

Consenso Argentino de Hepatitis C 2013

María Virginia Reggiardo,¹ Federico Tanno,¹ Manuel Mendizabal¹ y Omar Galdame¹

¹ Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado (AAEEH).

Acta Gastroenterol Latinoam 2014;44:154-173

Colaboradores:

Gabriel Aballay Soteras, Raúl Adrover, Analía Alessio, Cristina Alonso, Daniel Álvarez, Beatriz Ameigeiras, Margarita Anders, Diego Arrigo, Alejandra Avagnina, Horacio Aziz, Juan Bandi, Rodolfo Barbero, Fernando Barryero, Javier Benavidez, Daniel Berbara, Fernando Bessone, Martín Bonacci, Silvia Borzi, Gustavo Botto, María Belén Bouzas, Carlos Brodersen, Andrés Bruno, Celina Bruzzone, Fernando Cairo, Rodolfo Campos, Cristina Cañero Velasco, Martín Carbonetti, Mariano Cartier, Paola Casciato, Rodolfo Cattaneo, Sara Chao, Mirta Ciocca, Daniel Cocozella, Luis Colombato, Emma Coronel, Alejandro Costaguta, César Crespi, Miriam Cuarterolo, Daniel D'agostino, Claudia D'amico, Jorge Dariuch, Luis De María, Valeria Descalzi, Melisa Dirchwolf, Claudio Estepo, Hugo Fainboim, Eduardo Fassio, Fabián Fay, Claudia Fernández, José Luis Fernández, Nora Fernández, Sebastián Ferretti, Sebastián Figueroa, Diego Flichman, Bernardo Frider, María José Frontera vaca, Adrián Gadano, Luis Gaité, Cristina Galoppo, María Eugenia Garay, María Teresa García de Dávila, Daniel García, Carlos Garrocho Machado, Alicia Godoy, Esteban González Ballerga, Jorge González, Fernando Gruz, Gisela Gualano, Carlos Guma, Leila Hadad, Rogelio Isla Rodríguez, Diana Krasniansky, Graciela Landeira, Diana Levi, Beatriz Libellara, Oscar Mando, Estela Manero, Sebastián Marciano, Fernando Marozzi, Yamila Martínez Artola, Alfredo Martínez, Guillermo Mazzolini, Silvia Mengarelli, Eduardo Mullen, María Silvina Munne, Alberto Muñoz, Graciela Nardi, Federico Orozco Ganem, Silvia Paz, Alejandra Pedreira, Roberto Pérez Ravier, Carolina Pinchuk, Federico Pinchuk, Daniel Poncino, Jorge Quarleri, Ariel Radaman, María Pía Raffá, Sebastián Raffá, Margarita Ramonet, Jorge Rey, Ezequiel Ridruejo, Bea-

triz Ríos, Gabriela Ruffillo, María Teresa Schroder, Marcelo Silva, Marcela Sixto, Ángela Solano, Joaquín Solari, Juan Sorda, Adriana Spiraquis, Teodoro Stieben, Hugo Tanno, Mario Tanno, Marilyn Tauterys, Rubén Terg, Pablo Testa, Guillermo Tsariktsian, Gabriela Vidiella, Alejandra Villamil, Federico Villamil, Sara Vladimírsky, Moira Zuninni,

Abreviaturas

HUAV: Hospital Universitario Aranu de Vilanova de Lleida.
 AAD: Antivirales de acción directa.
 ANMAT: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología.
 Anti-HCV: Anticuerpo contra el virus de hepatitis C.
 APRI: Aspartate aminotransferase/platelets ratio index.
 BOC: Boceprevir.
 CD4+: Linfocitos CD4 positivos.
 CV: Carga viral.
 DEV: Drogas endovenosas.
 DNA: Ácido desoxiribonucleico.
 EDTA: Ácido etilenediaminetetraacético.
 ELISA: Enzimoimmunoanálisis.
 EPO: Eritropoyetina humana recombinante.
 EPOC. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
 FDA: Food And Drug Administration (EE.UU.).
 G: Genotipo.
 GCSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos recombinante.
 HAART: Terapia antirretroviral de alta eficacia.
 HBsAg: Antígeno de superficie del HBV.
 HBV: Virus de la hepatitis B.
 HCC: Hepatocarcinoma.
 HCV-RNA: Ácido ribonucleico del virus de la hepatitis C.
 HCV: Virus de la hepatitis C.
 HIV: Virus de la inmunodeficiencia humana.
 IFN: Interferón.
 IP: Inhibidor de las proteasas.
 IRC: Insuficiencia renal crónica.
 ITPA: Inosinatrifosfatasa.
 LIA: Linear immunoblotting assay.
 LmDE: Límite mínimo de detección del ensayo.

Correspondencia: María Virginia Reggiardo
 Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado
 San Martín 617, 1A (1004), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
 E-mail: info@aaeeh.org.ar

MELD: Modelo de enfermedad hepática terminal.

NAT: Ensayo de ácidos nucleicos.

NS: Proteínas no estructurales.

NK: Células natural killers.

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa.

PEG IFN: Interferón peguillado.

PR: Peg-Interferón + Ribavirina.

RAVs: Aparición de variantes resistentes.

RBV: Ribavirina.

RFLP: Polimorfismo de la longitud de los fragmentos de restricción.

ROC: Receiving operating curve.

RP: Relación de positividad.

RVR: Respuesta virológica rápida.

RVRe: Respuesta virológica rápida extendida.

RVS: Respuesta virológica sostenida.

TSH: Hormona estimuladora de tiroideas.

TVR: Telaprevir.

UI: Unidades internacionales.

1. Epidemiología y profilaxis

1.1 Vías de transmisión del virus de la hepatitis C

La vía de transmisión del HCV es la parenteral, siendo los modos más frecuentes en la actualidad: DEV, inyecciones terapéuticas no seguras, ocupacional, madre-hijo y sexual. Respecto de la transfusión de sangre, hemodiálisis, cirugías mayores, tatuajes, acupuntura, si bien siguen siendo modos de transmisión que aún persisten, su importancia epidemiológica se ha reducido.

1.2 Transmisión nosocomial

Con respecto a la hospitalización, cirugía y realización de procedimientos ambulatorios, se recomienda revisar medidas de bioseguridad, la eliminación de materiales descartables, la esterilización de material reutilizable, una preparación correcta de los mismos y el uso individualizado de frascos multidosis.

Con respecto al trasplante de órganos y tejidos, se recomienda el *screening* en todos los donantes; en aquellos lugares donde esté disponible, se sugiere utilizar técnicas de NAT y un reporte precoz de los resultados.

1.3 Prevalencia en poblaciones de riesgo: Usuarios de drogas, coinfección HIV y HBV, hemodializados crónicos, trasplantados renales, hemofílicos

La prevalencia de la infección con HCV entre personas que viven con HIV en Argentina oscila entre 32% a 58%. La prevalencia de HIV en pacientes con HCV es de

8,6%; en tanto que en pacientes con HCV la prevalencia de HBsAg es de 1,7%. La prevalencia por HCV en usuarios DEV ha oscilado entre 54% y 67,3%; sin embargo, en usuarios de drogas no endovenosas la prevalencia de HCV es del 7,5%. La prevención de la transmisión del HCV en estos grupos se debería centrar en concientizar la reducción de factores de riesgo y estimular las prácticas de sexo seguro.

A nivel nacional la prevalencia actual del HCV en diálisis crónica es del 4,2%, este porcentaje es menor al referido en el consenso 2007 (11 al 24%). Esto se debe a la disminución de la necesidad del número de transfusiones por el uso de la eritropoyetina y a la implementación y cumplimiento de las medidas de bioseguridad. En todos los pacientes con IRC predialítica y en los que ingresen por primera vez en diálisis o sean trasladados desde otra unidad de diálisis deben realizarse las pruebas diagnósticas para la infección por HCV; si son negativos se realizará anti-HCV semestral. Ante cualquier aumento inexplicable de las enzimas hepáticas se debe determinar el RNA y/o CV HCV. No se recomienda el uso de máquinas exclusivas para pacientes infectados con HCV, pero se debe garantizar la implementación de procedimientos estrictos de control de infecciones. Del mismo modo todos los candidatos a trasplante renal deben ser evaluados para descartar infección por HCV mediante determinación de HCV RNA.

El uso de factores recombinantes y/o de concentrados plasmáticos con inactivación viral ha eliminado esta fuente de contagio entre los hemofílicos. No hay datos actuales de infección entre hemofílicos a nivel nacional.

Se recomienda que estas políticas sean estimuladas e implementadas desde las organizaciones científicas y autoridades de salud pública del país y promovidas por organizaciones no gubernamentales.

1.4 Prevalencia en población general y en donantes de sangre

En nuestro país no existen estudios epidemiológicos extendidos representativos de la población general. La diversidad demográfica observada hace aún más difícil extrapolar datos parciales. Los datos comunicados en estudios realizados con modalidad de demanda espontánea inducida abarca, para diferentes regiones del país, del 0,17% al 5,6%, mientras que en poblaciones con endemidad elevada abarca desde el 2,2% al 7,3%. Las prevalencias en donantes de sangre no deberían ser extrapoladas a la población general, aunque muchas veces sean la única fuente disponible. Sería muy útil incorporar el *screening* con anti-HCV a las encuestas referidas solo a factores de riesgo para enfermedades no transmisibles. Se

recomienda la inclusión de pruebas de biología molecular en la selección de los donantes de sangre en todos los bancos de sangre.

1.5 Prevalencia en personal de salud. Conducta frente al accidente laboral

La infección por HCV debe ser considerada una enfermedad ocupacional. Se recomienda realizar *screening* con anti-HCV al ingreso institucional. En el ámbito nosocomial, los profesionales infectados por el HCV deberían utilizar doble guante siempre y cambiarlo repetidamente durante el mismo procedimiento, independientemente de los procedimientos invasivos y para todo contacto con membranas mucosas o piel no intacta. Se debe asegurar y controlar el cumplimiento estricto de las normas de bioseguridad.

Los datos existentes en la literatura con respecto a la prevalencia de anti-HCV en el personal de salud son contradictorios y no permiten afirmar que ésta sea mayor que en la población general, aunque algunos trabajos lo sugieren. El riesgo de seroconversión luego de un accidente laboral es bajo (1,8%), siendo los accidentes más riesgosos los producidos con agujas huecas con pacientes con alta CV HCV o pacientes HIV.

La principal medida para reducir el riesgo de adquisición laboral de HCV es optimizar las medidas de prevención. Ante un accidente laboral no existe tratamiento efectivo. Se debe realizar un estudio y seguimiento adecuado tanto de la fuente como del accidentado. Es obligatorio denunciar todo accidente laboral.

1.6 Transmisión perinatal e intrafamiliar. Conducta ante parejas discordantes

El modo de transmisión predominante del HCV en niños es la vertical que ocurre en el 5-10% de los casos, representando el 60% de los niños infectados. La tasa de transmisión es mayor si la carga viral materna es elevada, por lo tanto, se recomienda conocer el nivel de viremia en el último trimestre. A su vez, la tasa de transmisión también aumenta en la coinfección con HIV, parto dificultoso o prolongado, ruptura prematura de membranas o maniobras de monitoreo fetal en el momento del parto. Si la madre es anti-HCV positiva detectado durante el embarazo, debe realizarse de manera habitual. La opción del parto por cesárea no parece disminuir la transmisión. La lactancia materna debe mantenerse. No hay diferencias en la transmisión vertical en los diferentes genotipos del HCV.

La transmisión horizontal intrafamiliar del HCV ha sido demostrada. Los datos epidemiológicos y las vías de infección son difíciles de interpretar, existiendo como consecuencia, escasas políticas de salud pública estandarizadas sobre este tema.

