

Recomendaciones para el tratamiento de personas con **hepatitis C**



Dirección de Sida y ETS
LA SALUD ES UN DERECHO DE TODOS Y TODAS

ARGENTINA
UN PAIS CON BUENA GENTE



Ministerio de
Salud
Presidencia de la Nación

Autoridades

Presidenta de la Nación

Dra. Cristina Fernandez de Kirchner

Ministro de Salud

Dr. Juan Luis Manzur

Secretario de Promoción y Programas Sanitarios

Dr. Máximo Andrés Diosque

Subsecretaria de Prevención y Control de Riesgos

Dra. Marina Kosacoff

Director de DSyETS

Dr. Carlos Falistocco

Coordinador Área Asistencial

Dr. Emiliano Bissio

Coordinadora del Área de Hepatitis Virales

Dra. Gabriela Vidiella

Área de Hepatitis Virales

Dra. Emma Coronel

Diego Martinez Madrid

Miembros del Comité Técnico Asesor del Área de Hepatitis Virales:

Dr. Adrián Gadano, Dr. Eduardo Fassio, Dr. Fernando Bessone, Dra. Beatriz Lasala, Dr. Daniel Stecher, Dra. Margarita Ramonet, Dra. Aurelia Fallo, Dra. Carla Vizzotti, Dr. Cristián Biscayart, Dra. Mabel Morán, Dr. Jorge Gonzalez, Dra. Claudia Vujacich, Dra. Mirta Ciocca, Eduardo Pérez Pegué, María Eugenia De Feo.

Recomendaciones para el tratamiento de personas con **hepatitis C**

Abril de 2013

Glosario

VHC: Virus de la hepatitis C

VHB: Virus de la hepatitis B

VHA: Virus de la hepatitis A

ARN VHC: ARN del virus de la hepatitis C

TARV: Tratamiento antirretroviral

CHC: Hepatocarcinoma

HBsAg: Antígeno de superficie de hepatitis B

HBeAg: Antígeno e de hepatitis B

ADN: ADN del virus de la hepatitis B

ALT: Alanina aminotransferasa

AST: Aspartato Aminotransferasa

anti-HBc: Anticuerpo anti-antígeno del core de la hepatitis B

anti-HBs: Anticuerpo anti-antígeno de superficie de la hepatitis B

RBV: Ribavirina

Log: Logaritmo

PEG IFN alfa 2a: Interferón pegilado alfa 2a

PEG IFN alfa 2b: Interferón pegilado alfa 2b

TSH: Tirotrófina u hormona estimulante de la tiroides

➤ Diagnóstico de la infección

Frente a una posible infección de hepatitis C (VHC), es necesario realizar una detección de anticuerpos anti-VHC por método enzimoimmunoensayo (ELISA) y una determinación confirmatoria de ARN VHC en suero o plasma por técnica PCR cualitativa o cuantitativa.

Aquellas personas que ocasionalmente presenten anti-VHC (-) con PCR (+) deberán ser evaluados para confirmar los resultados en laboratorio de referencia.

1. Hepatitis aguda C

En caso de presentarse un cuadro de hepatitis probablemente aguda (por la presentación clínica y el tenor de aumento de las aminotransferasas), con IgM para virus A (VHA) negativa y anti-HBc IgM y HBsAg negativos, debe solicitarse un estudio de ARN VHC sérico debido a la aparición tardía de los anticuerpos anti-VHC de tipo IgG. El anti-VHC por ELISA frecuentemente se positiviza más allá de las 4 semanas luego del comienzo de los síntomas.

2. Hepatitis crónica C

El diagnóstico debe ser confirmado por las dos determinaciones positivas (anti-VHC por

ELISA y ARN VHC por PCR) y la persistencia del ARN VHC durante un período mínimo de 6 meses posteriores a la primera determinación.

En personas inmunosuprimidas (VIH positivos, trasplantados, hemodializados), el anticuerpo anti-VHC por ELISA puede ser negativo a pesar de que la persona esté infectada. Se recomienda que las personas con factores de riesgo para VHC y que presenten transaminasas elevadas de causa inexplicada, sean sistemáticamente estudiadas con ARN VHC a pesar de las determinaciones de anti-VHC negativo por ELISA.

➤ Evolución natural

- Exploración física.
- Preguntas específicas acerca del uso de medicamentos y la toma de alcohol.
- Evaluar el grado de severidad de la enfermedad hepática, identificando precozmente a la persona con cirrosis ya que presenta una menor respuesta al tratamiento y necesita un estrecho seguimiento debido a la alta incidencia de hepatocarcinoma (CHC) y de complicaciones asociadas a hipertensión portal (desarrollo de várices esofágicas, etc).
- Evaluación cardiológica en mayores de 40 años o con antecedente de riesgo cardiovascular que permita el uso de Ribavirina (por su acción anemizante)
- Evaluación psiquiátrica de acuerdo a los antecedentes y factores de riesgo.

