

# GUÍA PRÁCTICA CLÍNICA PARA LA ATENCIÓN DE CASOS DE HEPATITIS C EN EL PERÚ



GUÍA PRÁCTICA CLÍNICA  
PARA LA ATENCIÓN DE  
CASOS DE HEPATITIS C  
EN EL PERÚ



© Dr. JAVIER DIAZ FERRER

Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú

Colaboradores:

Dra. Rocío Ramos. Servicio de Gastroenterología. Centro Médico Naval. JD APEH.

Dra. Rocío Galloso Gentile. Hospital San José del Callao. JD APEH.

Dr. Pedro Montes. HNDAC. Gobierno Regional del Callao. JD APEH

Dra. Sofía Gonzales Collantes. Jefe Servicio Infectología. Centro Medico Naval  
(Presidenta SPEIT)

Dr. Eduardo Sánchez Vergaray. Jefe Servicio Infectología. Hospital Nacional Hipólito  
Unanue. MINSA.

Dra. Lenka Kolevic. Servicio de Infectología Pediátrica. Instituto Nacional de Salud del Niño.

Dra. Rosario Mayorga Márquez. Clínica Centenario (Capitulo Hígado SGP)

Dra. Cecilia Cabrera Cabrejos. Unidad de Hígado. HNGAI. EsSalud (Capitulo de  
Investigación SGP)

Dra. Milagros Dávalos Moscol. Jefa Departamento de Aparato Digestivo. HNERM.  
EsSalud.Lima

Dra. Rossana Román Vargas. Jefa Unidad de Hígado. HNERM. EsSalud. Lima

Dra. Lesbia Arrunátegui. HAAA. EsSalud. Chiclayo

Dra. Dra. Lida Castillo. Hospital Virgen de la Puerta. Coordinadora Gastroenterología.  
EsSaludTrujillo.

Dr. Héctor Páucar. HAGV. Jefe Departamento de Medicina. Hospital Nacional  
Adolfo Guevara Velasco. EsSalud. Cuzco.

Dr. Dennis Hinostroza. EsSalud. Ayacucho.

Dra. Catherine Zevallos. Hospital Nacional del Sur. EsSalud. Arequipa.

Dra. Ana Muñoz. Gastroenterología Pediátrica HNERM. EsSalud. Lima.

Dra. Bertha Cárdenas Ramírez. Departamento de Trasplantes. HNGAI. EsSalud. Lima.

Dr. Roberto Cuentas. Unidad de Hígado HNERM. EsSalud. Lima

Dra. Adelina Lozano Miranda. Jefa Unidad de Hígado. Hospital Arzobispo Loayza  
(HAL). MINSA. Lima.

Dr. Jorge Garavito Rentería. HAL. MINSA. Lima.

Dr. José Luis Pinto Valdivia. Jefe del Servicio de Gastroenterología. Hospital Nacional  
Cayetano Heredia. MINSA. Lima.

Dra. Janetlíz Cucho. Gastroenterología Pediátrica del INSN. MINSA.

Dra. Vanessa Valenzuela. Hospital Nacional Cayetano Heredia. MINSA. Lima

Dra. Milagro Muñoz Huamán. Jefa Servicio de Gastroenterología. Hospital Militar Central.

Dr. Percy Loayza Jurado. Servicio de Gastroenterología. Hospital de la Policía  
Nacional del Perú.

Dr. Martin Tagle Arróspide. Clínica Angloamericana.

Dr. Fernando Calmet Brunn. Clínica San Felipe.

Dr. Eduardo Zumaeta. Clínica Sanna San Borja. Past Presidente APEH.

Dr. Guillermo Valladares Álvarez. Clínica Centenario. Past Presidente APEH.

Dr. Herman Vildosola Gonzales. Decano de la Facultad de Medicina. UNMSM.

Dr. Jorge Manuel Tarrillo Purisaca

Tampoco está permitido el tratamiento informático de este libro, ni su transmisión en cualquier formato o por medio, sea electrónico o fotocopiado, sin el permiso previo y por escrito del Editor.

El contenido de esta publicación solo compromete al Editor y no refleja necesariamente la opinión de las organizaciones auspiciadoras. Estas tampoco son responsables de la utilización que se pueda dar a la publicación.

Impreso en Perú.  
Lima, Diciembre 2016  
Primera Edición.  
Revisión de estilo: Beatriz Gonzales La Rosa.

Diseño, diagramación e impresión:  
Logargraf S.A.C.  
R.U.C.  
20600504101  
Av. Argentina 144 Galería Unicentro, Urb. Industrial, Lima  
Telf.: 795 1792 RPM: #998 079 051  
Email: logargraf@gmail.com

ISBN: 2016-17011.  
Hecho el depósito Legal en la Biblioteca Nacional del Perú: 2016-17011.  
Impreso en Lima - Perú.



## **COMISIÓN NACIONAL DE LA ELABORACIÓN DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE HEPATITIS C APEH**

1. Dr. P. Martín Padilla Machaca. Departamento de Trasplantes. HNGAI. EsSalud (Past Presidente APEH)
2. Dra. Carla Bustíos Sánchez. Unidad de Hígado. HNERM. EsSalud. (Past Presidente APEH)
3. Dr. Santiago Mestanza Vásquez. EsSalud. (Past Presidente APEH)

## **REPRESENTANTES DE LAS SOCIEDADES CIENTÍFICAS**

### **ASOCIACIÓN PERUANA PARA EL ESTUDIO DEL HÍGADO (APEH)**

1. Dr. Javier Díaz Ferrer. Unidad de Hígado. HNERM. EsSalud. (Presidente APEH).
2. Dra. Rocío Ramos. Servicio de Gastroenterología. Centro Médico Naval. JD APEH.
3. Dra. Rocío Galloso Gentile. Hospital San José del Callao. JD APEH.
4. Dr. Pedro Montes. HNDAC. Gobierno Regional del Callao. JD APEH

### **SOCIEDAD PERUANA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y TROPICALES (SPEIT):**

1. Dra. Sofía Gonzales Collantes. Jefe Servicio Infectología. Centro Médico Naval (Presidenta SPEIT)
2. Dr. Eduardo Sánchez Vergaray. Jefe Servicio Infectología. Hospital Nacional Hipólito Unanue. MINSU.
3. Dra. Lenka Kolevic. Servicio de Infectología Pediátrica. Instituto Nacional de Salud del Niño.

### **SOCIEDAD DE GASTROENTEROLOGÍA DEL PERÚ (SGP)**

1. Dra. Rosario Mayorga Márquez. Clínica Centenario (Capítulo Hígado SGP)
2. Dra. Cecilia Cabrera Cabrejos. Unidad de Hígado. HNGAI. EsSalud (Capítulo de Investigación SGP)

## **ESSALUD**

1. Dra. Milagros Dávalos Moscol. Jefa Departamento de Aparato Digestivo. HNERM. EsSalud. Lima
2. Dra. Rossana Román Vargas. Jefa Unidad de Hígado. HNERM. EsSalud. Lima
3. Dra. Lesbia Arrunátegui. HAAA. EsSalud. Chiclayo
4. Dra. Dra. Lida Castillo. Hospital Virgen de la Puerta. Coordinadora Gastroenterología. EsSaludTrujillo.

5. Dr. Héctor Páucar. HAGV. Jefe Departamento de Medicina. Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco. EsSalud. Cuzco.
6. Dr. Dennis Hinostroza. EsSalud. Ayacucho.
7. Dra. Catherine Zevallos. Hospital Nacional del Sur. EsSalud. Arequipa.
8. Dra. Ana Muñoz. Gastroenterología Pediátrica HNERM. EsSalud. Lima.
9. Dra. Bertha Cárdenas Ramírez. Departamento de Trasplantes. HNGAI. EsSalud. Lima.
10. Dr. Roberto Cuentas. Unidad de Hígado HNERM. EsSalud. Lima

## **MINISTERIO DE SALUD**

1. Dra. Adelina Lozano Miranda. Jefa Unidad de Hígado. Hospital Arzobispo Loayza (HAL). MINSA. Lima.
2. Dr. Jorge Garavito Rentería. HAL. MINSA. Lima.
3. Dr. José Luis Pinto Valdivia. Jefe del Servicio de Gastroenterología. Hospital Nacional Cayetano Heredia. MINSA. Lima.
4. Dra. Janetliz Cucho. Gastroenterología Pediátrica del INSN. MINSA.
5. Dra. Vanessa Valenzuela. Hospital Nacional Cayetano Heredia. MINSA. Lima

## **FUERZAS ARMADAS Y POLICIALES.**

1. Dra. Milagro Muñoz Huamán. Jefa Servicio de Gastroenterología. Hospital Militar Central.
2. Dr. Percy Loayza Jurado. Servicio de Gastroenterología. Hospital de la Policía Nacional del Perú.

## **CLÍNICAS PRIVADAS**

1. Dr. Martín Tagle Arróspide. Clínica Angloamericana.
2. Dr. Fernando Calmet Brunn. Clínica San Felipe.
3. Dr. Eduardo Zumaeta. Clínica Sanna San Borja. Past Presidente APEH.
4. Dr. Guillermo Valladares Álvarez. Clínica Centenario. Past Presidente APEH.

## **REPRESENTANTES DE LA UNIVERSIDADES**

Dr. Herman Vildosola Gonzales. Decano de la Facultad de Medicina. UNMSM.

## **ASESOR CIENTÍFICO**

Dr. Jorge Manuel Tarrillo Purisaca

## Acrónimos y siglas

VHC	Virus de la hepatitis C
ARN VHC	ARN del virus de la hepatitis C
CHC	Hepatocarcinoma
ALT	Alanina aminotransferasa
AST	Aspartato Aminotransferasa
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
RVR	Respuesta virológica rápida
RVT	Respuesta virológica temprana
RVL	Respuesta virológica lenta
RN	Respuesta nula
RP	Respondedor parcial
RFT	Respuesta virológica de fin de tratamiento
RVS	Respuesta virológica sostenida
SOF	Sofosbuvir
SMV	Simeprevir
RBV	Ribavirina
LED/LDV	Ledipasvir



GZR	Grazoprevir
EBR	Elbasvir
ASU	Asunaprevir
DAC/DCV	Daclatasvir
3D	Ombitasvir + Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir
BOC	Boceprevir
TVR	Telaprevir
VPT	Velpatasvir

## **Presentación : GUÍA DE PRACTICA CLÍNICA PARA LA ATENCIÓN DE LA HEPATITIS C EN EL PERÚ**

La medicina es una ciencia que está sujeta a cambios constantes en la medida que los conocimientos se renuevan día a día. Esto hace que tengamos que tener una ruta o guía para que a partir de allí ordenemos todo lo nuevo que viene.

El Colegio Médico del Perú saluda y auspicia la “Guía de Práctica Clínica para la atención de casos de Hepatitis C en el Perú”, realizada por la Asociación Peruana para el Estudio del Hígado (APEH); que es el resultado de un esfuerzo multidisciplinario en el que participan además de la APEH, la Sociedad Peruana de Enfermedades Infecciosas y Trópicas (SPEIT), la Sociedad de Gastroenterología del Perú (SGP), EsSalud, Ministerio de Salud (MINSA), Sanidad de las Fuerzas Armadas y Policiales, Clínicas Privadas y representantes de las Universidades Nacionales.

Este Grupo de especialistas hacen de esta guía una publicación indispensable para el conocimiento, diagnóstico, manejo y conducción de cada caso para ver cuando es necesario la referencia o la contra-referencia a los establecimientos de salud en sus diferentes niveles de complejidad.

Han pasado más de 27 años que el elusivo agente de la Hepatitis No A No B, fue caracterizado por científicos del laboratorio Chiron de California; y se avanzado mucho en el conocimiento del Virus de la Hepatitis C, como se denomina a este RNA virus de la familia de los Flaviviridae, único representante del genero Hepacivirus. Como leemos en la Guía, la Organización Mundial de la Salud (OMS), estima una prevalencia entre los países andinos de 0.4-13% (entre 200,000 a 700,000 casos en el Perú). La gran alarma ante la Hepatitis C es que 80% de estos infectados van a la cronicidad; y con el paso de los años (entre 15 y 40 años), complicaciones graves como la aparición de Cirrosis y/o Hepatocarcinoma, pueden ser el epilogo ominoso de la enfermedad. Otra mala noticia es que no hay una vacuna disponible.

Pero las buenas noticias que hacen que esta guía se convierta en un instrumento muy valioso para los médicos de todo el Perú; son la presencia de medios diagnósticos cada vez más exactos, y la aparición en el último lustro de una terapia antiviral oral curativa. Es cierto que actualmente con precios muy altos, pero con la esperanza que lleguen a niveles que permitan su utilización entre los portadores de esta grave dolencia.

Un aspecto muy importante en esta Guía es que los establecimientos de primer y segundo nivel, tienen que pensar en la Hepatitis C entre todas aquellas personas que hayan tenido algún contacto parenteral (vía EV) con sangre o derivados de la sangre, y sospecharlo aun cuando exista un

antecedente muy antiguo (15, 20 años o más) de alguna transfusión. Nunca de dejar de preguntar sobre las relaciones sexuales anteriores e inclusive si la madre tuvo enfermedad del “hígado”, este dato se debe ampliar. Lo cierto que

la enfermedad cursa asintomática por años y muchos datos de significancia pueden ser olvidados u obviados fácilmente.

Después de resaltar la importancia de los establecimientos de primer y segundo nivel. Los establecimientos de tercer nivel é institutos; son los responsables de confirmar el diagnóstico e iniciar un tratamiento contra el virus de la hepatitis C; y también a las manifestaciones de falla hepática si la hubiera, siguiendo recomendaciones que hacen del tratamiento un manejo costo efectividad de los medios terapéuticos que disponemos.

Esta Guía es un paso inicial, cambios podrán haber; pero es el primer escalón, para hacer en el Perú una medicina ordenada en la que se sigan procedimientos que lleven salud y disminuyan sus costos.

Dr. Alberto Zolezzi Francis

Fondo Editorial Comunicacional

Acta Médica Peruana

## PRESENTACIÓN

La hepatitis viral C constituye una carga de enfermedad importante dentro de las enfermedades del hígado en el mundo. Cada año mueren cerca de 700,000 personas por complicaciones relacionadas con la infección por el virus de la hepatitis C: cirrosis, carcinoma hepatocelular y falla hepática. Actualmente se estima que existen en el mundo 185 millones de personas con historia de infección presente o pasada por virus C. De ellos 130 a 150 millones presentan anticuerpos positivos contra el virus C y 80 millones tienen infección crónica. Por otro lado, debido a la alta frecuencia de casos asintomáticos de la infección inicial, los datos de su incidencia, prevalencia y otros conexos, registrados por los establecimientos de salud, están lejos de mostrar la verdadera magnitud y trascendencia sanitaria de la hepatitis C. Problema de subregistro que actualmente adquiere mayor importancia sanitaria, debido a que los avances mundiales en la disponibilidad de recursos y de estrategias de intervención preventiva, así como para el tratamiento antiviral pertinente permitiría – de ser accesibles y utilizados oportunamente – una reducción significativa de su morbilidad y, especialmente, de su mortalidad.

De acuerdo con los datos estimados sobre la frecuencia de la hepatitis C, recogidos en la reciente Guía de Práctica Clínicas de Abril de 2016 de la Organización Mundial de la Salud, la prevalencia promedio estimada de anticuerpos contra hepatitis C para la subregión andina (Perú, Ecuador y Bolivia) es de 0.9% (de 0.4 a 1.3%), conteniendo una tasa de viremia del 70%. Calculándose, en promedio, unas 500,000 personas infectadas (de 200,000 a 700,000) con serología anti VHC positivos, y alrededor de 400,000 (de 200,000 a 500,000) personas con viremia. Cifras que señalan a esta enfermedad transmisible como un problema de salud pública para la subregión andina y, por ende, para el Perú. Situación epidemiológica que exige una respuesta sistematizada y consensuada contra esta enfermedad de parte del Estado y de las organizaciones de la sociedad civil que actúan en el escenario del cuidado de la salud de la población peruana.

En el sentido de la respuesta del Estado peruano a esa exigencia, es importante resaltar la preocupación y el interés reciente de Ministerio de Salud del Perú, como miembro de la Organización Mundial de la Salud, mostrados en su respaldo a la aprobación de la Estrategia Global para las Hepatitis Virales 2016-2021, aprobada en la 69ª Asamblea Mundial de la OMS en Ginebra, lo que sin duda marcará un hito para la lucha contra las hepatitis virales en nuestro país.

Es en este nuevo contexto sanitario, que la Asociación Peruana para el Estudio del Hígado (APEH), asumiendo su responsabilidad como Sociedad Científica especializada en el tema, decidió hacer un esfuerzo institucional en la organización y la elaboración de aquella respuesta. Para tal fin nombró, en el mes de Julio del año 2015, una Comisión

de Past presidentes de la Asociación – conformada por los médicos gastroenterólogos Martín Padilla, Carla Bustíos y Santiago Mestanza - encargada de organizar y conducir la elaboración de una Guía de Hepatitis C, de alcance nacional, que abordará el tema de manera integral, es decir incluyendo todos los aspectos vinculados con la prevención, detección, tamizaje, diagnóstico y tratamiento actualizado de la enfermedad.

En cumplimiento de dicho encargo, la Comisión definió, organizó y ejecutó un programa de actividades que se enumeran y describen a continuación:

1. Elaboración de un rol de temas a desarrollar, considerando todos los aspectos relacionados con la infección por el virus hepatitis C y sus implicancias.
2. Invitación formal a los representantes de las otras dos principales sociedades científicas involucradas en el tema: Sociedad de Gastroenterología del Perú, Sociedad Peruana de Enfermedades Infecciosas y Tropicales para participar en la elaboración de la Guía.
3. Realización de un conjunto de reuniones y talleres sobre subtemas específicos, asegurando la intervención de los representantes más connotados del sistema nacional de salud: Ministerio de salud, EsSalud, Fuerzas Armadas y Policía Nacional, Clínicas Privadas y de la Universidad Peruana.
4. Realización de la Reunión de Consenso de Hepatitis C, en los días 11 y 12 de marzo del 2016 en la ciudad de Lima. Evento en que se reunieron todos los representantes de las organizaciones citadas, para debatir y consensuar las conclusiones y las recomendaciones pertinentes, poniendo énfasis en los conocimientos más actualizados y sustentados en evidencias científicas.

Finalmente, las conclusiones y recomendaciones de esa última reunión permitieron, a la Comisión de Past presidentes de la Asociación, la preparación de dos documentos: el *Consenso Nacional de la Hepatitis C* y la *Guía de Práctica Clínica de Hepatitis C*, adaptados al formato solicitado por el Ministerio de Salud y la Seguridad Social. Documentos que constituirán las bases para el manejo integral de la hepatitis C en todas las instituciones de salud del Perú.