La recomendación sería estudiar a todos los convivientes de pacientes infectados con HCV y orientarlos sobre hábitos de higiene familiar, indicando minimizar la exposición a fluidos infectados como sangre, saliva y semen.

La transmisión sexual del HCV es mucho menos eficiente que la del HBV y la del HIV. Entre las parejas monógamas heterosexuales, el riesgo de transmisión del HCV es muy bajo (0-0,6% por año). En individuos con múltiples parejas, incluyendo mujeres trabajadoras sexuales y hombres que tienen sexo con hombres, el riesgo de transmisión aumenta a 0,4-1,8% por año. En monoinfectados para HCV monógamos, dado la muy baja tasa de transmisión, la pareja puede decidir el uso o no de preservativo. Entre parejas HCV serodiscordantes y no monogámicas el uso de preservativos es recomendable. Si la infección crónica se produce en el varón, es teóricamente posible la prevención de la pareja femenina mediante el uso de preservativo. Para las parejas que opten por la utilización del preservativo, en caso de querer procrear, se puede realizar reproducción asistida. Las partículas infecciosas pueden ser eliminadas por el procesamiento del esperma para asegurar el tratamiento seguro de la pareja femenina saludable.

Se recomienda la determinación del anti-HCV en la mujer embarazada sin situaciones de riesgo denunciadas.

1.7 ¿En quiénes se debe investigar el HCV? Ventajas y desventajas del *screening* universal

Se sugiere realizar *screening* en todos los individuos alguna vez en la vida y es mandatorio en todos aquellos con algún factor de riesgo. A corto plazo, las desventajas que plantea esta estrategia son exclusivamente económicos, pero a largo plazo, los beneficios de diagnosticar y tratar tempranamente la hepatitis C, supera el costo de tratamiento de cirrosis descompensada, HCC y trasplante hepático.

2. Virología y diagnóstico

Los métodos utilizados para un correcto diagnóstico de las diferentes etapas evolutivas del HCV abarcan los estudios bioquímicos, serológicos, virológicos, de diagnóstico por imagen e histológicos. A continuación se detallan las características de los mismos y se establecen las recomendaciones para su correcta aplicación clínica.

2.1 Virología del virus de la hepatitis C

El HCV es un RNA virus de gran variabilidad genómica que involucra diferentes genotipos y que presenta altos niveles de replicación viral, siendo éstos los factores

de mayor importancia para el manejo clínico de la enfermedad. El genotipo del virus y la determinación cuali y cuantitativa de la viremia son los parámetros virológicos utilizados a tal fin.

2.1.1 Sitios de acción potenciales de fármacos antivirales

Se han descrito dos mecanismos alternativos para la inhibición de la replicación del HCV: (a) antivirales de acción directa (AAD) sobre las proteínas virales, y (b) acción sobre proteínas del huésped que actúan como cofactores de las proteínas virales.

Inhibidores de proteasa NS3/4A: Los de primera generación se unen covalente y reversiblemente al centro catalítico de la enzima. Los de segunda generación no covalentes, se encuentran en fase de investigación clínica.

Inhibidores de la polimerasa NS5B: Se encuentran en proceso de investigación clínica dos tipos de inhibidores, los análogos de nucleós(t)idos, que actúan como sustrato de la polimerasa viral; y los inhibidores no análogos de nucleósidos, que interactúan fuera del sitio catalítico produciendo cambios alostéricos que afectan la función de la enzima.

Inhibidores de la proteína NS5A: Se han identificado antivirales que mediante su interacción con la proteína NS4A inhiben al complejo de replicación asociado a membranas.

Inhibidores de la ciclofilina: Se ha demostrado que las ciclosporinas inhiben la replicación del HCV al interferir con las funciones de Ciclofilina A (unión del ARN a la polimerasa viral e interacción con la proteína NS5A). Recientemente, se identificó un análogo no inmunosupresor de ciclosporina, que inhibe la replicación viral.

Inhibidores de 4 fosfatidilinositol quinasa III α : Se identificaron inhibidores específicos de PI4KIII α con potente de acción en la terapéutica de la infección por HCV.

Inhibidores de miARN122: Se están desarrollando oligonucleótidos *antisense* que se unen al miR-122 celular, el cual es esencial para la estabilidad y propagación de HCV, interfiriendo de este modo en la replicación del HCV.

2.1.2 Mecanismo de resistencia, barrera genética y capacidad replicativa de las variantes resistentes

La elevada tasa de replicación del HCV asociado a que la polimerasa viral no tiene mecanismos de corrección de copia, provoca que los errores propios de la amplificación genómica se transmitan a la progenie, la cual presenta entonces una elevada heterogeneidad. Entre las variantes generadas algunas presentan sustituciones aminoacídicas en los blancos de acción de los agentes antivirales, afectando la sensibilidad viral a estos compuestos. Si bien estas variantes pueden ocurrir naturalmente, en general se seleccionan durante el tratamiento. Asimismo, la composición

de aminoácidos en los sitios blancos de los AAD puede variar entre los genotipos/subtipos del HCV, lo que resulta en diferentes grados de susceptibilidad.

Los inhibidores de la proteasa NS3/4A de primera generación tienen un potente efecto inhibitorio contra el HCV de G1; sin embargo, su barrera genética a la resistencia es baja y presenta resistencia cruzada entre los diferentes compuestos. Asimismo, los análogos no nucleos(t)ídicos tienen una baja barrera genética. En la actualidad los análogos de nucleósidos son aquellos que tienen una barrera genética mayor que cualquiera de los otros antivirales disponibles.

La capacidad replicativa de las variantes resistentes generalmente es menor que la cepa salvaje; sin embargo, durante el tratamiento, además de las mutaciones que confieren la resistencia antiviral *per se*, pueden aparecer mutaciones compensatorias que mejoran la capacidad replicativa de estas variantes, favoreciendo su selección.

2.2 Diagnóstico serológico de HCV

En virtud de los cambios en la disponibilidad de ensayos para la detección de anti-HCV, los avances en el desarrollo de antivirales, y considerando que aun personas identificadas como anti-HCV positivas no son posteriormente evaluadas para establecer su condición de infección, es necesario establecer algoritmos simples que mejoren la accesibilidad al diagnóstico, siendo a la vez más eficientes.

2.2.1 Ensayos de screening

Se recomienda la utilización de ensayos de ELISA de 3^{ra} generación que permitan la medición de la relación de positividad (RP) de la muestra analizada y el compromiso de los laboratorios clínicos de incluir este dato en el informe debido al valor informativo que agrega para la interpretación clínica del resultado.

Elaboración del informe del ensayo de screening: En el mismo debe indicarse el método utilizado, el resultado obtenido, la RP de la muestra analizada, y el valor de corte a partir del cual un resultado positivo para ese ensayo tiene un valor predictivo superior al 95% (esto aplica si el método empleado lo tiene definido).

2.2.2 Inmunoensayos para Ag core del HCV

Se encuentran disponibles ensayos que tienen la capacidad de detectar antígeno de *core* solamente o bien la combinación con anticuerpos (ensayos combos). Los primeros han demostrado tener una sensibilidad entre el 80-90% y una especificidad entre el 96-100% en el período

de ventana. Si bien la sensibilidad es equivalente para todos los genotipos, la detección de genotipo 1 es mejor que para el 3, y la sensibilidad es menor que la de los de testeo NAT. Esta evidencia sustenta el uso de técnicas de NAT para la detección de la infección en el período de ventana como pruebas de *screening* en los bancos de sangre.

2.2.3 Ensayos suplementarios de anticuerpos

Los métodos serológicos suplementarios para anti-HCV (*Immunoblot*) se encuentran en desuso, debido a que se trata de una determinación costosa y laboriosa en su procedimiento, y con valor diagnóstico limitado ya que resultados positivos por este método no permiten confirmar una infección presente. En la actualidad y en nuestro país, se encuentra comercialmente disponible solo LIA HCV (*Innogenetics*).

2.2.4 Nuevos métodos disponibles: test rápidos

Estos dispositivos comúnmente denominados “test rápidos” se caracterizan por no requerir equipamiento sofisticado para su realización y el resultado puede obtenerse entre los 4-30 minutos. En todos los casos se trata de métodos inmunocromatográficos. La sensibilidad reportada varía entre 86%-99% con una especificidad superior al 99%. En la actualidad la FDA ha aprobado uno de ellos para individuos >15 años con riesgo de infección o personas con signos y síntomas de hepatitis. En nuestro país aún no hay datos publicados sobre la *performance* de los mismos.

2.3 Biología molecular

2.3.1 Utilidad en el diagnóstico y en la evaluación de la respuesta al tratamiento

Los métodos de biología molecular aplicables al diagnóstico y evaluación de la respuesta al tratamiento del

HCV a la fecha son los que se detallan a continuación:

- Detección de HCV-RNA cualitativo en suero/plasma.
- Detección de HCV-RNA cuantitativo (carga viral) en suero/plasma.

2.3.2 Detección de HCV-RNA cualitativo en suero o plasma

Los métodos cualitativos detectan el HCV-RNA en plasma/suero y arrojan un resultado “detectable” / “no detectable”. Se basan en reacciones de amplificación por PCR dirigidas hacia la región 5’NC. Solo deben ser utilizados métodos comerciales aprobados por ANMAT. Los ensayos cualitativos comerciales disponibles se describen en la Tabla 1.

Como debe informarse un método cualitativo:

Método: Especificar ensayo y marca comercial.

Límite mínimo de detección del ensayo (LmDE)= Expresado en UI/ml.

Resultados: Detectable / No detectable.

2.3.3 Detección de HCV-RNA cuantitativo (carga viral) en suero/plasma

Los métodos cuantitativos detectan y cuantifican el nivel de HCV-RNA en plasma/suero. Sus métodos se basan en amplificaciones por PCR en tiempo real. Solo deben ser utilizados métodos comerciales aprobados por ANMAT que expresen sus resultados en UI/ml. En la Tabla 2 se encuentran los ensayos cuantitativos disponibles en la actualidad.

Aplicaciones: Determinar los valores de carga viral antes del inicio del tratamiento, durante el mismo y en el seguimiento. Es importante resaltar que las últimas versiones disponibles (*1 en la Tabla 2) poseen una sensibilidad superior a los *test* cualitativos con lo cual su uso puede reemplazar o desplazar al *test* cualitativo, utilizándose por ejemplo la carga viral como *test* confirmatorio de la infección por HCV.

Tabla 1. Ensayos cualitativos comerciales disponibles.

Ensayo (Productor)	Método	LmDE, IU/MI	Aplicación
Cobas Amplicor HCV v2.0 (Roche Molecular Systems)	RT-PCR semi-automático	50	Diagnóstico
Cobas® TaqScreen MPX Test, v2.0 - S201 (Roche Molecular Systems)	RT-PCR automático	6,8	NAT Banco de Sangre
Procleix HIV-1/HCV Assay (Chiron Corporation)	TMA manual	3	NAT Banco de Sangre

Referencias: *RT-PCR:* retrotranscripción + reacción en cadena de polímera *NAT:* Testeo ácido Nucleicos – *TMA:* Transcribed-mediated assay; *LmDE:* límite mínimo de detección del ensayo.

Tabla 2. Ensayos cuantitativos comerciales disponibles.