- Evaluación oftalmológica.
- Vacunación contra hepatitis A y B para las personas susceptibles.
- Dado el potencial teratogénico de la RBV, se debe instruir a la persona y a su pareja sobre la necesidad de utilizar uno o dos métodos anticonceptivos, incluido el varón hasta 6 meses luego de concluido el tratamiento.
- Evaluar variables predictivas de falta de respuesta al tratamiento como sobrepeso, síndrome de resistencia insulínica, coinfección con VIH.

Estudios complementarios: Análisis de laboratorio

- Hemograma con plaquetas
- Glucemia
- Urea
- Creatinina
- ALT
- AST
- Fosfatasa Alcalina
- Albúmina, tiempo de protrombina
- Proteinograma electroforético
- Colesterol
- Triglicéridos

- Función tiroidea: TSH y T4 libre
- Marcadores de anti-VHA IgG, HBsAg, anti-HBc, anti-HBs, VIH ELISA

Carga Viral VHC expresada en UI/ml y en log

Genotipo: siempre debe ser estudiado antes de comenzar el tratamiento.

Otros estudios

- Ecografía abdominal
- Biopsia hepática es el mejor método para investigar el grado de fibrosis.
- La elastografía por ultrasonografía (FibroScan), combinado con los marcadores séricos de fibrosis (Fibrotest, etc) podría ser una alternativa válida de la biopsia en las personas con hepatitis crónica C.
- Polimorfismo del gen de la IL28B será de gran utilidad en el futuro cercano para identificar a personas que tienen un porcentaje significativamente mayor de respuesta a la terapia con PEG-interferón más RBV (portadores del alelo CC del genotipo rs129799860).

➤ Candidatos para el tratamiento

Todas las personas portadoras de VHC ARN sérico asociado a enfermedad hepática compensada serán consideradas como candidatos a tratamiento.

El tratamiento antiviral debe ser coordinado por grupos o por profesionales con experiencia debido al potencial de aparición de efectos adversos serios durante la terapia.

Portadores de Genotipo 1:

Inicio con biopsia hepática con grado significativo de fibrosis (score de METAVIR \geq F2 ó score de Ishak \geq F3) que se asocia a riesgo aumentado de complicaciones clínicas en el mediano plazo.

En caso de presentar METAVIR $<$ F2 realizar una evaluación individual teniendo en cuenta la edad, presencia de comorbilidades, riesgo de efectos adversos y la motivación individual para el tratamiento.

Genotipos 2 y 3 podrían tratarse sin realización de biopsia hepática, dada la mayor probabilidad de alcanzar la erradicación viral con menor tiempo de tratamiento (menor riesgo de padecer efectos adversos serios). Ambos factores (mayor respuesta y menor riesgo) hacen aceptable la idea de tratar a personas que podrían tener fibrosis leve.

➤ **Contraindicaciones para el tratamiento**

Contraindicaciones absolutas

- Cirrosis descompensada

- Enfermedades autoinmunes no controladas
- Embarazo
- Mujeres que no puedan realizar una correcta anticoncepción durante el tratamiento
- Depresión, psicosis y epilepsia no controladas
- Enfermedad cardíaca descompensada
- Diabetes e hipertensión arterial no controladas
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Contraindicaciones relativas

- Valores hematológicos anormales (hemoglobina < 13 g/dl en el hombre y < 12 g/dl en la mujer, recuento de neutrofilos < 1500 , plaquetas < 90.000)
- Creatinina plasmática > 1.5 mg/dl
- Coronariopatía significativa
- Enfermedad tiroidea no tratada
- Uso de drogas y toma de alcohol

➤ Tratamiento

Actualmente, PEG-interferón más RBV es el tratamiento estándar aprobado para tratar

la hepatitis crónica C en nuestro país.

En el futuro cercano, es probable que el tratamiento estándar en portadores de genotipo 1 sea una terapia triple, agregando a la combinación actual alguna de las llamadas “drogas antivirales de acción directa” (inhibidores de proteasas, como telaprevir o bocoprevir, inhibidores de polimerasas, etc).

PEG-INF alfa-2a 180 µg una vez a la semana o PEG-IFN alfa-2b 1.5 µg por kg de peso, una vez a la semana, deben ser utilizados asociados a Ribavirina como esquema de elección.

La RBV debe ser utilizada a una dosis de 15 mg kg/día para genotipos 1 y 4 mientras que 800 mg pueden ser indicados para los genotipos 2 y 3. Sin embargo, en personas con genotipo 2 ó 3 y sobrepeso, síndrome de insulino-resistencia o fibrosis severa/cirrosis, también debiera indicarse en una dosis de 15 mg kg/día, por considerarse factores de riesgo asociados a una baja respuesta al tratamiento.

Esta combinación de fármacos debe ser indicada durante 24 semanas en los genotipos 2 y 3 y durante 48 semanas en genotipos 1 y 4. Los tiempos de tratamiento pueden acortarse o prolongarse de acuerdo a lo observado en los resultados de la cinética viral precoz del VHC.