# ÍNDICE

	<b>Página</b>
Presentación	9-14
1. Finalidad	17
2. Objetivo	17
3. Ámbito de aplicación	17
4. Diagnóstico y tratamiento de casos de hepatitis C	17
5. Consideraciones generales	17
5.1 Definición	17
5.2 Etiología	17
5.3 Historia Natural, Curso clínico e histopatológico	19
5.4 Aspectos Epidemiológicos	23
5.5 Factores de riesgo asociados	25
6. Consideraciones específicas	25
6.1 Cuadro Clínico	25
6.2 Manifestaciones extrahepáticas	29
6.3 Diagnóstico	30
6.3.1 Criterios Diagnóstico	30
6.3.2 Diagnóstico Diferencial	33
6.4 Exámenes Auxiliares	33
6.4.1 Pruebas moleculares	33
6.4.2 Exámenes de laboratorio	33
6.4.3 Imágenes	34
6.4.4 Patología Clínica	37
6.4.5 Métodos no invasivas	28
6.5 Manejo según Nivel de Complejidad y Capacidad Resolutiva de la Hepatitis C	40
6.5.1 Medidas generales, preventivas y Manejo de Hepatitis C	40
6.5.2 Terapéutica	42
6.5.3 Efectos adversos o colaterales con el tratamiento	50
6.5.4 Signos de alarma	53
6.5.5 Criterios de alta	54
6.5.6 Pronóstico	54
6.6 Complicaciones	54
6.7 Criterios de referencia y contrarreferencia	54
6.8 Fluxogramas	55



# GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA LA ATENCIÓN DE CASOS DE HEPATITIS C EN EL PERÚ

## 1. FINALIDAD

Contribuir a la prevención y control de Hepatitis C en el Perú, en el marco de la atención integral a las personas afectadas, disminuir la morbimortalidad por Hepatitis C y mejorar la calidad de vida de las personas afectadas por VHC.

## 2. OBJETIVO

Establecer los criterios técnicos para la realización del tamizaje, detección, diagnóstico y tratamiento de las personas con Hepatitis C, en los diferentes niveles de prestación de salud en el Marco de la Atención Integral de Salud.

## 3. ÁMBITO DE APLICACIÓN

La presente Guía de Práctica Clínica es de aplicación en todos los Establecimientos de Salud del Sector Salud del ámbito nacional, con el fin de garantizar un cuidado integral a las personas afectadas por VHC que demandan atención.

## 4. DIAGNÓSTICO Y ATENCIÓN DE CASOS DE HEPATITIS C

4.1. Hepatitis Aguda Tipo C (CIE 10 B17.1)

4.2. Hepatitis Viral Tipo C Crónica (CIE 10 B18.2)

## 5. CONSIDERACIONES GENERALES

### 5.1. DEFINICIÓN:

La hepatitis C es una infección viral del hígado. Se comporta como infección aguda y crónica. La hepatitis VHC es considerada por la OMS como un problema de salud pública, por estar relacionada con cirrosis y cáncer de hígado.

### 5.2. ETIOLOGÍA:

5.2.1. **Agente:** El virus de la Hepatitis C pertenece al grupo 3 de la familia *flaviviridae*, género *hepacivirus*. Este virus, RNA, se replica preferentemente en los hepatocitos. Se caracteriza por ser



hepatotrópico y linfotrópico por lo que, además de producir hepatitis crónica, cirrosis y hepatocarcinoma, también está relacionado con enfermedades autoinmunes y dermatosis diversas. Existen 6 tipos y más de 50 subtipos, los tipos adquieren sus denominaciones por los números del 1 al 6, y los subtipos se les nombran a, b, c, d, y así sucesivamente y dentro de cada persona infectada se encuentran cuasi especies. La gran heterogeneidad genética del virus, está dada por la enzima RNA polimerasa viral que no corrige los errores que se producen durante la replicación del genoma del virus; esto explica la dificultad de desarrollar una vacuna efectiva. Recientemente se ha descrito un nuevo genotipo G7, aislado en Africa, cuya distribución geográfica y comportamiento, aun es parcialmente conocida.

Los seres humanos infectados en estado agudo o crónico son el reservorio del VHC y tienen la capacidad de transmitir el VHC. No existe en VHC la condición de "portador sano".

Para que se dé la transmisión de la enfermedad, tienen que estar presentes de forma simultánea: El VHC, el contacto o fuente de virus (sangre, jeringa, instrumento, etc.) y el huésped susceptible.

5.2.2. **Genotipos:** El virus de la Hepatitis C es uno de los virus estudiados con un mayor grado de diversidad genética; esta diversidad puede ser intragenoma, dando lugar a las cuasiespecies víricas, e intergenómica, que da lugar a los genotipos y subtipos. Se han catalogado los Genotipos 1, 2, 3,4, 5, 6 y 7; los cuales tienen sus respectivos subtipos a, b, c, d, etc. Para su identificación es necesario realizar los respectivos estudios de genotipificación.

5.2.3. **Transmisión:** El virus de la Hepatitis C llega al huésped susceptible por medio de diversos mecanismos de transmisión los más frecuentes son: Transfusiones, uso de drogas vía parenteral, hemodíalisis. Los mecanismos menos frecuentes son la transmisión vertical y vía sexual, exposición ocupacional, transmisión nosocomial y personal sanitario, otros mecanismos parenterales (tatuajes, acupuntura y colocación de piercings) y la transmisión intrafamiliar.

5.2.4. **Tiempo de transmisibilidad:** La persona afectada por el VHC, tiene la capacidad de contagiar durante todo el tiempo que porte el VHC. Los pacientes que han eliminado de modo espontáneo o con

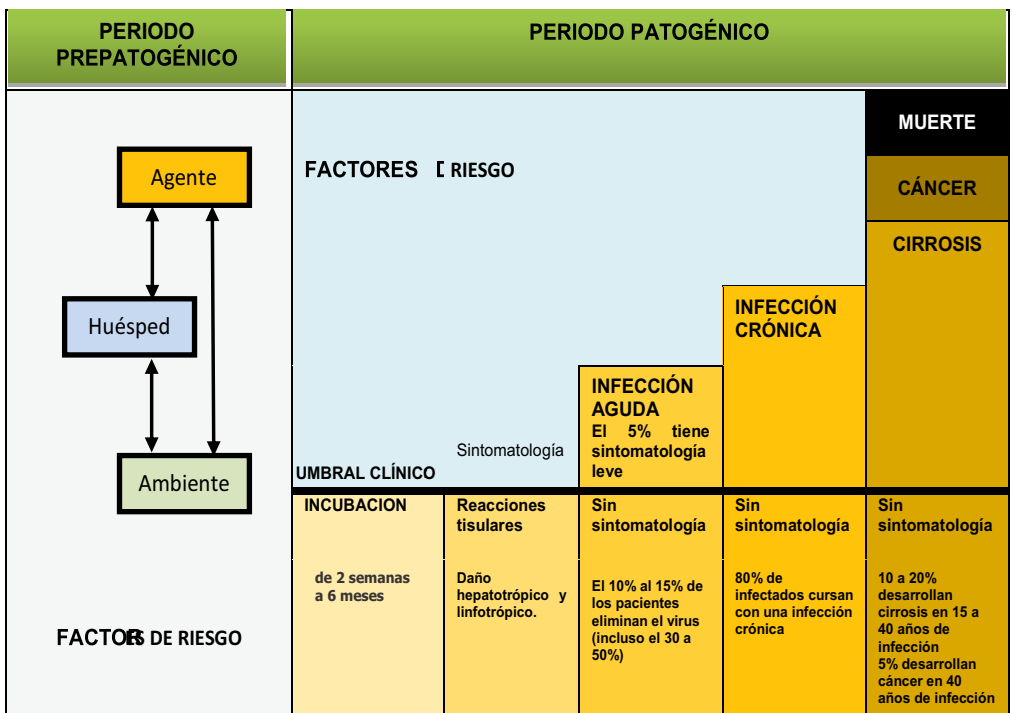
tratamiento, el VHC dejan de transmitir la enfermedad. En la Hepatitis por Virus C, no existe la condición de portador sano.

5.2.5. **Periodo de Incubación:** tiene un rango de tiempo que puede ir de 2 semanas a 6 meses. El promedio es de 6 a 9 semanas.

### 5.3. HISTORIA NATURAL, CURSO CLÍNICO E HISTOPATOLOGÍA

La infección por Hepatitis C es una enfermedad que tiene un comportamiento peculiar, en la mayoría de los casos pasa desapercibida por la carencia de signos o síntomas. La gráfica N° 1, nos presenta este comportamiento.

**Gráfica N° 1:** Historia Natural de la Hepatitis C



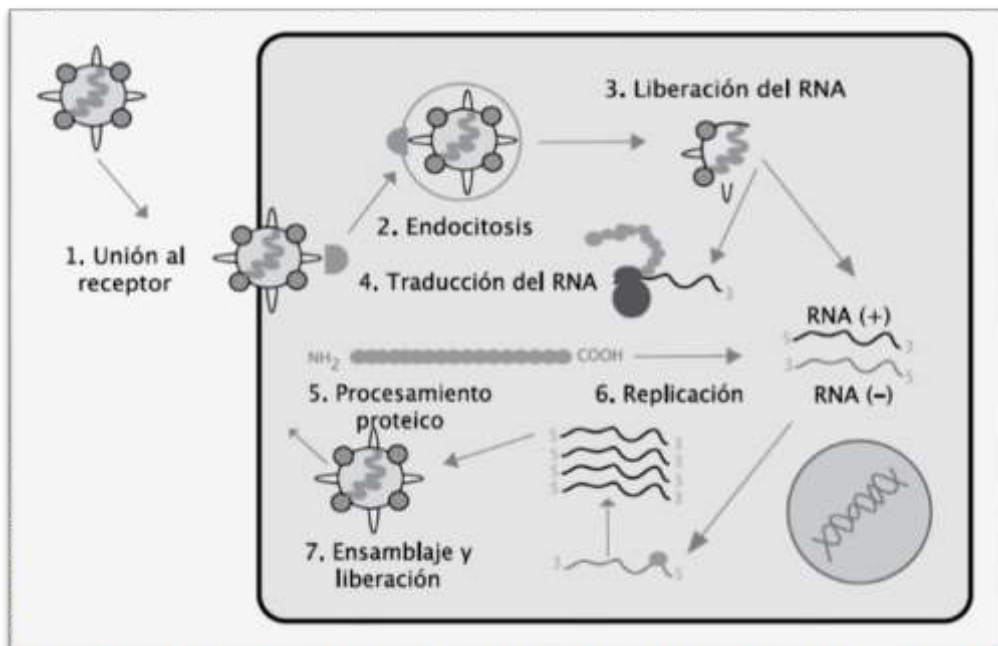
En la gráfica, observamos que el comportamiento de la enfermedad está relacionado con los factores de riesgo. En el periodo prepatogénico, son importantes los factores de riesgo relacionadas con el Agente, el Huésped y el Ambiente. Así en el huésped es importante la susceptibilidad, comorbilidades, estilos de vida (promiscuidad, drogas,

tatuajes, etc.), que facilitan la infección; otros factores están en relación a la calidad de los servicios de salud (transfusiones, hemodiálisis, intervenciones quirúrgicas o de exploración, etc.) que favorecen la propagación de la infección. Las características propias del virus de la HVC, que producen una infección sin sintomatología en la mayoría de los casos, este hecho, imposibilita realizar el diagnóstico oportuno y el tratamiento adecuado, con las consecuencias lógicas de su indefinida propagación.

No se tiene aún, un conocimiento completo de los mecanismos precisos acerca de la entrada del virus a la célula huésped, la replicación del RNA, el empaquetamiento del genoma viral, la formación del virión y su salida de la célula; debido fundamentalmente a que no se tiene un sistema de cultivo adecuado del VHC o por carecer de un modelo animal que permita realizar las investigaciones respectivas.

Se sabe que el ingreso del VHC se realiza gracias a su proteína E2, que contiene un sitio de unión para CD81, en los hepatocitos y linfocitos B, produciéndose de este modo el ingreso y replicación del virus de la hepatitis C a estas células.

**Figura N° 1:** Ingreso y replicación del virus de la Hepatitis C



Después de haber ingresado el VHC, puede comportarse de dos formas: Latente, sin replicarse; o bien, comenzar su ciclo de vida intracelular. Cuando el VHC se encuentra en actividad dentro de la célula huésped, el RNA liberado del VHC ingresa al ribosoma para traducir su información genética a la poliproteína para dar origen a los péptidos individuales con función esencial en la replicación y ulterior ensamblaje del virión VHC. La enzima RNA polimerasa dependiente de RNA (codificada por el gen NS5B), es la encargada de la replicación del RNA viral, con la producción de una hebra con polaridad negativa intermediaria, esta se comporta como una "copia maestra" de la cual se replicarán las hebras de RNA de polaridad positiva. Posteriormente se produce el ensamblaje y liberación del virión del VHC. Este proceso de replicación no produce efectos citopáticos, sin embargo, en los pacientes inmunodeprimidos que desarrollan hepatitis, se observa daño a las células hepáticas.

En el Periodo Patogénico, existen factores de riesgo que favorecen el comportamiento crónico y agresivo del VHC. Por parte del Huésped, sus estilos de vida (consumo de alcohol, drogas) y factores biológicos (edad, sexo, capacidad inmunológica, comorbilidad, etc.) favorecen la progresión de la enfermedad. Los servicios de salud, también tiene su contribución con factores de riesgo, en el sentido de su limitada capacidad para el diagnóstico y tratamiento adecuado de los casos, favoreciendo de este modo la permanencia del VHC y la progresión del daño a las personas afectadas.

La infección aguda con VHC es clínicamente silenciosa en cerca de 95% de los individuos infectados, las transaminasas tienen rangos que van de 200 a 600 UI y sólo 5% manifiestan ictericia o síntomas similares a los de otras formas de hepatitis víricas pero generalmente con un curso más benigno. El riesgo de insuficiencia hepática fulminante con hepatitis C aguda es menos de 1%. Se han reportado casos en que el cuadro clínico agudo inmediato a la adquisición del VHC postransfusional, o en casos de inmunosupresión, cursa con malestar generalizado, ictericia y a menudo fiebre, con una elevación marcada de las enzimas hepáticas. El 10 a 15% (incluso el 30 a 50% en algunas referencias) de pacientes con una hepatitis aguda eliminan el VHC, debido a una buena respuesta inmune. La infección puede evolucionar de modo lento y silente durante periodos de 20 a 40 años.

El 80% de los pacientes con hepatitis aguda progresan a la cronicidad. La cirrosis y el carcinoma hepatocelular aparecen en un lapso de 8 a 12 años y en un 20% y 5% respectivamente de los pacientes con HVC crónica. En el 9% de pacientes crónicos se presentan signos clínicos de hipertensión portal a los 15 años.

Los factores relacionados con la acelerada progresión clínica, son: Ingesta de alcohol, la coinfección con otros virus de la hepatitis, el sexo femenino, la obesidad, diabetes y resistencia a la insulina asociada a la esteatohepatitis no alcohólica, la sobrecarga de hierro y la mayor edad al momento de la infección.

En la hepatitis C se presenta fluctuaciones de las transaminasas, se observan picos de elevación que pueden ser persistentes o llegar a normalizarse dichas cifras. No existe inmunidad protectora para el virus.

En etapas avanzadas se presenta hiperesplenismo, que conlleva a cambios en la biométrica hemática; además es muy evidente la hipalbuminemia e hipocolesterolemia.

En pacientes que recibieron una transfusión, se ha observado que el intervalo medio que transcurre para la aparición de la hepatitis crónica sintomática, cirrosis hepática o carcinoma hepatocelular es de 10, 21 y 29 años, respectivamente. La probabilidad de resolución espontánea es prácticamente nula.

Después de una infección por el VHC no se conoce el grado de inmunidad que adquiere la persona, por cuanto, la persona puede reinfectarse nuevamente con el mismo o diferente tipo, aunque hay evidencia de que la probabilidad de reinfección desciende tras la primera infección.

La coinfección con hepatitis B y el abuso del alcohol son factores de riesgo adicionales ya que inducen un fenómeno severo de apoptosis.

Los hallazgos histopatológicos encontrados en la hepatitis crónica C son: esteatosis, nódulos linfoides y colangitis crónica.

## 5.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS:

La Hepatitis por Virus C, es un evento de interés en salud pública y por lo tanto es de notificación obligatoria, ésta debe realizarse según los lineamientos e instrumentos del sistema de vigilancia nacional, teniendo en cuenta las definiciones de caso vigentes. En el Perú la vigilancia en VHC se sustenta en las definiciones de caso:

### **Vigilancia epidemiológica basada en definiciones de caso de VHC**

Esta vigilancia es de aplicación obligatoria en todos los establecimientos del sector salud pública y privada del Ministerio de Salud, ESSalud, Sanidades de las Fuerzas Armadas, Policía Nacional, Hospitales y Clínicas Municipales, Clínicas Privadas y otros proveedores de salud en el Perú.

El objetivo es promover la búsqueda y detección oportuna de los casos de VHC, para realizar el diagnóstico y tratamiento oportuno, e implementar las medidas de prevención y control epidemiológico.

Por esta razón es importante realizar el despistaje en toda persona con factores de riesgo y/o sintomatología de enfermedad hepática y/o transaminasas elevadas.

La OMS recomienda con respecto al screening (tamizaje) para identificar personas con infección por VHC que este debe ser ofrecido a poblaciones con alta seroprevalencia o quienes tienen historia de exposición al virus o conducta de riesgo. En reportes nacionales se tiene que las edades con mayor prevalencia están en el grupo de edad entre 40 a 45 años.

### **RECOMENDACIONES:**

- Se recomienda el screening en pacientes con factores de riesgo para infección por VHC, en particular aquellos que con antecedentes de transfusiones sanguíneas y derivados antes del año 1993, pacientes en hemodiálisis. (A1). Sin embargo en el Perú deberíamos considerar que recién desde el año 2000 se realiza el tamizaje universal en los bancos de sangre.
- Se recomienda el screening en personas > 40 años (B2)

Personal de salud (B2).

Personas encarceladas (B2).

Trabajadores sexuales (B2).

Persona que acude a los servicios de salud para control prenatal/parto, intervención quirúrgica (C1)

#### 5.4.1. **Definiciones de Casos:**

##### 5.4.1.1. **Caso probable de VHC:**

No procede. Para la Hepatitis Virus C, debemos considerar la existencia de personas (casos para tamizaje o screening) con factores de riesgo.

