

**PROTOCOLO DE ATENCIÓN PARA
EL TRATAMIENTO DE HEPATITIS
CRÓNICA POR VIRUS C**

PROTOCOLO DE ATENCIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE HEPATITIS CRÓNICA POR VIRUS C

INTRODUCCIÓN

La hepatitis C es una de las enfermedades más prevalentes a nivel mundial. La prevalencia mundial de la HVC es de 170 millones de personas, con mayor incidencia en el norte de África, Asia Central y Oriental, Oriente Medio, América Latina y Europa del Este. La infección aguda es asintomática. De un 15-30% de las personas infectadas eliminan el virus espontáneamente en un plazo de seis meses sin necesidad de tratamiento; mientras, el 55-85% restante evoluciona a una infección crónica. De estos casos, un 25% puede degenerar en cirrosis y, un 5%, en cáncer de hígado. Las mujeres que se exponen a procedimientos quirúrgicos contraen más frecuentemente la hepatitis C que los hombres. El número de cirugías está relacionado con la transmisión de la enfermedad.

En la República Dominicana se registra una prevalencia de HVC en bancos de sangre de 0.19%; pero el porcentaje aumenta considerablemente en poblaciones especiales como los pacientes en hemodiálisis, los adictos a la heroína y las personas con hepatopatía crónica con criterios de trasplante. El genotipo más frecuente es el 1, con 80% de los casos; le sigue el 2, con 18%. Hay pocos casos de los genotipos 3 y 4. El sexo más frecuente es el femenino y las principales vía de transmisión son los procedimientos quirúrgicos y las transfusiones sanguíneas.

Existen cinco virus principales de hepatitis (A, B, C, D y E). Los tipos B y C originan enfermedad crónica, son la causa más común de cirrosis hepática y cáncer de hígado. Estas dos variantes de la enfermedad causan aproximadamente el 80 % de los casos de cáncer de hígado en todo el mundo y matan anualmente a 1,4 millones de personas y afecta alrededor de 150 millones de personas. La Organización Mundial de la Salud, la considera como una “bomba de tiempo viral” en su fase crónica y puede tener graves consecuencias para los pacientes y los sistemas de salud pública. Parte de la dificultad del diagnóstico reside en que ésta es una enfermedad altamente asintomática o con síntomas difusos como cansancio o fatiga. Aproximadamente el 70-80% de las personas con Hepatitis C lo desconocen, dado que los síntomas suelen presentarse en estados avanzados de la enfermedad, en la mayoría de los casos.

1. OBJETIVO

Estandarizar el tratamiento de las personas con hepatitis crónica por virus C (HVC) para disminuir las complicaciones clínicas y la mortalidad.

2. EVIDENCIAS

- a. AASLD 2014-2015: Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades del Hígado.
- b. EASL: Asociación Europea para el Estudio del Hígado, 2015.
- c. Literatura médica básica: Medline, CCO, Cochrane, Instrumento Grade.
- d. Guideline EASL y Management of Hepatitis C, 2011.

- e. EASL Guideline: Management of Hepatitis C, 2012.
- f. Organización Mundial de la Salud (OMS), junio de 2011.
- g. Liver International, vol. 31, agosto de 2011.
- h. AASLD/IDSA: Recommendation for Testing, Managing, and Treating HVC 2014.

3. DEFINICION

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC), crónica se define como la presencia de un proceso inflamatorio difuso del hígado, causado por distintas etiologías, en su evolución crónica pueden aparecer de una manera progresiva lesiones histológicas hepáticas: hepatitis crónica, cirrosis y hepatocarcinoma, así como complicaciones clínicas, por la hipertensión portal y deterioro analítico de la función hepática.

4. USUARIOS DEL PROTOCOLO

Médicos generales, médicos especialistas en medicina interna, en medicina familiar, gastroenterología y urología y enfermería.

5. POBLACIÓN DIANA

Pacientes de cualquier sexo y edad con diagnóstico de hepatitis por virus C.

6. CLASIFICACIÓN CLÍNICA

6.1 Según grupos de riesgo:

Pacientes con elevada prioridad para tratamiento debido a un mayor riesgo de complicaciones graves:

- Fibrosis avanzada (Metavir F3), o cirrosis compensada (Metavir 4).
 - Trasplante de órganos.
 - Crioglobulinemia.
 - Síndrome nefrótico o glomerunolefritis membranoproliferativa.
- 6.2 Pacientes con alta prioridad para el tratamiento debido a riesgos significativos de complicaciones:
- Metavir F2.
 - Con infección por VIH.
 - Virus de la hepatitis B.
 - Diabetes mellitus tipo 2.
 - Enfermedades hepáticas coexistentes.
 - Porfiria cutánea.