Modo de administración interferon peguilado alfa 2b combinado con ribavirina adaptado a presentaciones comerciales disponibles

Peso de Paciente	Presentación	Volumen total de la ampolla	Cantidad a ser administrada	Volumen a ser administrado
40-46,9 kg	80 mcg en 0,5 ml	0,7 ml	64 mcg	0,4 ml
47-57,9 kg			80 mcg	0,5 ml
58-67,9 kg			96 mcg	0,6 ml
68-76,9 kg			112 mcg	0,7 ml
77-84,9 kg	100 mcg en 0,5 ml	0,7 ml	120 mcg	0,6 ml
85-97,9 kg			140 mcg	0,7 ml
98-104,9 kg	120 mcg en 0,5 ml	0,7 ml	156 mcg	0,6 ml
> 105 kg			168 mcg	0,7 ml

➤ Seguimiento

El objetivo es evaluar la respuesta virológica y detectar efectos secundarios.

Para poder decidir el esquema de tratamiento más adecuado para cada persona en base a la respuesta durante el mismo, se debe analizar el ARN VHC sérico en forma basal, y luego en las semanas 4, 12 y 24 y al finalizar el tratamiento.

El estudio del ARN VHC sérico durante el tratamiento debería ser efectuado por el mismo método que se utilizó en forma basal.

➤ **Definiciones de los criterios de respuesta**

Respuesta virológica rápida (RVR): ARN VHC no detectable en la semana 4 de tratamiento por método cuali/cuantitativo con límite de detección ≤ 50 UI/ml.

Respuesta virológica temprana (RVT): ARN VHC no detectable (RVT completa) o descenso de al menos $2 \log_{10}$ en relación al valor basal (RVT parcial), por el mismo método cuantitativo utilizado inicialmente, analizado en la semana 12 de tratamiento.

Respuesta virológica lenta (RVL): descenso de al menos $2 \log_{10}$ con relación al valor basal en la semana 12 de tratamiento pero con ARN VHC aún detectable, seguido de ARN VHC no detectable en la semana 24 de tratamiento por método cuali/cuantitativo con límite de detección ≤ 50 UI/ml.

No respuesta virológica: descenso del ARN VHC inferior a $2 \log_{10}$ con relación al valor basal en la semana 12 de tratamiento.

Respuesta nula (RN): descenso del ARN VHC inferior a $2 \log_{10}$ con relación al valor basal en la semana 12 de tratamiento.

Respondedor parcial (RP): descenso del ARN VHC mayor a 2 log₁₀ con relación al valor basal en la semana 12 de tratamiento pero detectable en semana 12 y 24.

Respuesta virológica de fin de tratamiento (RFT): ARN VHC no detectable al finalizar el período de tratamiento evaluado por método cualitativo (límite de detección \leq 50 UI/ml).

Respuesta virológica sostenida (RVS): ARN VHC no detectable por método cualitativo a las 24 semanas de finalizado el tratamiento (límite de detección \leq 50 UI/ml).

Recaída: reaparición de ARN del VHC, en cualquier momento durante el tratamiento (“breakthrough”) o después de la respuesta virológica

Recomendaciones post tratamiento para pacientes que alcanzan respuesta virológica sostenida (RVS)

Las personas no cirróticas con RVS deben ser reexaminados con determinaciones de ALT y ARN VHC a las 48 y 96 semanas después del tratamiento, serán dados de alta con ALT normal y ARN VHC negativo. En adición a esto, las personas con cirrosis que hayan alcanzado RVS deberán someterse al control endoscópico de las vórices esofágicas cada 1 - 2 años y CHC cada 6 meses mediante ecografía y alfa feto proteína.

