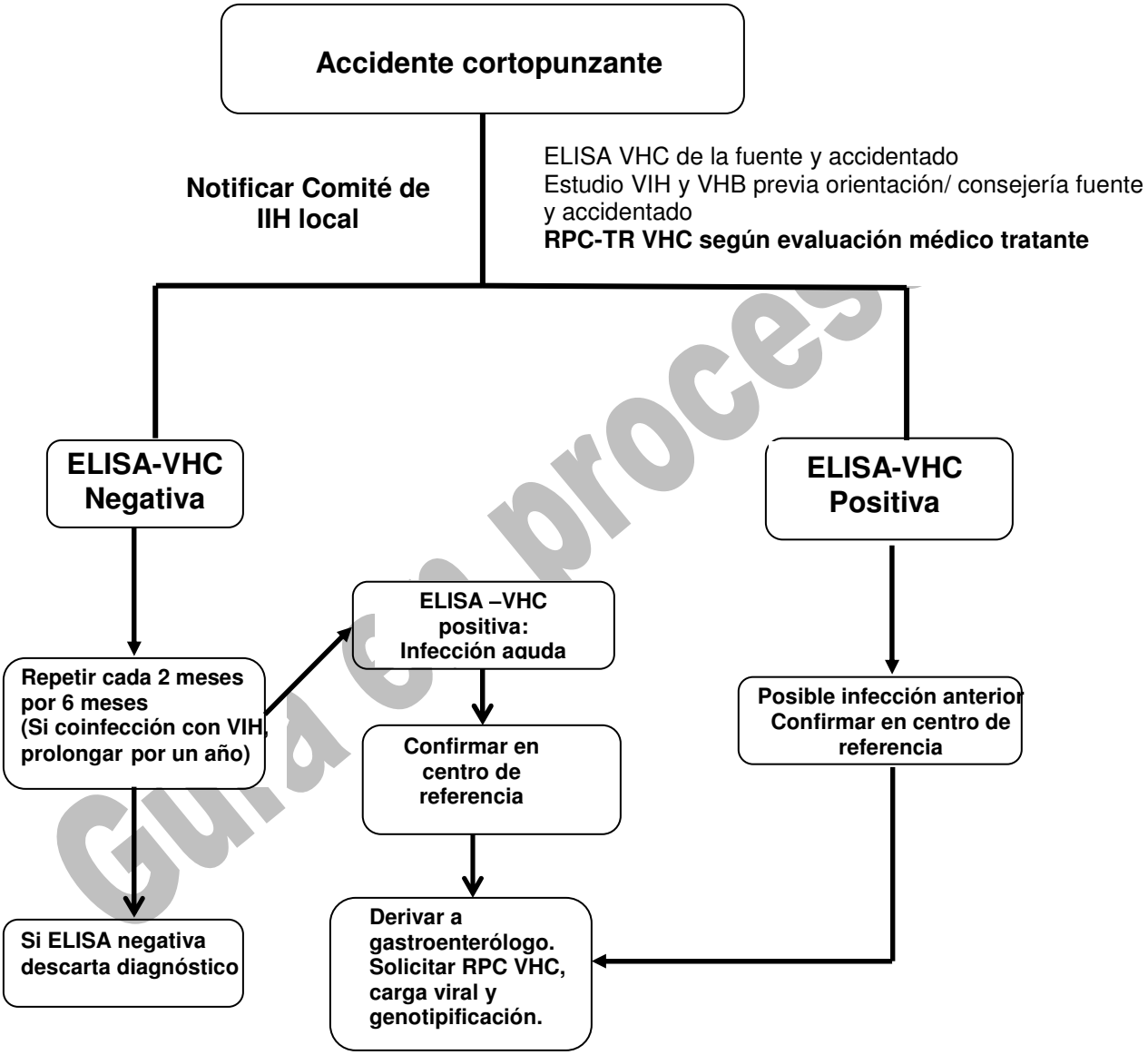
Nº	CONDUCTAS	ALTERNATIVAS	PUNTAJE
1	¿Ha podido concentrarse bien en lo que hace?	Mejor que lo habitual	0
		Igual que lo habitual	1
		Menos que lo habitual	2
		Mucho menos que lo habitual	3
2	¿Sus preocupaciones le han hecho perder mucho sueño?	Mejor que lo habitual	0
		Igual que lo habitual	1
		Menos que lo habitual	2
		Mucho menos que lo habitual	3
3	¿Ha sentido que está jugando un papel útil en la vida?	Mejor que lo habitual	0
		Igual que lo habitual	1
		Menos que lo habitual	2
		Mucho menos que lo habitual	3
4	¿Se ha sentido capaz de tomar decisiones?	Más capaz que lo habitual	0
		Igual que lo habitual	1
		Menos capaz que lo habitual	2
		Mucha menos capaz	3
5	¿Se ha sentido constantemente agobiado y en tensión	No, en absoluto	0
		No más que lo habitual	1
		Bastante más que lo habitual	2
		Mucho más	3
6	¿Ha sentido que no puede superar sus dificultades?	No, en absoluto	0
		No más que lo habitual	1
		Bastante más que lo habitual	2
		Mucho más	3
7	¿Ha sido capaz de disfrutar sus actividades normales cada día?	Más que lo habitual	0
		Igual que lo habitual	1
		Menos que lo habitual	2
		Mucho menos	3
8	¿Ha sido capaz de hacer frente a sus problemas?	Más capaz que lo habitual	0
		Igual que lo habitual	1
		Menos capaz que lo habitual	2
		Mucha menos capaz	3
9	¿Se ha sentido poco feliz y deprimido?	No, en absoluto	0
		No más que lo habitual	1
		Bastante más que lo habitual	2
		Mucho más	3
10	¿Ha perdido confianza en sí mismo?	No, en absoluto	0
		No más que lo habitual	1
		Bastante más que lo habitual	2
		Mucho más	3
11	¿Ha pensado que usted es una persona que no vale para nada?	No, en absoluto	0
		No más que lo habitual	1
		Bastante más que lo habitual	2
		Mucho más	3
12	¿Se siente razonablemente feliz considerando todas las circunstancias?	Más feliz que lo habitual	0
		Aproximadamente lo mismo que lo habitual	1
		Menos feliz que lo habitual	2
		Mucho menos que lo habitual	3