Ensayo (Productor)	Método	Rango Dinámico IU/mL (LmCE – LMCE)	LmDE IU/mL	LmDE = LmCE
Versant HCV RNA 3.0 Assay (bDNA) (Siemens Health Care Diagnostics)	Amplificación señal bDNA semi-automática	615-7.700.000	615	Sí
CobasTaqMan HCV Test (Roche Molecular Systems)	RT-PCR semi- automático	43-69.000.000	18	No
COBAS TaqMan HCV Test v2.0 for use with High Pure System (Roche Molecular Systems) (*1)	RT-PCR semi- automático	25-300.000.000	15	No
Abbott RealTime HCV Assay (Abbott Diagnostics) (*1)	RT-PCR semi- automático	12-100.000.000	12	Sí
COBAS Ampliprep/CobasTaqman HCV Test 2.0 (Roche Molecular Systems) (*1) (*2)	RT-PCR automático	15 – 100.000.000	15	Sí

Referencias: **LmCE:** límite mínimo de cuantificación. **LMCE:** límite máximo de cuantificación. **LmDE:** límite mínimo de detección. (*2) En proceso de registro. Solo los métodos (*1) deben utilizarse en el contexto de los nuevos tratamientos ya que se requieren límites de detección de 15 UI/ml. Algunos métodos presentan límites de cuantificación y de detección diferentes.

Para su uso en el contexto de los nuevos tratamientos, un resultado detectable no cuantificable, entre el límite de cuantificación (25 UI/ml) y el límite de detección (15 UI/ml), debe considerarse positivo para la toma de decisiones sobre respuesta temprana. Resultados detectables no cuantificables en el seguimiento post-tratamiento deben ser re-evaluados para confirmar reactivación de la replicación en este contexto.

Se recomienda medir siempre la carga viral con el mismo método y en lo posible en el mismo laboratorio. Asimismo, se recomienda a los laboratorios que realicen estos ensayos que estén suscritos a programas de control de calidad para dichas determinaciones.

Cómo debe informarse un método cuantitativo:

Método: Especificar ensayo y marca comercial.

Rango dinámico del ensayo: LmCE (límite mínimo de cuantificación) – LMCE (límite máximo de cuantificación).

Límite mínimo de detección del ensayo (LmDE)= Expresado en UI/ml.

Resultados: Detectable / Detectable no cuantificable / No detectable.

Valor hallado: Resultado expresado en UI/ml (solo en resultados cuantificables).

2.3.4 Aplicaciones de los ensayos de ácidos nucleicos (NAT)

- Confirmar replicación viral en pacientes con anti-HCV.
- Determinación de infección por HCV en pacientes inmunosuprimidos.

- Definición de infección por HCV en recién nacidos de madres portadoras de HCV.
- Definición de infección por HCV en casos compatibles con infección HCV aguda.
- Detección de HCV-RNA en sangre y hemoderivados (solo test de NAT diseñados para tal fin).
- Monitoreo de los tratamientos antivirales (solo métodos cuantitativos).

Es fundamental para el uso correcto de los *test* de NAT en el contexto de los esquemas terapéuticos vigentes recomendar que el tiempo de devolución del resultado al médico sea dentro de la semana de tomada/extraída la muestra al paciente. Paralelamente deben considerarse los recursos económicos que aseguren los costos logísticos y de infraestructura para el traslado de las muestras y de los resultados en tiempo y forma.

2.3.5 Determinación del genotipo de HCV

Su determinación tiene aplicación clínica fundamentalmente en pacientes que serán evaluados para terapia antiviral. Para ello es imprescindible realizar esta determinación en el paciente antes de iniciar el tratamiento antiviral. Los ensayos comerciales disponibles en Argentina se describen en la Tabla 3.

No se recomienda utilizar métodos basados en RFLP (*Restriction Fragment Length Polymorphisms*) dado que carece de sensibilidad y capacidad para detectar subtipos. Rara vez se detectan infecciones mixtas (más de un genotipo presente) (1-4% de los ensayos realizados). El informe

debe contener el método utilizado, el genotipo y el subtipo detectado acorde a la nomenclatura internacional.

2.3.6 Determinación del polimorfismo de IL-28B

El ensayo para la detección del polimorfismo IL-28B se realiza en sangre entera o saliva y el DNA extraído debe ser procesado por PCR con *primers* específicos que permitan la amplificación de las regiones que involucran los rs12979860 y rs8099917, y la posterior secuenciación de las regiones amplificadas. No existen métodos comerciales aprobados por ANMAT. Existen *kits* solo para uso de investigación en el caso de rs12979860.

Los resultados posibles para cada polimorfismo son los siguientes:

- rs12979860: Homocigoto C/C – Heterocigoto C/T – Homocigoto T/T.

- rs8099917: Homocigoto T/T – Heterocigoto T/G – Homocigoto G/G.

Ambos polimorfismos (rs12979860: Homocigoto C/C y rs8099917: Homocigoto T/T) son favorables para el *clearence* viral y la respuesta en tratamientos basados en PEG IFN. Es suficiente realizar el polimorfismo IL-28B para uno de los genes, siendo el más utilizado en nuestro medio el polimorfismo rs12979860.

2.3.7 Determinación del polimorfismo de IPTA

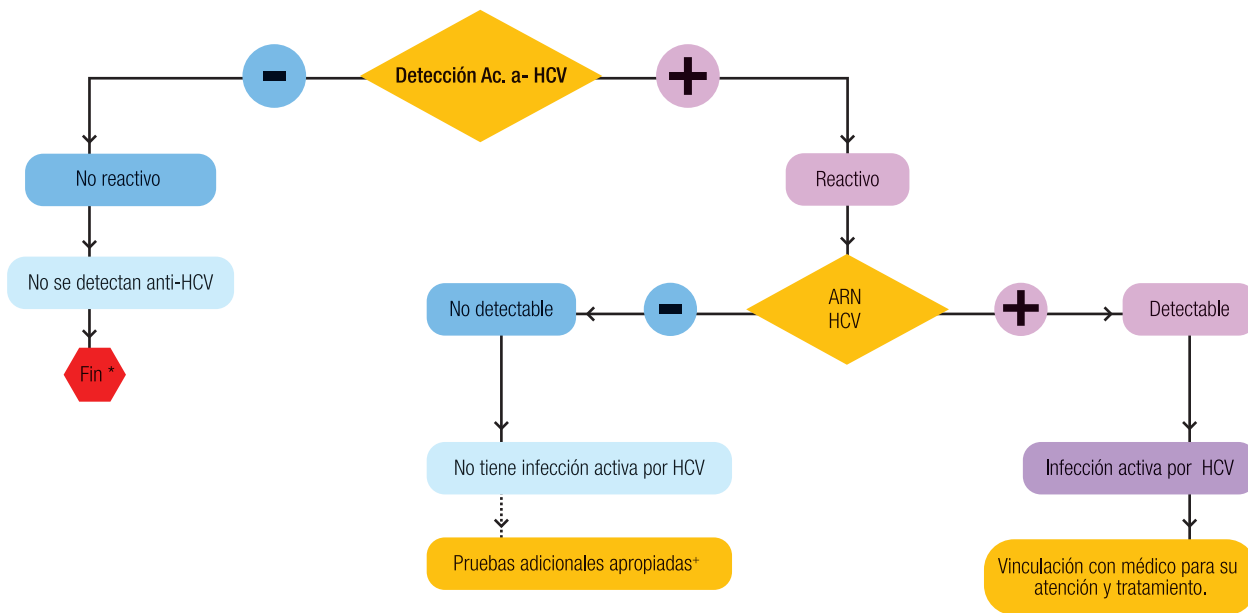
Dos variantes del gen de la inosinatrifosfatasa (ITPA) en la región rs1127354 y rs7270101 causan deficiencia de la enzima ITPA y se ha mostrado asociación con la disminución de la toxicidad hemolítica por RBV. Su uso podría ayudar en la forma de estratificar y/o seguir el riesgo de la toxicidad hemolítica en pacientes tratados con RBV.

Tabla 3. Ensayos clínicos para la determinación del genotipo disponibles en Argentina.

ENSAYO	Proveedor	Método	Aplicación	Región
<i>Versant HCV genotype 2.0 assay</i>	<i>Siemens</i>	Hibridación reversa	Genotipo y algunos subtipos HCV	5' UTR
<i>Real Time HCV genotype II (*1)</i>	<i>Abbott</i>	<i>Real Time PCR</i>	Genotipo y subtipo HCV	5'UTR NS5B

(*1) En registro en ANMAT.

Figura 1. Algoritmo para la interpretación de pruebas diagnósticas.



* Para diferenciar entre infección resuelta por HCV de un falso positivo biológico, se deberá considerar el testeo con otro ensayo de detección de anti-HCV, si se sospecha que la persona testeada ha tenido exposición a HCV dentro de los últimos 6 meses o hay evidencia clínica de enfermedad por HCV.

Tabla 4. Interpretación de las pruebas diagnósticas.

Resultados de Pruebas Diagnósticas	Interpretación	Acciones posteriores
Anti-HCV no reactivo	Anti-HCV no detectables	La muestra puede ser informada como no reactivo para anti-HCV. Si se sospecha de exposición reciente o el paciente es inmunocomprometido, realizar la detección de HCV-RNA.
Anti-HCV reactivo	Presunta infección por HCV	Un resultado reactivo puede ser compatible con infección actual, infección pasada resuelta, o un falso positivo biológico para anti-HCV. Se debe realizar detección de HCV-RNA para confirmar infección actual.
Anti-HCV reactivo HCV-RNA detectable	Infección actual por HCV	Brindar asesoramiento apropiado y vincular al servicio de salud para recibir la atención y el tratamiento médico adecuado.
Anti-HCV reactivo HCV-RNA no detectable	No cursa infección por HCV	En la mayoría de casos no requiere ningún otro estudio. Si se quiere diferenciar entre un verdadero positivo y un falso positivo biológico, y el ensayo utilizado no dispone de S/C. Repetir el estudio con otro ensayo para anti-HCV o LIA. Frente a evidencia clínica de enfermedad o exposición en los últimos 6 meses es aconsejable realizar seguimiento con HCV-RNA.

2.3.8 Recomendaciones respecto a la toma de muestra y transporte

La muestra de elección tanto para serología como para biología molecular es la de suero colectado preferente en tubos con gel separador. La muestra para la detección molecular debe ser obtenida de un tubo independiente del empleado para serología, y en todos los casos correctamente identificado. El transporte a los centros receptores o de referencia debe ser dentro de bolsas de transportes de bioseguridad colocados dentro de recipiente secundario y terciario respectivamente, con su correspondiente solicitud de pedido en compartimento separado.

Para las muestras de NAT, una vez obtenidas (sangre total) se pueden almacenar a una temperatura de entre 2°C y 25°C durante un máximo de 24 horas antes de la centrifugación. Una vez centrifugadas, se puede guardar el tubo primario con gel o transferir el suero o plasma conservado en EDTA a un tubo de polipropileno estéril. Estos tubos, con las muestras ya centrifugadas, pueden almacenarse hasta su envío a un laboratorio de referencia a -4°C durante un máximo de 72 horas ó -20°C-80°C durante un máximo de 6 semanas. Si el envío a este laboratorio se resuelve dentro del día, los tubos primarios o secundarios obtenidos pueden enviarse a temperatura ambiente o refrigerada (2°C a 8°C). Si se envía luego de 24 horas o el envío será recepcionado por el laboratorio de referencia en tiempos mayor o igual a 24 horas, deberá enviarse congelada (temperatura menor a 20°C).

2.4 Rol de la biopsia hepática

La biopsia hepática es aún el método de referencia para evaluar el grado de inflamación y el estadio de fibrosis en la hepatitis C crónica. Discrimina entre los distintos tipos de

fibrosis y el grado de actividad inflamatoria. Permite detectar otras alteraciones o comorbilidades, como esteatosis, esteatohepatitis, depósito de hierro o daño hepático por alcohol.

Las lesiones histológicas necro-inflamación (grado) y fibrosis (estadio), deben ser reportadas empleando un método estructurado semi-cuantitativo. Los *scores* más usados en nuestro medio son METAVIR, Ishak y Knodell. Los *scores* más sencillos como METAVIR y Scheuer son más reproducibles y menos proclives a variación inter-observador, pero menos discriminativos para fibrosis y necro-inflamación.