7 MECANISMO DE TRANSMISIÓN

7.1 La transmisión del VHC ha sido vinculada a:

- Consumo de drogas inyectables y por vía intranasal.
- Transfusiones de sangre.
- Uso de hemoderivados contaminados.
- Esterilización inadecuada de equipos médicos.
- Accidentes biológicos, como pinchazos con agujas utilizadas en pacientes infectados.
- Tatuajes, perforaciones, acupuntura y mesoterapia realizados sin los controles sanitarios adecuados.
- Transmisión vertical a través de madres infectadas. (No hay transmisión por lactancia materna).
- Vía sexual.
- Uso compartido de afeitadoras, alicates para las uñas y cepillos de dientes.

7.2 Personas con elevado riesgo de transmisión

- Personal sanitario.
- Hombres con prácticas sexuales de alto riesgo con otros hombres.
- Usuarios de drogas inyectables.
- Usuarios de drogas inhaladas.
- Personas con hemodiálisis a largo plazo.
- Personas privadas de libertad.

8. DIAGNÓSTICO

Las personas que desarrollan la infección crónica por HVC pueden permanecer sin diagnóstico hasta que se haya producido un grave daño hepático.

Realice el examen de las personas en alto riesgo de infección con detección mediante un test serológico basado en los anticuerpos que se producen frente al virus (anti HVC).

Un resultado positivo puede indicar la existencia de:

- Infección por HVC activa, aguda o crónica
- Infección pasada ya resuelta

En personas antiHVC positivo:

- Realice un HVC RNA (PCR carga viral).
- Test serológico basado en los anticuerpos que se producen frente al virus (anti-HVC).
- Realice un HVC ARS.

8.1 Determinación del genotipo y la carga viral para valorar el pronóstico y decidir el tratamiento.

a) Diagnóstico del daño hepático

Luego de diagnosticada la hepatitis por virus C valore el daño hepático en base a la evaluación del estado de fibrosis para establecer la estrategia terapéutica y el seguimiento a los pacientes:

- Biopsia hepática
- Elastografía (fibroscan)
- Pruebas serológicas de fibrosis.

1) Biopsia hepática

Determina el grado de fibrosis y la actividad necroinflamatoria. El grado de fibrosis se clasifica por medio de la escala Metavir, la cual que comprende cinco estadios, de F0 (sin fibrosis) a F4 (cirrosis).

2) Elastografía transitoria

Ofrece información sobre la rigidez hepática. Es una tecnología diagnóstica rápida, no invasiva. No se recomienda para grados de fibrosis intermedia. Un valor superior a 13 kilopascales (kPa) indica un grado de fibrosis F4.

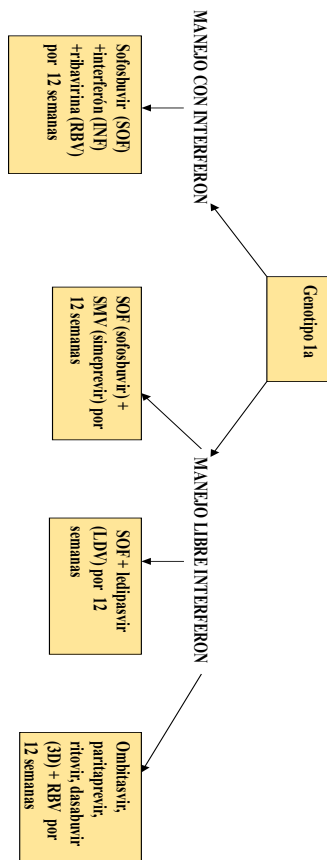
3) Pruebas serológicas de fibrosis: las más usadas son el FIB-4 y el APRI.