##### 5.4.1.2. **Caso confirmado de VHC por Pruebas Serológicas:**

Toda persona con pruebas serológicas positivas para anticuerpos del VHC y la detección del ARN Viral.

##### 5.4.1.3. **Caso confirmado y tipificado de VHC por Pruebas Moleculares:**

Toda persona afectada de VHC a quien se le ha determinado el Genotipo del VHC, mediante pruebas moleculares. Es importante esta determinación para decidir el tratamiento que recibirá.

##### 5.4.1.4. **Caso descartado de VHC:**

Toda persona cuyas pruebas serológicas y moleculares sean negativas.

#### 5.4.2. **De la Notificación:**

Los casos confirmados y tipificados son de notificación semanal el nivel de Red y Regional, y mensual para nivel nacional. Anexo 1.

### 5.4.3. De la Investigación epidemiológica de caso:

5.4.3.1. El llenado de la historia clínica se realizará de forma inmediata del caso confirmado, la cual debe ser llenada por el profesional de la salud que brinda la atención, luego remitirla a la Unidad de Epidemiología dentro de las 48 horas. ANEXO N° 2.

5.4.3.2. La Unidad de Epidemiología levantará los informes epidemiológicos y realizará los análisis respectivos de magnitud y comportamiento de la hepatitis C. Anualmente se tendrá información a nivel de red, región y nacional.

## 5.5. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

En nuestro medio el modo predominante de contagio de la infección por VHC es dentro del mismo sistema de salud, con procedimientos como la transfusión de sangre y hemoderivados, hemodiálisis e intervenciones quirúrgicas, los estudios reportan prevalencias tan altas como 83,9 % en pacientes en hemodiálisis.

De manera global se han descrito como poblaciones con factores de riesgo:

- Receptores de productos sanguíneos o de procedimientos invasivos en establecimientos con prácticas inadecuadas de control de infecciones
- Hijos de madres infectadas VHC
- Personas con infección por HIV
- Persona con parejas sexuales infectadas VHC
- Usuarios de drogas endovenosas e intranasales
- Personas con presencia de tatuajes o piercings
- Población en cárceles
- Varones mayores de 40 años

## 6. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

### 6.1. CUADRO CLÍNICO:

#### 6.1.1. HEPATITIS C AGUDA:



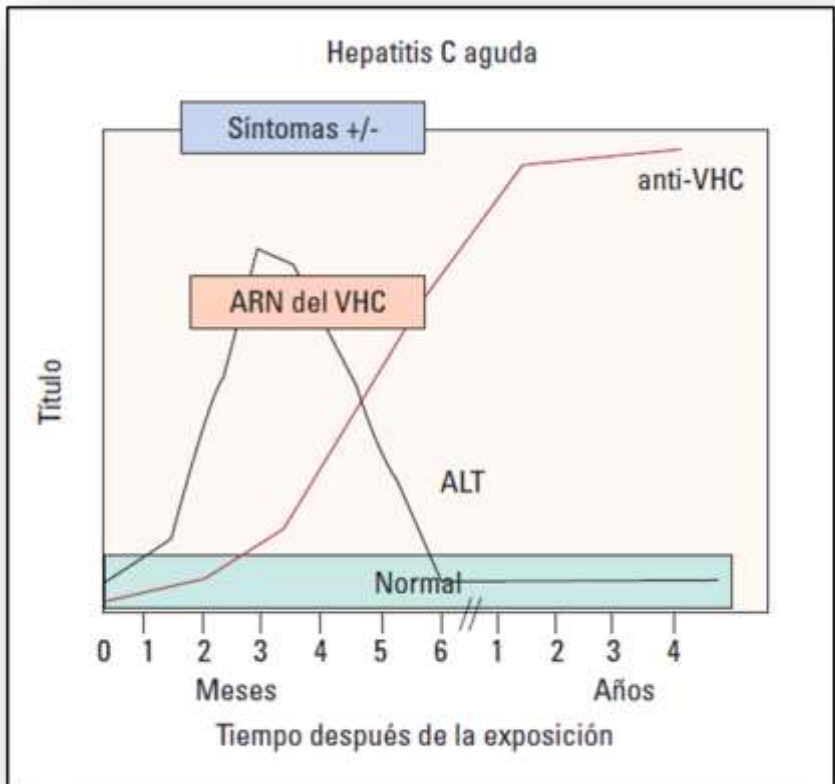
### 6.1.1.1. Signos y Síntomas:

Aparecen entre 3 a 12 semanas después de la exposición e incluyen malestar, astenia, anorexia e ictericia.

### 6.1.1.2. Alteraciones bioquímicas e inmunológicas:

La enzima alanino aminotransferasa (ALT) que se incrementa como resultado de la necrosis de los hepatocitos, comienza a elevarse entre 2 a 8 semanas posteriores a la exposición al virus y puede llegar a tener niveles de 10 veces los normales.

**Figura N° 2:** Alteraciones bioquímicas e inmunológicas de la Hepatitis C Aguda.



## 6.1.2. HEPATITIS C CRÓNICA

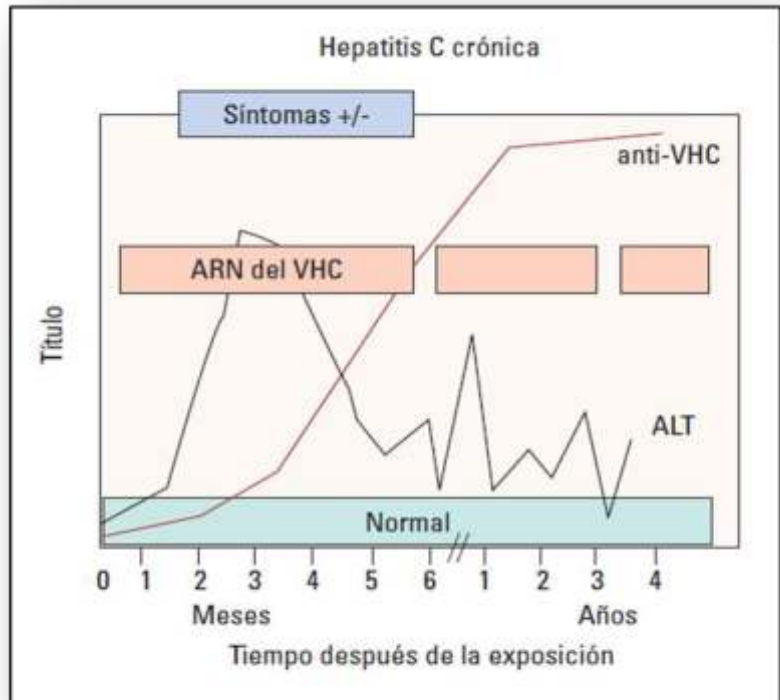
### 6.1.2.1. Signos y Síntomas:

La mayoría de casos son asintomáticos.

### 6.1.2.2. Alteraciones bioquímicas e inmunológicas:

La Figura N° 3, nos muestra la evolución de las ALT y el Anti VHC.

**Figura N° 3 :** Alteraciones bioquímicas e inmunológicas de la Hepatitis C Crónica.



### 6.1.2.3. Comportamiento de la Hepatitis crónica:

#### **Hepatitis crónica, asintomática y con transaminasas normales:**

Algunos estudios reportan que el 40% de casos con infección crónica por el VHC tienen persistentemente transaminasas dentro de los rangos normales, alrededor del 20% de estos pacientes tienen enfermedad hepática significativa en la biopsia hepática y otro 20% la desarrollará en el curso de la enfermedad.

### **Hepatitis crónica leve**

Estos casos cursan asintómicamente y son detectados de modo circunstancial, al momento de una donación de sangre o por factores de riesgo. Algunos estudios de seguimiento (cohortes de pacientes) han permitido demostrar

que más del 50% de los casos con grados leves de fibrosis (F0/F1) progresarán a grados mayores (F2/F3) dentro de los 5-10 años y desarrollan cirrosis dentro de los 15-20 años. La progresión de la fibrosis puede acelerarse en pacientes mayores o con otros factores de riesgo, como la ingesta de alcohol o alteraciones metabólicas que llevan a hígado graso, coinfecciones como VIH, VHB. La edad, no solo afecta la progresión de la hepatitis crónica por VHC, sino también ha sido demostrado para los casos con enfermedad hepática leve inicial.

### **Hepatitis crónica moderada a severa:**

Este grupo de pacientes pueden presentar síntomas como: Compromiso del estado general, ictericia fluctuante, prurito, edema de extremidades, hemorragias. El riesgo de progresión a cirrosis es mucho mayor y en corto período de tiempo si no son tratados. Están implicados los mismos factores de riesgo que afectan la evolución de los casos leves.

## **6.1.3. CIRROSIS HEPÁTICA**

Estos pacientes pueden cursar la enfermedad de modo asintomática por muchos años y conservar una buena calidad de vida. Sin embargo, varios estudios prospectivos, demuestran morbi-mortalidad significativa en los primeros 10 años después del diagnóstico.

## **6.1.4. HEPATOCARCINOMA**

La complicación principal y severa es el hepatocarcinoma y que estudios la cuantifican con una incidencia acumulativa de 1 % al primer año, de 8% a los 5 años y de 28% a los 10 años de seguimiento. La mortalidad en estos casos aumenta de 5%, a los 5 años de seguimiento, a 19 % a los 19 años.

## 6.2. MANIFESTACIONES EXTRAHEPÁTICAS (MEH):

El VHC es un virus hepatotrófico y linfotrófico por lo que además de las manifestaciones hepáticas produce manifestaciones extrahepáticas, calculándose que hasta el 74% de personas infectadas por VHC presentaran MEH a lo largo de toda su vida.

Se han descrito numerosas manifestaciones extrahepáticas. Muchas de estas condiciones están bien documentadas y son muy comunes mientras otras no están aún probadas. Como consecuencia de los desórdenes linfoproliferativos producidos por VHC es que se produce la crioglobulinemia mixta y el linfoma no Hodgking de células B. La curación de la infección por VHC también reduce los síntomas y la mortalidad por manifestaciones extrahepáticas graves.

La Crioglobulinemia es la MEH mejor documentada, hasta un 80% de los pacientes infectados por VHC y que según su constitución inmunoquímica (Anticuerpos monoclonales o policlonales) se dividen en tres tipos, siendo la II (Crioglobulinemia mixta) la más frecuente. Hasta un 50% de los pacientes con CM son asintomáticos por lo que no requieren tratamiento, sin embargo un 10-30% realizarán la forma sintomática: Vasculitis Crioglobulinémica cuya severidad varía desde una forma leve hasta una forma severa que puede comprometer la vida. La vasculitis inducida por HVC y la CM responden al aclaramiento del virus durante el tratamiento antiviral combinado con interferón pegilado (PEG-IFN) y ribavirina. En los pacientes con vasculitis leve a moderada el tratamiento antiviral suele ser suficiente, sin embargo en los pacientes con vasculitis severa se sugiere uso de Rituximab con o sin plasmaféresis antes de iniciar la terapia antiviral. Los pacientes que recaen a la terapia antiviral, por lo general recaen para la vasculitis con el regreso de la viremia. En caso de persistencia de CM a pesar de lograr una respuesta viral sostenida (RVS), una condición subyacente diferente debe ser considerada, especialmente Linfoma por células B.

Múltiples estudios epidemiológicos han demostrado en los últimos 20 años que existe una fuerte asociación en VHC y LNH de células B (LNH-B). De los pacientes que tienen crioglobulinemia el 5-10% realizan LNH; el riesgo es 35 veces por encima de la población general. El tipo de LNH parece variar según las regiones geográficas, encontrándose como más

frecuentes: Linfoma de zona marginal (Indolente por su evolución clínica lenta) y el de células B grandes y difusas (Agresivo). La RVS induce regresión de LNH mientras que una recaída viral fue seguida por una recurrencia del linfoma. Las personas infectadas con el VHC con linfoma no Hodgkin y otros trastornos linfoproliferativos alcanzan la remisión completa o parcial en hasta el 75% de los casos después de la terapia antiviral exitoso para la infección por VHC. En el LNH de bajo grado el tratamiento antiviral suele ser suficiente para conseguir la remisión; en el LNH de alto grado es necesario inmunoterapia además del tratamiento antiviral dando de esta manera tratamiento para el cuadro de malignidad y al mantener la RVS se disminuye el riesgo de recaída.

En 1-5% de personas infectadas por VHC presentarán Porfiria Cutánea Tarda (PCT), la piedra angular del tratamiento sigue siendo la flebotomía de rutina y el control de factores desencadenantes, el tratamiento antiviral con INF ha demostrado remisión de las lesiones, sin embargo actualmente no existen suficientes ensayos clínicos en relación si antivirales de acción directa que mantengan RVS mejoran la PCT.

La infección por VHC contribuye a casi el 2% de todos casos de Liquefación Plano (LP). La razón principal para la identificación y el tratamiento de lesiones LP, es para evitar la transformación maligna de las lesiones.

Otras enfermedades que tienen mayor prevalencia en la población general son: Diabetes Mellitus tipo 2. Resistencia a la Insulina, Glomerulonefritis, Insuficiencia Renal, fatiga, Depresión, Síndrome Seco (20-30%), Artralgia/Mialgia (40-80% de los pacientes con CM por HVC), producción de autoanticuerpos, trombocitopenia inmune.

## 6.3. DIAGNÓSTICO

### 6.3.1. CRITERIO DIAGNÓSTICO

Como la mayoría de casos de HVC son asintomáticos, el diagnóstico se orienta por la presencia de los factores de riesgo/transaminasas elevadas.

Debemos considerar que la infección tiene dos fases:

**Fase 1 Eclipse:** Detección del virus por métodos tales como cultivo, biología molecular o inmunoensayos. En VHC es de siete a 21 días.

**Fase 2. Ventana:** Detección de los anticuerpos contra el virus, generalmente por medio de inmunoensayos. En VHC es de 49 a 63 días, si se emplea métodos ELISA de tercera generación.

#### 6.3.1.1. **Examen Físico:**

El examen físico frecuentemente es negativo. En la fase avanzada se pueden identificar estigmas cutáneos sugestivos de hepatopatía crónica. Cuando los pacientes se encuentran en fase cirrótica pueden aparecer datos sugestivos de hipertensión portal: esplenomegalia, semiología ascítica, circulación colateral en la pared abdominal, etc.

#### 6.3.1.2. **Diagnóstico:**

Los marcadores serológicos permiten realizar el diagnóstico de VHC por la determinación de anticuerpos específicos anti – VHC utilizando un inmunoensayo ligado a enzimas (ELISA ) o el inmunoensayo por quimioluminiscencia (CIA) asociado a un ensayo adicional más específico para la detección de ARN Viral.

Los enzimo-inmunoensayos de segunda y tercera generación detectan una mezcla de anticuerpos de tipo IgG anti HCV contra varios epitopes del core, NS3 y NS4, estas modificaciones mejoraron marcadamente la sensibilidad y especificidad de los mismos. La diferencia entre ambas generaciones de ensayos es la incorporación de un antígeno adicional en la región NS5 en la tercera generación ; esta innovación mejoró la especificidad a más del 99% y permitió que la detección de anticuerpos anti VHC pueda realizarse desde las 4 a 6 semanas post exposición. También, ya están disponibles técnicas de tamizaje de cuarta generación, que tienen una sensibilidad de 99% a 100% y una especificidad de 99%.

Los test confirmatorios incluyen la determinación cualitativa y cuantitativa del ácido ribonucleico del VHC en sangre

(viremia); con métodos de biología molecular como la Reacción de Polimerasa en Cadena (PCR) clásica en tiempo real o una amplificación mediada por transcripción (TMA). En los test cuantitativos el rango de determinación va desde 15 UI/ml a 10 millones UI/mL, ello va a ser muy importante en el monitoreo de la respuesta al tratamiento.

No hay ningún marcador serológico para la infección aguda por VHC, se sospechará si el paciente presenta signos y síntomas compatibles con hepatitis aguda (ALT > 10 veces, ictericia), ausencia de historia de hepatopatía crónica u otras causas de hepatitis aguda y exposición a una probable fuente trasmisión, en este caso se solicitará la determinación del ARN -VHC, el mínimo valor para ello es 15UI/mL.

El diagnóstico de la hepatitis C crónica se basa en la detección de ambos anticuerpos anti-VHC y ARN del VHC en presencia de signos clínicos, bioquímicos y cambios histológicos compatibles con hepatitis crónica. En el caso de una infección por VHC adquirida recientemente, el aclaramiento viral espontáneo es muy raro más allá de 4 a 6 meses de la infección, en este contexto puede hacerse diagnóstico de hepatitis C crónica después de ese período de tiempo.

La tabla que se muestra a continuación expone la interpretación de los marcadores serológicos en los diferentes escenarios.

**Tabla N° 1:** Interpretación del Test en infecciones por VHC.

<b>Anti - VHC</b>	<b>VHC - RNA</b>	<b>INTERPRETACIÓN</b>
<b>Positivo</b>	<b>Positivo</b>	<b>Presencia de infección</b>
<b>Positivo</b>	<b>Negativo</b>	<b>Hepatitis C resuelta o falso positivo</b>
<b>Negativo</b>	<b>Positivo</b>	<b>Infección oculta ( Paciente inmunosuprimido o periodo ventana)</b>
<b>Negativo</b>	<b>Negativo</b>	<b>Ausencia de infección</b>

## RECOMENDACIONES

- Los anticuerpos anti-VHC son la primera línea de tamizaje en el diagnóstico de la infección por VHC (A1).
- En el caso de sospecha de la hepatitis C aguda o en pacientes inmunocomprometidos, la determinación del ARN del VHC debe ser parte de la evaluación inicial (A1).
- Si se detectan anticuerpos anti-VHC, el ARN del VHC debe ser determinado por un método molecular sensible (PCR / 15 UI/mL) (A1).
- En pacientes con Anticuerpos anti VHC positivos, ARN del VHC no detectables, las pruebas deberían repetirse después de 3 a 6 meses para confirmar o excluir la infección (A1).

### 6.3.2. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

- Otras hepatitis virales
- Otras causas de hepatopatía crónica.
- Enfermedades metabólicas que afectan al hígado

### 6.4. EXÁMENES AUXILIARES:

Posterior a la detección de la infección VHC, se ha de completar la valoración del paciente: Situación virológica mediante la cuantificación de la carga viral y el genotipo, valoración de la funcionalidad y estado del hígado (determinación del score de Child-Pugh y MELD), descarte de hepatocarcinoma, comorbilidades y detección de factores de riesgo que impacten en el pronóstico.