La biopsia hepática es un método invasivo, no carente de complicaciones (0,6-5%), aunque la mayoría son leves y dependen de la experiencia del operador.

El error de muestreo parece ser uno de los problemas más importantes. La biopsia representa solo una pequeña parte del hígado (menos de 1/10.000-50.000). La fibrosis se distribuye de una manera no uniforme en el hígado y una biopsia de tamaño inadecuado puede subestimarla. La seguridad diagnóstica mejora aumentando el tamaño de la muestra. Cuando el espécimen es menor de 20-25 mm de longitud y muestra menos de 11 espacios porta puede subestimarse el estadio de fibrosis. Se recomiendan muestras de al menos 15 mm de longitud, que contengan 11 espacios porta.

En pacientes trasplantados, la biopsia hepática es el *gold standard* para el diagnóstico de rechazo celular agudo, para el rechazo crónico/tardío con sus variantes y para establecer diagnóstico diferencial con recurrencia de HCV y sus variantes morfológicas.

La realización de la biopsia por vía transyugular es de utilidad diagnóstica en pacientes con contraindicaciones al abordaje por vía percutánea.

La utilidad de la biopsia hepática puede sintetizarse en:

- 1) Estadificación: permitiendo la graduación de la fibrosis e inflamación, que son los mejores predictores de progresión de la enfermedad hepática.
- 2) Detección de comorbilidades capaces de modificar la historia natural y la respuesta al tratamiento del HCV.
- 3) Confirmación de cirrosis o identificación de cirrosis en los casos no sospechados clínicamente.
- 4) La utilidad de la evaluación histológica del tejido hepático aumenta al integrarse con métodos de diagnóstico no invasivos con el objetivo de reducir pero no sustituir la práctica de la biopsia hepática.

2.5 Rol de los métodos no invasivos

La evaluación de la fibrosis hepática es una de las principales variables a evaluar a la hora de decidir un tratamiento en pacientes con hepatitis C.

Los métodos no invasivos se han ido incorporando en las diferentes guías internacionales.

2.5.1 Métodos séricos

Los métodos más ampliamente estudiados y aceptados en pacientes con HCV pueden verse en la Tabla 5.

El APRI es una herramienta sencilla, no patentada y ampliamente disponible. El *Fibrotest* recientemente fue presentado en la Argentina. La principal ventaja de los métodos séricos es su alta aplicabilidad (>95%), la reproducibilidad inter-laboratorio y potencialmente la amplia accesibilidad de los mismos. El problema es que ninguno de ellos es hígado-específico y de esta manera pueden ser influenciados por diferentes situaciones clínicas. La capacidad de diagnóstico de estas técnicas, evaluada por la curva ROC, es siempre mejor para los estadios avanzados de fibrosis (F3-F4) que para la fibrosis significativa (\geq F2).

2.5.2 Elastografía por Fibroscan

La elastografía es el método físico con más estudios publicados. Sus ventajas son la alta reproducibilidad inter e intra-operator, es órgano-específico, resultado inme-

diato, utilidad en el trasplante hepático y presenta alta *performance* en cirrosis; sus desventajas son menor aplicabilidad que los métodos séricos (entre 13 y 18% de falla fundamentalmente por obesidad), falsos positivos en caso de hepatitis aguda o congestión hepática.

Recientemente el Programa para el Control de las Hepatitis Virales del Ministerio de Salud de la Nación incorporó a la elastografía como una alternativa a la biopsia para evaluar la fibrosis hepática en los pacientes con hepatitis C crónica y G1 candidatos a triple terapia, aunque su disponibilidad se encuentra limitada actualmente en Argentina.

Finalmente es importante considerar que, más allá de los problemas que tiene la evaluación de la fibrosis por medio de la biopsia, era la biopsia el único método que evidenció valor pronóstico con objetivos duros como mortalidad. En este sentido recientemente se publicó un estudio prospectivo donde se evaluaron diferentes métodos no invasivos (elastografía, APRI, *Fibrotest* y FIB-4) en su capacidad para predecir mortalidad y muerte de causa hepática a 10 años de seguimiento en pacientes con HCV. El *Fibrotest* y la elastografía fueron quienes mejor predijeron estos objetivos y además estratificaron a los pacientes en diferentes grupos de riesgo a 10 años.

3. Clínica

3.1 Historia natural de la infección por el HCV y factores que pueden modificar su evolución

La infección crónica por HCV constituye una de las principales causas de enfermedad hepática terminal, HCC y trasplante. No obstante, numerosos estudios han demostrado que la mayoría de los pacientes no desarrollarán dichas complicaciones.

Luego de la infección aguda, el pasaje a la cronicidad se observa aproximadamente en el 70% de los casos y se encontraría asociado a los siguientes factores: edad mayor de 25 años al momento de contraer la infección, sexo masculino, ausencia de ictericia y/o síntomas, genotipo 1, raza afro-americana, inmunocompromiso y la presencia de genotipo diferente a CC en la región rs12979860 del gen de la IL-28B.

Tabla 5. Métodos séricos más ampliamente utilizados en la actualidad.

Índice	Componentes serológicos	AUC F \geq 2	AUC F4
Fibrotest	GGT, haptoglobina, bilirrubina, Apolipoproteína 2, alfa 2 macroglobulina	0,74-0,89	0,82-0,92
APRI	AST, plaquetas	0,69-0,88	0,61-0,94
Forns	Edad, GGT, colesterol, plaquetas	0,75-0,91	-
Hepascore	Edad, sexo, alfa 2 macroglobulina, ác. hialurónico, bilirrubina, GGT	0,74-0,86	0,80-0,94

Los factores que se han asociado a mayor progresión de la fibrosis en hepatitis crónica son: edad al momento de la infección mayor a 40 años, el sexo masculino, la co-infección con HBV y/o HIV, y otras condiciones de inmunosupresión. Otros factores que se asocian a progresión de la fibrosis como son el consumo de alcohol excesivo (>20 gr/d en mujeres; >30 gr/d en hombres), la insulino-resistencia y otras causas que generen esteatosis deberían intentar controlarse. En cuanto al consumo de marihuana, café y el uso de terapia de reemplazo hormonal, no existe evidencia fuerte para establecer una recomendación. Sin embargo, los datos favorables sobre el consumo de café y desfavorables sobre el consumo de marihuana en la HCV pueden incluirse como sugerencia en el momento de aconsejar al paciente.

En la historia natural de la cirrosis por HCV, aproximadamente el 5% de los pacientes al año y el 30% a los 10 años del diagnóstico, desarrollarán algún episodio de descompensación. Numerosas manifestaciones extrahepáticas han sido descritas en relación a la infección por HCV, no obstante su prevalencia es muy baja.

3.2 Historia natural de la infección por el HCV en el paciente trasplantado hepático

La infección crónica por HCV constituye la indicación más frecuente de trasplante hepático en Argentina. La recurrencia post-trasplante de la infección por HCV es universal, inmediata y actualmente no puede prevenirse. La evolución post-trasplante de la recurrencia histológica es variable, siendo la progresión más acelerada que en los pacientes inmunocompetentes. Un tercio de los casos evolucionan a cirrosis dentro de los 5-7 años que siguen al trasplante.

La sobrevida post-trasplante es significativamente menor en los receptores HCV positivos en comparación a los HCV negativos. El re-trasplante por recurrencia HCV se asocia con peores resultados. La coinfección HIV-HCV constituye una creciente indicación de trasplante hepático. Estos candidatos evidencian una mayor mortalidad en lista de espera y una menor aplicabilidad del trasplante. La sobrevida post-trasplante en coinfectados HIV-HCV es inferior a la de los mono infectados HCV.

3.3 Historia natural de la coinfección HCV/HIV

En la era de la terapia antirretroviral de alta eficacia, las complicaciones de la infección por HCV (cirrosis y HCC) han tomado un lugar de relevancia en las causas de muerte de los pacientes HIV positivos. Esta población tendría menor tasa de resolución espontánea luego de la infección aguda por HCV que los HIV negativos. Diversos factores (la interacción entre las células CD4+ y NK, la disminu-

ción funcional de las células T de memoria y la insulino-resistencia), relacionados a la infección HIV condicionan una progresión de la fibrosis más acelerada y un intervalo menor hasta la descompensación de la cirrosis.

Los coinfectados con HIV/HCV deben tener un estrecho seguimiento por hepatólogos desde etapas tempranas de la enfermedad.

3.4 Rol del HCV en el hepatocarcinoma

La cirrosis por HCV y alcohol son las 2 principales causas de hepatocarcinoma en Argentina. Varios factores aumentan el riesgo de HCC en la hepatitis C, incluyendo la coinfección con HBV, el sexo masculino y el alcoholismo crónico. La influencia de la coinfección con HIV es controvertida.

En pacientes con cirrosis compensada por HCV, la incidencia anual de HCC oscila entre 1,4% a 8%. La vigilancia para la detección precoz del HCC debe efectuarse por medio de ecografía cada 6 meses, en pacientes con fibrosis avanzada/cirrosis. No es necesario acortar el intervalo en pacientes que presenten mayor riesgo. Si bien la RVS disminuye el riesgo de desarrollo de HCC, los pacientes con fibrosis avanzada/cirrosis deben continuar bajo un programa de vigilancia.

3.5 Historia natural y prevalencia de la infección por el HCV en pediatría

La infección por el HCV es menos prevalente en niños que en adultos. La transmisión vertical es la vía principal de adquisición del virus, representando el 60% de los infectados. La población pediátrica HCV positiva difiere de la población adulta en que presenta una mayor tasa de eliminación espontánea del virus y menor progresión de la fibrosis. La tasa de resolución espontánea es mayor en la transmisión parenteral que en la transmisión vertical.

4. Tratamiento

4.1 Indicaciones y contraindicaciones del tratamiento

El objetivo primario del tratamiento es erradicar la infección por el HCV. Ello se asocia a una reducción significativa de la morbi-mortalidad. Para obtener estos resultados es fundamental que las entidades responsables del acceso al tratamiento sigan los siguientes lineamientos.

4.1.1 Indicaciones del tratamiento

- 1) Todos los pacientes con hepatitis crónica por HCV (incluyendo co-infectados HBV y/o HIV y pacientes trasplantados hepáticos) y que no presenten contraindicaciones, pueden ser considerados candidatos a recibir tratamiento.

2) La decisión se definirá de acuerdo a cada paciente de manera individual, considerando la severidad de la enfermedad, co-morbilidades, probabilidad de respuesta virológica, el tipo de respuesta y tolerancia a tratamientos previos.

3) El tratamiento debe iniciarse en los pacientes con enfermedad hepática avanzada (score de fibrosis METAVIR F3) y cirrosis compensada.

4) En los pacientes con enfermedad hepática leve y moderada (F0, F1, F2), los riesgos y beneficios del tratamiento deben ser valorados en forma individual, teniendo en cuenta la expectativa de vida del paciente y la futura disponibilidad de los nuevos AAD.

5) Los pacientes que presenten manifestaciones extra-hepáticas vinculadas con el HCV y que pueden mejorarlas con la erradicación viral también deben ser considerados, independientemente del grado de compromiso hepático.

6) Los pacientes que presenten hepatitis aguda por HCV deben ser considerados candidatos a recibir tratamiento.

4.1.2 Contraindicaciones para el tratamiento

- Depresión severa, psicosis, ideación o intento de suicidio.
- Epilepsia no controlada.
- Patologías concurrentes, tales como enfermedad cardiovascular grave, diabetes descompensada y EPOC severo.
- Trasplantados de riñón, corazón o pulmón.
- Enfermedades autoinmunes no controladas, incluyendo la hepatitis autoinmune.
- Retinopatía.
- Hemoglobinopatías graves, como la talasemia mayor y otras anemias hemolíticas.
- Embarazo o imposibilidad de sostener anticoncepción. La concepción debe ser evitada durante el tratamiento y por al menos 6 meses después de

que éste haya finalizado (incluye tratamiento en pacientes de ambos sexos).