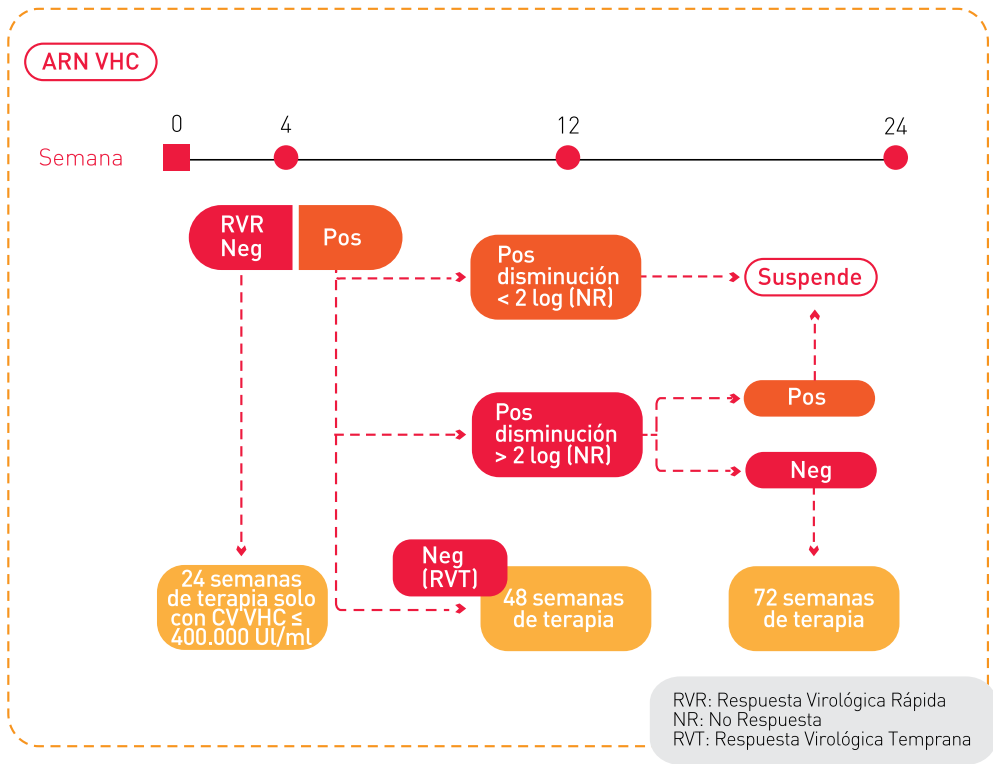
El mejor predictor de RVS es alcanzar la RVR. En personas que presentan RVR, el porcentaje de RVS es de aproximadamente 90%, independientemente del genotipo que tengan.

Por lo tanto, la presencia de una RVR permitirá considerar el acortamiento de la terapia (a 24 semanas en determinadas personas con genotipos 1 y 4; a 16 semanas en determinadas personas con genotipos 2 y 3). En contraste, ante la ausencia de RVR deberá considerarse la prolongación de la terapia (a 48 semanas en personas con genotipos 2 y 3; a 72 semanas en personas con genotipos 1 y 4) de acuerdo a ulteriores resultados en los estudios de ARN VHC en semanas 12 y 24.

PERSONAS PORTADORAS DE GENOTIPOS 1 o 4

1. Personas que presentan RVR, CV basal ≤ 400.000 UI/ml y en ausencia de fibrosis severa/cirrosis, se puede considerar acortar a 24 semanas.
2. Personas sin RVR, con una RVT completa, tratar por 48 semanas.
3. Personas sin RVR, con una RVT parcial, con VHC-ARN no detectable en la semana 24 (RVL), se los considerará como respondedores lentos: prolongar la terapia a 72 semanas. Si ARN VHC es detectable en la semana 24: suspender el tratamiento.
4. En personas que no presentaron RVR ni RVT: suspender el tratamiento.

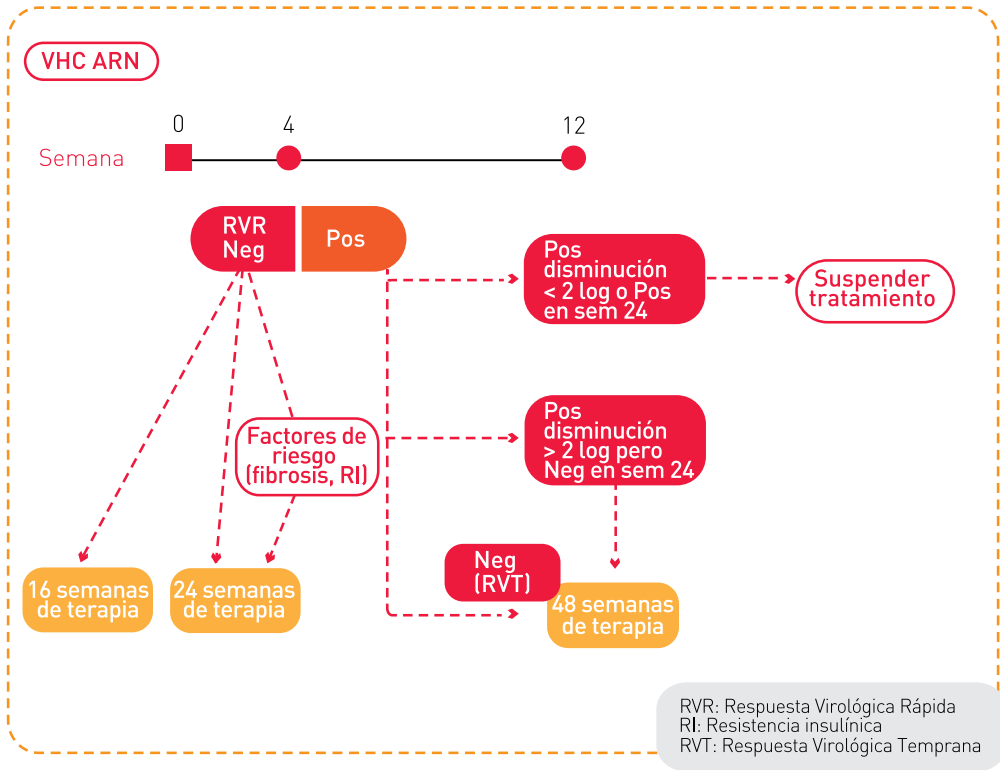
➤ Algoritmo de tratamiento de hepatitis C. Terapia guiada a según la respuesta virológica en personas con genotipos 1 y 4