#### 6.4.1. Pruebas moleculares:

Las pruebas moleculares permiten determinar la Carga Viral (CV) y el Genotipo del VHC,

#### 6.4.2. Exámenes de laboratorio:

Se realizan exámenes complementarios para evaluar:



**Tabla N° 2:** Exámenes de laboratorio

<b>Examen</b>	<b>Finalidad</b>
Hm completo Glucosa, úrea, creatinina	Evaluación general
ALT,GOT,FA,GGT, TP	Evaluación del daño hepático. Transaminasas normales no contraindican tratamiento
Elisa VHC, Carga Viral VHC cuantitativa Genotipo y subtipo	Confirmación de la infección. Necesario para planificar terapia
IgG anti-hepatitis A Ags VHB ,Anti-VHBc Total Elisa VIH	Descartar coinfección, si son negativos, vacunar
Test de embarazo en Mujeres en edad fértil. EKG en mayores de 50 años TSH,T4L en tratamiento con Interferón Fondo de ojo, en ,DM,HTA,>50 años, si paciente recibirá tratamiento con Interferón	Seguridad del tratamiento
Colesterol Total y Fraccionado, triglicéridos. Ferritina/fierro sérico/saturación de transferrina	Evaluar comorbilidades
Ecografía abdominal, AFP	Evaluar hepatocarcinoma.
Endoscopia digestiva alta	Evaluación de varices gastroesofagicas en pacientes con cirrosis.

#### 6.4.3. Imágenes:

En la evaluación pre terapéutica, todos los pacientes infectados con el VHC deberán ser sometidos a una evaluación diagnóstica integral con la finalidad de determinar el estadio de la injuria hepática y condiciones asociadas y dentro de los estudios morfológicos del hígado que puede ser sometido un paciente con VHC están la ecografía, la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM).

### **Ecografía:**

Es la técnica instrumental más adecuada en términos de costo-efectividad para quienes se sospecha una afección hepática crónica por VHC. Su rentabilidad diagnóstica aumenta por la presencia de hepatomegalia, ascitis, ictericia, alteraciones del perfil bioquímico hepático, dolor en hipocondrio derecho.

**Figura N° 4:** Ecografía de Hígado



Es la técnica de elección para la detección de carcinoma hepatocelular en la cirrosis hepática, la cual deberá realizarse cada seis meses. La sensibilidad de la ecografía en el diagnóstico de lesiones difusas del hígado es variable (aproximadamente del 70% en la cirrosis hepática) e identifica correctamente las esteatosis y cirrosis bien establecidas, así como los signos de hipertensión portal.

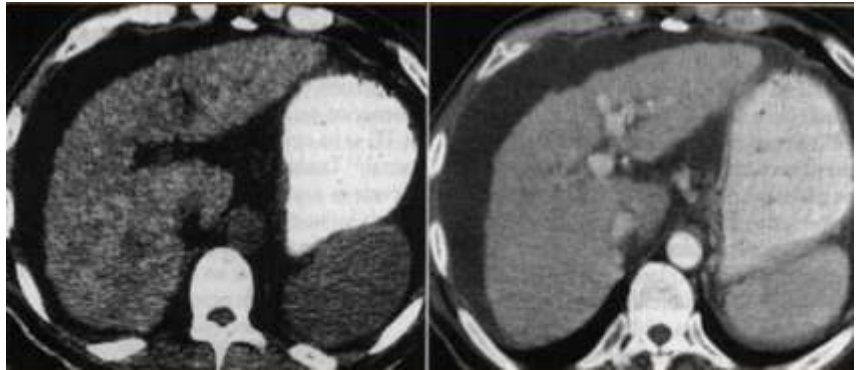
La asociación de la imagen obtenida por ultrasonido con el estudio Doppler permite identificar las estructuras vasculares, su permeabilidad precisa la dirección del flujo, si el flujo es arterial o venoso y, en estructuras vasculares grandes como la vena porta, permite la cuantificación del mismo.

### **Tomografía computarizada:**

Los avances tecnológicos actuales (espiral, multicortes) permite estudiar la perfusión total hepática en diferentes fases (arterial, portal, tardía). La TC permite el estudio sistematizado del hígado y de los órganos vecinos y hace posible diferenciar y caracterizar las lesiones focales.

La TC está especialmente indicada en la caracterización y estadiaje de tumores hepáticos. En las lesiones sólidas hepáticas, la TC revela la existencia de áreas de densidad diferente, y la administración de contraste yodado no iónico y la adquisición de imágenes en las diferentes fases arterial, portal y tardía permite el diagnóstico diferencial de los tumores benignos y malignos, con una precisión diagnóstica variable según el tipo de tumor.

**Figura N° 5:** Imágenes de Hígado por tomografía



**Resonancia magnética:**

La RM al no utilizar contraste yodado, representa la alternativa de la TC en los pacientes con alergias. La RM permite la adquisición de la imagen del hígado de manera volumétrica y presenta como ventaja respecto a otras técnicas la no irradiación y la posibilidad de adquisición y recomposición tridimensional.

**Figura N° 6:** Imágenes de resonancia magnética de Hígado



#### 6.4.4. Patología Clínica:

La cuantificación de la fibrosis hepática es muy importante en el enfrentamiento inicial del paciente con diagnóstico de hepatitis C, ya que nos permite determinar la urgencia del tratamiento y en algunos casos la duración del mismo. El grado de la fibrosis es uno de los factores pronósticos más importantes para predecir la progresión de la enfermedad y los resultados clínicos. Sin embargo si hay evidencia clara de cirrosis hepática por manifestaciones clínicas de hipertensión portal (plaquetopenia, varices esofágicas, etc.) no se requiere de un estadiaje adicional. Sin embargo la mayoría de los pacientes requieren de la determinación del grado de fibrosis.

Durante muchos años, el único método para la cuantificación de la fibrosis hepática era la biopsia hepática sin embargo en la actualidad existe suficiente evidencia de que los métodos no invasivos pueden ser usados en vez de la biopsia.

La biopsia hepática considerada como el método de elección para la determinación de la fibrosis y descartar otras patologías puede ser obtenida por vía quirúrgica/laparoscópica, transyugular o por vía percutánea. Sin embargo, la fiabilidad de la biopsia para graduar la fibrosis es limitada debido a que a distribución de la fibrosis hepática puede ser heterogénea, y la muestra de tejido hepático obtenida con la biopsia representa sólo una de cada 50.000 partes del hígado, es decir, 0,00002% del parénquima hepático, además es una prueba invasiva no exenta de complicaciones, tales como dolor (experimentándolo una cuarta parte de los pacientes), hemorragias, peritonitis biliares, y con una tasa de mortalidad anual de aproximadamente 0,01%. Otra de las limitaciones es que la biopsia requiere de personal experimentado para su realización, procesamiento e interpretación junto con la variabilidad entre observadores para una correcta interpretación.

La biopsia hepática además tiene contraindicaciones relativas: ascitis, obesidad mórbida, lesiones hepáticas vasculares, amiloidosis, incapacidad de colaboración y contraindicaciones absolutas: coagulopatía severa (plaquetas menor de 60000, INR mayor 1,5), infecciones de parénquima hepático, obstrucción biliar extrahepática que impiden la realización de esta prueba.

Es importante para una correcta interpretación y diagnóstico una muestra mayor a los 20 mm que incluya por lo menos 11 espacios porta que contribuirán a una correcta interpretación y diagnóstico.

Para la interpretación histológica hay varias clasificaciones histológicas utilizadas para el estadiaje de la fibrosis hepática, desde las más simples (METAVIR o Knodell con 4 estadios de fibrosis) hasta las más complejas (Ishak con 6 estadios de fibrosis).

Las limitaciones de la biopsia hepática podemos precisarlas:

- La distribución de la fibrosis hepática puede ser heterogénea, y la muestra de tejido hepático representa sólo 0,00002% del parénquima hepático
- Prueba invasiva con complicaciones: dolor (25% pacientes), hemorragias, peritonitis biliares, y con tasa de mortalidad anual de aproximadamente 0,01%
- Requiere de personal experimentado para su realización, procesamiento e interpretación junto con la variabilidad entre observadores para una correcta interpretación.

Entre sus contraindicaciones Tenemos:

- Contraindicaciones relativas: ascitis, obesidad mórbida, lesiones hepáticas vasculares, amiloidosis, incapacidad de colaboración.
- Contraindicaciones absolutas: Coagulopatía severa (plaquetas menores de 60000, INR mayor 1,5), infecciones de parénquima hepático, obstrucción biliar extrahepática.

Es por estas razones que su realización, a veces se hace imposible; por lo que, se ha impulsado la búsqueda de alternativas no invasivas para evaluar el grado de fibrosis hepática

#### 6.4.5. **Métodos no invasivos:**

En la actualidad se dispone de métodos no invasivos que pueden proporcionar similar información que la biopsia. Entre las pruebas se consideran los siguientes:

## Pruebas serológicas.

- a. Índice AST/ALT. Cuando es  $> 1$  se correlaciona con la progresión de la fibrosis, aunque los casos con ALT normal muestran lesiones avanzadas, y a la inversa.
- b. Fibrotest (GGT, bilirrubina total, haptoglobina, apolipoproteína A1,  $\alpha_2$ -macroglobulina). Prueba patentada que excluye bien los grados moderados y avanzados de fibrosis.

- c. Índice Forns:

$$7.811 - 3.131 \times \ln(\text{plaquetas}) + 0.781 \times \ln(\text{GGT}) + 3.467 \times \ln(\text{edad}) - 0.014 \times (\text{colesterol}).$$

- d. APRI:

$$\text{AST (}/\text{ULN)}/\text{plaquetas (}10^9\text{/L) } \times 100$$

- e. Fib 4:

$$\text{Edad (años)} \times \text{AST [U/L]} / (\text{plaquetas [}10^9\text{/L]} \times (\text{ALT [U/L]})^{1/2}$$

Estas pruebas se caracterizan por su alta aplicabilidad y reproducibilidad con un alto valor en los grados extremos de fibrosis, pero no evalúan correctamente a los pacientes con fibrosis intermedia (F1-F2).

## Elastografía (Fibroscan: FS):

La Elastografía de transición es una tecnología diagnóstica no invasiva que utiliza vibración de baja frecuencia y ultrasonidos para medir la elasticidad hepática. El FS consta de un transductor de ultrasonidos (5 MHz) acoplado sobre el eje de un vibrador que genera una vibración de baja frecuencia (50 Hz) y amplitud que provoca una onda elástica de propagación a través de los tejidos. Las señales de ultrasonido permiten determinar la propagación y velocidad de la onda elástica expresada en kilopascales (kpa). Esta velocidad está relacionada con el grado de fibrosis del hígado. A mayor velocidad de propagación, menor elasticidad del tejido. El resultado final es el valor medio de las 10 mediciones realizadas. Por otra parte, el FS mide la elasticidad de un cilindro de parénquima hepático de 1 cm de diámetro y 2-4 cm de longitud. El volumen

explorado es como mínimo 100 veces mayor que el explorado con la biopsia hepática, por lo que el FS se considera más representativo de la totalidad del parénquima hepático que la biopsia. Este método ha sido valido en múltiples estudios de hepatitis C sin embargo deben considerarse que no discrimina bien entre estadios intermedios de la fibrosis y que hay condiciones que pueden alterar los resultados de rigidez hepática como la inflamación severa, la colestasis extrahepática, la congestión y la obesidad.

**TABLA N° 3:** Valores de corte de diferentes estadios de fibrosis

Enfermedad	F0 – F1, KPa	≥ F2, KPa	≥ F3, KPa	F4, KPa
<b>Infección VHB</b>	≤ 6	7.2	8.1	11
<b>Infección VHC</b>	≤ 7	8.8	9.6	14.6
<b>Coinfección VHC/VIH</b>	-	> 7	≥ 11.5	≥ 14
<b>Enfermedad colestásica</b>	≤ 7	7.3	9.8	17.3
<b>NAFLD/NASH</b>	≤ 7	≥ 7.5	≤ 10	≥ 14

## **6.5. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA DE LA HEPATITIS C:**

### **6.5.1. Medidas Generales, Preventivas y Manejo de la Hepatitis C:**

La infección por VHC, debe ser manejada con criterios epidemiológicos y clínicos; para reducir de manera eficiente y sostenida la prevalencia de Hepatitis C en las poblaciones, lograr la curación y adherencia en un alto porcentaje y tratar de modo adecuado las complicaciones y reacciones adversas a los medicamentos.

De acuerdo a la realidad de los servicios de salud del Sistema Nacional, recomendamos las siguientes medidas de acuerdo a los niveles de atención:

#### 6.5.1.1. **Medidas del Primer y Segundo Nivel de Atención:**

En este primer y segundo nivel, que establece contacto con toda la población, merece que cumplan funciones de promoción a toda la población y tamizaje a los grupos poblacionales con riesgo.

##### **Promoción de la Salud:**

Las intervenciones de salud se centran en la sensibilización en la población y actores sociales sobre el impacto de la Hepatitis Infecciosa; así como también, en la prevención y tamizaje oportuno de las poblaciones con factores de riesgo.

##### **Tamizaje de Poblaciones con factores de riesgo:**

Se desarrollarán acciones de captación de poblaciones con factores de riesgo en la población general y en la población que asiste a los diversos servicios de los establecimientos de salud.

Los servicios de salud registrarán los casos para tamizaje, extraerán las respectivas muestras de sangre y las enviarán de modo seguro a los laboratorios de segundo nivel para el análisis respectivo.

El servicio de salud realizará las referencias de los casos diagnosticados, de acuerdo a la lista de resultados que reciba del laboratorio referencial del Segundo Nivel.

#### 6.5.1.2. **Medidas del Tercer Nivel de Atención:**

En este tercer nivel, es fundamental el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los casos con VHC.

##### **Diagnóstico Inmunológico y molecular:**

En los laboratorios del tercer nivel de atención, se realizarán las pruebas que permitan el diagnóstico y tipificación de la VHC.

El laboratorio remitirá a la Unidad/Servicio de Hígado/Gastroenterología/Equipo de Especialista en VHC, los resultados positivos para el manejo integral de los casos. También, remitirá a los establecimientos respectivos las listas con los resultados.



## **Tratamiento y seguimiento de los casos:**

La Unidad de Hígado/Equipo de Especialista en VHC del Establecimiento de Segundo Nivel, está conformado por médicos acreditados en el manejo y tratamiento de VHC. Tiene como función el manejo de la Historia Clínica Epidemiológica de cada uno de los casos diagnosticados y derivados de los servicios de salud del primer nivel.

Cada paciente con diagnóstico de VHC, será evaluado y recibirá la indicación de su tratamiento respectivo.

Para ello:

- Complementan los estudios de cada caso con análisis de laboratorio, pruebas y estudios de la función hepática.
- Elaboran y programan tratamiento individual para cada caso.
- Programan los controles de cada uno de los casos.
- Remitirán a los servicios de primer nivel las indicaciones para el control y cumplimiento de cada uno de los pacientes.

### **6.5.2. Terapéutica:**

El tratamiento en Hepatitis C debe ser individualizado, considerando todos los factores de buen pronóstico en cada uno de los pacientes. En la Tabla N° 4, se señala las indicaciones de tratamiento para hepatitis C.

La respuesta al tratamiento puede valorarse como:

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

**Respuesta virológica temprana (RVT):** ARN VHC no detectable (RVT completa) o descenso de al menos 2 log<sub>10</sub> 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<sub>10</sub> 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<sub>10</sub> con relación al valor basal en la semana 12 de tratamiento.

**Respuesta nula (RN):** descenso del ARN VHC inferior a 2 log<sub>10</sub> con relación al valor basal en la semana 12 de tratamiento.

El mejor predictor de RVS es alcanzar la RVR

**Tabla N° 4:** Indicaciones para el Tratamiento hepatitis C crónica

Prioridad de Tratamiento	Grupo de pacientes
El tratamiento está indicado	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Todos los pacientes no tratados y pretratados con enfermedad hepática compensada y descompensa</li> </ul>
El tratamiento debe ser priorizado	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Con fibrosis severa F3 o cirrosis F4</li> <li>● Coinfección por VIH</li> <li>● Coinfección VHB</li> <li>● Con indicación de Trasplante de hígado.</li> <li>● VHC recurrente post trasplante de hígado</li> <li>● Manifestación extra hepáticas significativas.</li> <li>● Fatiga debilitante</li> <li>● Grupos de riesgo: usuarios de drogas por vía parenteral, hombres que tienen sexo con hombres, mujeres en edad fértil que desean embarazarse, hemodializados, encarcelados.</li> </ul>
El tratamiento está justificado	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Pacientes con fibrosis moderada (F2)</li> </ul>
El tratamiento se puede diferir	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Pacientes con fibrosis leve (F0-F1), sin manifestación extra hepática antes mencionada.</li> </ul>
Tratamiento no recomendado	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Pacientes con esperanza de vida limitada por comorbilidades no hepáticas.</li> </ul>

En las Tabla N° 5, 6 y 7, se presentan los esquemas de tratamiento para hepatitis C.

**TABLA N° 5:** Esquemas de tratamiento recomendados para pacientes sin cirrosis VHC +/- HIV

ESQUEMA ANTIVIRAL	Genotipo 1	Genotipo 2	Genotipo 3	Genotipo 4	Genotipo 5	Genotipo 6	Observación
INTERFERÓN PEGILADO/ RIBAVIRINA*	<b>48 semanas</b> 180 ug/sem 1000 -1200 mg/d						Solo debe usarse en caso de pacientes que cuentan con factores predictivos positivos de buena respuesta *
SOFOSBUVIR INTERFERÓN PEGILADO/ RIBAVIRINA	<b>12 semanas</b> 60 mg/d 180 ug/sem 1000 -1200 mg/d				<b>12 semanas</b> 400 mg/d 180 ug/sem 1000 -1200 mg/d	<b>12 semanas</b> 400 mg/d 180 ug/sem 1000 -1200 mg/d	
SIMEPREVIR INTERFERÓN PEGILADO/ RIBAVIRINA	<b>12 semanas</b> 150 mg/d 180 ug/sem 1000 -1200 mg/d <b>No usar: G1a con Q80k, ni en falla previa IP</b>			<b>12 semanas</b> 150 mg/d 180 ug/sem 1000 -1200 mg/d			Suspender si: RNA VHC > 25 UI sem: 4,12,24 *Tx: 24 sem: naive y recaedor. *Tx 48 sem: Responder parcial y nulo.

Continúa.....