- Trombocitopenia (<50.000 plaquetas/ml).
- Neutropenia (<1.000 células/ml).
- Anemia (hemoglobina <10 gr/dl).

4.2 Drogas disponibles

Las drogas disponibles en la actualidad son:

- Interferón pegilado (PEG IFN) alfa 2a y alfa 2b.
- Ribavirina (RBV).
- Antivirales de acción directa:
 - Inhibidores de proteasa NS3 NS4 de primera generación.
 - Boceprevir (BOC).
 - Telaprevir (TVR).

4.3 Factores predictivos de respuesta al tratamiento

Un número de factores pre e intratratamiento han sido identificados asociados con la respuesta basada en IFN. Probablemente la mayoría de estos afecten en algún grado la respuesta al tratamiento con antivirales de acción directa. En la Tabla 6 se describen los factores predictivos negativos de respuesta pre-tratamiento. La cinética viral durante el tratamiento constituye el mejor predictor de respuesta virológica sostenida (RVS).

4.4 Evaluación del paciente candidato a tratamiento:

Previo al inicio del tratamiento los pacientes deben ser evaluados de la siguiente manera:

- Determinación del genotipo viral y de la carga viral. Esto permite definir la utilización de terapia dual (G2/3) o triple (G1).
- Estimación del grado de fibrosis para establecer indicación y duración del tratamiento mediante cualquiera de los siguientes métodos:
 - Biopsia hepática.
 - Elastografía hepática.
 - Métodos bioquímicos indirectos (Fibrotest).

Tabla 6. Factores predictivos negativos de respuesta pre-tratamiento antiviral.

Factores virales	Factores del huésped	
	No modificables	Potencialmente modificables
Genotipo 1 > 4 > 3 > 2 Genotipo 1a > 1b (AAD) Carga viral (> 600.000 UI/ml)	Edad > 40 años	IMC
	Sexo masculino	Resistencia a la insulina
	Raza afroamericana	HIV
	Fibrosis avanzada (F3-F4)	HBV
	IL-28B (CT/TT)	Consumo de alcohol
Tipo de respuesta a tratamiento previo (nulo > parcial)		Uso de drogas ilícitas

- Polimorfismo de IL-28B (opcional), en pacientes con G1, para definir la posibilidad de respuesta ante el uso de terapias basadas en PR.
- Clasificar al paciente con HCV en algunas de las siguientes categorías en función de tratamiento previo con PR o no y el tipo de respuesta:
 - Pacientes no tratados previamente (*naive*).
 - Pacientes con recaída a tratamiento previo.
 - Pacientes con respuesta parcial.
 - Pacientes respondedores nulos.
 - Otros no respondedores: por tratamiento inadecuado o aquellos en los que no se puede determinar el tipo de respuesta.
- Co-morbilidades hepáticas y no hepáticas.
 - Sobrecarga hepática de hierro.
 - Síndrome metabólico.
 - Función tiroidea.
 - Función renal.
 - Enfermedades autoinmunes.
- Co-infección con HIV y/o HBV.
- Toda mujer fértil y todo hombre con pareja fértil deben ser evaluados y aconsejados en cuanto al embarazo y la necesidad de seguir medidas efectivas de anticoncepción.

4.5 Evaluación de la eficacia

La evaluación de la eficacia del tratamiento está basada en la determinación sucesiva en intervalos determinados de los niveles del HCV-RNA utilizando un ensayo de PCR en tiempo real. En base a ello se han definido dife-

rentes categorías de respuestas, las cuales permiten adoptar diferentes conductas sobre la duración y continuidad del tratamiento. En la Tabla 7 se detallan las definiciones de respuesta virológica y en la Tabla 8 las nuevas categorías de definiciones con el uso de la triple terapia.

4.5.1 Reglas de suspensión con la triple terapia

La triple terapia con BOC o TVR exige la aplicación de estrictas reglas de suspensión que deben ser cumplidas basándose en la determinación del HCV-RNA en momentos predefinidos durante el tratamiento (Tabla 9). Si por cualquier causa se tuviera que suspender el PEG IFN o la RBV, también deberán ser suspendidos el BOC o el TVR. Finalmente, la dosis de los IP no deben ser reducidas, y si fueran suspendidos por la razón que fuere, no deberán ser reiniciados.

4.5.2 Resistencia viral

La emergencia de variantes virales resistentes (RAVs) ha sido observada con ambas drogas y con similares mutaciones; esto ocurre debido a la selección de RAVs preexistentes durante el tratamiento. La presencia de RAVs está asociada con fallo virológico. Éstas desaparecen transcurridos 1 a 2 años del fallo virológico, y parecen no impactar en los resultados de tratamientos futuros.

4.6 Recomendación para el tratamiento: Pacientes no tratados previamente (*naive*)

Genotipo 1

El mejor tratamiento para los pacientes con HCV crónica G1 es la administración de BOC o TVR en combinación con PR.

Tabla 7. Definiciones de respuesta virológica.

Tipo de respuesta virológica	Definición
Respuesta virológica rápida (RVR)	HCV RNA indetectable a la semana 4 de tratamiento.
Respuesta virológica temprana (RVT)	Parcial: Disminución del HCV RNA ≥ 2 log a la semana 12 comparado con el basal. Completa: HCV RNA detectable a la semana 4, pero indetectable a la semana 12.
Respuesta virológica tardía	Disminución del HCV RNA ≥ 2 log a la semana 12 comparado con el basal, pero detectable, con HCV RNA indetectable a la semana 24.
Respuesta al final del tratamiento	HCV RNA indetectable al finalizar el tratamiento.
Respuesta virológica sostenida (RVS)	HCV RNA indetectable a la semana 24 posterior a la finalización del tratamiento.
Reactivación durante el tratamiento (<i>Breakthrough</i>)	Reaparición del HCV RNA en cualquier momento del tratamiento luego de haber sido indetectable. HCV RNA indetectable al finalizar el tratamiento, pero detectable posteriormente durante el seguimiento.
Recaída	HCV RNA detectable luego de 24 semanas de tratamiento.
No respondedor	HCV RNA detectable luego de 24 semanas de tratamiento.
Respondedor parcial	Disminución del HCV RNA > 2 log a la semana 12 comparado con el basal, pero detectable a la semana 24.
Respondedor nulo	Menor de 2 log de disminución del HCV RNA comparado con el basal a la semana 12.

Tabla 8. Nuevas categorías de definiciones con el uso de la triple terapia.

Tipo de respuesta virológica	Definición
Respuesta virológica rápida extendida con BOC (RVRe)	HCV RNA indetectable en las semanas 8 y 24 de tratamiento total
Respuesta virológica rápida extendida con TVR (RVRe)	HCV RNA indetectable a las semanas 4 y 12 de tratamiento
Respuesta en la semana 8 (con BOC)	HCV RNA indetectable en la semana 8 de iniciado el tratamiento (semana 4 de la triple terapia)
RVR <i>lead-in</i>	HCV RNA indetectable en la semana 4 de tratamiento con PEG IFN/RBV (fase <i>lead-in</i>).

Tabla 9. Reglas de suspensión con la triple terapia.

Telaprevir	HCV RNA	Conducta
Semanas 4 ó 12	> 1000 IU/mL	Suspender todas las drogas
Semana 24	Detectable	Suspender todas las drogas
Boceprevir		
Semana 12	≥ 100 IU/mL	Suspender todas las drogas
Semana 24	Detectable	Suspender todas las drogas

En pacientes no tratados previamente la dosis recomendada de BOC es de 800 mg (4 comp de 200 mg) administrados con comida tres veces por día (cada 7-9 horas), asociado al PR ajustada al peso, por 24 a 44 semanas, precedida por 4 semanas de tratamiento “*lead-in*” con PR. Los pacientes sin cirrosis tratados con BOC y PR, precedidos por 4 semanas de “*lead-in*”, cuyos niveles de HCV RNA en las semanas 8 y 24 (desde el inicio del tratamiento, incluyendo el “*lead-in*”) sean indetectables pueden ser considerados para recibir un tratamiento acortado de 28 semanas en total (4 semanas de “*lead-in*” seguidos por 24 semanas de triple terapia). Los pacientes sin cirrosis tratados con BOC y PR, cuyos niveles de viremia sean detectables en semana 8 y no detectables en semana 24 deberán continuar con BOC y PR hasta la semana 36 y continuar PR hasta la semana 48.

La dosis recomendada de TVR es de 750 mg (2 comp de 375 mg) administrados con alimentos ricos en grasas tres veces por día (cada 7-9 horas), asociado a PR por 12 semanas, seguida por 12 a 36 semanas más de PR según cinética viral. Sobre la posología del TVR, habiéndose demostrado similar eficacia, se puede considerar la administración de tres comprimidos de TVR cada 12 hs.

Los pacientes sin cirrosis tratados con TVR y PR que presenten respuesta virológica rápida extendida (RVRe, HCV-RNA indetectable semanas 4 y 12), pueden ser considerados para recibir un tratamiento acortado de 24 semanas en total. Los pacientes sin cirrosis y sin RVRe (HCV-RNA <1000, pero detectable en semana 4 y/o semana 12, e indetectable en semana 24) deben completar 48 semanas de tratamiento total (12 semanas de triple terapia, TVR+PR y continuar con PR hasta semana 48).

Genotipo 4

El tratamiento actual del G4 sigue siendo PEG IFN alfa-2a 180 ug/semana o PEG-IFN alfa-2b 1,5 ug/kg peso/semana, asociado a RBV según peso corporal (15 mg/kg/día), ó 1.000mg ≤75 kg / 1.200mg >75 kg. En cuanto al tratamiento guiado por la respuesta y a las reglas de suspensión, por el momento se deben seguir las mismas recomendaciones que se utilizaron en el G1 durante la era previa a los AAD. La tasa de RVS en este genotipo es cercana al 60%. En los pacientes portadores de polimorfismo IL-28B CC la tasa de RVS es superior, llegando al 85-90%. Si esto se acompaña de RVR, podría en estos pacientes considerarse la reducción del tratamiento a 24 semanas.

Genotipo 2 y 3

El tratamiento en pacientes con HCV asociada a genotipo 2 y 3 es la asociación de PEG IFN en las dosis establecidas (180 µgr semana para el alfa-2a y de 1,5 µgr/Kg semana en caso de alfa-2b) más RBV en dosis diarias y fijas de 800 mg/día por un período de 24 semanas. En algunas circunstancias se recomienda ajustar la dosis de RBV según el peso.

Para los pacientes que obtengan RVR y no tengan factores predictivos negativos, como edad mayor de 45 años, cirrosis, esteatosis, obesidad, diabetes y CV >800.000 UI/ML puede considerarse acortar el tratamiento a 16 semanas. Esta medida es marginalmente menos efectiva en pacientes G3, especialmente en aquellos con alta carga viral.

En los pacientes sin RVR y con factores predictivos negativos puede considerarse en ellos prolongar el tratamiento a 48 semanas. Esta última recomendación debe ser especialmente considerada en pacientes con G3.

4.7 Recomendación para el tratamiento: Pacientes previamente tratados respondedores parciales o nulos

Las opciones de tratamiento en pacientes infectados con G1 no respondedores parciales o nulos es la triple terapia, siguiendo las mismas dosis administradas a pacientes no tratados previamente. En pacientes respondedores

parciales el tratamiento puede ser guiado por la respuesta. Los pacientes con TVR que presenten RVRe son candidatos a recibir tratamiento por 32 semanas (12 semanas TVR + PR, seguido de 20 semanas de PR solo). Aquellos que reciban BOC y presenten RVRe pueden ser tratados por 36 semanas (4 semanas con PR + 32 semanas BOC/PR). Los pacientes sin RVRe deben recibir tratamiento por 48 semanas, en pacientes con TVR el tratamiento consiste en 12 semanas TVR/PR + 36 semanas PR, en aquellos que reciben BOC se recomienda 4 semanas PR + 44 semanas BOC/PR.