9. TRATAMIENTO

9.1 Tratamiento de la HVC crónica según genotipos:

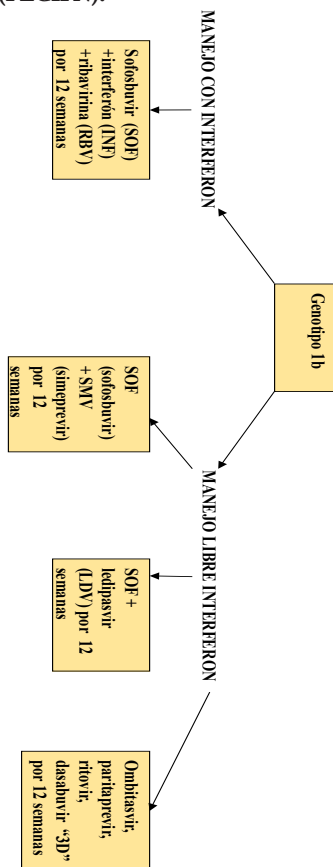
1a. Genotipo 1:
pacientes nuevos (naive), no respondedores y recur-
rentes sin cirrosis (PEGIFN):

Figura 1.



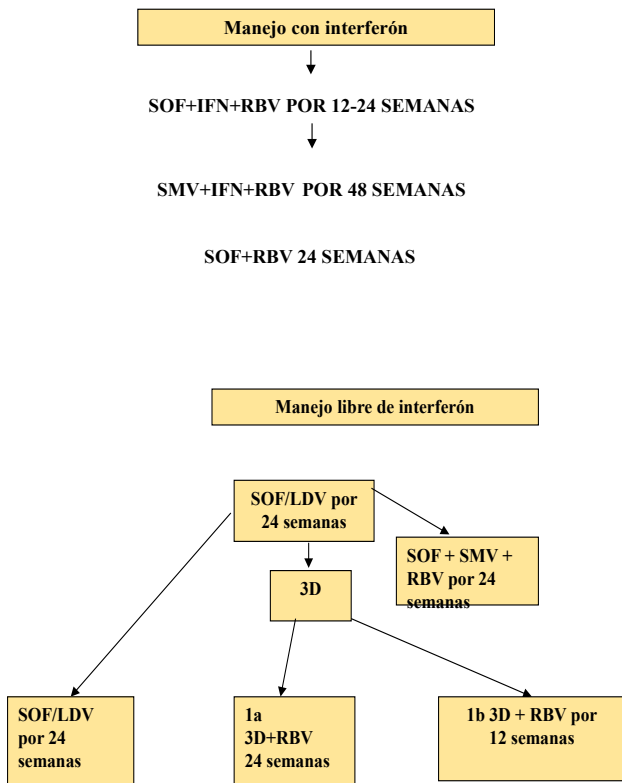
1b. Genotipo 1:
pacientes nuevos (naïve), no respondedores y recurrentes
sin cirrosis (PEGIFN):

Figura 2.



Fuente: elaboración propia, a partir de AASLD 2014/2015 y EASLD 2015.

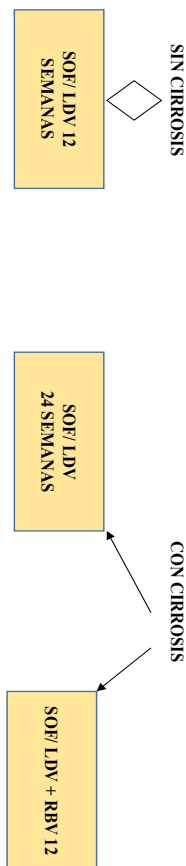
1b. HVC de genotipo 1 y con cirrosis compensada en paciente nuevo, no respondedor o recurrente



Fuente: elaboración propia a partir de la guía AASLD 2015. Sulkowski CCO 2015. EASLD 2014. Poodard F, et al NEngl J Med. 2014. EASLD 2015.

1c. Pacientes G1 que fallaron terapia con boceprevir y telaprevir

Figura 4.



Fuente: elaboración propia a partir de la Guía AASLD 2015.

II. G-2

Figura 5.