ESQUEMA ANTIVIRAL	Genotipo 1	Genotipo 2	Genotipo 3	Genotipo 4	Genotipo 5	Genotipo 6	Observación
SOFOSBUVIR/ RIBAVIRINA		12 semanas 400 mg/d 1000 -1200 mg/d	24 semanas 400 mg/d 1000 mg/d				
SOFOSBUVIR/ SIMEPREVIR	12 semanas 400 mg/d 150 mg/d			12 semanas 400 mg/d 150 mg/d			G1a: +/- RBV. G1b: Sin RBV. En recurrencia post TOH. No en Falla previa SOF/IP
SOFOSBUVIR/ LEDIPASVIR	12 semanas 400 mg/d 90 mg/d			12 semanas 400 mg/d 90 mg/d	12 semanas 400 mg/d 90 mg/d	12 semanas 400 mg/d 90 mg/d	En recurrencia post TOH En Falla previa P-R, IP Interacción TDF con LDV
OMBITASVIR/ PARTAPREVIR /RITONAVIR y DASABUVIR	12 semanas Genotipo 1b 25/150/ 100 mg/d y 250 mg C/12h						No usar en falla previa IP Coinfección HIV Revisar interacciones. No usar en HIV sin Terapia. En recurrencia post TOH: F0-F2. Uso en Dcreat < 30 ml/min y HD.
OMBITASVIR/ PARTAPREVIR /RITONAVIR y DASABUVIR + RIBAVIRINA	12 semanas Genotipo 1a 25/150/ 100 mg/d y 250 mg C/12h						No usar en falla previa IP Coinfección HIV Revisar interacciones. No usar en HIV sin Terapia. En recurrencia post TOH: F0-F2. Uso en Dcreat < 30 ml/min y HD.

Continúa.....

ESQUEMA ANTIVIRAL	Genotipo 1	Genotipo 2	Genotipo 3	Genotipo 4	Genotipo 5	Genotipo 6	Observación
OMBITASVIR/ PARITAPREVIR /RITONAVIR + RIBAVIRINA				<b>12 semanas</b> 25/150/ 100 mg/d			
DACLATASVIR/ SOFOSBUVIR	<b>12 semanas</b> 60 mg 400 mg	<b>12 semanas</b> 60 mg/d 400 mg/d	<b>12 semanas</b> 60 mg/d 400 mg/d	<b>12 semanas</b> 60 mg/d 400 mg/d			
GRAZOPREVIR /ELBASVIR	<b>12 semanas</b> 100 mg 50 mg			<b>12 semanas</b> 100 mg 50 mg			Uso en Dcreat < 30 ml/min y HD.
ASUNAPREVIR DACLATASVIR	<b>24 semanas</b> 200 mg c/12h y 60 mg/d						

\* El uso de interferón + Ribavirina como terapia dual solo debe usarse en caso de pacientes que cuentan con factores predictivos positivos de buena respuesta (Pacientes naive, Genotipo IL 28B genotipo CC, Carga viral baja menor a 400 000, Fibrosis con estadio -METAVIR ≤ F2 y Cinética viral: Presencia de la RVR) de buena respuesta (A1).

**TABLA N° 6:** Esquemas de tratamiento recomendados para pacientes con cirrosis VHC +/- HIV

ESQUEMA ANTIVIRAL	Genotipo 1	Genotipo 2	Genotipo 3	Genotipo 4	Genotipo 5	Genotipo 6	Observaciones
SOFOSBUVIR/ RIBAVIRINA		16 semanas 400 mg 1000/1200 mg					
SOFOSBUVIR/ LEDIPASVIR	24 semanas 400 mg/d 90 mg/d			24 semanas 400 mg/d 90 mg/d	24 semanas 400 mg/d 90 mg/d	24 semanas 400 mg/d 90 mg/d	Uso en cirrosis descompensada (centro Tx) En recurrencia post TOH En Falla previa P-R, IP Interacción TDF con LDV
DACLATAVIR/ SOFOSBUVIR/ RIBAVIRINA	12 semanas 60 mg/d 400 mg/d 1000 -1200 mg/d		24 semanas 60 mg 400 mg 1000-1200mg/d	12 semanas 60 mg 400 mg 1000-1200mg/d			Uso en cirrosis descompensada
DACLATASVIR/ SOFOSBUVIR	24 semanas 60 mg 400 mg			24 semanas 60 mg 400 mg			Uso en cirrosis descompensada
LEDIPASVIR/ SOFOSBUVIR/ RIBAVIRINA	12 semanas 90 mg/d 400/d 1000 - 1200mg/d			12 semanas 90 mg/d 400 mg/d 1000-1200mg/d	24 semanas 90 mg/d 400 mg/d 1000-1200mg/d	12 semanas 90 mg 400 mg 1000-1200mg/d	Interacción TDF con LDV

**TABLA N° 7:** Esquemas de tratamiento recomendados para pacientes con cirrosis VHC +/- HIV

ESQUEMA ANTIVIRAL	Genotipo 1	Genotipo 2	Genotipo 3	Genotipo 4	Genotipo 5	Genotipo 6	Observaciones
SOFOSBUVIR/ SIMEPREVIR	<b>24 semanas</b> 400 mg 150 mg			<b>24 semanas</b> 400 mg 150 mg			
SIMEPREVIR/ SOFOSBUVIR/ RIBAVIRINA	<b>12 semanas</b> 150 mg 400 mg			<b>12 semanas</b> 150 mg 400 mg			
OMBISTAVIR/ PARITAPREVIR / RITONAVIR y DASABUVIR	<b>12 semanas</b> <b>(G1b)</b> 25/150/ 100 mg/d y 250 mg C/12h						Solo en cirrosis compensada
OMBISTAVIR/ PARITAPREVIR / RITONAVIR y DASABUVIR + RIBAVIRINA	<b>24 semanas</b> <b>(G1a)</b> 25/150/ 100 mg/d y 250 mg C/12h						Solo en cirrosis compensada
OMBISTAVIR/ PARITAPREVIR / RITONAVIR + RIBAVIRINA				<b>24 semanas</b> 25/150/ 100 mg/d			

Continúa.....

ESQUEMA ANTIVIRAL	Genotipo 1	Genotipo 2	Genotipo 3	Genotipo 4	Genotipo 5	Genotipo 6	Observaciones
SOFOSBUVIR/ INTERFERON PEGILADO/ RIBAVIRINA			12 semanas 400 mg/d 90 ug/sem 1000-1200mg/d		12 semanas 400 mg/d 90 ug/sem 1000-1200mg/d	12 semanas 400 mg/d 90 ug/sem 1000-1200mg/d	
DACLATASVIR/ SOFOSBUVIR		12 semanas 60 mg/d 400 mg/d					Uso en cirrosis descompensada
GRAZOPREVIR /ELBASVIR	24 semanas* 100 mg 50 mg			24 semanas** 100 mg 50 mg			Uso en Dcreat < 30 ml/min y HD.  *16 sem: G1a c/rpta parcial o nula P-R +/- IP 1ª generación (TPV, BOC, SMV)  ** 16 Sem:G4 c/rpta parcial o nula P-R.

#### Fuerza de la recomendación y Calidad de evidencia

Esquemas para Genotipos 1 y 4: Fuerte recomendación, moderada calidad de evidencia.

Esquemas para genotipos 2 y 3: Fuerte recomendación, baja calidad de evidencia.

Esquemas para Genotipos 5 y 6: Condicional recomendación, muy baja calidad de evidencia



### 6.5.3. Efectos adversos o colaterales con el tratamiento:

**Tabla N° 8:** Efectos adversos de Interferón y Ribavirina

INTERFERON	RIBAVIRINA
Síndromeseudogripal	Anemia hemolítica
Astenia/anorexia	Trastornos digestivos
Alopecia	Hiperuricemia/gota
Leucopenia	Tos
Trombocitopenia	Prurito
Manifestaciones cutáneas	Teratogenicidad
Alteraciones psiquiátricas	
Hipotiroidismo e hipertiroidismo	
Fenómenos autoinmunitarios	
Neuropatía	
Retinopatía	
Inducción de autoanticuerpos	

**Tabla N° 9:** Contraindicaciones a los agentes antivirales directos

Agente Antiviral	Contraindicación
Ledipasvir / Sofosbuvir	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Coadministración de amiodarona</li> <li>■ Inductores glicoproteína-P (gp)</li> <li>■ Falla renal (TFG &lt; 30 MI/MIN/1.73 M<sup>2</sup> )</li> </ul>
Daclatasvir	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Drogas inductoras o inhibidoras de CYP3A</li> </ul>
Sofosbuvir	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Coadministración con amiodarona(también betabloqueadores)</li> <li>■ Falla renal (TFG &lt; 30 MI/MIN/1.73 M<sup>2</sup> )</li> </ul>
Ombitasvir / dasabuvir / paritaprevir / ritonavir o Ombitasvir / dasabuvir / ritonavir	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Cirrosis Child B y C</li> <li>■ Drogas inductoras o inhibidoras de CYP3A o CYP2C8</li> <li>■ Hipersensibilidad a algún componente</li> <li>■ Infección VIH no tratada: Ritonavir puede causar resistencia antiretroviral</li> </ul>
Simeprevir	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Cirrosis Child By C</li> <li>■ Interacción CYP3A.</li> </ul>

**Tabla N° 10:** Contraindicación a la terapia con Ribavirina.

<b>Contraindicaciones absolutas</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>● Embarazo u olvido de uso de anticonceptivos</li><li>● Mujeres en etapa de lactancia</li><li>● Enfermedad medica concurrente severa, incluyendo infecciones severas.</li><li>● Falla cardiaca no controlada</li><li>● Hipersensibilidad a ribavirina.</li><li>● Coadministración de didanosido</li></ul>
<b>Contraindicaciones Relativas</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>● Índices hematológicos anormales<ul style="list-style-type: none"><li>○ Hb &lt; 10 g/Dl</li><li>○ Recuento de neutrófilos &lt; <math>1.5 \times 10^9</math> /L</li><li>○ Recuento de plaquetas &lt; <math>90 \times 10^9</math> /L</li></ul></li><li>● Creatinina sérica &gt; 1.5</li><li>● Hemoglobinopatias (esquistocitosis o talasemia)</li><li>● Enfermedad de arteria coronaria significativa</li></ul>

**Tabla N° 11:** Contraindicación a la terapia con Interferon pegilado.

<b>Contraindicaciones al tratamiento con Peg Interferon alfa 2a o 2b</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>● Consumo de alcohol o drogas ilícitas</li><li>● Cardiopatía grave</li><li>● Disfunción tiroidea no controlada</li><li>● Disturbios psiquiátricos no controlado</li><li>● Neoplasia reciente</li><li>● Insuficiencia hepática</li><li>● Trasplantado de órgano o tejido que no sea hígado</li><li>● Disturbios hematológicos: anemia, leucopenia, plaquetopenia.</li><li>● Enfermedad autoinmune</li></ul>

**Tabla N° 12:** Interacciones de Agentes antivirales directos con los Inhibidores de Calcineurina

	<b>CICLOSPORINA</b>	<b>TACROLIMUS</b>
SOFOSBUVIR	Incremento 4.5 en AUC SOF. No cambia metabolito GS331007. No requiere ajuste dosis. Requiere monitoreo nivel de CsA y titular dosis si es necesario	No se ha observado interacción. No requiere ajuste de dosis. Debe monitorearse nivel de Tacrolimus y titular si es necesario.
LEDIPASVIR	No hay datos. No requiere ajuste dosis a priori. Pero se debe dosar nivel de CsA y titular si es necesario.	No hay datos. No requiere ajuste dosis a priori. Pero se debe dosar nivel de Tacrolimus y titular si es necesario.
DACLATASVIR	No hay interacción. No requiere ajuste dosis. Monitorear nivel de CsA y titular si es necesario.	No hay interacción. No requiere ajuste dosis. Monitorear nivel de Tacrolimus y titular si es necesario.
SIMEPREVIR	Incrementa 5.8 en AUC. No se recomienda la combinación	Incremento en 85% en AUC el nivel de SIM. No requiere ajuste de dosis. Pero se debe dosar nivel Tacrolimus y titular si es necesario.
PrO D	Incrementa en 5.8 veces AUC de CsA. Los modelos sugieren usar 1/5 de la dosis de CsA durante el Tx con PrOD. Monitorear nivel CsA y titular si es necesario.	Incremento en 57 veces el AUC de TAC. Los modelos sugieren TAC 0.5 mg/semanal durante Tx con PrOD. Monitorear nivel de TAC y titular dosis si es necesario.
PrO	Incrementa en 4.3 veces en AUC de CsA. Los modelos sugieren usar 1/5 de dosis CsA durante el Tx PrO. Monitorear nivel CsA y titular si es necesario.	Incremento en 86 veces AUC de TAC. Los modelos sugieren TAC 0.5 mg/semanal durante Tx con PrO. Monitorear nivel TAC y titular dosis si es necesario.
Elbasvir/ Grazoprevir	Incremento en 15 veces en AUC de GZR y 2 veces incrementa AUC EBR. La combinación No se recomienda la combinación.	Incremento en 43% en TAC. No ajuste de dosis a priori. Pero se debe monitorear nivel de TAC y titular si es necesario.

**Tabla N° 13:** Interacciones entre AAD para el VHC e inmunosupresores

	<b>SIM</b>	<b>DCV</b>	<b>SOF</b>	<b>SOF/LDV</b>	<b>3D</b>
Azatioprina	.	.	.	.	.
Ciclosporina	.	.	.	.	.
Etanercept	.	.	.	.	.
Everolimus	.	.	.	.	.
Micofenolato	.	.	.	.	.
Sirolimus	.	.	.	.	.
Tracolimus	.	.	.	.	.

SIM, simeprevir; DCV, daclatavir; SOF, sofosbuvir; SOF/LDV, sofosbuvir más ledipasvir, 3D paritaprevir potenciado por ritonavir, ombistavir y dasabuvir

Leyenda de colores:

Verde: No se espera interacción clínicamente significativa

Ámbar: Interacción potencial que puede requerir un ajuste de dosis, de horario de administración o monitorización adicional

Rojo: estos fármacos no deben ser coadministrados.

- Algunos fármacos pueden requerir ajustes de dosis según la función hepática. Ver la ficha técnica de cada fármaco para su correcta dosificación.
- El símbolo (verde, ámbar, rojo) utilizado para clasificar el significado clínico de las interacciones entre fármacos se basa en [www.hepdruginteractions.org](http://www.hepdruginteractions.org) (Universidad de Liverpool). Para mirar interacciones adicionales y otros fármacos la interacción farmacocinética detallada y el ajuste de dosis, consultar la web mencionada anteriormente.

#### 6.5.4. Signos de alarma:

■ Fiebre, astenia, disnea, ictericia, prurito, lesiones dérmicas.

■ **Aparición de complicaciones asociadas a la cirrosis hepática: ascitis, encefalopatía hepática, coagulopatía, etc**

#### 6.5.5. **Criterios de Alta:**

Respuesta viral sostenida (RVS): PCR VHC < 15 UI/ml a las 24 semanas de finalizado el tratamiento para terapias que incluyen Interferón Pegilado y 12 semanas para las libres de Interferón

#### 6.5.6. **Pronóstico:**

Depende del tipo de paciente a tratar:

Tratamiento del VHC mono/coinfectados sin cirrosis: Muy bueno.

Tratamiento del VHC mono/coinfectados con cirrosis compensada: Bueno en función al retraso de la enfermedad cirrótica y sus complicaciones.

Tratamiento del VHC mono/coinfectados con cirrosis descompensada: Reservado; en función de la posibilidad de severa descompensación y trasplante de urgencia o la posibilidad de compensación de la enfermedad cirrótica

#### 6.6. **COMPLICACIONES:**

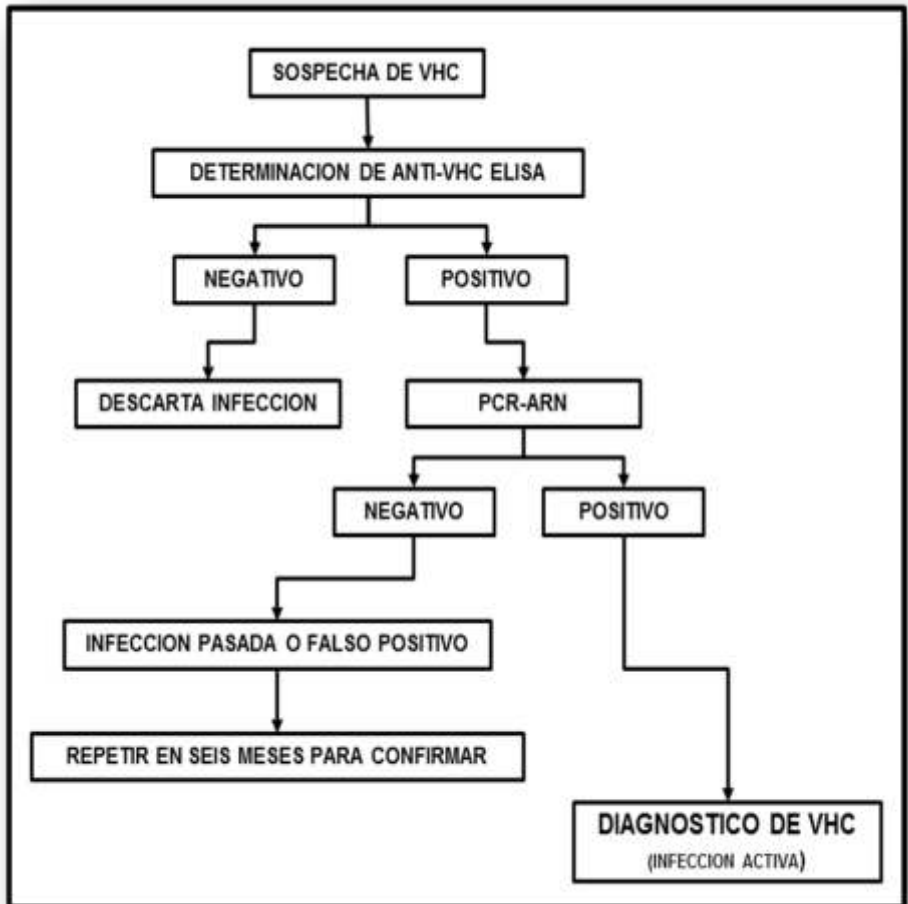
- Relacionados a la interacción farmacológica de los agentes antivirales con otros fármacos. Evaluar interacciones farmacológicas.
- Resistencia viral VHC, debido al mal uso de los agentes de acción directa, monoterapia, falla al tratamiento con inhibidores de proteasa o polimerasa previo y no respeto de las reglas de suspensión del fármaco antiviral.
- Aparición de descompensación severa de la enfermedad cirrótica en los pacientes cirróticos descompensados.