Los pacientes con respuesta nula deben ser tratados por 48 semanas, independientemente de presentar o no una RVRe. En los pacientes respondedores nulos candidatos a recibir BOC la fase "lead-in" puede ser de utilidad para suspender el tratamiento en aquellos que no presentan una reducción >1 log de la CV basal. Igualmente, no se considera en la actualidad una variable para tomar decisiones en forma consensuada. Esta misma estrategia podría considerarse previamente a la administración de TVR y de acuerdo a la cinética viral decidir la continuidad de tratamiento (descenso <1 log carga viral basal). Se recomienda en estos pacientes el estricto seguimiento de las reglas de suspensión.

Los pacientes no respondedores previos con genotipo 2 y 3 no cuentan con una nueva droga como opción terapéutica. La única alternativa es el realizar tratamiento con PR ajustada al peso por 48 semanas.

4.8 Tratamiento en pacientes con recaída

En pacientes con recaída, el tratamiento con BOC o TVR, junto a PR es considerado el tratamiento de elección. La dosis administrada debe ser la misma que la recomendada para pacientes no tratados previamente. Los pacientes recaídos sin cirrosis tratados con BOC y PR, precedidos por 4 semanas de "lead-in", cuyos niveles de HCV RNA en las semanas 8 y 24 sean indetectables, pueden ser considerados para recibir un tratamiento acortado de 28 semanas en total (4 semanas de "lead-in" seguidos por 24 semanas de triple terapia). Los pacientes recaídos sin cirrosis tratados con TVR y PR, cuyos niveles de HCV RNA en las semanas 4 y 12 sean indetectables, pueden ser considerados a acortar el tratamiento a 24 semanas.

Aquellos pacientes que no cumplen criterios para realizar tratamiento guiado por respuesta deben cumplir 48 semanas de tratamiento.

4.9 Tratamiento en pacientes cirróticos

En pacientes cirróticos compensados G1 el tratamiento indicado es la triple terapia por 48 semanas. En pa-

cientes con TVR consiste en 12 semanas TVR/PR + 36 PR, en aquellos que reciben BOC, 4 semanas PR + 44 BOC/PR. Las dosis utilizadas y las reglas de suspensión son las mismas que para los pacientes no cirróticos.

La plaquetopenia ($<100.000/\text{mm}^3$) y la hipoalbuminemia ($<3.5\text{mg/dL}$) han sido propuestas como factores de riesgo de descompensación en pacientes cirróticos tratados con IP.

En pacientes infectados con genotipo 2 y 3 el tratamiento actual es el PR por 24 semanas utilizando dosis de RBV ajustadas al peso. Se recomienda prolongar a 48 semanas el tratamiento en pacientes con ausencia de RVR.

En pacientes infectados con G4 el tratamiento sigue siendo PR por 48 semanas. Debe discutirse la posibilidad de acortarlo a 24 semanas en pacientes con RVR e IL-28B CC.

4.10 Tratamiento del paciente en lista de espera y en el post-trasplante hepático

La erradicación del HCV en pacientes en lista de espera disminuye significativamente el riesgo de recurrencia de HCV en el injerto.

Los regímenes basados en IFN son mal tolerados en pacientes con cirrosis hepática en lista de espera. Por lo tanto, sólo una minoría de estos pacientes pueden ser tratados actualmente con las drogas disponibles.

El tratamiento en lista de espera debe considerarse en pacientes con HCC y cirrosis compensada y en aquellos con cirrosis descompensada con un *score* de *Child-Pugh* A/B (≤ 7) y MELD ≤ 18 .

Existen dos estrategias para el tratamiento pre-trasplante. La primera es completar el tratamiento antiviral y evaluar la RVS a las 12 a 24 semanas de la suspensión. La segunda alternativa es mantener el tratamiento en forma continua con el objeto de llegar al trasplante hepático con carga viral indetectable. De una u otra forma la respuesta virológica no supera el 30% cuando se utiliza el tratamiento convencional con PR. Debido al incremento del riesgo de infecciones en los pacientes con cirrosis descompensada tratados con IFN es recomendable utilizar profilaxis con norfloxacin.

La triple terapia ha sido utilizada en pacientes en lista de espera con resultados virológicos promisorios. Sin embargo, la experiencia reportada es limitada, por lo que el tratamiento podría considerarse de manera individualizada.

El tratamiento antiviral en el post-trasplante está indicado en pacientes con fibrosis hepática significativa (METAVIR ≥ 2), hepatitis coletásica y actividad inflamatoria persistente. Con el uso de PR la RVS global es de alrededor del 30%, cifra muy inferior a la obtenida en huéspedes inmunocompetentes. Los predictores virológicos de

RVS son similares a los de la población no trasplantada. La experiencia inicial con el uso de IP es alentadora en cuanto a la eficacia, pero se asocia a un mayor riesgo de toxicidad especialmente anemia. Un problema adicional es la interacción farmacológica con los inmunosupresores que requiere un monitoreo estrecho de las dosis y niveles en sangre de estas drogas.

Debido a la pobre tolerancia y eficacia de los regímenes con IFN tanto en el pre como en el post-trasplante, es esperable que la combinación de AAD sin IFN sea la estrategia esperada tanto para prevenir la recurrencia del HCV como para evitar la pérdida del injerto y la necesidad de re-trasplante. Las experiencias iniciales con estos fármacos han demostrado alta respuesta virológica sin efectos colaterales significativos.

4.11 Tratamiento en la insuficiencia renal crónica y de las manifestaciones extrahepáticas

Todos los pacientes con IRC en lista de espera son potenciales candidatos a recibir tratamiento, ya que si se logra la erradicación viral previo al trasplante renal, la sobrevida del paciente y del injerto mejora, reduciendo el riesgo de complicaciones post-trasplante asociadas al HCV como nefropatía de *novo* y diabetes *mellitus*. La decisión del tratamiento depende de la severidad de la enfermedad hepática.

El tratamiento estándar es el PEG IFN (dosis ajustadas a diálisis según la recomendación de cada fabricante) combinado con dosis bajas de RBV. Si bien la RBV incrementa el desarrollo y la severidad de la anemia, su agregado se asocia con un incremento significativo de la RVS (56%). La tripe terapia puede ser utilizada, pero no existe suficiente experiencia sobre su eficacia y tolerancia en esta población de pacientes como para ser recomendada.

Los pacientes con IRC que no están en lista de espera tienen indicación de tratamiento antiviral de acuerdo al estadio de la enfermedad hepática. En los casos en que el filtrado glomerular es menor de 60 ml/min es necesario reducir las dosis.

En el post-trasplante renal el uso de IFN está contraindicado por riesgo de rechazo del injerto. Sin embargo, en pacientes con hepatitis colestásica o vasculitis con compromiso vital el uso de IFN está justificado por el riesgo de muerte o de pérdida del injerto.

Debido a la pobre tolerancia de los regímenes con IFN en el pre-trasplante y al riesgo de rechazo en el post-trasplante, el uso de AAD sin IFN tendrá un impacto muy significativo en esta población de pacientes.

Las manifestaciones extra-hepáticas, de las cuales la más frecuente y la más documentada es la crioglobuline-

mia mixta, no comprometen la vida pero contribuyen significativamente a la morbilidad a largo plazo en pacientes con infección por HCV.

El tratamiento se basa en erradicar el HCV con PR no existiendo experiencia publicada con triple terapia o AAD. En pacientes con crioglobulinemia severa es preferible combinar el tratamiento antiviral con inmunosupresores como el rituximab.

4.12 Tratamiento de HCV en pacientes HIV

La RVS con PR es de alrededor del 50%, mayor en genotipo 2/3 (44%-73%) y menor en genotipo 1-4 (14%-29%). Los estudios realizados con TVR en pacientes no tratados previamente G1 tuvieron una RVS del 74% y los eventos adversos fueron semejantes a los observados en los mono infectados. Con BOC la RVS fue de 62,5% con efectos adversos similares a los observados en pacientes mono infectados. Se debe tener en cuenta que ambos IP son metabolizados por el citocromo P450, por lo cual pueden interactuar con drogas HAART. A pesar de que aún los AAD y los IP de segunda generación no han sido aprobados para la coinfección, ya existen guías de tratamiento con estos nuevos fármacos.

El tratamiento recomendado es el mismo que en el mono infectado, pero su duración es de 48 semanas en todos los genotipos. Sin embargo, los pacientes con genotipo 2 ó 3, baja carga viral pretratamiento, respuesta virológica rápida con buena adherencia, sin fibrosis avanzada y con dosis de ribavirina ajustada a peso pueden tratarse durante 24 semanas. No existe acuerdo en cuanto a lo que se considera baja carga viral pretratamiento (<400.000 UI/ml ó <500.000-800.000 UI/ml).

4.13 Tratamiento de HCV en pacientes HBV

La información disponible es escasa para hacer recomendaciones firmes. Se sugiere tratar el virus dominante de acuerdo a las normas establecidas para cada virus.

4.14 Tratamiento de la HCV aguda

El tratamiento antiviral evita la progresión a la cronicidad con una RVS mayor al 90%. El HCV-RNA es detectable en sangre a los 3-7 días, las transaminasas aumentan entre las 2-8 semanas y el anti-HCV se positiviza a las 8-12 semanas. No debe indicarse tratamiento post-exposición.

Existen dos estrategias terapéuticas con una eficacia similar: tratar en el momento del diagnóstico o diferir el inicio hasta un máximo de 12 semanas. Los pacientes con mayor probabilidad de resolución espontánea son los sintomáticos (ictericia), con caída precoz de la carga viral y con IL-28B CC.

El tratamiento recomendado es la monoterapia con PEG INF durante 24 semanas. El uso de RBV no ha demostrado mejorar la RVS.

4.15 Tratamiento de la infección por el HCV en pediatría

La asociación PEG IFN más RBV es el tratamiento de elección para niños. La carga viral y el genotipo predicen la respuesta al tratamiento. El genotipo determina la duración del tratamiento. Los factores predictivos de mayor respuesta virológica son los G2/3 y la baja carga viral en G1. Las dosis utilizadas en niños son: PEG IFN alfa-2b (60ug/m2/semana o 1-1,5 ug/kg/semana) o PEG IFN alfa-2a (180 ug/1,73m²/semana) subcutáneo más RBV (15 mg/kg/día) oral, dos veces por día. La duración del tratamiento es de 48 semanas para los G1/4 y de 24 semanas en los G2/3.

Los efectos adversos son habituales, generalmente leves y transitorios. Se ha observado retardo del crecimiento y del desarrollo cognitivo, por lo que son necesarios estudios de seguimiento a largo plazo.

No existen experiencias publicadas sobre el uso de AAD en niños, sin embargo hay actualmente estudios en curso para el uso de BOC y TVR.

Las estrategias diagnósticas y terapéuticas en niños deben ser prescriptas y supervisadas por el hepatólogo pediatra.

4.16 Manejo de los eventos adversos más comunes PR

El tratamiento combinado con PR puede producir fatiga, síndrome pseudogripal, alteraciones hematológicas y neuropsiquiátricas. La mayoría de los eventos adversos son leves o moderados. Sólo se requiere suspensión precoz del tratamiento en 10-14% de los pacientes.

4.16.1 Hematológicos

Neutropenia: Es la complicación más frecuente en pacientes con cirrosis. El impacto clínico de la neutropenia es controvertido. El manejo inicial es reducir la dosis de PEG IFN. El uso de GCSF no ha demostrado disminuir la incidencia de infecciones o mejorar la tasa de RVS.