(1) Validado en Chile por:
Trucco M, Larraín S, Campusano ME. Estudio de un cuestionario para detectar desórdenes emocionales: validación preliminar. Rev Chilena de Neuropsiquiatría 1979; 17:20-26
Araya R, Wynn R, Lewis G. A comparison of two psychiatric case finding questionnaires (GHQ-20 and SRQ-20) in primary care in Chile. Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology 1992; 27: 168-173
Humphreys D, Ibáñez C, Fullerton C, Acuña J, Florenzano R, Marchandon A. Validación Preliminar en Chile de una Versión abreviada del Cuestionario General de Salud de Goldberg GHQ-12. Presentado en las XLVI Jornadas anuales de la Sociedad de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía. Santiago, 16 al 19 de octubre de 1991.

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

Guía en proceso

Flujograma 2. Estudio de accidentes cortopunzantes por VHC



Guía en proceso

Anexo 4. Hoja de seguimiento genotipo 1

Semana	Basal	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	60	72
Fecha																
Peso																
SGOT																
SGPT																
Bili total																
Bili dir																
FA																
GGT																
PT (%)																
INR																
Albúmina																
Alfafetoproteína*																
Hto																
Hb																
Leucocitos																
RAN																
Plaq																
Creatinina																
TSH																
Carga viral																
VHC PCR																
Dosis PEG																
Dosis RBV																

Guía en proceso

ANEXO 5. Hoja de seguimiento genotipo 2 y 3

Hospital: **Nombre:** **RUT:**

Semana	Basal	2	4	8	12	16	20	24	36	48
Fecha										
Peso										
SGOT										
SGPT										
Bili total										
Bili dir										
FA										
GGT										
PT (%)										
INR										
Albúmina										
Alfafetoproteína*										
Hto										
Hb										
Leucocitos										
RAN										
Plaq										
Creatinina										
TSH										
Carga viral										
VHC PCR										
Dosis PEG										
Dosis RBV										

Guía en proceso

ANEXO 6. Glosario de términos abreviaciones usadas

ARN	Ácido ribonucleico
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
EVR	Respuesta viral temprana
HD	Hemodiálisis
HBsAg	Antígeno de superficie de hepatitis B
IgG	Inmunoglobulina G
ISP	Instituto de Salud Pública
IIH	Infecciones intrahospitalarias
IRCT	Insuficiencia renal crónica terminal
OMS	Organización Mundial de la salud
RBV	Ribavirina
RIBA	Recombinant immunoblot assay
RN	Recién nacido
PCR	Reacción de polimerasa en cadena
RPC-TR	Reacción de polimerasa en cadena con trascripción reversa
RIBA	Inmunoblot recombinante
RVR	Respuesta virológica rápida
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SVR	Respuesta virológica sostenida
TAR	Terapia antiretroviral
TR	Transplante renal
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana

REFERENCIAS

1. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. World J Gastroenterol 2007;13:2436-2441.
2. Global burden of disease (GBD) for hepatitis C. J Clin Pharmacol 2004;44:20-29.
3. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. J Hepatol 2006;45:529-538.
4. Soza A, Lopez-Lastra M. [Hepatitis C in Chile: burden of the disease]. Rev Med Chil 2006;134:777-788.
5. Soza A, Arrese M, Gonzalez R, Alvarez M, Perez RM, Cortes P, Patillo A, et al. Clinical and epidemiological features of 147 Chilean patients with chronic hepatitis C. Ann Hepatol 2004;3:146-151.
6. Munoz G, Velasco M, Thiers V, Hurtado C, Brahm J, Larrondo-Lillo M, Guglielmetti A, et al. [Prevalence and genotypes of hepatitis C virus in blood donors and in patients with chronic liver disease and hepatocarcinoma in a Chilean population]. Rev Med Chil 1998;126:1035-1042.
7. Wolff C, Jiron MI, Elgueta R, Vera M, Toriello L, Martinez L, Parraguez A. [Prevalence of antibody to hepatitis C virus in blood donors. Analysis of confirmed results]. Rev Med Chil 1996;124:615-616.
8. Salud Md. Encuesta Nacional de Salud Chile 2003. Enfermedades transmisibles: prevalencia de virus de hepatitis, hantavirus y virus del papiloma humano. In; 2003.
9. Gonzalez R, Soza A, Hernandez V, Perez RM, Alvarez M, Morales A, Arellano M, et al. Incidence and prevalence of hepatitis C virus infection in Chile. Ann Hepatol 2005;4:127-130.
10. Buckel E, Uribe M, Ferrario M, Godoy J, Cheng S, Brahm J, Segovia R, et al. Resultados en 165 trasplantes hepáticos consecutivos. La mayor experiencia en Chile. Gastroenterol Hepatol 2002;25(Supl 2):37.
11. Benítez C, Morales E, Pacheco F, Soza A, Jarufe N, Crovari F, Hernández V, et al. Trasplante hepático: Evolución de los resultados de un centro universitario. Gastroenterol Latinoam 2005;16:371.
12. Hepp J, Rios H, Suarez L, Zaror M, Quiroga M, Rodriguez G, Valderrama R, et al. [Liver transplantation in adults: a caseload from Clinica Alemana de Santiago, Chile]. Rev Med Chil 2002;130:779-786.
13. Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. Hepatology 2002;36:S35-46.
14. Seeff LB, Hoofnagle JH. National Institutes of Health Consensus Development Conference: management of hepatitis C: 2002. Hepatology 2002;36:S1-2.
15. Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Fibrosis and disease progression in hepatitis C. Hepatology 2002;36:S47-56.
16. Wong JB. Cost-effectiveness of treatments for chronic hepatitis C. Am J Med 1999;107:74S-78S.
17. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep 1998;47:1-39.
18. Screening for hepatitis C virus infection in adults: recommendation statement. Ann Intern Med 2004;140:462-464.
19. Alter MJ, Kuhnert WL, Finelli L. Guidelines for laboratory testing and result reporting of antibody to hepatitis C virus. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep 2003;52:1-13, 15; quiz CE11-14.

Guía en proceso

20. Vrielink H, Reesink HW, van den Burg PJ, Zaaijer HL, Cuypers HT, Lelie PN, van der Poel CL. Performance of three generations of anti-hepatitis C virus enzyme-linked immunosorbent assays in donors and patients. Transfusion 1997;37:845-849.

21. Colin C, Lanoir D, Touzet S, Meyaud-Kraemer L, Bailly F, Trepo C. Sensitivity and specificity of third-generation hepatitis C virus antibody detection assays: an analysis of the literature. J Viral Hepat 2001;8:87-95.

22. Takaki A, Wiese M, Maertens G, Depla E, Seifert U, Liebetrau A, Miller JL, et al. Cellular immune responses persist and humoral responses decrease two decades after recovery from a single-source outbreak of hepatitis C. Nat Med 2000;6:578-582.

23. Chevaliez S, Pawlotsky JM. Interferon-based therapy of hepatitis C. Adv Drug Deliv Rev 2007;59:1222-1241.

24. Velasco M, Poniachik J, Alegria S, Brahm J. [Familial transmission of hepatitis C virus infection in Chilean subjects]. Rev Med Chil 2003;131:1123-1127.

25. Ackerman Z, Ackerman E, Paltiel O. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus: a systematic review. J Viral Hepat 2000;7:93-103.

26. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Ferri S, Castiglione A, Lenzi M, Croce LS, et al. Natural course of chronic HCV and HBV infection and role of alcohol in the general population: the Dionysos Study. Am J Gastroenterol 2008;103:2248-2253.

27. Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, di Bisceglie AM, Sterling RK, Curto TM, Everson GT, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. Gastroenterology 2009;136:138-148.

28. Cheung O, Sanyal AJ. Hepatitis C infection and nonalcoholic fatty liver disease. Clin Liver Dis 2008;12:573-585, viii-ix.

29. Vento S, Garofano T, Renzini C, Cainelli F, Casali F, Ghironzi G, Ferraro T, et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. N Engl J Med 1998;338:286-290.

30. Shaheen AA, Wan AF, Myers RP. FibroTest and FibroScan for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: a systematic review of diagnostic test accuracy. Am J Gastroenterol 2007;102:2589-2600.

31. Shaheen AA, Myers RP. Diagnostic accuracy of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: a systematic review. Hepatology 2007;46:912-921.

32. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. Gastroenterology 2004;127:S35-50.

33. Pereira AA, Jacobson IM. New and experimental therapies for HCV. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2009;6:403-411.

34. Lee SS, Ferenci P. Optimizing outcomes in patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4. Antivir Ther 2008;13 Suppl 1:9-16.

35. Berg T, Carosi G. Optimizing outcomes in patients with hepatitis C virus genotype 2 or 3. Antivir Ther 2008;13 Suppl 1:17-22.

36. Roffi L, Colloredo G, Pioltelli P, Bellati G, Pozzpi M, Parravicini P, Bellia V, et al. Pegylated interferon-alpha2b plus ribavirin: an efficacious and well-tolerated treatment regimen for patients with hepatitis C virus related histologically proven cirrhosis. Antivir Ther 2008;13:663-673.

37. Butt AA, Wang X, Moore CG. Effect of hepatitis C virus and its treatment on survival. Hepatology 2009;50:387-392.

38. Aronsohn A, Reau N. Long-term outcomes after treatment with interferon and ribavirin in HCV patients. J Clin Gastroenterol 2009;43:661-671.

Guía en proceso

39. Sulkowski M, Lawitz, E, Shiffman, ML, et al. Final results of the ideal (individualized dosing efficacy versus flat dosing to assess optimal pegyalted interferon therapy) phase IIIB study (abstract). J Hepatol 2008;2:S370.