#### 6.7. **CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA:**

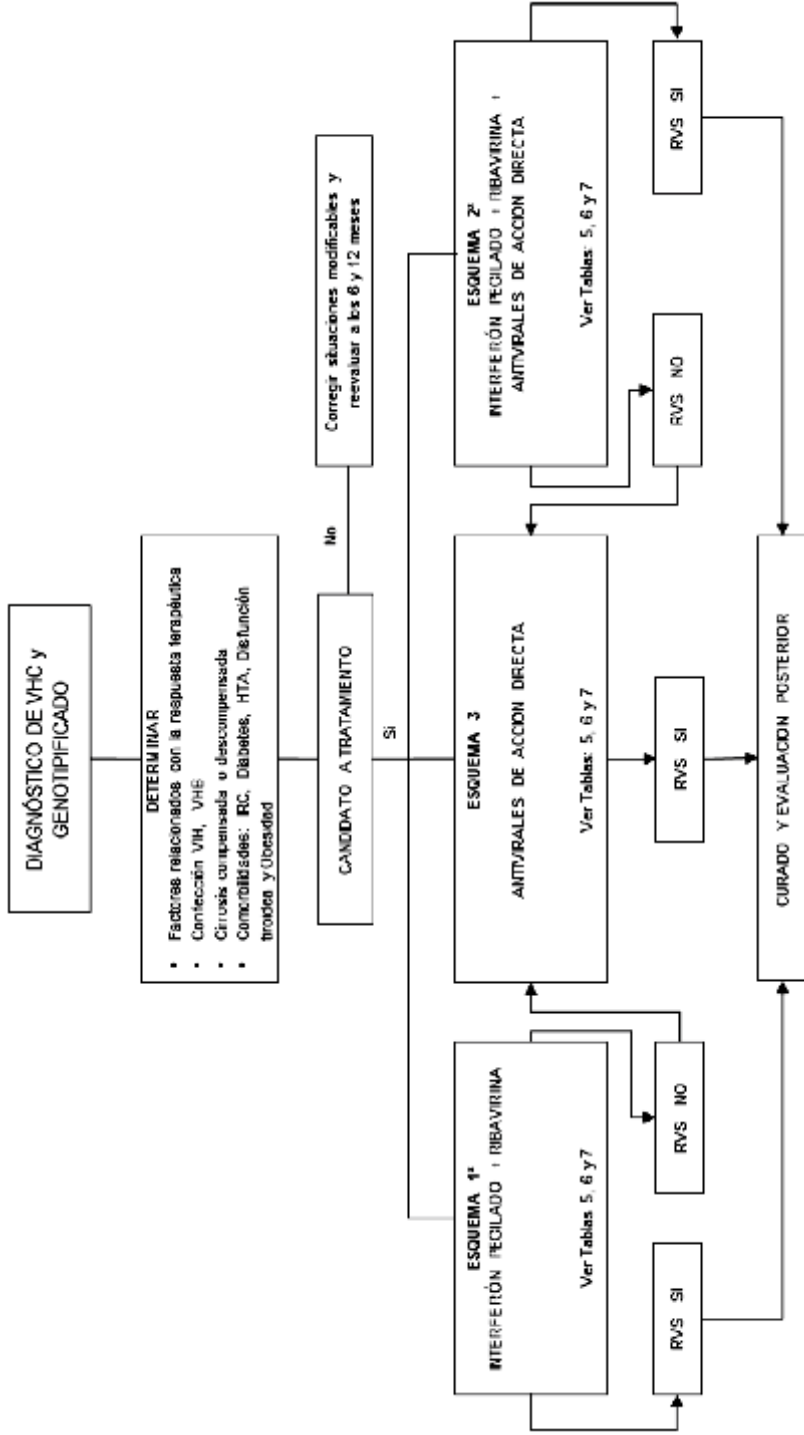
Todo paciente con diagnóstico de VHC, de ser tratado por el médico especialista y acreditado de la Unidad de Hígado/Equipo de Especialistas en VHC, el médico del establecimiento de primer nivel vigila el cumplimiento del tratamiento e informa al médico especialista la evolución del paciente.

## 6.8. FLUXOGRAMAS:

**Flujograma N° 1:** Tamizaje y Diagnóstico de VHC.



Flujograma Nº 2: Tratamiento de HVC



\* Pacientes naive, Genotipo IL 28B genotipo CC, Carga viral baja menor a 400 000, Estado de Fibrosis con estado -METAVIR ≤ F2, Cinética viral: Presencia de la RVR de buena respuesta, intolerancia/contraindicación a uso de interferón, enfermedad psiquiátrica no tratada.

## **7. RESPONSABILIDADES:**

### **7.1. Nivel Central:**

La Dirección General de la Salud de las Personas (MINSA) e IETSI(EsSalud) se encargará de la supervisión y evaluación de la presente Directiva Sanitaria.

Los registros de información se realizarán de acuerdo a las disposiciones de la Oficina General de Estadística e Informática. La Unidad de Epidemiología centralizará la información de todos los casos diagnosticados y su respectivo manejo, para el posterior análisis de la situación de la VHC en el país.

Garantizar la implementación de los laboratorios del segundo nivel con las pruebas diagnósticas, de carga viral y la genotipificación del VHC.

Garantizar los esquemas de tratamiento para los pacientes con VHC.

### **7.2. Seguro Integral de Salud (SIS):**

El Seguro Integral de Salud establecerá las disposiciones necesarias para garantizar la distribución de los medicamentos y pruebas complementarias y de control a cada paciente con VHC, beneficiario del SIS.

### **7.3. Direcciones de Salud/ Direcciones Regionales de Salud o las que hagan sus veces:**

Son los responsables de la implementación del plan en su ámbito jurisdiccional y el cumplimiento de la presente directiva, debiendo para ello:

- Garantizar la certificación de los profesionales de salud, para el manejo del VHC.
- Coordinarán e impulsarán el desarrollo de las actividades de tamizaje y detección de personas con factores de riesgo para VHC, a nivel de todos los establecimientos de salud de su ámbito.
- Disponer que el hospital del ámbito de su jurisdicción cuente con médicos especialistas y certificados en el manejo de VHC.
- Definir los establecimientos de referencia para la realización del diagnóstico y tratamiento, así como los flujos de referencia correspondiente.



- Fortalecer las unidades/servicios de hígado/gastroenterología mediante la mejora de las instalaciones, equipamiento necesario, materiales, insumos y capacitación de los recursos humanos.
- Implementar en la Unidad de Epidemiología el soporte informático para el registro de la Historia Clínico Epidemiológica de todos los casos de la región y su posterior análisis y presentación de información anual.
- Establecer las estrategias y acciones complementarias, para la aplicación de la presente Directiva Sanitaria de acuerdo a su realidad local.

#### **7.4. Establecimientos de Salud: Hospitales y establecimientos del primer y segundo nivel de atención:**

Certificar a los médicos que realizaran el seguimiento de los pacientes con VHC en el cumplimiento de las indicaciones de su tratamiento y control.

Difundir y sensibilizar a nivel de la población de su ámbito la prevención, promoción y tamizaje de VHC.

Realizar acciones de detección de personas con factores de riesgo para VHC a nivel de los usuarios en sus establecimientos.

Todo paciente diagnosticado con VHC deberá ser inscrito en el SIS.

Realizar el seguimiento y monitoreo de los casos diagnosticados y en tratamiento.

Realizar el seguimiento de las actividades establecidas en la presente Directiva Sanitaria

### **8. CERTIFICACION DE LOS PROFESIONALES DE SALUD:**

#### **8.1. Fundamento:**

De acuerdo a las recomendaciones de la OMS es fundamental que los médicos responsables del manejo de los pacientes con hepatitis en sus diferentes fases cuenten con un entrenamiento adecuado, por lo que el sistema de servicios de salud debe planificar e implementar los programas de capacitación y certificación respectiva.

#### **8.2. Ente certificador:**

En caso de no contar con personal con entrenamiento formal en el manejo de las enfermedades del hígado, la APEH en coordinación con otras sociedades científico académicas (SGP, SPEYT, Medicina Interna, Colegio Médico del Perú, Facultades de Medicina acreditadas) serán las encargadas de desarrollar los cursos de capacitación para la certificación de los siguientes profesionales.

### 8.3. Niveles de certificación:

8.3.3. Especialistas responsables: Médico, gastroenterólogo, infectólogo o internista.

8.3.4. Médicos responsables del seguimiento y control: Médicos generales

## 9. ANEXOS:

Anexo N° 01: Registro de Pacientes para Tamizaje.

Anexo N° 02: Registro de Pacientes con Hepatitis C.

Anexo N° 03: Historia Clínica epidemiológica de VHC.

Anexo N° 04: Esquema de monitoreo de los pacientes en Terapia contra HVC.

Anexo N° 05: Clasificación de Enfermedades del Hígado según CIE – 10.

## Anexo N° 1: Registro de Pacientes para Tamizaje.

Departamento:

Provincia:

Establecimiento de Salud:

Fecha:

N°	Apellidos y Nombres	DNI	Sexo	Edad	Código de muestra
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					
15					
16					
17					
18					
19					
20					

## Anexo N° 2: Registro de Pacientes con Hepatitis C.

Departamento: \_\_\_\_\_ Provincia: \_\_\_\_\_

Establecimiento de Salud: \_\_\_\_\_

N°	Fecha	Apellidos y Nombres	Sexo	Edad	Código de muestra	Anticuerpos VHC	RNA VHC	Carga Viral	Genotipo	Observaciones
1										
2										
3										
4										
5										
6										
7										
8										
9										
10										
11										
12										

**Anexo N° 3:** Historia Clínico epidemiológica de VHC.

# HISTORIA CLINICO - EPIDEMIOLOGICA

Fecha: \_\_\_\_\_ CODIGO

Establecimiento de Salud: \_\_\_\_\_

Distrito: \_\_\_\_\_ Provincia: \_\_\_\_\_

Departamento: \_\_\_\_\_ Médico: \_\_\_\_\_

## I. FILIACION:

Nombres y Apellidos: \_\_\_\_\_

H.C.: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ DNI: \_\_\_\_\_ Teléfono: \_\_\_\_\_

Lugar de Ncto.: \_\_\_\_\_ Procedencia: \_\_\_\_\_

Nivel De Instrucción: \_\_\_\_\_ Ocupación: \_\_\_\_\_

Referencia: \_\_\_\_\_ Teléfono: \_\_\_\_\_

## II. SINTOMATOLOGÍA

Ictericia ( ) astenia ( ) fiebre ( ) otro \_\_\_\_\_

## III ANTECEDENTES EPIDEMIOLOGICOS FACTORES DE RIESGO:

CONDICION	SI	NO	CONDICION	SI	NO
Contacto no sexual con persona con Hepatitis			Tatuajes/ piercing		
Madre portadora de Virus C			Terapia dental		
Contacto sexual de riesgo (promiscuidad)			Procedimientos médicos invasivos		
Pareja sexual portadora de Virus C			Antecedente de cirugía mayor		
Adicción a drogas endovenosas			Receptor de hemoderivados		
Adicción a drogas por aspiración			Hemodiálisis		
Personal de salud					

## IV MODO DE TRANSMISIÓN:

Conocido: No ( ) Si ( ) Modo: Transfusión ( ) Sexual ( ) Vertical ( ) Accidente Ocupacional ( )  
 Percutánea ( ) Otra, precise: \_\_\_\_\_

## V COMORBILIDADES

Alcoholismo ( ) Tabaquismo ( ) Coinfección HIV ( ) Coinfección VHB ( ) Coinfección VHD ( ) DM2 ( )

**V EXAMENES AUXILIARES:** En el momento del diagnóstico

Examen	Resultado	Examen	Resultado	Examen	Resultado
Leucocitos		Bilirrubina Directa		Alfa Feto Proteína	
Hemoglobina		Albúmina		T. Pro trombina	
Plaquetas		Globulina		INR	
Glucosa		TGP		Colesterol	
Creatinina		TGO		Triglicéridos	
Urea		Fosfatasa Alcalina		Na	
Bilibrinas Totales		CT		K	
ALT		Ferritina/ferro sérico		TP	
saturación de transferrina					

Marcadores Inmunológicos y moleculares

Examen	Resultado	Examen	Resultado	Examen	Resultado
ANTI-VHC		ARN-VHC		Carga Viral	
Tipificación		IL 28b		Q80k	
Alfa Feto Proteína		IgG anti-hepatitis A		Ags VHB	
Anti-VHbc Total		Elisa VIH			

Otros

Examen	Resultado	Examen	Resultado	Examen	Resultado
Test de embarazo en MEF		TSH		TH4	

EKG en mayores de 50 años

Fondo de ojo, en DM, HTA, >50ª

Biopsia Hepática: No ( ) Si ( )



	<b>Resultado</b>		<b>Resultado</b>		<b>Resultado</b>
METAVIR		Knodell		Ishak	

Pruebas funcionales no invasivas: No ( ) Si ( )

	<b>Resultado</b>		<b>Resultado</b>		<b>Resultado</b>
Índice AST/ALT		Fibrotest		Índice Forns	
APRI		Fib 4		Fibroscan	

Ecografía: No ( ) Si ( )

Tomografía: No ( ) Si ( )

Enfermedad hepática asociada/comorbilidad hepática asociada:

Hepatitis crónica No cirrótica ( ) Cirrosis compensada ( )  
 Cirrosis descompensada ( ) Carcinoma Hepato Celular ( )

Fecha de Diagnóstico (Día/Mes/Año): \_\_\_\_\_

**VI TRATAMIENTO:**

Fecha	Medicamento	Dosis	Duración	Observación

**VII REACCION ADVERSA A MEDICAMENTO:**

Medicamento	Molestia	Tratamiento	Observación

**Anexo N° 4:** Esquema de monitoreo de los pacientes en Terapia contra Hepatitis C de acuerdo al régimen escogido.

Tiempo	AGENTE ANTIVIRAL SOLO			AGENTE ANTIVIRAL +RIBAVIRINA			INTERFERON PEGILADO +			RIBAVIRINA
	Hemograma Fx renal Fx hepática	Adherencia efectos colaterales	Carga viral VHC	Hemograma Fx renal Fx hepática	Adherencia efectos colaterales	Carga viral VHC	Hemograma Fx renal Fx hepática	Adherencia efectos colaterales	Carga viral VHC	
Basal	X		X	X		X	X		X	X
Semana 1				X	X		X	X		
Semana 2				X	X		X	X		
Semana 4	X	X		X	X		X	X		
Semana 8				X	X		X	X		
Semana 12				X	X		X	X		
12 semanas después de fin de Tx			X	X		X	X	X	X	X
24 semanas después de fin de Tx									X	X

**Anexo N° 5:** Clasificación de Enfermedades del Hígado según CIE – 10.

<b>Diagnóstico</b>	<b>CIE 10</b>
Hepatitis aguda tipo C	B17.1
Hepatitis viral tipo C crónica	B18.2
Carcinoma de células hepáticas (Hepatocarcinoma)	C22.0
Insuficiencia hepática aguda o subaguda	K72.0
Insuficiencia hepática crónica	K72.1
Fibrosis hepática	K74.0
Otras cirrosis del hígado y las no especificadas	K74.6

## 10. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

- 1 AASLD Postgraduate Course-“Manejando la enfermedad hepática de la Clínica a la comunidad”. .Liver meeting 2015, Nov.2015. Jean-Michel Pawlotsky ,MD, PhD,” Hepatitis C ,Current Treatment Strategies” Pag. 8-10. Norah Terrault, MD, MPH,” Hepatitis C : Management of Special Populations”,Pag,11-16.
- 2 AASLD. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. Aasld. 2014;(AASLD - IDSA):1-51. <http://www.hcvguidelines.org>.
- 3 AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology*. 2015 Sep 1;62(3):932–54
- 4 AASLD/IDSA, Recomendaciones para testear, manejar y tratar pacientes con Virus C, revisión de panel .Update 24 de febrero del 2016.[www.hcvguidelines.org](http://www.hcvguidelines.org)
- 5 Actualización de las Recomendaciones para el Tratamiento de la Hepatitis Crónica Por virus C. Esquemas libres de interferón: Indicaciones de Tratamiento. Asociación Argentina para el estudio de las enfermedades del Hígado(AAEH).Marzo 2016.Buenos aires, Argentina..
- 6 Adebajo CO, Talwalkar JA, Poterucha JJ, et al. Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis in patients with recurrent hepatitis C virus after liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Liver Transpl*. 2012; 18: 323-31.
- 7 Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, Romero-Gomez M, et al.Ledipasvir and Sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2014; 370(20):1889-98.
- 8 Aguirre Jonathan, García Ignacio, Rincón Rodolfo, et al. Management of chronic hepatitis C virus infection in patients with end-stage renal disease: a review. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2015;11 329–338.
- 9 Alberto J.et al. Guía de práctica clínica para la vacunación del adolescente y del adulto en Colombia 2012. *Infectio*. 2012; 16(S2): 1-71.
- 10 Alric L, Di–Martino V, Selves J, et al. Long-term impact of renal transplantation on liver fibrosis during hepatitis C virus infection. *Gastroenterology*. 2002;123(5):1494-1499. doi:10.1053/gast.2002.36610.
- 11 Amr El-Husseini, A. S. (2013). Effect of Chronic Hepatitis C Virus Infection on Bone Mineral Density in Pediatric Renal Transplant Recipients. *Saudi J Kidney Dis Transpl* , 917-924.
- 12 Andriulli A, Mangia A, Iacobellis A, Ippolito A, Leandro G, Zeuzem S. Meta-analysis: the outcome of anti-viral therapy in HCV genotype 2 and genotype 3 infected patients with chronic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:397-404.
- 13 Armstrong GL, Alter MJ, McQuillan GM, Margolis HS. The past incidence of hepatitis C virus infection: implications for the future burden of chronic liver disease in the United States. *Hepatology* 31(3),777–782(2000).
- 14 Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, Poordad F, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1207-1217.
- 15 BARHAM WB, FIGUEROA R, PHILLIPS IA, HYAMS KC. Chronic liver disease in Peru: role of viral hepatitis. *J Med Virol*. 1994 Feb;42(2):129-32.