Trombocitopenia: Es una complicación frecuente de la doble terapia y representa una limitación para iniciar y/o mantener el tratamiento. El manejo inicial requiere reducción de PEG IFN. Otra estrategia es el uso de factores de crecimiento trombopoyéticos. Eltrombopag es un agonista oral de 2^{da} generación del receptor de trombopoyetina aprobado por FDA, EMEA y ANMAT para PTI refractaria y plaquetopenia asociada a HCV. Los eventos adversos más frecuentes en los estudios de fase III fueron cefalea, náuseas y diarrea. Se ha descrito un incremento de complicaciones tromboembólicas (3%) y descompensación de

hepatopatía, mayormente en pacientes con enfermedad hepática avanzada. Debe utilizarse la menor dosis para posibilitar el inicio y/o el mantenimiento del tratamiento antiviral con monitoreo frecuente del número de plaquetas. En la actualidad su interacción con AAD es desconocida.

Anemia: Ocurre en 30% de los pacientes, puede ser por depresión medular por PEG IFN o hemolítica por RBV. Si la anemia es significativa (hemoglobina <10 g/dl) o la caída de la hemoglobina es rápida (por ejemplo caída de la hemoglobina de 14 g/dl a 11 g/dl en pocas semanas) se recomienda la disminución de la dosis de RBV a 200 mg/día. La reducción escalonada de RBV podría tener un menor impacto negativo en la eficacia del tratamiento. El uso de EPO permite mantener las dosis de RBV y mejorar la calidad de vida.

4.16.2 Neuropsiquiátricos

El monitoreo de los cambios de humor debe realizarse previo al tratamiento a través de la entrevista clínica. En caso de depresión se recomienda tratamiento de primera línea con citalopram y de 2^{da} línea escitalopram, paroxetina, mirtazapina y sertralina. Debe mantenerse hasta 12 semanas de finalizado el tratamiento antiviral. En caso de episodio de depresión mayor o ideación suicida se debe interrumpir el tratamiento de inmediato. Los trastornos del sueño deben tratarse precozmente. El zolpidem puede utilizarse con PR. La hipersensibilidad, irritabilidad y la ansiedad inducida por IFN deben tratarse con ansiolíticos.

4.16.3 Tiroides

La TSH debe evaluarse pre-tratamiento y controlarse cada 3 meses. La disfunción tiroidea no es causa de suspensión del tratamiento y debe tratarse de manera habitual. En caso de anticuerpos antitiroideos positivos con TSH normal se recomienda monitoreo cada 2 meses.

4.16.4 Dermatológicos

Son habituales la sequedad de piel, el prurito y el eritema en el sitio de la inyección. Es aconsejable rotar el lugar de aplicación. En ocasiones pueden exacerbarse trastornos autoinmunes como el lupus, la psoriasis, el vitíligo y el liquen plano. El prurito es inducido por la RBV, y habitualmente responde al tratamiento tópico con emolientes o cremas de corticoides. Eventualmente se requiere de difenhidramina y/o hidroxicina para su mejor control. La alopecia es moderada y reversible tras la finalización del tratamiento.

4.17 Manejo de los eventos adversos más comunes de los inhibidores de proteasas e interacciones medicamentosas

Los efectos adversos y la necesidad de discontinuar el tratamiento ocurren con mayor frecuencia en pacientes

tratados con IP que en aquellos tratados con terapia dual. En los estudios con BOC, los eventos adversos más relevantes fueron anemia y disgeusia; mientras que en los estudios con TVR fueron el *rash* cutáneo, la anemia, el prurito, las náuseas, diarrea y síntomas anorrectales. El *rash* por TVR es típicamente eczematoso y de carácter maculopapular, pudiendo aparecer en cualquier momento del tratamiento. El manejo del *rash* leve o moderado consiste en utilizar cremas humectantes, corticoides tópicos y/o antihistamínicos orales y evitar la exposición al sol. No se aconseja el uso de los corticoides sistémicos. En los casos de *rash* severo, se debe discontinuar TVR, manteniendo PR. Si la erupción empeora o no mejora a los 7 días, se debe considerar la interrupción de PR. Ante la sospecha de DRESS (reacción a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos) o de Steven-Johnson, es imperativo interrumpir todo el tratamiento e internar al paciente. Es de fundamental importancia tener acceso a una consulta dermatológica experta para estos diagnósticos diferenciales.

Los síntomas anorrectales son frecuentes en pacientes tratados con TVR, la patogenia es desconocida y el manejo incluye el uso de corticoides locales y/o lidocaína.

Los pacientes tratados con TVR o BOC tienen un riesgo similar de desarrollar anemia que es mayor que el observado en la terapia dual. Su mecanismo está ligado a la depresión medular y no a la hemólisis. La presencia de anemia o la necesidad de reducir las dosis de RBV no afectó negativamente la tasa de RVS. Mas aún en los pacientes tratados con BOC la anemia predice RVS. La magnitud y la velocidad de la caída de la hemoglobina y la condición clínica del paciente decidirán la frecuencia de controles de laboratorio. La estrategia recomendada para el manejo de la anemia es disminuir en forma escalonada la dosis de RBV y de no ser efectivo usar EPO y transfusiones.

4.17.1 Interacciones medicamentosas

Antes de iniciar el tratamiento con AAD deben chequearse todos los medicamentos que recibe el paciente en busca de potenciales interacciones medicamentosas. En caso de existir algún tipo de interacción, evaluar rotar a otro medicamento o ajustar la dosis según corresponda.

4.18 Situaciones en las cuales se podría considerar esperar los nuevos esquemas terapéuticos

4.18.1 Pacientes con estadio F0 o F1 de METAVIR.

Las complicaciones clínicas no son esperables en el corto/mediano plazo y podrían esperar por la aprobación de los nuevos AAD. En estos pacientes hay situaciones clínicas secundarias a la infección por HCV que podrían requerir tratamiento independientemente del estadio de fibrosis.

- Situaciones clínicas secundarias a la infección por HCV que podrían requerir tratamiento independientemente del estadio de fibrosis (por ejemplo crioglobulinemia con expresión clínica).

- Intolerancia "psicológica" del paciente con la enfermedad.

- Su voluntad personal para tratarse.

- Situaciones individuales (por ejemplo, mujeres que desean ser tratadas y erradicar el HCV para luego quedar embarazadas).

4.18.2 Pacientes con estadio F2 de METAVIR.

En estos pacientes, la decisión sobre indicar o diferir el tratamiento en el momento actual debe ser individualizada, a excepción de los pacientes trasplantados donde se recomienda iniciar el tratamiento con F \geq 2. Algunos pacientes podrían requerir tratamiento teniendo en cuenta lo descrito en pacientes con F0-F1. Es de destacar que los pacientes con F2 presentan mejores tasas de RVS y menos efectos adversos severos que los que tienen F3 ó F4 con los tratamientos disponibles en la actualidad.

4.18.3 Pacientes con fibrosis de cualquier grado que tengan contraindicaciones absolutas o intolerancia previa al uso de IFN y/o RBV.

En estos casos se sugiere aguardar a los regímenes libres de IFN y/o RBV.

4.19 Nuevas perspectivas terapéuticas

El tratamiento con drogas AAD ha producido una mejora significativa con respecto a la terapia dual con PR en las tasas de RVS en pacientes con G1. Sin embargo, la utilización de los IP de primera generación se ve limitada por la complejidad del esquema terapéutico, la alta tasa de eventos adversos, una baja barrera genética a la resistencia y una extensa lista de interacciones con otros fármacos. Resultados muy promisorios con nuevos esquemas de AAD (asociados o no a PR) que incluyen inhibidores de proteasa NS3 de segunda generación, inhibidores de polimerasa NS5B nucleós(t)idos o no nucleós(t)idos, inhibidores del complejo de replicación NS5A u otros, mostraron mejores tasas de RVS, con un mejor perfil de seguridad y una dosificación más conveniente (Tablas 10 y 11). Algunos de estos compuestos se han investigado en asociación con PR, pero también se están estudiando combinaciones de tratamiento sin IFN, asociando generalmente 2 ó 3 AAD con o sin RBV. Algunos de estos AAD, tienen acción pangénotípica y alta barrera genética a la aparición de resistencia.

Algunas de estas drogas han sido aprobadas recientemente en otros países. En Argentina, no se dispone de información acerca de los tiempos de aprobación de las mismas. Al momento de contar con estos nuevos AAD en nuestro país, las recomendaciones de tratamiento deberán ser rediscutidas.

4.20 Costo-efectividad de la triple terapia

La consideración del balance entre los costos y la eficacia de la triple terapia es crítica para el uso racional de BOC y TVR. La triple terapia con estos inhibidores de proteasa demostró ser costo-efectiva en pacientes no tratados previamente comparada con la terapia con PR.

En el modelo de pacientes previamente tratados, la triple terapia fue costo-efectiva respecto a no-tratamiento en pacientes recaídos, respondedores parciales y respondedores nulos. El perfil de costo-efectividad fue progresivamente mejor cuando se evaluó la triple terapia en respondedores nulos, respondedores parciales y recaídos, siendo los recaídos con fibrosis avanzada quienes presentaron el mejor perfil de costo-efectividad.

4.21 Accesibilidad a la triple terapia

En Argentina carecemos de datos fehacientes respecto a la situación actual de la hepatitis C y esto probablemente constituya la mayor dificultad para acceder al tratamiento y para obtener recursos adecuados por parte de las autoridades de salud. Se estima que la mayoría de las personas infectadas por HCV desconocen su estado y que aún conociendo su condición tienen importantes dificultades para acceder a la atención médica adecuada. Las barreras para acceder al tratamiento están relacionadas tanto con los pacientes como con los médicos, los financiadores y las autoridades de salud. Se requiere implementar estrategias dirigidas a mejorar la prevención, el *screening* de la infección y la educación tanto de la población general como de la comunidad médica, especialmente médicos de atención primaria. Resulta fundamental para que los pacientes reciban la atención médica adecuada mejorar el acceso a médicos especialistas en hepatología, entrenados en el manejo de la hepatitis C, para lo cual se propone integrar redes de derivación, tratamiento y seguimiento de los pacientes.

Tabla 10. Nuevos antivirales de acción directa.

Tipo AAD	Nombre	Dosis	Genotipo	Genotipo
<i>Inhibidores Proteasa NS3/4</i>	Simeprevir	150 mg c/24 hs	G1	<i>Tibotec/Janssen</i>
	Asunaprevir	200 mg c/12 hs	G1b	<i>BMS</i>
	Faldaprevir	120 mg c/24 hs	G1b	<i>Boeringer I</i>
	ABT450/r	150/100 mg c/24 hs	G1	<i>AbbVie</i>
	MK 5172	100 mg c/24 hs	G1	<i>Merck</i>
	Danoprevir/r	100/100mg c/12 hs	G1	<i>Roche</i>
<i>Inhibidores NS5A</i>	Daclatasvir	60 mg c/24 hs	G1,2,3,4	<i>BMS</i>
	ABT-267	25 mg c/24 hs	G1, 2	<i>AbbVie</i>
	MK-8742	20/50 mg -1 Día	G1	<i>Merck</i>
	Ledipasvir	90 mg – 1 Día	G1, 2	<i>Gilead</i>
<i>Inhibidores Polimerasa</i>				
<i>Nucleós/tidos</i>	Sofosbuvir	400 mg c/24 hs	Pangen.	<i>Gilead</i>
<i>No Nucleós/tidos</i>	Deleobuvir	600 mg c/8-12 hs	G1b	<i>Boeringer I</i>
	ABT-333	400 mg c/12 hs	G1	<i>AbbVie</i>
	BMS 791325	75 mg c/12 hs	G1	<i>BMS</i>

r, booster con *Ritonavir*.