40. Di Bisceglie AM, Ghalib RH, Hamzeh FM, Rustgi VK. Early virologic response after peginterferon alpha-2a plus ribavirin or peginterferon alpha-2b plus ribavirin treatment in patients with chronic hepatitis C. J Viral Hepat 2007;14:721-729.

41. McHutchison JG, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay KL, Trepo C, Dienstag J, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology 2002;123:1061-1069.

42. Ferenci P, Fried MW, Shiffman ML, Smith CI, Marinos G, Goncales FL, Jr., Haussinger D, et al. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 KD)/ribavirin. J Hepatol 2005;43:425-433.

43. Berg T, von Wagner M, Nasser S, Sarrazin C, Heintges T, Gerlach T, Buggisch P, et al. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. Gastroenterology 2006;130:1086-1097.

44. Sanchez-Tapias JM, Diago M, Escartin P, Enriquez J, Romero-Gomez M, Barcena R, Crespo J, et al. Peginterferon-alfa2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment. Gastroenterology 2006;131:451-460.

45. Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P, Pockros PJ, Reddy KR, Hadziyannis SJ, Ferenci P, et al. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alpha-2a (40 kd)/ribavirin therapy. Hepatology 2006;43:954-960.

46. Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, Sperl J, Horsmans Y, Cianciara J, Ibranyi E, et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. J Hepatol 2006;44:97-103.

47. von Wagner M, Huber M, Berg T, Hinrichsen H, Rasenack J, Heintges T, Bergk A, et al. Peginterferon-alpha-2a (40KD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. Gastroenterology 2005;129:522-527.

48. Mangia A, Santoro R, Minerva N, Ricci GL, Carretta V, Persico M, Vinelli F, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. N Engl J Med 2005;352:2609-2617.

49. Dalgard O, Bjoro K, Hellum KB, Myrvang B, Ritland S, Skaug K, Raknerud N, et al. Treatment with pegylated interferon and ribavarin in HCV infection with genotype 2 or 3 for 14 weeks: a pilot study. Hepatology 2004;40:1260-1265.

50. Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KL, Morishima C, Wright EC, Everson GT, Lok AS, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. Gastroenterology 2004;126:1015-1023; discussion 1947.

51. Herrine SK, Brown RS, Jr., Bernstein DE, Ondovik MS, Lentz E, Te H. Peginterferon alpha-2a combination therapies in chronic hepatitis C patients who relapsed after or had a viral breakthrough on therapy with standard interferon alpha-2b plus ribavirin: a pilot study of efficacy and safety. Dig Dis Sci 2005;50:719-726.

52. Sherman M, Yoshida EM, Deschenes M, Krajden M, Bain VG, Peltekian K, Anderson F, et al. Peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin in chronic hepatitis C patients who failed previous interferon therapy. Gut 2006;55:1631-1638.

53. Jacobson IM, Gonzalez SA, Ahmed F, Lebovics E, Min AD, Bodenheimer HC, Jr., Esposito SP, et al. A randomized trial of pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in the retreatment of chronic hepatitis C. Am J Gastroenterol 2005;100:2453-2462.

54. Taliani G, Gemignani G, Ferrari C, Aceti A, Bartolozzi D, Blanc PL, Capanni M, et al. Pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin in the retreatment of interferon-ribavirin nonresponder patients. Gastroenterology 2006;130:1098-1106.

Guía en proceso

55. Moucari R, Ripault MP, Oules V, Martinot-Peignoux M, Asselah T, Boyer N, El Ray A, et al. High predictive value of early viral kinetics in retreatment with peginterferon and ribavirin of chronic hepatitis C patients non-responders to standard combination therapy. J Hepatol 2007;46:596-604.

56. Gross J, Johnson S, Kwo P, Afdhal N, Flamm S, Therneau T, Investigators TR. Double-dose peginterferon alfa-2b with weight based ribavirin improves response for interferon/ribavirin non-responders with hepatitis C: Final results of "RENEW". Hepatology 2005;2:219A.

57. Jensen DM, Freilich B, Andreone P, DiBisceglie A, Brandão-Mello CE, Reddy KR, Craxi A, et al. Pegylated interferon alfa-2a (40 KD) plus ribavirin (RBV) in prior non-responders to pegylated interferon alfa-2b (12 KD)/RBV: Final efficacy and safety outcomes of the REPEAT Study. Hepatology 2007;46:291A.

58. Poynard T, Schiff E, Terg R, Otero RM, Flamm S, Schmidt W, Berg T, et al. Sustained viral response (SVR) is dependent on baseline characteristics in the retreatment of previous alfa interferon/ribavirin (I/R) nonresponders (NR): Final results from the EPIC3 program. Journal of Hepatology 2008;48:S369.

59. Di Bisceglie AM, Shiffman ML, Everson GT, Lindsay KL, Everhart JE, Wright EC, Lee WM, et al. Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon. N Engl J Med 2008;359:2429-2441.

60. Afdhal NH, Levine R, Jr. RB, Freilich B, O'Brien M, Brass C. Colchicine versus peg-interferon alfa 2b long term therapy: Results of the 4 year COPILOT Trial. Journal of Hepatology 2008;48:S4.

61. Bruix J, Poynard T, Colombo M, Schiff E, Reichen J, Burak K, Heathcote EJL, et al. Pegintron maintenance therapy in cirrhotic (METAVIR F4) HCV patients, who failed to respond to interferon/ribavirn (IR) therapy: Final results of the EPIC3 cirrhosis maintenance trial. Journal of Hepatology 2009;50:S22.