- 16 Beaugrand M. Fibroscan: instructions for use. *Gastroenterol Clin Biol* 2006; 30:513-4.
- 17 Bellido-Muñoz F, Giráldez-Gallego A, Roca-Oporto C, et al. Monitoring the natural evolution and response to treatment of post liver transplant recurrent hepatitis C using transient elastography: preliminary results. *Transplant Proc.* 2012; 44: 2082-6.
- 18 BELTRÁN-JARA AE , NECIOSUP-PUICAN E. Factores de riesgo para cirrosis hepática en la población adulta de la Red Asistencial EsSalud Lambayeque. *Rev. cuerpo méd. HNAAA* 2011;4(2):77-83.
- 19 Berenguer M, Prieto M, Rayon JM, et al. Natural history of clinically compensated hepatitis C virus-related graft cirrhosis after liver transplantation. *Hepatology* 2000; 32:852–8.
- 20 Berenguer M. Systematic review of the treatment of established recurrent hepatitis C with pegylated interferon in combination with ribavirin. *J Hepatol* 2008; 49: 274–87.
- 21 Bhavtosh Dedania\* and George Y. Wu. Dermatologic Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C. *Journal of Clinical and Translational Hepatology* 2015 vol. 3 | 127–133
- 22 Bortolotti F, Jorio R, Resti M, et al Italian Observatory for HCV infection and hepatitis C in children. Epidemiological profile 806 Italian children with hepatitis C virus infection over a 15 year period. *J Hepatology* 2007;46: 783-90
- 23 Bosetti C, Turati F, La Vecchia C. Hepatocellular carcinoma epidemiology. *Bwst Pract Res Clin Gastrienterol* 2014; 28(5): 753-70
- 24 Bourliere M, Bronowicki JP, de Ledinghen V, Hézode C et al. Ledipasvir/Sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: a randomised, double-blind, phase 2 trial (SIRIUS). *Lancet Infect Dis* 2015 Apr;15(4):397-404.
- 25 Bravi F, Bosetti C, Tavani A, et al . Coffee reduce risk for hepatocellular carcinoma: an update meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11(11): 1413-21. e1
- 26 Brillante S, Folli M, Gaiani S, Masci C, Migloli M, Barbara L. Persistent hepatitis C viraemia without liver disease. *Lancet.* 1993;341:464-5.
- 27 Bruchfeld A, Wilczek H, Elinder C-G. Hepatitis C infection, time in renal-replacement therapy, and outcome after kidney transplantation. *Transplantation.* 2004;78(5):745-750. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15371680>. Accessed March 12, 2016.
- 28 Bruguera M, Forns X. Hepatitis C in Spain. *Med Clin (Barc)* 2006;127:113-7.
- 29 Bruix J, Sherman M . American Association for the study of Liver Disease. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53(3)1020-1022
- 30 Burra P, Germani G, Adam R, et al. Liver transplantation for HBV-related cirrhosis in Europe: an ELTR study on evolution and outcomes. *J Hepatol* 2013; 58: 287–96.
- 31 BUSTIOS C, DAVALOS M, ROMAN R, et al. Características epidemiológicas y clínicas de la cirrosis hepática en la Unidad de Hígado del HNERM –EsSalud. *Rev Gastroenterol Perú* 2007;27:238-245.
- 32 BUSTÍOS SÁNCHEZ C, DÍAZ FERRER J , ROMÁN VARGAS R; DÁVALOS MOSCOL M, ZUMAETA VILLENA E. Características clínico - epidemiológicas del carcinoma hepatocelular y su tratamiento en el departamento del aparato digestivo del HNERM ES-SALUD. *Rev. Gastroenterol. Perú* 2009; 29(1):17-23

- 33 Bzowej N, Nelson DR, Terrault NA et al. PHOENIX study group. PHOENIX: a randomized controlled trial of peginterferon  $\alpha$ -2a plus ribavirin as a prophylactic treatment after liver transplantation for hepatitis C virus. *Liver Transpl.* 17(5),528–538 (2011).
- 34 CABRERA C, Abstract Session XXII Congreso ALEH. *Annals of Hepatology* 2012;11(5):751 -805
- 35 Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Savey L, Saadoun D. Cryoglobulinemia Vasculitis. *Am J Med* 2015; 128: 950–5.
- 36 Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Medecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hepatitis C. *Medicine* 2000;79:47–56.
- 37 Calvaruso V, Craxi A. Immunological alterations in hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2013; 19:8916–23.
- 38 Carrier P, Jaccard A, Jacques J, et al. HCV-associated Bcell non-Hodgkin lymphomas and new direct antiviral agents. *Liver Int* 2015; 35: 2222–7.
- 39 Carrión JA, Martínez-Bauer E, Crespo G et al. Antiviral therapy increases the risk of bacterial infections in HCV-infected cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a retrospective study. *J. Hepatol.* 50,719–728 (2009).
- 40 Carrión JA, Navasa M, Bosch J, et al. Transient elastography for diagnosis of advanced fibrosis and portal hypertension in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2006; 12: 1791-1798.
- 41 Carrión JA, Navasa M, Buti M, et al. Elastografía hepática. Documento de posicionamiento de la Societat Catalana de Digestologia. *Gastroenterol Hepatol.* 2011; 34: 504-510.
- 42 Carrión JA, Torres F, Crespo G, et al. Liver stiffness identifies two different patterns of fibrosis progression in patients with hepatitis C virus recurrence after liver transplantation. *Hepatology* 2010; 51: 23–34.
- 43 Castéra L, Vergniol J, Foucher J, Se Bail B, Chanteloup E, Haaser M et al. Prospective comparison of transient elastography, fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterol* 2005;128:343-50.
- 44 Castéra L, Vergniol J, Foucher J, Se Bail B, Chanteloup E, Haaser M et al. Prospective comparison of transient elastography, fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterol* 2005;128:343-50.
- 45 Castera L. noninvasive methods for staging liver fibrosis in B and C.
- 46 CEDIT: La Quantification de la fibrose hepatique par elastographie impulsionnelle ultrasonore (procédure d'évaluation rapide). Paris: CEDIT; 2004. Disponible en :<http://cedit.aphp.fr/servlet/siteCedit?Destination=reco&numArticle=04.10/Av1/04> [Consultado el 23-04-2007].
- 47 Centers for Disease Control and Prevention's (CDC) Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Recommended Adult Immunization Schedule—United States - 2016

- 48 CHACALTANA A, ESPINOZA J. Seroprevalence of the infection and risk factors of hepatitis B and C in healthy military personnel. *Rev Gastroenterol Peru*. 2008;28(3):217-25.
- 49 Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown RS, Jr., Fried MW, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients with Advanced Liver Disease. *Gastroenterology* 2015.
- 50 Charlton M, Gane E, Manns MP, et al. Sofosbuvir and ribavirin for treatment of compensated recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Gastroenterology*. 2015; 148:108-117.
- 51 Charlton M, Seaberg E, Wiesner R, et al. Predictors of patient and graft survival following liver transplantation for hepatitis C. *Hepatology*. 1998;28(3):823-830.
- 52 CHEN CJ, YANG HI, SU J, JEN CL, YOU SL, LU SN, HUANG GT, ILOEJE UH; REVEAL-HBV Study Group Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*. 2006 Jan 4;295(1):65-73.
- 53 Cheong HJ, Song JY, Park JW, Yeon JE, Byun KS, Lee CH, et al. Humoral and cellular immune responses to influenza vaccine in patients with advanced cirrhosis. *Vaccine*. 2006; 24: 2417-22.
- 54 Chinmata Kumar Bal et al. Influenza A/H1/N1/09 infection in patients with cirrhosis has a poor outcome: A case series. *Indian J Gastroenterol* 2014; 33:178-82.
- 55 Cho H Ch et al., Vacunación HAV en hepatopatías crónicas. *Gut Liver* 2011; 5:217-20.
- 56 Coilly A, Roche B, Dumortier J, et al. Safety and efficacy of protease inhibitors to treat hepatitis C after liver transplantation, a multicenter experience. *J Hepatol* 2013; doi:10.1016/j.jhep.2013.08.018. (in press).
- 57 COLICHON YEROSH A, FIGUEROA R, MORENO A, et al. Serologic prevalence of HCV antibodies in health personnel in Peru. *Rev Gastroenterol Peru*. 2004;24(1):13-20.
- 58 Colloredo G, Guido M, Sonzogni A, Leandro G. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease. *J Hepatol* 2003;39:239-244.
- 59 Corouge M, Vallet-Pichard A, Pol S. HCV and the kidney. *Liver Int*. 2016;36(October 2015):28-33. doi:10.1111/liv.13022.
- 60 Corradi F, Piscaglia F, Flori F, et al. Assessment of liver fibrosis in transplant recipients with recurrent HCV infection: usefulness of transient elastography. *Dig Liver Dis*. 2009; 41: 217-225.
- 61 Crawford AR, Lin XZ, Crawford JM. The normal adult human liver biopsy: a quantitative reference standard. *HEPATOLOGY* 1998;28:323- 331.
- 62 Dammacco F, Sansonno D. Therapy for hepatitis C virus-related cryoglobulinemic vasculitis. *N Engl J Med* 2013; 369: 1035-45.
- 63 Dammacco F, Tucci FA, Lauletta G, et al. Pegylated interferon -alpha, ribavirin, and rituximab combined therapy of hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia: a long-term study. *Blood* 2010;116:343-53.
- 64 DÁVALOS M. Epidemiología de la cirrosis hepática en el Perú. Simposio Asociación Peruana para el Estudio del Hígado (APEH). *Revista ASMEGHOR* 2003;6:26-28.
- 65 Davalos M. Epidemiología de la infección por virus de hepatitis C en Perú y Latinoamérica *Rev. Gastroenterol. Perú* 2009; 29: 347-354

- 66 DE LOS RÍOS R, BUSSALLEU A, HURTADO A, et al. Prevalence of anti hepatitis C antibodies in patients with chronic renal failure receiving conservative therapy. *Rev Gastroenterol Peru.* 2006;26(3):265-720.
- 67 DE MARTEL C, MAUCORT-BOULCH D, PLUMMER M, FRANCESCHI S. World-wide relative contribution of hepatitis B and C viruses in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2015;62:1190-1200.
- 68 De Vita S, Quartuccio L, Isola M, et al. A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis and Rheumatism* 2012;64:843–53.
- 69 Desnoyer A, Pospai D, Lê MP, et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of a full dose sofosbuvir-based regimen given daily in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2016. doi:10.1016/j.jhep.2016.02.044.
- 70 Dieterich et al Evaluation of Sofosbuvir and Simeprevir-based regimens in the TRIO network: academic and community treatment of a real-world, heterogeneous population. 65th Annual Meeting of the AASLD, November 7-11, 2014; abstract 46.
- 71 Documento del II Consenso español sobre tratamiento de la hepatitis C. AEEH. Abril 2015.
- 72 Don C. Rockey,<sup>1</sup> Stephen H. Caldwell,<sup>2</sup> Zachary D. Goodman,<sup>3</sup> Rendon C. Nelson,<sup>4</sup> and Alastair D. Smith. *Guideline Liver Biopsy ASLD 2009*
- 73 Droz N, Gilardin L, Cacoub P, et al. Kinetic profiles and management of hepatitis B virus reactivation in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Arthritis Care and Research* 2013;65:1504–14.
- 74 Druyts E, T. K. (2013). Efficacy and Safety of Pegylated Interferon Alfa 2a or Alfa 2b Plus Rivabirin for the Treatment of Chronic Hepatitis C in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-analysis. *CID* , 961-7.
- 75 E Sherbini, S. M. (2015). Systematic review with meta-analysis: comparison between therapeutic regimens for pediatric chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* , 42(1): 2-9.
- 76 EASL y ALEH. Guidelines Non invasive test for evaluation of liver disease severity and prognosis. *Journal of hepatology* 2015; 63: 237-264.
- 77 EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection European Association for the Study of the Liver 1 *Journal of Hepatology* 2011 vol. Xxx
- 78 EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. European Association for the Study of the Liver. *Journal of Hepatology* 2015;63:199–236.
- 79 El-Serag, Kramer J, Duan Z et al Racial differences in the progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma in HCV-infected veterans. *Am J Gastroenterol* 2014; 109(9):1427-35
- 80 El Serag HB, *Epidemiology of viral hepatitis and CHC. Gastroenterology.* 2012; 142(6): 1264-1273);
- 81 Elshahawi Yasser, Sany Dawlat, Abd Elmohsen Walid, et al. Microalbuminuria and Pegylated Interferon in Hepatitis-C Patients. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation.* 2015;26(6):1183-1189.
- 82 Enfland K, Pombrey L, Tovo TA, Nowell ML; European Pediatric HCV Network Excluding hepatitis C virus(HCV) infection by serology in young infants of HCV-infected mothers. *Acta Paediatr* 2005;94:444-50



- 83 Etik DO. Hepatitis C infection in hemodialysis patients: A review. *World J Hepatol.* 2015;7(6):885. doi:10.4254/wjh.v7.i6.885.
- 84 European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol.* 2015 Jul;63(1):199–236
- 85 European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57:167–85.
- 86 European Association For the Study of the Liver. European organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC. Clinical Practice guidelines management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56(4): 908-43
- 87 Everhart JE, Wright EC, Goodman ZD, Dienstag JL, Hoefs JC, Kleiner DE, et al. Prognostic value of Ishak fibrosis stage: findings from the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis trial. *HEPATOLOGY* 2010;51:585-594.
- 88 Everson GT, Trotter J, Forman L, et al. Treatment of advanced hepatitis C with a low accelerating dosage regimen of antiviral therapy. *Hepatology* 2005; 42: 255–62.
- 89 Fabrizi F, Dixit V, Messa P. Antiviral therapy of symptomatic HCV associated mixed cryoglobulinemia: meta-analysis of clinical studies. *J Med Virol* 2013;85:1019-1027.
- 90 Fabrizi F, Dulai G, Dixit V, Bunnapradist S, Martin P. Meta-analysis: interferon for the treatment of chronic hepatitis C in dialysis patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18(11-12):1071-1081. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14653826>. Accessed March 12, 2016.
- 91 FARFAN G, CABEZAS C. Mortalidad por enfermedades digestivas y hepatobiliares en el Perú, 1995-2000. *Rev Gastroenterol Perú* 2002;22(4):212-233.
- 92 FARFÁN G, CABEZAS C. Prevalence of viral hepatitis type C in blood donors in Peru. *Rev Gastroenterol Peru.* 2003;23(3):171-176.
- 93 Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E y col. Treatment of HCV with ABT-450/r -Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin. *N Engl J Med* 2014; 370:1594-1603
- 94 Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J y col. ABT-450/r-Ombitasvir and Dasabuvir with or without RBV for HCV. *N Engl J Med* 2014; 370:1983-92
- 95 FERLAY J, SOERJOMATARAM I, DIKSHIT R, ESER E, MATHERS C, REBELO M, PARKIN DM, FORMAN D, BRAY F (2014). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer* doi:10.1002/ijc.29210 PMID:25220842 Published online 9 October 2014. Accessed on February 19th, 2014: <http://www.globocan.iarc.fr>.
- 96 Fontana RJ, Brown R, Herzer J et al. Daclatasvir (DCV) combined with sofosbuvir(SOF) or simeprevir (SMV) in liver transplant (LT) recipients with severe recurrent HCV genotype 1 infection.[Abstract P0791.] 50th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL). April 22-26, 2015; S629; Vienna, Austria.
- 97 Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, Feldman HI, Lucey MR. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* 2002; 122: 889–96.
- 98 Forner A, Llovet J, Brix J Hepatocellular carcinoma ; *Lancet* 2012;379:1245-1255.

- 99 Forns X et al. Simeprevir with Peginterferon and Ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: a phase 3 trial. *Gastroenterology* 2014; 146:1669-1679.
- 100 Forns X, Charlton M, Denning J, et al. Sofosbuvir compassionate use program for patients with severe recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology*. 2015;61(5):1485-1494.
- 101 Foster GR, Pianko S, Brown A, et al. Efficacy of Sofosbuvir Plus Ribavirin With or Without Peginterferon-Alfa in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection and Treatment-Experienced Patients With Cirrhosis and Hepatitis C Virus Genotype 2 Infection. *Gastroenterology*. 2015;149:1462-70.
- 102 Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castera L, Le Bail B, Adhoute X et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut* 2006;55:403-8.
- 103 Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Conte D, Donato MF, Ronchi G et al. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut Online First*, January 2007.
- 104 Fred Poordad, M.D., Christophe Hezode, M.D., Roger Trinh M.D., M.P.H., Kris V. Kowdley, M.D., Stefan Zeuzem, M.D., ABT-450/r–Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin for Hepatitis C with Cirrhosis. *N Engl J Med* 2014; 370:1973-1982 May 22, 2014
- 105 Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-982.
- 106 Galoppo M, et al. *Annals of Hepatology*, 2010;9 (Suppl.1) S98-S102N
- 107 *Gastroenterología & Hepatology*. Vol 11, Issue 10, Octubre del 2015. "Tratamiento del virus C genotipo 3" Fred. Poordad, MD. Pag. 715-717.
- 108 *Gastroenterology* 2012; 142.
- 109 Gentile I, Zappulo E, Buonomo AR, Borgia G. Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus and hepatitis C virus. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2014; 12:775-82
- 110 Ghabril M, Dickson R, Wiesner R. Improving outcomes of liver retransplantation: an analysis of trends and the impact of hepatitis C infection. *Am. J. Transplant.* 8(2),404–411 (2008).
- 111 Ghany MG, Kleiner DE, Alter H, et al. Progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2003;124:97-104.
- 112 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 Oct;54(4):1433-44.
- 113 Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009; 49: 1335-1374
- 114 GLOBAL HEALTH ESTIMATES 2014 summary tables: deaths by cause, age and sex, 2000-2012. June 2014. World Health Organization. Geneva, Switzerland. Accessed on February 19th, 2014: [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/en/](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/).
- 115 Gomez-Dominguez E, Mendoza J, Rubio S, Moreno-Monteagudo JA, Garcia-Buey L, Moreno-Otero R. Transient elastography: a valid alternative to biopsy in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:513-8.