GENOTIPOS 2 o 3

1. La duración del tratamiento estándar con PEG-IFN más RBV es de 24 semanas en estas personas.
2. Personas con RVR, y carga viral basal baja (< 400.000 UI/ml) y en ausencia de: fibrosis severa/cirrosis insulino-resistencia o esteatosis, se puede considerar acortar el tratamiento a 16 semanas. Comparado con el esquema estándar de 24 semanas, la tasa de RVS puede ser levemente inferior.
3. En personas sin RVR, ARN VHC no detectable en la semana 24, prolongar el tratamiento a 48 semanas. Si el ARN VHC es detectable en la semana 24: suspender el tratamiento.

➤ **Terapia guiada según la respuesta virológica en personas con genotipos 2 y 3**



➤ **Recomendaciones para el tratamiento de personas portadoras de genotipos 5 o 6**

Estos genotipos son infrecuentes en nuestro medio y en el resto del mundo. No existen suficientes estudios sobre tratamiento de estas personas para poder efectuar recomendaciones basadas en evidencia científica. Su respuesta al tratamiento es similar a la de personas portadoras de genotipo 3.

➤ **Efectos secundarios, control de toxicidad**

Control de hemograma con plaquetas cada 15 días durante los dos primeros meses, luego una vez por mes. Este control hay que adaptarlo al resultado de los estudios.

Control de TSH cada tres meses.

Control bioquímico una vez por mes.

➤ **Manejo de los efectos adversos del tratamiento**

Algunos de los efectos adversos más comunes son los hematológicos: anemia, asociada al uso de RBV; neutropenia y plaquetopenia, asociados al uso de Interferón. En ocasiones, estos eventos obligan a la reducción de dosis y hasta a la suspensión del tratamiento.

Los grupos de pares colaboran en el apoyo de la persona y su grupo familiar, logrando una mayor contención, una mejor calidad de vida y una mayor adherencia al tratamiento.

Algunos efectos pueden ser controlados con otros medicamentos:

Estados "pseudogripales": Paracetamol

Estados de ansiedad: Lorazepan, Oxazepan

Estados depresivos: Se pueden utilizar inhibidores de la recaptación de serotonina (ej: Paroxetina). Estados depresivos graves pueden requerir suspensión del PEG IFN.

➤ Disminución de la dosis de Peg IFN ante Neutropenia

Recuento <750 células/ml:

- Reducir IFN-PEG alfa-2b de: 1,5 a 1 ug/kg/sem. Si no hubiera respuesta reducir a 0,5 ug/kg/sem.
- Reducir IFN-PEG alfa-2a de: 180 ug a 135 µg. Si no hubiera respuesta reducir a 90 ug/ semana.

Recuento <500 células/ml:

- Suspender el tratamiento

Para evitar disminuir la dosis se puede indicar:

Factores estimulantes de colonias de granulocitos: (GM-CSF): El uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos (GM-CSF) es utilizado en la práctica clínica cuando los valores de neutrófilos descienden por debajo de $750-500/\text{mm}^3$, para evitar las reducciones o suspensiones del IFN.

Como guía: $300\mu\text{g}$ subcutánea 1-3 veces por semana (respuesta individual de cada persona).

Si bien la administración de G-CSF puede permitir que los pacientes continúen o reanuden la terapia anti-VHC, existe poca evidencia de que esto mejore la probabilidad de RVS en comparación con la reducción de dosis.

➤ Disminución de la dosis de Ribavirina ante anemia

Hemoglobina $<10\text{g/dl}$:

- Disminuir de a 200 mg/vez de Ribavirina y evaluar respuesta.

Hemoglobina $< 8.5\text{ g/dl}$:

- Suspender Ribavirina.

La Eritropoyetina puede utilizarse para evitar disminuir la dosis de Ribavirina o su suspen-

sión, situación que se asocia a falta de respuesta al tratamiento. Se sugiere su uso cuando los niveles de hemoglobina descienden por debajo de 10 g/dl.

Efectos secundarios de la EPO: Hipertensión arterial, convulsiones, trombosis vasculares.

➤ **Disminución de la dosis de Peg IFN ante plaquetopenia**

Recuento < 50.000 mm³:

- Reducir IFN-PEG alfa-2b de: 1,5 a 1 ug/kg/sem. Si no hubiera respuesta reducir a 0,5 ug/kg/sem.
- Reducir IFN-PEG alfa-2a de: 180 ug a 135 µg. Si no hubiera respuesta reducir a 90 ug/ semana.

Recuento < 25.000 mm³:

- Suspender el tratamiento.

Por el momento, no se cuenta con una terapéutica farmacológica eficaz y segura para el manejo de la trombocitopenia.