62. Pérez J, Noriega L, Vásquez P, al e. Seroprevalencia de Hepatitis B y C en pacientes VIH (+). Libro del XV Congreso Chileno de Infectología 1998.

63. Pérez C, Fuentes G, Cerón I, al e. Coinfección por VHB y VHC, en pacientes con Infección por VIH. Libro del XXIV Congreso Chileno de Infectología 2007.

64. Cohorte Chilena de SIDA (SIDACHILE). Comunicación personal 2009.

65. Browne R, Asboe D, Gilleece Y, Atkins M, Mandalia S, Gazzard B, Nelson M. Increased numbers of acute hepatitis C infections in HIV positive homosexual men; is sexual transmission feeding the increase? Sex Transm Infect 2004;80:326-327.

66. Gambotti L, Batisse D, Colin-de-Verdiere N, Delaroque-Astagneau E, Desenclos JC, Dominguez S, Dupont C, et al. Acute hepatitis C infection in HIV positive men who have sex with men in Paris, France, 2001-2004. Euro Surveill 2005;10:115-117.

67. Petoumenos K, Ringland C. Antiretroviral treatment change among HIV, hepatitis B virus and hepatitis C virus co-infected patients in the Australian HIV Observational Database. HIV Med 2005;6:155-163.

68. Backus LI, Phillips BR, Boothroyd DB, Mole LA, Burgess J, Rigsby MO, Chang SW. Effects of hepatitis C virus coinfection on survival in veterans with HIV treated with highly active antiretroviral therapy. J Acquir Immune Defic Syndr 2005;39:613-619.

69. Chamie G, Bonacini M, Bangsberg DR, Stapleton JT, Hall C, Overton ET, Scherzer R, et al. Factors associated with seronegative chronic hepatitis C virus infection in HIV infection. Clin Infect Dis 2007;44:577-583.

70. Weber R, Sabin CA, Friis-Moller N, Reiss P, El-Sadr WM, Kirk O, Dabis F, et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. Arch Intern Med 2006;166:1632-1641.

Guía en proceso

71. Bica I, McGovern B, Dhar R, Stone D, McGowan K, Scheib R, Snydman DR. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. Clin Infect Dis 2001;32:492-497.

72. Merchante N, Giron-Gonzalez JA, Gonzalez-Serrano M, Torre-Cisneros J, Garcia-Garcia JA, Arizcorreta A, Ruiz-Morales J, et al. Survival and prognostic factors of HIV-infected patients with HCV-related end-stage liver disease. AIDS 2006;20:49-57.

73. den Brinker M, Wit FW, Wertheim-van Dillen PM, Jurriaans S, Weel J, van Leeuwen R, Pakker NG, et al. Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. AIDS 2000;14:2895-2902.

74. Bonfanti P, Valsecchi L, Parazzini F, Carradori S, Pusterla L, Fortuna P, Timillero L, et al. Incidence of adverse reactions in HIV patients treated with protease inhibitors: a cohort study. Coordinamento Italiano Studio Allergia e Infezione da HIV (CISAI) Group. J Acquir Immune Defic Syndr 2000;23:236-245.

75. Cicconi P, Cozzi-Lepri A, Phillips A, Puoti M, Antonucci G, Manconi PE, Tositti G, et al. Is the increased risk of liver enzyme elevation in patients co-infected with HIV and hepatitis virus greater in those taking antiretroviral therapy? AIDS 2007;21:599-606.

76. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. JAMA 2000;283:74-80.

77. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, Gonzalez-Garcia J, Lazzarin A, Carosi G, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. N Engl J Med 2004;351:438-450.

78. Chung RT, Andersen J, Volberding P, Robbins GK, Liu T, Sherman KE, Peters MG, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. N Engl J Med 2004;351:451-459.

79. Soriano V, Martin-Carbonero L, Garcia-Samaniego J. Treatment of chronic hepatitis C virus infection: we must target the virus or liver fibrosis? AIDS 2003;17:751-753.

80. Barreiro P, Martin-Carbonero L, Nunez M, Rivas P, Morente A, Simarro N, Labarga P, et al. Predictors of liver fibrosis in HIV-infected patients with chronic hepatitis C virus (HCV) infection: assessment using transient elastometry and the role of HCV genotype 3. Clin Infect Dis 2006;42:1032-1039.

81. Nunez M, Camino N, Ramos B, Berdun MA, Barreiro P, Losada E, Santos I, et al. Impact of ribavirin exposure on early virological response to hepatitis C therapy in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. Antivir Ther 2005;10:657-662.

82. Laguno M, Murillas J, Blanco JL, Martinez E, Miquel R, Sanchez-Tapias JM, Bargallo X, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. AIDS 2004;18:F27-36.

83. Crespo M, Sauleda S, Esteban JI, Juarez A, Ribera E, Andreu AL, Falco V, et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin vs interferon alpha-2b plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected patients. J Viral Hepat 2007;14:228-238.

84. Crespo M, Esteban JI, Ribera E, Falco V, Sauleda S, Buti M, Esteban R, et al. Utility of week-4 viral response to tailor treatment duration in hepatitis C virus genotype 3/HIV co-infected patients. AIDS 2007;21:477-481.