Tabla 11. Nuevos esquemas de tratamiento con antivirales de acción directa, asociados o no a PEG INF y ribavirina.

	Fase	N° Ptes	Duración	RVS %
Naive				
Genotipo 1a o 1b				
<i>-Regímenes con INF Peg</i>				
Simeprevir + PEG INF + RBV*	3	785	12, 24 ó 48s	88 RVS
Sofosbuvir + RBV c/sin PEG INF	3	327	12, 24 s	90 RVS12
Daclatasvir + PEG INF + RBV	3		24 o 48s	
Faldaprevir + PEG INF + RBV	3		24 o 48s	
<i>-Regímenes sin INF Peg</i>				
ABT-450r + ABT-333 + RBV		33	12 s	94 RVS12
ABT-450r + ABT-267 + ABT-333 + RBV		80	8 s	88 RVS 12
ABT-450r + ABT-333 + RBV		41	12 s	85
ABT-450r + ABT-267 + RBV		79	12 s	90
ABT-450r + ABT-267 + ABT-333		79	12 s	87
ABT-450r + ABT-267 + ABT-333 + RBV		79	12 s	98
Daclatasvir + Asunaprevir + BMS-791325		16	24 s	88
Daclatasvir + Asunaprevir + BMS-791325		16	12 s	94
Faldaprevir + Deleobuvir		46	28 s	39 RVS12
Faldaprevir + Deleobuvir + RBV		316	16, 28 ó 40 s	52-69 RVS12
Mericitabina + Danoprevir + RBV		64	24 s	71 RVS12
Sofosbuvir + RBV		25	12 s	84
Sofosbuvir + Daclatasvir		55	12 ó 24 s	98 RVS4
Sofosbuvir + Daclatasvir + RBV		56	12 ó 24 s	96 RVS4
Sofosbuvir + Ledipasvir + RBV		25	12 s	100 RVS12
Genotipo 2 ó 3				
<i>-Regímenes sin INF Peg</i>				
Sofosbuvir + RBV		10	12 s	100
Sofosbuvir		10	12 s	60
Sofosbuvir + RBV		253	12 s	67 RVS12
Sofosbuvir + Daclatasvir		14	24 s	100
Sofosbuvir + Daclatasvir + RBV		14	24 s	93
<i>-Regímenes con INF Peg</i>				
Daclatasvir + PEG INF + RBV				
No Respondedor				
Genotipo 1a ó 1b				
<i>-Regímenes con INF Peg</i>				
Simeprevir + PEG INF + RBV*				
Sofosbuvir + RBV c/sin PEG INF				
Daclatasvir + PEG INF + RBV				
Faldaprevir + PEG INF + RBV				
<i>-Regímenes sin INF Peg</i>				
ABT-450r + ABT-333 + RBV				
ABT-450r + ABT-267 + RBV		17	12 s	47 RVS12
ABT-450r + ABT-267 + ABT-333 + RBV		45	12 s	89
Daclatasvir + Asunaprevir		45	12 s	93
Sofosbuvir + RBV		11	24 s	36
Sofosbuvir + Daclatasvir		10	12 s	10
Sofosbuvir + Daclatasvir + RBV		21	12 s	100
Sofosbuvir + Simeprevir + RBV		20	12 s	95
Sofosbuvir + Simeprevir		27	12 s	96 RVS8
Sofosbuvir + Ledipasvir +RBV		14	12 s	93 RVS8
		10	12 s	100 RVS12
Genotipo 1b				
Daclatasvir + Asunaprevir		21	24 s	91
Genotipo 2 ó 3				
Sofosbuvir + RBV		201	12 ó 16s	12s: 50 16s: 73
No elegible o intolerante a INF				
Genotipo 1b				
Daclatasvir + Asunaprevir		22	24 s	24 s
Genotipo 2 ó 3				
Sofosbuvir + RBV		207	12 s	12 s

r, booster con Ritonavir; RBV, ribavirina; RVS, carga viral negativa en semana 24 post-tratamiento, RVS12, RVS8, RVS4 carga viral negativa en semana 12, 8 y 4 post-tratamiento. *También previamente tratados.

Referencias recomendadas

1. Fassio E, Schroder T, Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado. Conclusiones del Consenso Argentino Hepatitis C 2007. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2008;38:56-74.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2011;55:245-64.
3. Yee HS, Chang MF, Pocha C, Lim J, Ross D, Morgan TR, Monto A, Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program, National Hepatitis C Program Office. Update on the management and treatment of hepatitis C virus infection: recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and the National Hepatitis C Program Office. *Am J Gastroenterol* 2012;107:669-689.
4. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011;54:1433-1444.
5. Silva MO, Ridruejo E, Galdame O, Bessone F, Colombato L, Daruich J, Fainboim H, Fassio E, Fay F, Frider B, Gadano A, Galoppo MC, González J, Tanno H, Terg R, Villamil F, Comisión de Expertos en Hepatitis Virales de la Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado. Recommendations for the treatment of chronic genotype 1 hepatitis C virus infection. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2012;42:234-249.
6. Chávez-Tapia NC, Ridruejo E, Alves de Mattos A, Bessone F, Daruich J, Sánchez-Ávila JF, Cheinquer H, Zapata R, Uribe M, Bosques-Padilla F, Gadano A, Sosa A, Dávalos-Moscol M, Marroni C, Muñoz-Espinoza L, Castro-Narro G, Paraná R, Méndez-Sánchez N, Latin American Association for the Study of the Liver. An update on the management of hepatitis C: guidelines for protease inhibitor-based triple therapy from the Latin American Association for the Study of the Liver. *Ann Hepatol* 2013;12 (suppl 2):s3-s35.
7. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009;49:1335-1374.
8. Jacobson IM, Pawlotsky JM, Afdhal NH, Dusheiko GM, Forns X, Jensen DM, Poordad F, Schulz J. A practical guide for the use of boceprevir and telaprevir for the treatment of hepatitis C. *J Viral Hepat* 2012;19 (suppl 2):1-26.
9. Alter MJ. HCV routes of transmission: what goes around comes around. *Semin Liver Dis* 2011;31:340-346.
10. Latin American Association for the Study of the Liver Practice Guidelines. *Ann Hepatol* 2010;9 (suppl 1):S8-S26.
11. Vladimirovsky SN, Coordinadores UC, Soto SS, Munné MS, Otegui LO, Altbert NR, Brajterman LS, del Monaco R. Coinfección HIV en hepatitis B y hepatitis C y triples infecciones: información obtenida por las Unidades Centinela para Hepatitis virales 2007-2011. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2013;43 (suppl):RP 13.
12. Puro V, De Carli G, Cicalini S, Soldani F, Balslev U, Begovac J, Boaventura L, Campins Martí M, Hernández Navarrete MJ, Kammerlander R, Larsen C, Lot F, Lunding S, Marcus U, Payne L, Pereira AA, Thomas T, Ippolito G. European recommendations for the management of health-care workers occupationally exposed to hepatitis B virus and hepatitis C virus. *Euro Surveill* 2005;10:260-264.
13. Gao M, Nettles RE, Belema M, Snyder LB, Nguyen VN, Fridell RA, Serrano-Wu MH, Langley DR, Sun JH, O'Boyle DR 2nd, Lemm JA, Wang C, Knipe JO, Chien C, Colonna RJ, Grasela DM, Meanwell NA, Hamann LG. Chemical genetics strategy identifies an HCV NS5A inhibitor with a potent clinical effect. *Nature* 2010;465:96-100.
14. CDC recommendation for prevention and control of Hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *MMWR*;2013:62.
15. Testing for HCV infection: an update of guidance for clinicians and Laboratory. *MMWR* 2013;62:362-365.
16. Jacobson IM, Marcellin P, Zeuzem S, Sulkowski MS, Esteban R, Poordad F, Bruno S, Burroughs MH, Pedicone LD, Boparai N, Deng W, Di Nubile MJ, Gottesdiener KM, Brass CA, Albrecht JK, Bronowicki JP. Refinement of stopping rules during treatment of hepatitis C genotype 1 infection with boceprevir and peginterferon/ribavirin. *Hepatology* 2012;56:567-575.
17. Hernando V, Perez-Cachafeiro S, Lewden C, Gonzalez J, Segura F, Otero JA, Rubio R, Dalmau D, Moreno S, Amo JD, CoRIS. All-cause and liver-related mortality in HIV positive subjects compared to the general population: differences by HCV co-infection. *J Hepatol* 2012; 57:743-751.
18. Sherman M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, surveillance, and diagnosis. *Semin Liver Dis* 2010;30:3-16.
19. Mack CL, Gonzalez-Peralta RP, Gupta N, Leung D, Narkewicz MR, Roberts EA, Rosenthal P, Schwarz KB, North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. NASPGHAN Practice Guidelines: diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54:838-355.
20. McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, Jacobson IM, Sulkowski M, Kauffman R, McNair L, Alam J, Muir AJ, PROVE1 Study Team. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2009;360:1827-1838.
21. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, Jacobson IM, Reddy KR, Goodman ZD, Boparai N, DiNubile MJ, Sniukiene V, Brass CA, Albrecht JK, Bronowicki JP, SPRINT-2 Investigators. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1195-1206.
22. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, Poordad F, Goodman ZD, Sings HL, Boparai N, Burroughs M, Brass CA, Albrecht JK, Esteban R, HCV RESPOND-2 Investigators. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1207-1217.
23. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, ILLUMINATE Study Team. Response guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011;365:1014-1024.
24. Shiffman ML, Suter F, Bacon BR, Nelson D, Harley H, Solá R, Shafran SD, Barange K, Lin A, Soman A, Zeuzem S, ACCELERATE Investigators. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2007;357:124-134.
25. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, Shiffman ML, Lawitz E, Everson G, Bennett M, Schiff E, Al-Assi MT, Subramanian GM, An D, Lin M, McNally J, Brainard D, Symonds WT, McHutchison JG, Patel K, Feld J, Pianko S, Nelson DR, POSITRON Study, FUSION Study. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med* 2013; 368:1867-1877.
26. Yee HS, Chang MF, Pocha C, Lim J, Ross D, Morgan TR, Monto A, Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program, National Hepatitis C Program Office. Update on the management and treatment of hepatitis C virus infection: recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and the National Hepatitis C Program. *Am J Gastroenterol* 2012;107:669-689.
27. Lok AS, Gardiner DF, Lawitz E, Martorell C, Everson GT, Ghalib R, Reindollar R, Rustgi V, McPhee F, Wind-Rotolo M, Persson A, Zhu K, Dimitrova DI, Eley T, Guo T, Grasela DM, Pasquinelli C. Preliminary study of two antiviral agents for hepatitis C genotype 1. *N Engl J Med* 2012;366:216-224.
28. Hézode C, Fontaine H, Dorival C, Larrey D, Zoulim F, Canva V, de Ledinghen V, Poynard T, Samuel D, Bourlière M, Zarski JP, Raabe JJ, Alric L, Marcellin P, Riachi G, Bernard PH, Loustaud-Ratti V, Métivier S, Tran A, Serfaty L, Abergel A, Causse X, Di Martino V, Guyader D, Lucidarme D, Grando-Lemaire V, Hillon P, Feray C, Dao T, Cacoub P, Rosa I, Attali P, Petrov-Sanchez V, Barthe Y, Pawlotsky JM, Pol S, Carrat F, Bronowicki JP, CUPIC Study Group. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO20-CUPIC) – NCT01514890. *J Hepatol* 2013;59:434-441.
29. Burton Jr JR, Everson GT. Management of the transplant recipients with chronic hepatitis C. *Clin Liver Dis* 2013;17:73-91.
30. Telaprevir [package insert]. Cambridge, MA, USA: Vertex Pharmaceuticals;2011.
31. Boceprevir [package insert]. Whitehouse Station, NJ, USA: Merck & Co.;2011.