➤ **Recomendaciones para personas que alcanzaron una respuesta virológica sostenida**

1. El estudio del ARN VHC sérico deberá realizarse a las 24 semanas de finalizado el tratamiento (para confirmar si se ha obtenido una RVS o si se ha producido una recaída virológica).
2. Al año de finalizado el tratamiento, solicitar ARN VHC sérico (con un límite de detección ≤ 50 UI/ml) a las personas con RVS y luego reiterar con una frecuencia anual.
3. Personas portadoras de fibrosis severa/cirrosis antes del tratamiento deben continuar con el esquema de ultrasonografía semestral para detección temprana del CHC y endoscopia bienal para diagnóstico de várices esófago-gástricas con riesgo de sangrado.

➤ **Recomendaciones para el tratamiento de personas con hepatitis aguda C**

La evolución espontánea a la cronicidad es lo más probable luego de producirse la infección aguda con el VHC, en porcentajes que oscilan entre 50 a 90% de los casos.

1. Todas aquellas personas con diagnóstico de hepatitis aguda C tienen que ser consideradas para tratamiento antiviral.

2. En los casos sintomáticos de hepatitis aguda C, es recomendable diferir la indicación de tratamiento durante 8-12 semanas, dada la posibilidad existente de resolución espontánea.
3. En los casos de diagnóstico de una hepatitis aguda C asintomática, se podría indicar el tratamiento a las 8 semanas.
4. El tratamiento indicado en la actualidad es la monoterapia con PEG-interferón alfa-2a 180 µg/semana ó alfa-2b 1.5 µg/kg/semana durante 24 semanas.
5. Personas que no obtengan una RVS con este esquema podrían ser luego re-tratados con el régimen de las personas con enfermedad crónica.

➤ **Recomendaciones para el tratamiento de la hepatitis C en personas hemodializadas**

1. Las personas con terapia de hemodiálisis, en lista de espera para trasplante renal, deben ser evaluadas para tratamiento de la hepatitis C antes de recibir el injerto renal.
2. El tratamiento más seguro es con monoterapia con PEG-interferón alfa-2a 135 µg/semana ó PEG-interferón alfa-2b en dosis de 1 µg/Kg peso/semana. La combinación de PEG-interferón con Ribavirina podría ser indicada por médicos experimentados utilizando dosis muy reducidas de la misma (200 mg/día o día por medio) y con monitoreo cuidadoso de los efectos adversos.

➤ **Recomendaciones para el tratamiento de la hepatitis C recurrente posterior al trasplante de hígado**

En personas con recurrencia de la infección por VHC, se debe indicar tratamiento antiviral luego de la confirmación histológica de la hepatitis crónica. La presencia de fibrosis significativa o hipertensión portal al año del trasplante indican necesidad urgente de tratamiento.

1. El tratamiento recomendado en la actualidad es con PEG-interferón solo o asociado a Ribavirina bajo la supervisión de médicos especializados en trasplante hepático.
2. La probabilidad de rechazo del injerto con la terapia con interferón es baja pero debe ser considerada. Si se observara aumento de las enzimas hepáticas durante el tratamiento, se deberá efectuar una biopsia hepática para un mejor diagnóstico diferencial.

➤ **Tratamiento de la hepatitis C en niños**

Transmisión perinatal

Los anticuerpos contra el VHC pueden ser transferidos pasivamente de la madre al niño y persistir detectables en suero hasta los 18 meses. Estos casos deben estudiarse con determinaciones de VHC-ARN en dos oportunidades, entre los 2 y 6 meses y entre los 18 y 24 meses. Se considera infección cuando la determinación del VHC-ARN es positiva en dos o más oportunidades.

La desaparición espontánea del VHC dentro del primer o segundo año de vida ha sido documentada. Sin embargo, la mayoría desarrolla enfermedad crónica asintomática, con largos períodos de remisión bioquímica.

Biopsia hepática

Es un procedimiento de utilidad para establecer el grado de inflamación y fibrosis, así como para descartar enfermedades concurrentes, particularmente en niños con pruebas de función hepática normales candidatos a tratamiento.

La población pediátrica con VHC presenta menos inflamación, fibrosis y esteatosis que la población adulta. La necesidad y el momento oportuno de realización de la biopsia hepática en niños son motivo de controversia.

Candidatos a tratamiento

Cuando la infección se adquiere por vía vertical, la seroconversión, en caso de producirse, ocurre en la primera infancia. Por esta razón, se debe considerar la indicación del tratamiento a partir de los 3 a 5 años de edad. Todos los niños con hepatitis crónica, definida por la persistencia de replicación viral con ARN VHC positivo por más de 6 meses, deberán considerarse candidatos para el tratamiento, independientemente de

la forma de transmisión de la enfermedad y del nivel de transaminasas. Se debe tener en cuenta que la menor duración de la infección se acompaña con mejor respuesta a la terapia antiviral.