85. Labarga P, Soriano V, Vispo ME, Pinilla J, Martin-Carbonero L, Castellares C, Casado R, et al. Hepatotoxicity of antiretroviral drugs is reduced after successful treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. J Infect Dis 2007;196:670-676.

86. Crane M, Matthews G, Lewin SR. Hepatitis virus immune restoration disease of the liver. Curr Opin HIV AIDS 2008;3:446-452.

87. Mauss S. Treatment of viral hepatitis in HIV-coinfected patients-adverse events and their management. J Hepatol 2006;44:S114-118.

Guía en proceso

88. Meyers CM, Seeff LB, Stehman-Breen CO, Hoofnagle JH. Hepatitis C and renal disease: an update. Am J Kidney Dis 2003;42:631-657.

89. Fabrizi F, Poordad FF, Martin P. Hepatitis C infection and the patient with end-stage renal disease. Hepatology 2002;36:3-10.

90. Baid-Agrawal S, Pascual M, Moradpour D, Frei U, Tolkoff-Rubin N. Hepatitis C virus infection in haemodialysis and kidney transplant patients. Rev Med Virol 2008;18:97-115.

91. Martin P, Carter D, Fabrizi F, Dixit V, Conrad AJ, Artinian L, Peacock V, et al. Histopathological features of hepatitis C in renal transplant candidates [see comment]. Transplantation 2000;69:1479-1484.

92. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Bunnapradist S, Dulai G. Meta-analysis: Effect of hepatitis C virus infection on mortality in dialysis. Aliment Pharmacol Ther 2004;20:1271-1277.

93. Abbott KC, Bucci JR, Matsumoto CS, Swanson SJ, Agodoa LY, Holtzmuller KC, Cruess DF, et al. Hepatitis C and renal transplantation in the era of modern immunosuppression. J Am Soc Nephrol 2003;14:2908-2918.

94. Baid S, Cosimi AB, Tolkoff-Rubin N, Colvin RB, Williams WW, Pascual M. Renal disease associated with hepatitis C infection after kidney and liver transplantation. Transplantation 2000;70:255-261.

95. Morales JM, Pascual-Capdevila J, Campistol JM, Fernandez-Zatarain G, Munoz MA, Andres A, Praga M, et al. Membranous glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection in renal transplant patients. Transplantation 1997;63:1634-1639.

96. Baid S, Pascual M, Williams WW, Jr., Tolkoff-Rubin N, Johnson SM, Collins B, Chung RT, et al. Renal thrombotic microangiopathy associated with anticardiolipin antibodies in hepatitis C-positive renal allograft recipients. J Am Soc Nephrol 1999;10:146-153.

97. Fabrizi F, Dulai G, Dixit V, Bunnapradist S, Martin P. Meta-analysis: interferon for the treatment of chronic hepatitis C in dialysis patients. Aliment Pharmacol Ther 2003;18:1071-1081.

98. Russo MW, Goldsweig CD, Jacobson IM, Brown RS, Jr. Interferon monotherapy for dialysis patients with chronic hepatitis C: an analysis of the literature on efficacy and safety. Am J Gastroenterol 2003;98:1610-1615.

99. Bruchfeld A, Stahle L, Andersson J, Schvarcz R. Ribavirin treatment in dialysis patients with chronic hepatitis C virus infection--a pilot study. J Viral Hepat 2001;8:287-292.

100. Bruchfeld A, Lindahl K, Reichard O, Carlsson T, Schvarcz R. Pegylated interferon and ribavirin treatment for hepatitis C in haemodialysis patients. J Viral Hepat 2006;13:316-321.

101. Tan AC, Brouwer JT, Glue P, van Leusen R, Kauffmann RH, Schalm SW, de Vries RA, et al. Safety of interferon and ribavirin therapy in haemodialysis patients with chronic hepatitis C: results of a pilot study. Nephrol Dial Transplant 2001;16:193-195.

102. Covic A, Maftei ID, Mardare NG, Ionita-Radu F, Totolici C, Tuta L, Golea O, et al. Analysis of safety and efficacy of pegylated-interferon alpha-2a in hepatitis C virus positive hemodialysis patients: results from a large, multicenter audit. J Nephrol 2006;19:794-801.

103. Tang S, Cheng IK, Leung VK, Kuok UI, Tang AW, Wing Ho Y, Neng Lai K, et al. Successful treatment of hepatitis C after kidney transplantation with combined interferon alpha-2b and ribavirin. J Hepatol 2003;39:875-878.

104. Mathurin P, Mouquet C, Poynard T, Sylla C, Benalia H, Fretz C, Thibault V, et al. Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplantation outcome. Hepatology 1999;29:257-263.

105. Mousa DH, Abdalla AH, Al-Shoail G, Al-Sulaiman MH, Al-Hawas FA, Al-Khader AA. Alpha-interferon with ribavirin in the treatment of hemodialysis patients with hepatitis C. Transplant Proc 2004;36:1831-1834.

106. Toth CM, Pascual M, Chung RT, Graeme-Cook F, Dienstag JL, Bhan AK, Cosimi AB. Hepatitis C virus-associated fibrosing cholestatic hepatitis after renal transplantation: response to interferon-alpha therapy. Transplantation 1998;66:1254-1258.