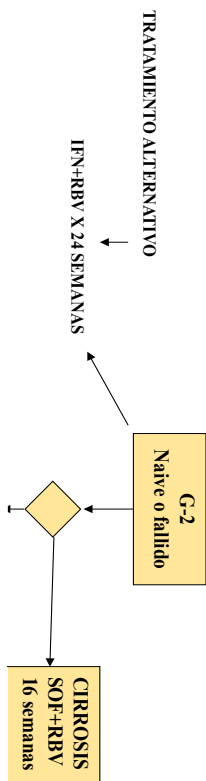
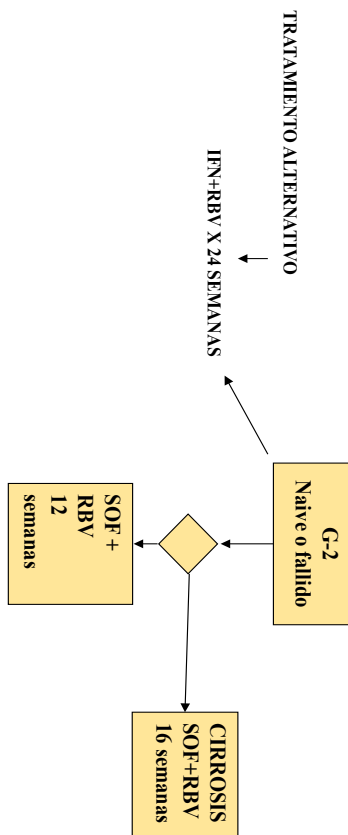


Figura 6.

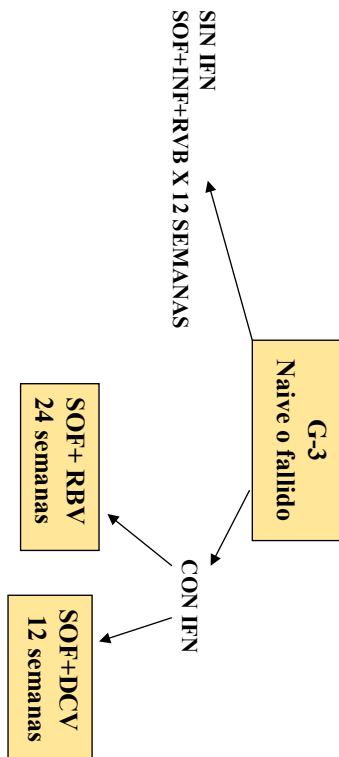


FOpción 2: IFN+RBV+SOF por 12 semanas (cirrosis y no respondedores).

Opción 3: SOF+DCV por 12 semanas (cirrosis y no respondedores).

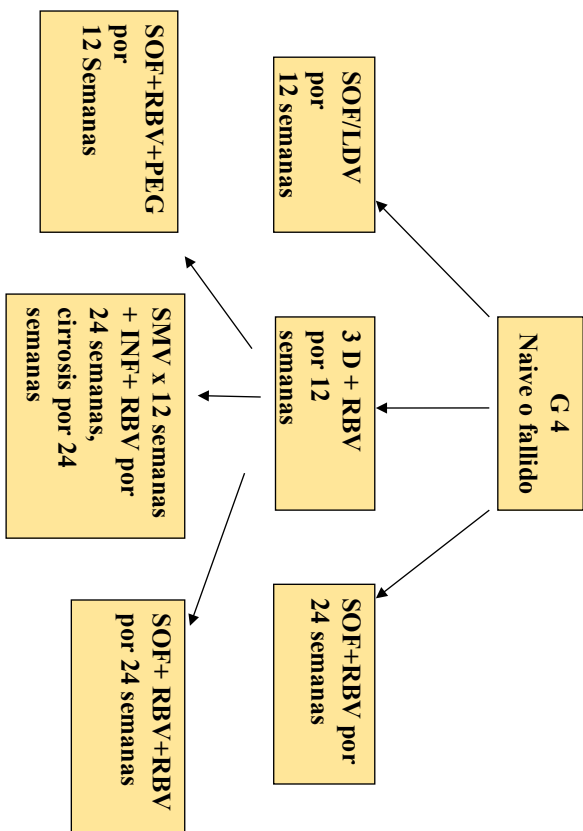
Fuente: elaboración propia a partir de las guías AASLD 2015 y ASLD 2015.

Figura 6.



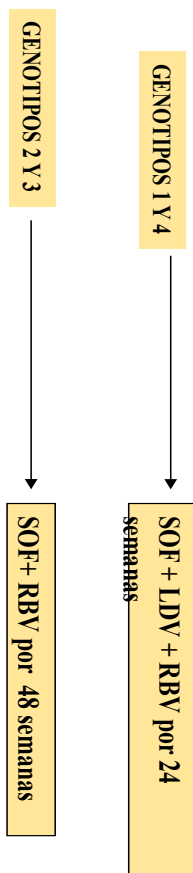
Fuente: Elaboración propia a partir de las guías AASLD 2014 y EA-SLD 2015.

**Genotipo 4:
Figura 7.**



Fuente: elaboración propia a partir de las guías AASLD 2015 y AASLD 2015.