Tratamiento

Varios estudios no controlados realizados en niños con hepatitis C crónica tratados con la combinación de PEG-IFN y Ribavirina, muestran una RVS del 40%-53% y del 93%-100%, para los genotipos 1 y 2 o 3, respectivamente.

En el primer estudio colaborativo, controlado, comparativo, sobre la utilización de PEG-IFN solo o combinado con Ribavirina, se observó que el 21% de niños tratados con PEG-IFN solo y el 53% de los que recibieron PEG-IFN más Ribavirina alcanzaron la RVS, poniendo de manifiesto que la combinación de ambos fármacos es la mejor opción de tratamiento para estas personas.

Los principales factores asociados a una mejor respuesta con este esquema terapéutico son: los genotipos diferentes del genotipo 1 y los bajos niveles séricos de ARN VHC pre-tratamiento. En niños se ha descrito que la RVS es similar con niveles de transaminasas normales o anormales pre-tratamiento.

Basándose en los diversos trabajos realizados en niños, la combinación del PEG-IFN alfa 2b (60 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ /semana) y Ribavirina (15 mg/kg/día) fue aprobada por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) y por la European Medicines Agency (EMA) en los años 2008 y 2009, respectivamente. En nuestro país la aprobación de este esquema terapéutico para su uso en pediatría está pendiente de aprobación.

Existen pocas evidencias en niños sobre duración de tratamiento para VHC. En estudios recientes, el tratamiento combinado con PEG-IFN y Ribavirina durante 24 semanas en población pediátrica con genotipos 2 y 3 mostraron resultados comparables con los que recibieron ese esquema durante 48 semanas.

Efectos adversos del tratamiento

Los efectos adversos son de frecuente observación durante el tratamiento con PEG-IFN solo o combinado con Ribavirina. Los más comunes son: síndrome pseudogripal, fatiga, anorexia, pérdida de peso, depresión, anemia, neutropenia y trombocitopenia. Pueden detectarse anticuerpos antitiroideos y compromiso de la función tiroidea, generalmente de curso transitorio. Las personas deben ser monitoreadas minuciosamente; en algunas situaciones puede requerirse la reducción de las dosis o la suspensión del tratamiento.

➤ Bibliografía:

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

Anand BS, Currie S, Dieperink E, Bin EJ, Shen H, Ho SB, et al. Alcohol use and treatment of hepatitis C virus: results of a national multicenter study. *Gastroenterology* 2006;130:1607–1616.

Berg T, Sarrazin C, Herrmann E, Hinrichsen H, Gerlach T, Zachoval R, et al. Prediction of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C: significance of baseline parameters and viral dynamics during therapy. *Hepatology* 2003;37:600–609.

Bressler BL, Guindi M, Tomlinson G, Heathcote J. High body mass index is an independent risk factor for nonresponse to antiviral treatment in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:639–644.

Castera L, Sebastiani G, Le Bail B, de Lédinghen V, Couzigou P, Alberti A. Prospective comparison of two algorithms combining non-invasive methods for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2010;52:191–198.

Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, Manns MP, Harvey J, Albrecht J. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:645–652.

Davison SM, Mieli-Vergani G, Sira J, Kelly D. Perinatal hepatitis C virus infection: diagnosis and management. *Arch Dis Child* 2006; 91:781-5.

Degos F, Perez P, Roche B, Mahmoudi A, Asselineau J, Voitot H, et al. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: a multicenter prospective study (the FIBROSTIC study). *J Hepatol* 2010;53:1013–1021.

Esteban JI, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol* 2008;48:148–162.

Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002;36:S237–S244.

Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009;49:1335–1374.

Grieve R, Roberts J, Wright M, Sweeting M, DeAngelis D, Rosenberg W, et al. Cost effectiveness of interferon or peginterferon with ribavirin for histologically mild chronic hepatitis C. *Gut* 2006;55:1332–1338.

Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko GM, Di Bisceglie AM, Reddy R, Bzowej NH, et al. Telaprevir in combination with peginterferon and ribavirin in genotype 1 HCV treatment-naive patients: final results of Phase 3 ADVANCE study. *Hepatology* 2010;52:427A.

Kamal SM, Nasser IA. Hepatitis C genotype 4: what we know and what we don't yet know. *Hepatology* 2008;47:1371–1383.

Kubitschke A, Bahr MJ, Aslan N, Bader C, Tillmann HL, Sarrazin C, et al. Induction of hepatitis C virus (HCV)-specific T cells by needle stick injury in the absence of HCV-viraemia. *Eur J Clin Invest* 2007;37:54–64.

Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int* 2009;29:74–81.

Mangia A, Dalgard O, Minerva N, Verbaan H, Bacca D, Ring-Larsen H, et al. Ribavirin dosage in patients with HCV genotypes 2 and 3 who completed short therapy with peg-interferon alpha-2b and ribavirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:1346–1353.

Mangia A, Minerva N, Bacca D, Cozzolongo R, Ricci GL, Carretta V, et al. Individualized treatment duration for hepatitis C genotype 1 patients: a randomized controlled trial. *Hepatology* 2008;47:43–50.