Guía en proceso

107. Zylberberg H, Nalpas B, Carnot F, Skhiri H, Fontaine H, Legendre C, Kreis H, et al. Severe evolution of chronic hepatitis C in renal transplantation: a case control study. Nephrol Dial Transplant 2002;17:129-133.

108. Okoh EJ, Bucci JR, Simon JF, Harrison SA. HCV in patients with end-stage renal disease. Am J Gastroenterol 2008;103:2123-2134.

109. Franchini M. Hepatitis C in haemophiliacs. Thromb Haemost 2004;92:1259-1268.

110. Eyster ME, Sherman KE, Goedert JJ, Katsoulidou A, Hatzakis A. Prevalence and changes in hepatitis C virus genotypes among multitransfused persons with hemophilia. The Multicenter Hemophilia Cohort Study. J Infect Dis 1999;179:1062-1069.

111. Goedert JJ, Chen BE, Preiss L, Aledort LM, Rosenberg PS. Reconstruction of the hepatitis C virus epidemic in the US hemophilia population, 1940-1990. Am J Epidemiol 2007;165:1443-1453.

112. Zhang M, Rosenberg PS, Brown DL, Preiss L, Konkle BA, Eyster ME, Goedert JJ. Correlates of spontaneous clearance of hepatitis C virus among people with hemophilia. Blood 2006;107:892-897.

113. Franchini M, Capra F, Tagliaferri A, Rossetti G, De Gironcoli M, Rocca P, Aprili G, et al. Update on chronic hepatitis C in hemophiliacs. Haematologica 2002;87:542-549.

114. Lee CA, Sabin CA. The natural history of chronic hepatitis C in haemophiliacs. Br J Haematol 1997;96:875-876.

115. Makris M, Preston FE, Rosendaal FR, Underwood JC, Rice KM, Triger DR. The natural history of chronic hepatitis C in haemophiliacs. Br J Haematol 1996;94:746-752.

116. Dieterich DT. Hepatitis C virus and human immunodeficiency virus: clinical issues in coinfection. Am J Med 1999;107:79S-84S.

117. Assy N, Pettigrew N, Lee SS, Chaudhary RK, Johnston J, Minuk GY. Are chronic hepatitis C viral infections more benign in patients with hemophilia? Am J Gastroenterol 2007;102:1672-1676.

118. Wong VS, Baglin T, Beacham E, Wight DD, Petrik J, Alexander GJ. The role for liver biopsy in haemophiliacs infected with the hepatitis C virus. Br J Haematol 1997;97:343-347.

119. Telfer P. Liver biopsy for haemophilic patients with chronic HCV infection. Br J Haematol 1997;99:239-240.

120. Venkataramani A, Behling C, Rond R, Glass C, Lyche K. Liver biopsies in adult hemophiliacs with hepatitis C: a United States center's experience. Am J Gastroenterol 2000;95:2374-2376.

121. Mancuso ME, Rumi MG, Santagostino E, Linari S, Coppola A, Mannucci PM, Colombo M. High efficacy of combined therapy with pegylated interferon plus ribavirin in patients with hemophilia and chronic hepatitis C. Haematologica 2006;91:1367-1371.

122. Franchini M, Mengoli C, Veneri D, Mazzi R, Lippi G, Cruciani M. Treatment of chronic hepatitis C in haemophilic patients with interferon and ribavirin: a meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2008;61:1191-1200.

123. Patel H, Heathcote EJ. When to treat and the benefits of treating hepatitis C in patients with haemophilia. Haemophilia 2009;15:20-32.

124. Zein NN. Hepatitis C in children: recent advances. Curr Opin Pediatr 2007;19:570-574.

125. Mohamed MK, Magder LS, Abdel-Hamid M, El-Daly M, Mikhail NN, Abdel-Aziz F, Medhat A, et al. Transmission of hepatitis C virus between parents and children. Am J Trop Med Hyg 2006;75:16-20.

126. Resti M, Azzari C, Mannelli F, Moriondo M, Novembre E, de Martino M, Vierucci A. Mother to child transmission of hepatitis C virus: prospective study of risk factors and timing of infection in children born to women seronegative for HIV-1. Tuscany Study Group on Hepatitis C Virus Infection. BMJ 1998;317:437-441.

Guía en proceso

127. Iorio R, Verrico A, Giannattasio A. Is liver biopsy mandatory in children with chronic hepatitis C? World J Gastroenterol 2007;13:4025-4026.

128. Guido M, Bortolotti F, Rugge M. Is liver biopsy needed in children with chronic hepatitis? Acta Gastroenterol Belg 1998;61:214-216.

129. Goodman ZD, Makhlouf HR, Liu L, Balistreri W, Gonzalez-Peralta RP, Haber B, Jonas MM, et al. Pathology of chronic hepatitis C in children: liver biopsy findings in the Peds-C Trial. Hepatology 2008;47:836-843.

130. Tovo PA, Palomba E, Ferraris G, Principi N, Ruga E, Dallacasa P, Maccabruni A. Increased risk of maternal-infant hepatitis C virus transmission for women coinfected with human immunodeficiency virus type 1. Italian Study Group for HCV Infection in Children. Clin Infect Dis 1997;25:1121-1124.

131. Wirth S, Pieper-Boustani H, Lang T, Ballauff A, Kullmer U, Gerner P, Wintermeyer P, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. Hepatology 2005;41:1013-1018.