**Cirrosis descompensada:
Figura 8.**

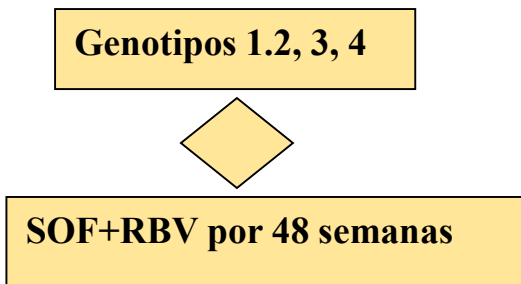


Fuente: elaboración propia a partir de la Guía AASLD 2015-05-13

Pacientes en espera de trasplante hepático

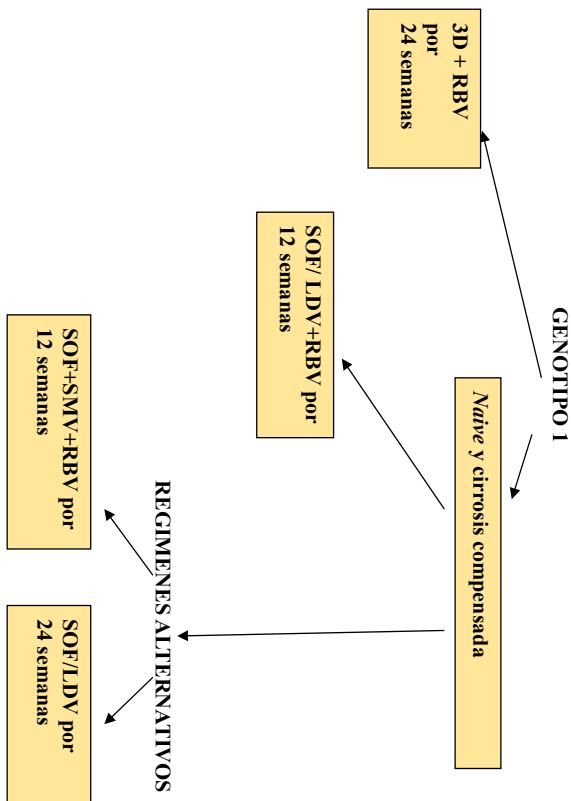
- a) Para genotipos 1, 4, 5 y 6 el tratamiento es:
- SOF+ LED +/- RBV por 12 semanas.
 - SOF + SMV +/- RBV por 12 semanas.
- b) Para genotipo 2 es SOF + RBV por 16 a 20 semanas.

Fuente: EASL 2015.



Fuente: elaboración propia basada en la Guía AASLS/IDSA 2015.

Pacientes Trasplantados:
Figura 10.



Fuente: elaboración propia basada en la Guía AASLD 2015. I. Jacobson CCO 2015.

Pacientes Trasplantados Genotipo 2

Figura 11.

a) HVC e insuficiencia renal

Si $\text{CRCl} > 30 \text{ ml/min}$, no es necesario ajustar dosis con:

- SOF / LDV
- OMV/PTV/RTV+DSV
- SMV
- SOF

b) Si $\text{CRCl} < 30 \text{ ml/min}$, consultar con expertos, no hay datos disponibles.

Fuente: AASLD/IDSA HVC Guidelines 2015.

c) Pacientes co-infectados HVC e HIV:

- El tratamiento es igual que en pacientes mono infectados.
- Muy importante las interacciones con drogas.
- No interrumpir la terapia antirretroviral.

Fuente: AASLD/IDSA Guidelines 2015. Ira Jacobson CCO Enero 2015.

d) Tratamiento de coinfectados HVC-HBV:

- Los pacientes deben ser tratados igual que los monos infectados con HVC.
- Si la hepatitis B replica en niveles significativos antes, durante o después del tratamiento para HVC, el tratamiento de la hepatitis B con análogos está indicado.

9.2 Forma de presentación de los medicamentos:

- Interferón alfa-2a: inyectable, con 180, 135 o 90 g

de pegIFN-a2, en inyección subcutánea una vez por semana.