Mauss S, Berger F, Goelz J, Jacob B, Schmutz G. A prospective controlled study of interferon-based therapy of chronic hepatitis C in patients on methadone maintenance. *Hepatology* 2004;40:120–124.

McCaughan GW. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus statements on the diagnosis, management and treatment of hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:615–633.

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

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

Poordad F, McCone J, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir (BOC) combined with peginterferon alfa-2b/ribavirin (P/R) for treatment of naive patients with hepatitis C (HCV) genotype 1: SPRINT-2 final results. *Hepatology* 2010;52:402A.

Rauch A, Kotalik Z, Descombes P, Cai T, Di Iulio J, Mueller T, et al. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study. *Gastroenterology* 2010;138:1338–1345, 1345.e1–7.

Romero-Gomez M, Vilorio MD, Andrade RJ, Salmeron J, Diago M, Fernandez-Rodriguez CM, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2005;128:636–641.

Sarrazin C, Shiffman ML, Hadziyannis SJ, Lin A, Colucci G, Ishida H, et al. Definition of rapid virologic response with a highly sensitive real-time PCRbased HCV RNA assay in peginterferon alfa-2a plus ribavirin response guided therapy. *J Hepatol* 2010;52:832–838.

Schaefer M, Hinzpeter A, Mohmand A, Janssen G, Pich M, Schwaiger M, et al. Hepatitis C treatment in “difficult-to-treat” psychiatric patients with pegylated interferon-alpha and ribavirin: response and psychiatric side effects. *Hepatology* 2007;46:991–998.

Schaefer M, Schmidt F, Folwaczny C, Lorenz R, Martin G, Schindlbeck N, et al. Adherence and mental side effects during hepatitis C treatment with interferon alfa and ribavirin in psychiatric risk groups. *Hepatology* 2003;37:443–451.

Shaheen AA, Myers RP. Diagnostic accuracy of the APRI for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: a systematic review. *Hepatology* 2007;46:833A.

Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 2005;5:558–567.

Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, et al. Telaprevir in combination with peginterferon alfa2b and ribavirin for 24 or 48 weeks in treatment-naïve genotype 1 HCV patients who achieved an extended rapid viral response: final results of Phase 3 ILLUMINATE study. *Hepatology* 2010;52:401A.

Shiffman ML, Salvatore J, Hubbard S, Price A, Sterling RK, Stravitz RT, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon, ribavirin, and epoetin alpha. *Hepatology* 2007;46:371–379.

Simmonds P, Bukh J, Combet C, Deleage G, Enomoto N, Feinstone S, et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2005;42:962–973.

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

Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, Berg T, Weltman M, Abate ML, et al. IL28B

is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat Genet* 2009;41:1100–1174.

Sy T, Jamal MM. Epidemiology of hepatitis C viral infection. *Int J Med Sci* 2006; 3:41-6.

Fay O, González J, Rey J. Prevalencia, grupos de riesgo y vías de transmisión. Consenso Argentino Hepatitis C 2004, Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado; 2004pp11-12. Disponible en www.aaeeh.org.ar.

Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N, et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 2009;41:1105–1109.

Tandon P, Doucette K, Fassbender K, Vandermeer B, Durec T, Dryden DM. Granulocyte colony-stimulating factor for hepatitis C therapy-associated neutropenia: systematic review and economic evaluation. *J Viral Hepat*. 2011 Jul;18(7):e381-93.

Thevenot T, Cadranel JF, Di Martino V, Pariente A, Causse X, Renou C, et al. A national French survey on the use of growth factors as adjuvant treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007;45:377–383.

Thomas DL, Thio CL, Martin MP, Qi Y, Ge D, O'huigin C, et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature* 2009;461:798–801.

Tillmann HL, Thompson AJ, Patel K, Wiese M, Tenckhoff H, Nischalke HD, et al. A polymorphism near IL28B is associated with spontaneous clearance of acute hepatitis C virus and jaundice. *Gastroenterology* 2010;139:1586–1592.

Torresi J, Johnson D, Wedemeyer H. Progress in the development of preventive and therapeutic vaccines for hepatitis C virus. *J Hepatol* 2011.

Van de Laar TJW, Matthews GV, Prins M, Danta M. Acute hepatitis C in HIV infected men who have sex with men: an emerging sexually transmitted infection. *AIDS* 2010;24:1799–1812.

Vong S, Bell BP. Chronic liver disease mortality in the United States, 1990–1998. *Hepatology* 2004; 39:476–483.

Wright M, Grieve R, Roberts J, Main J, Thomas HC. Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C: randomised controlled trial and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2006;10:1–113.

Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, Sperl J, Horsmans Y, Cianciara J, 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.



Dirección de Sida y ETS

Av. 9 de Julio 1925, piso 9 - Ala Moreno
(C1073ABA) Ciudad Autónoma de Buen
(005411) 4379-9017

dir-sida-ets@msal.gov.ar

www.msal.gov.ar/sida

Abril de 2013