132. Jara P, Hierro L, de la Vega A, Diaz C, Camarena C, Frauca E, Minos-Bartolo G, et al. Efficacy and safety of peginterferon-alpha2b and ribavirin combination therapy in children with chronic hepatitis C infection. Pediatr Infect Dis J 2008;27:142-148.

133. Hofmann WP, Herrmann E, Sarrazin C, Zeuzem S. Ribavirin mode of action in chronic hepatitis C: from clinical use back to molecular mechanisms. Liver Int 2008;28:1332-1343.

134. Hoofnagle JH, Ghany MG, Kleiner DE, Doo E, Heller T, Promrat K, Ong J, et al. Maintenance therapy with ribavirin in patients with chronic hepatitis C who fail to respond to combination therapy with interferon alfa and ribavirin. Hepatology 2003;38:66-74.

135. Arase Y, Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Kawamura Y, Kobayashi M, Hosaka T, et al. Side effects of combination therapy of peginterferon and ribavirin for chronic hepatitis-C. Intern Med 2007;46:1827-1832.

136. Afdhal NH, Dieterich DT, Pockros PJ, Schiff ER, Shiffman ML, Sulkowski MS, Wright T, et al. Epoetin alfa maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: a prospective, double-blind, randomized controlled study. Gastroenterology 2004;126:1302-1311.

137. Pockros PJ, Shiffman ML, Schiff ER, Sulkowski MS, Younossi Z, Dieterich DT, Wright TL, et al. Epoetin alfa improves quality of life in anemic HCV-infected patients receiving combination therapy. Hepatology 2004;40:1450-1458.

138. Danish FA, Koul SS, Subhani FR, Rabbani AE, Yasmin S. Role of hematopoietic growth factors as adjuncts in the treatment of chronic hepatitis C patients. Saudi J Gastroenterol 2008;14:151-157.

139. Dar Santos AE, Partovi N, Ford JA, Yoshida EM. Use of hematopoietic growth factors as adjuvant therapy for anemia and neutropenia in the treatment of hepatitis C. Ann Pharmacother 2007;41:268-275.

140. Kochhar DM, Penner JD, Knudsen TB. Embryotoxic, teratogenic, and metabolic effects of ribavirin in mice. Toxicol Appl Pharmacol 1980;52:99-112.

141. Ferm VH, Willhite C, Kilham L. Teratogenic effects of ribavirin on hamster and rat embryos. Teratology 1978;17:93-101.

142. Kerl K, Negro F, Lubbe J. Cutaneous side-effects of treatment of chronic hepatitis C by interferon alfa and ribavirin. Br J Dermatol 2003;149:656.

143. Soza A, Heller T, Ghany M, Lutchman G, Jake Liang T, Germain J, Hsu HH, et al. Pilot study of interferon gamma for chronic hepatitis C. J Hepatol 2005;43:67-71.

144. Soza A, Everhart JE, Ghany MG, Doo E, Heller T, Promrat K, Park Y, et al. Neutropenia during combination therapy of interferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C. Hepatology 2002;36:1273-1279.

Guía en proceso

145. Kraus MR, Schafer A, Schottker K, Keicher C, Weissbrich B, Hofbauer I, Scheurlen M. Therapy of interferon-induced depression in chronic hepatitis C with citalopram: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Gut 2008;57:531-536.

146. Robaeys G, De Bie J, Wichers MC, Bruckers L, Nevens F, Michielsen P, Van Ranst M, et al. Early prediction of major depression in chronic hepatitis C patients during peg-interferon alpha-2b treatment by assessment of vegetative-depressive symptoms after four weeks. World J Gastroenterol 2007;13:5736-5740.

147. Keefe B. Interferon-induced depression in hepatitis C: an update. Curr Psychiatry Rep 2007;9:255-261.

148. Koskinas J, Merkouraki P, Manesis E, Hadziyannis S. Assessment of depression in patients with chronic hepatitis: effect of interferon treatment. Dig Dis 2002;20:284-288.

149. Bonaccorso S, Marino V, Biondi M, Grimaldi F, Ippoliti F, Maes M. Depression induced by treatment with interferon-alpha in patients affected by hepatitis C virus. J Affect Disord 2002;72:237-241.

150. Kraus MR, Schafer A, Faller H, Csef H, Scheurlen M. Paroxetine for the treatment of interferon-alpha-induced depression in chronic hepatitis C. Aliment Pharmacol Ther 2002;16:1091-1099.

151. Castera L, Zigante F, Bastie A, Buffet C, Dhumeaux D, Hardy P. Incidence of interferon alfa-induced depression in patients with chronic hepatitis C. Hepatology 2002;35:978-979.

152. Soza A, Hoofnagle JH. Mortality rate during interferon alfa-ribavirin combination therapy of chronic hepatitis C. Hepatology 2003;38:267.

153. McHutchison JG, Dusheiko G, Shiffman ML, Rodriguez-Torres M, Sigal S, Bourliere M, Berg T, et al. Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C. N Engl J Med 2007;357:2227-2236.

154. Puro V, De Carli G, Cicalini S, Soldani F, Balslev U, Begovac J, Boaventura L, et al. European recommendations for the management of healthcare workers occupationally exposed to hepatitis B virus and hepatitis C virus. Euro Surveill 2005;10:260-264.

155. Licata A, Di Bona D, Schepis F, Shahied L, Craxi A, Camma C. When and how to treat acute hepatitis C? J Hepatol 2003;39:1056-1062.

Guía en proceso