- Ribavirina: tabletas de 200 mg en dosis de 15 mg por kilogramo de peso.
- Sofosbuvir: 400 mg una vez al día, en la mañana.
- Sofosbuvir/declatasvir: cada comprimido contiene 400 mg de sofosbuvir y 90 mg de ledipasvir. La dosis es de una pastilla una vez al día, en la mañana.
- Simeprevir: un comprimido de 150 mg una vez al día, en la mañana.
- 3D (Viekira Pak): paritaprevir de 12.5 mg/ ritonavir de 50 mg/ ombitasvir de 75mg, en un comprimido. La dosis es de dos tabletas al día con alimentos. Debe ser acompañada por una gragea de 250 mg de dasabuvir, dos veces al día.
- Daclatasvir: un comprimido de 30-60 mg una vez al día, en la mañana.

9.3 Respuesta virológica sostenida (RVS) y curación de la enfermedad

En un período de 12 a 24 semanas después de finalizado el tratamiento, se realiza una medición de carga viral para VHC (ARN del VHC). Si esta es negativa, se le denomina respuesta virológica sostenida (RVS) y se considera que el paciente ha sido curado de la enfermedad. En pacientes con cirrosis compensada, es necesario realizar las pruebas de vigilancia epidemiológica para el diagnóstico precoz de HCC.

9.4 Contraindicaciones a terapia con IFN y ribavirina

Los regímenes de tratamiento que contienen interferón y ribavirina están absolutamente contraindicados en los siguientes pacientes:

- Pacientes intolerantes al interferón.

- Depresión no controlada.
- Mujeres embarazadas.
- Enfermedades tiroideas.
- Enfermedad hepática descompensada.
- Conteo de neutrófilos <1500, plaquetas <90,000, hemoglobina <10grs.
- Hepatitis autoinmune u otras enfermedades auto-inmunes.
- Enfermedad de la retina.
- Historia de enfermedad cardíaca preexistente.

10 Prevención

- Continuar las estrategias de control de bancos de sangre.
- Mejorar las condiciones de bioseguridad en centros de salud.
- Educación a la población con las estrategias necesarias para evitar el contagio.

11 INFORMACIÓN A PACIENTES Y CUIDADORES

- El HVC no se transmite por estornudos abrazos o contacto casual.
- No comparta objetos personales que pueden tener sangre: cepillo de dientes, artefactos dentales, hilo dental, afeitadoras, alicates de uñas ni agujas.
- Deseche cuidadosamente elementos que puedan contener sangre o fluidos: pañuelos, algodones, toallas. Cubra las heridas.
- El paciente y su pareja deben estar advertidos de no procrear en el periodo de tratamiento y hasta seis meses después de finalizado, si se usare RBV.
- Consulte a su médico antes de tomar medicamentos.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, Abraham J, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2095-2128
2. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA). Criterios de selección de agentes antivirales directos para los pacientes con Hepatitis C crónica en situación grave en el SSPA. Junio 2014.
3. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2014; 60: 392–420.
4. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2014. Disponible en: www.easl.eu.
5. Muñoz SJ, Reich DJ, Rothstein KD, et al. Curing De-compensated Wait Listed HCV Patients with the New DAAs: The Potential Significant Impact on Liver Transplant Wait List and Organ Allocation. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)-Liver Meeting 2015, San Francisco, Abstract.
6. EASL Clinical Practice Guidelines. Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011;55:245–264.

7. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. Clin Microbiol Infect 2011;17:107–115.
8. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. European Association for the Study of the Liver. Journal of Hepatology 2014 vol. 60 j 392–420
9. Hideki Mizuno, Masao Honda, Takayoshi Shirasaki, Taro Yamashita, Tatsuya Yamashita, Eishiro Mizukoshi¹ and Shuichi Kaneko. Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2/B1 in association with hTERT is a potential biomarker for hepatocellular carcinoma Article first published online: Liver International. Volume 32, Issue 7, pages 1146–1155, August 2012.
10. Ministerio Salud Pública y Asistencia Social, Normas Nacionales para la Calidad de los Laboratorios Clínicos de Salud Santo Domingo, República Dominicana, 2011 ISBN: 978-9945-436-07-5
11. Almonte C., Núñez R., García V., Pimente R. Prevalencia HVC en hepatopatías crónicas con criterios de trasplante 2006-2007. Revista Sociedad Dominicana Gastroenterología 2088, vol. 8: 12-26.
12. Plutarco Restituyo, Dr. Ricardo Corporan. Enfermedades Hepáticas en República Dominicana. Editora Universitaria UASD. 2013
13. AASLD/IDSA: Recommendation for testing, Managing, and Treating HVC 2014. www.hvcguidelines.org.

ANEXO

Figura 1: Historia natural de las infecciones crónicas