- 116 Granot E, Sokal E. (2015). Hepatitis C Virus in Children: Deferring Treatment in Expectation of Direct-Acting Antiviral Agents. *Isr Med Assoc* , 707\_11
- 117 Guía Clínica AUGÉ Manejo y tratamiento de la Infección Crónica por Virus de la Hepatitis C (VHC) Julio, 2015. Ministerio de salud Chile.
- 118 Gurusamy KS, Tsochatzis E, Davidson BR, Burroughs AK. Antiviral prophylactic intervention for chronic hepatitis C virus in patients undergoing liver transplantation. *Cochrane Database Syst. Rev.* 8(12),CD006573(2010).
- 119 Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-355.
- 120 Harada N, Soejima Y, Taketomi A, et al. Assessment of graft fibrosis by transient elastography in patients with recurrent hepatitis C after living donor liver transplantation. *Transplantation.* 2008; 85: 69-74.
- 121 HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. American Association for the Study of Liver Diseases – Infectious Diseases Society of America. Febrero 24, 2016. Disponible en: <http://www.hcvguidelines.org/>
- 122 Herrine SK, Friedman LS. Divining the role of liver biopsy in hepatitis C. *J Hepatol.* 2005;43:374-6.
- 123 Hezode C, Fontaine H, Dorival C, et al. Effectiveness of telaprevir or boceprevir in treatment-experienced patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis. *Gastroenterology* 2014; 147: 132–42
- 124 Holund B, Poulsen H, Schlichting P. Reproducibility of liver biopsy diagnosis in relation to the size of the specimen. *Scand J Gastroenterol* 1980;15:329-335.
- 125 Honda T, Katano Y, Kuzuya T, Hayashi K, Ishigami M, Itoh A, et al. Comparison of the efficacy of ribavirin plus peginterferon alfa-2b for chronic hepatitis C infection in patients with and without coagulation disorders. *J Med Virol.* 2013 Feb 1;85(2):228–34.
- 126 Huang Y, de Boer WB, Adams LA et al Clinical outcomes of chronic hepatitis C patients related to baseline liver fibrosis stage: a hospital-based linkage study. *Intern Med J* 2015; 45(1):48-54
- 127 Huang YT, Jen CL, Yang HI, Lifetime risk and sex difference of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis B and C . *J Clin Oncol* 2011;29(27) 3643-50
- 128 Hüsing Anna, Kabar Iyad, H Hartmut. Et al. Hepatitis C in Special Patient Cohorts: New Opportunities in Decompensated Liver Cirrhosis, End-Stage Renal Disease and Transplant Medicine. *International Journal of Molecular Sciences.* 2015, 16, 18033-18053.
- 129 Hwang Jyh-Chang, Jiang Ming-Yan, Lu Yi-Hua, et al. Impact of HCV Infection on Diabetes Patients for the Risk of End-Stage Renal Failure. *Medicine Observational Study.* January 2016. Volume 95, Number 3.
- 130 HYAMS KC, PHILLIPS IA, MORAN AY, et al. Seroprevalence of hepatitis C antibody in Peru. *J Med Virol.* 1992;37(2):127-31.
- 131 HYAMS KC, PHILLIPS IA, TEJADA A, et al. Three-year incidence study of retroviral and viral hepatitis transmission in a Peruvian prostitute population. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1993;6(12):1353-1357.

- 132 Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T, et al. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet*. 2001; 357: 1069 -75.
- 133 Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 patients without treatment options. *New England Journal of Medicine* 2013; 368:1867–77.
- 134 Jafri, W.; Jafri, N.; Yakoob, J.; Islam, M.; Tirmizi, S.F.; Jafar, T.; Akhtar, S.; Hamid, S.; Shah,H.A.; Nizami, S.Q. Hepatitis B and C: prevalence and risk factors associated with seropositivity among children in Karachi, Pakistan. *BMC Infect. Dis.* 2006, 6, 101.
- 135 Jensen DM et al. Safety and efficacy of Sofosbuvir -containing regimens for hepatitis C: Real-World experience in a diverse, longitudinal observational cohort. 65th Annual Meeting of the AASLD, November 7-11, 2014. abstract 45.
- 136 Jensen, AASLD 2014.
- 137 Kamphues C, Lozt K, Röcken C, et al. Chances and limitations of non-invasive tests in the assessment of liver fibrosis in liver transplant patients. *Clin Transplant*. 2010; 24: 652-659.
- 138 Kanwal F , Kramer JR, Ilyas J et al HCV genotype 3 is associated with an increased risk of cirrhosis and hepatocellular cancer in a national sample of US veterans with HCV. *Hepatology* 2014; 60(1): 98-105
- 139 Keeffe EB. Is hepatitis A more severe in patients with chronic hepatitis B and other chronic liver diseases? *Am J Gastroenterol*. 1995; 90:201-5.
- 140 Khattab MA, Eslam M, Mousa YI et al Association between metabolic abnormalities and hepatitis C-related hepatocellular carcinoma. *Ann Hepatol* 2012; 11(4)487-94
- 141 Kim WR. The burden of hepatitis C in the United States. *Hepatology* 36,S30 S34 (2002). Interesting review about the HCV infection in the USA with overview on the past.
- 142 Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Eng J Med* 2014; 4:370:1879-88
- 143 Kuo A, Tan V, Lan B et al. Long-term histological effects of preemptive antiviral therapy in liver transplant recipients with hepatitis C virus infection. *Liver Transpl*. 14(10),1491–1497 (2008).
- 144 Kwo P, Gitlin N, Nahass R et al; A phase 3, randomised open-label study to evaluate the efficacy and safety of 8 and 12 weeks of Simeprevir (SMV) plus Sofosbuvir (SOF) in treatment naive and experienced patients with chronic HCV genotype 1 infection without cirrhosis: OPTIMIST-1. 50 Congreso anual de la Asociacion Europea para el Estudio del Hgado (EASL) Abril 22-26 2015; S270, Vienna, Austria
- 145 Lagging M, Duberg AS, Wejstal R, Wiland O, Lindh M, Aleman S, Josephson F, et al. Treatment of hepatitis C virus infection in adults and children: updated Swedish consensus recommendations. *Scand J Infect Dis* 2012;44: 502-21
- 146 Lagging Martin, Wejsta Rune, Norkrans Gunnar. Treatment of hepatitis C virus infection for adults and children: Updated Swedish consensus recommendations. *Infectious Diseases*.2016. Vol. 48, No. 4, 251–261.
- 147 LAGUNA-TORRES VA, PÉREZ-BAO J, CHAUCA G, et al. Epidemiology of transfusion-transmitted infections among multi-transfused patients in seven hospitals in Peru. *J Clin Virol*. 2005 Dec;34 Suppl 2:S61-8.

- 148 Landau DA, Scerra S, Sene D, Resche-Rigon M, Saadoun D, Cacoub P. Causes and predictive factors of mortality in a cohort of patients with hepatitis C virus–related cryoglobulinemic vasculitis treated with antiviral therapy. *J Rheumatol* 2010;37:615-621.
- 149 Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013; 368: 1878–87
- 150 Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Infection. *N Engl J Med*. 2013 May 16;368(20):1878–87
- 151 Lawitz E, Matusow G, De Jesus E y col; A phase 3, open-label single arm study to evaluate the efficacy and safety of 12 weeks of Simeprevir (SMV) plus Sofosbuvir (SOF) in treatment naive or experienced patients with chronic HCV genotype 1 infection and cirrhosis : OPTIMIST-2. 50 Congreso anual de la Asociacion Europea para el Estudio del Hígado (EASL) Abril 22-26 2015; S264, Vienna, Austria
- 152 Lawitz E, Poordad F, Brainard DM, et al. Sofosbuvir in combination with PegIFN and ribavirin for 12 weeks provides high SVR rates in HCV-infected genotype 2 or 3 treatment-experienced patients with and without compensated cirrhosis: results from the LONESTAR-2 study. *Hepatology* 2013;58:1380.
- 153 Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, DeJesus E, Pearlman B, Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study. *Lancet*. 2014 Nov 15;384(9956):1756 – 1765
- 154 Lemoine S, Barrou B, Thabut D. Triple Therapy for Hepatitis C Virus Infection in Patients Receiving Hemodialysis. *Ann Intern Med*. 2014;160(8):581. doi:10.7326/L14-5008-3.
- 155 Liu C-H, Huang C-F, Liu C-J, et al. Pegylated interferon- $\alpha$ 2a with or without low-dose ribavirin for treatment-naive patients with hepatitis C virus genotype 1 receiving hemodialysis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013;159(11):729-738. doi:10.7326/0003-4819-159-11-201312030-00005.
- 156 Liu C-H, Liang C-C, Huang K-W, et al. Transient Elastography to Assess Hepatic Fibrosis in Hemodialysis Chronic Hepatitis C Patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(5):1057-1065. doi:10.2215/CJN.04320510.
- 157 *Liver Int*. 2015; 35 (Suppl. 1): 21–26
- 158 Llovet JM, Bustamante J, Castells A et al Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma : rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology* 1999; 29:62-67
- 159 Loannou GN, Bryson CL, Weiss NS et al The prevalence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in patients with human immunodeficiency virus infection. *Hepatology* 2013; 57(1):249-57
- 160 Lok AS, Gardiner DF, Lawitz E, Martorell C, Everson GT, Ghalib R, Reindollar R, et al. Preliminary study of two antiviral agents for hepatitis C genotype 1. *N Engl J Med* 2012;366:216-224.
- 161 Los Rios Raúl D, Juan M, Alejandro C, Javier C. Prevalence of antihepatitis C antibodies in patients on chronic hemodialysis. *Rev Med Hered*. 1997;8:67-71.
- 162 Mack CI, Gonzáles-Peralta RP, Gupta N, Leung D, Narkewicz MR, Roberts EA, Rosenthal P, et al. NASPGHAN practice guidelines: diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children, and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 838-55

- 163 MALPICA-CASTILLO A, TICSE R, SALAZAR-QUIÑONES M, CHENG-ZÁRATE L, VALENZUELA-GRANADOS V, HUERTA-MERCADO J. Mortalidad y readmisión en pacientes cirróticos hospitalizados en un hospital general de Lima, Perú. *Rev Gastroenterol Perú* 2013;33(4):301-305.
- 164 Mandorfer M. Advances in the management of HIV/HCV Coinfection. *Hepato Int*. DOI 10.1007/s12072-015-9691-4. Junio 12, 2016. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26758592>
- 165 Manns M, Pol S, Jacobson IM, Marcellin P, Gordon SC, Peng CY, Chang TT, et al. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. *Lancet* 2014; 384:1597–1605.
- 166 Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-965.
- 167 Mantry PS, Kwo PY, Coakley E et al. High sustained virologic response rates in liver transplant recipients with recurrent HCV genotype 1 infection receiving ABT-450/r/ombitasvir + dasabuvir plus ribavirin. [Abstract 198.] 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). November 7-11, 2014; Boston, MA.
- 168 Marc Bourliere, Souad Benali Et al Optimal therapy of genotype-2 chronic hepatitis C: what's new?
- 169 Marrero JA. Screening test for hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis*. 2005;9:235-51
- 170 Martínez SM, Crespo G, Navasa M, Forns X. Noninvasive assessment of liver fibrosis. *Hepatology*. 2011; 53: 325-35.
- 171 Marzano A. Clinical impact of A/H1/N1/09 influenza in patients with cirrhosis: Experience from a nosocomial cluster of infection. *Journal of Medical Virology* Volume 85, Issue 1, January 2013, Pages 1-7.
- 172 Mast EE, Hwang LY, Seto DS, et al. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *J Infect Dis* 2005;192:1880–9.
- 173 Mazzaferro V, Regalia E, Doci R et al Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinoma en patients with cirrosis. *N Eng J Med* 1996; 334:693-699
- 174 Mazzaro C, De Re V, Spina M, et al. Pegylated-interferon plus ribavirin for HCVpositive indolent non-Hodgkin lymphomas. *British Journal of Haematology* 2009;145:255–7.
- 175 Mehrmoush L, Alavian S-M, Sharafi H, Behnava B, Salimi S, Keshvari M. High Response Rate to Pegylated Interferon Alpha and Ribavirin Combination Therapy in Hemophilic Children with Chronic Hepatitis C; A Case-Control Study. *Pediatr Hematol Oncol*. 2015 Sep;32(6):399–405
- 176 Mehta AK et al. Infectious Diseases in End-Stage Liver Disease Patients. *Critical Care Nursing Clinics of North America*. Volume 22, Issue 3, September 2010, Pages 291 –30.
- 177 MÉNDEZ CHACÓN P, VIDALÓN A, VILDOSOLA H. Risk factors for hepatitis C in hemodialysis and its impact on the waiting list for kidney transplantation. *Rev Gastroenterol Peru*. 2005;25(1):12-18.
- 178 Mendez- Sanchez N et al. Latin American Association for the study of liver disease recommendations on Treatment of Hepatitis C. *Ann Hepatol* 2014;13:s4-s66

- 179 Mendoza J, Gómez-Domínguez E, Moreno-Otero R. Elastografía de transición (Fibroscan), un nuevo método no invasivo en la valoración de la fibrosis hepática. *Med Clin (Barc)* 2006;126:220-1.
- 180 Meyers CM, Seeff LB, Stehman-Breen CO, Hoofnagle JH. Hepatitis C and renal disease: an update. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(4):631-657. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14520615>. Accessed March 6, 2016.
- 181 MINSA- OFICINA DE ESTADISTICA E INFORMATICA. Informe estadístico de Mortalidad en Perú a nivel nacional año 2000. Tomado el 01 de octubre de 2006. [http://www.minsa.gob.pe/estadisticas/estadisticas/SalaSituacional/04\\_Mortalidad.pdf](http://www.minsa.gob.pe/estadisticas/estadisticas/SalaSituacional/04_Mortalidad.pdf)
- 182 Mizokami M, Yokozuka O, Takehara T y col; Ledipasvir and Sofosbuvir fixed-dose combination with and without Ribavirin for 12 weeks in treatment-naïve and previously treated japanese patients with genotype 1 hepatitis C : an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2015; 15:645-53
- 183 Mohan N, Ganzales Peralta RP, Fujisawa T, et al. Chronic hepatitis C virus infection in Children, *JPGN* 2010; 50:23-131
- 184 Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology* 2013; 57: 1333-42.
- 185 Moreno C, Hezode C, Marcellin P, Bourgeois S, Francque S, Samuel D, et al. Efficacy and safety of simeprevir with PegIFN/ribavirin in naïve or experienced patients infected with chronic HCV genotype 4. *J Hepatol.* 2015 May;62(5):1047–55
- 186 Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med* 2013; 158:329-337
- 187 Murtagh J, Foerster V. Transient elastography (FibroScan) for non-invasive assessment of liver fibrosis. [Issues in emerging health technologies issue 90]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2006.
- 188 Nahum Méndez-Sánchez, Raymundo Paraná, Hugo Cheinquer et al, The Latinamerican Association for the study of the liver recommendations on treatment of hepatitis C. *Annals of Hepatology.* 2014: 13 Supl. 2: s4-s66
- 189 Nazario HE, Ndungu M, Modi A, Dillon J, Treharne C, Howells R. P0802 SAFETY AND EFFICACY OF SOFOSBUVIR + SIMEPREVIR WITHOUT RIBAVIRIN IN HEPATITIS C GENOTYPE 1-INFECTED PATIENTS WITH END-STAGE RENAL DISEASE OR GFR. *J Hepatol.* 2015;62:S635. doi:10.1016/S0168-8278(15)31005-9.
- 190 Neumann UP, Berg T, Bahra M, et al. Fibrosis progression after liver transplantation in patients with recurrent hepatitis C. *J Hepatol* 2004; 41: 830–6.
- 191 Occupational Safety and Health Administration. Bloodborne pathogens and needlestick prevention. [www.osha.gov/SLTC/bloodbornepathogens/recognition.html](http://www.osha.gov/SLTC/bloodbornepathogens/recognition.html)
- 192 Ogawa E, Furusyo N, Kajiwara E, Takahashi K, Nomura H, Maruyama T, Tanabe Y et al Efficacy of pegilated interferón alpha-2b and ribavirin treatment on the risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C: a prospective, multicenter study. *J Hepatol* 2013;58:495-501

- 193 Ohfuji, S.; Fukushima, W.; Sasaki, Y.; Tamori, A.; Kurai, O.; Kioka, K.; Maeda, K.; Maeda, A.; Hirota, Y. Influenza A(H1N1)pdm09 vaccine effectiveness and other characteristics associated with hospitalization in chronic liver disease patients. *Rev. Liver International* 2014 Vol. 34 Nro. 5 Página: 700 – 706.
- 194 Paloma Jara, C.Diaz, L.Hierro, C.Camarena, A.de la Vega, E.Frauca,G.Muñoz Bartolo y MD.Lledin. *Enfermedad Hepatica en el Niño:Hepatitis crónica C*, Ed.Tila Von Spain 2012,pag.255
- 195 Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Update Abril 8, 2015. Disponible en: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
- 196 Patel K, Gordon SC, Jacobson I, Hzode C, Oh E, Smith KM, et al. Evaluation of a panel of non-invasive serum markers to differentiate mild from moderate-to-advanced liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *J Hepatol.* 2004;41:935-42.
- 197 Pawlotsky JM, Aghemo A, Back D, et al. Clinical Practice Guidelines. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C *Journal of Hepatology.* Jul 2015; 63(1):199-236. doi: 10.1016/j.jhep.2015.03.025. Epub 2015 Apr 21.
- 198 Pawlotsky J-M, Al E. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol.* 2015;63:199-236.
- 199 Perico N, Cattaneo D, Bikbov B, Remuzzi G. Hepatitis C infection and chronic renal diseases. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(1):207-220. doi:10.2215/CJN.03710708.
- 200 Petrarca A, Rigacci L, Caini P, et al. Safety and efficacy of rituximab in patients with hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia and severe liver disease. *Blood* 2010;116:335–42.
- 201 Picazo et al., Consenso sobre la vacunación anti-neumoccica en el adulto con patologa de base. *Rev Esp Quimioter* 2013; 26(3):232-252.
- 202 Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, et al. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68 276 biopsies. *J Hepatol.* 1986;2:165---73.
- 203 Pierre Loulerguea, Stanislas Pola, Vincent Malleta, Philippe Sognia, Odile Launay. Why actively promote vaccination in patients with cirrhosis. *Journal of Clinical Virology* Volume 46, Issue 3, November 2009, Pages 206–209
- 204 PINTO VALDIVIA JL, VIDAL ESCUDERO J, BUSSALLEU A, et al. Hepatitis C virus infection in blood bank donors at the Hospital Nacional Cayetano Heredia (1998 - 2002). *Rev Gastroenterol Peru.* 2003;23(1):22-8.
- 205 Pockros PJ, Reddy KR, Mantry PS, et al. SAFETY OF OMBITASVIR/PARITAPREVIR/RITONAVIR PLUS DASABUVIR FOR TREATING HCV GT1 INFECTION IN PATIENTS WITH SEVERE RENAL IMPAIRMENT OR END-STAGE RENAL DISEASE: THE RUBY-I STUDY. *J Hepatol.* 2015;62:S257. doi:10.1016/S0168-8278(15)30147-1.
- 206 Polywka S, Pombrey L, Tovo TA, Nowell ML;Accuracy of HCV-RNA PCR test for diagnosis of exclusion of vertically acquired HCV infection . *J. Med Virol* 2006;78:305-10
- 207 Poordad F, Hezode C, Trinh R y col; ABT-450/r -Ombitasvir and Dasbuvir with Ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Eng J Med* 2014; 370:1973-82



- 208 Poordad F, Schiff ER, Vierling JM et al. Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin combination for HCV patients with advanced cirrhosis or post-transplant recurrence: phase 3 ALLY-1 study. [Abstract L08.] 50th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL). April 22-16, 2015; Vienna, Austria.
- 209 Posthouwer D, Makris M, Yee TT, Fischer K, van Veen JJ, Griffioen A, et al. Progression to end-stage liver disease in patients with inherited bleeding disorders and hepatitis C: an international, multicenter cohort study. *Blood*. 2007 May 1;109(9):3667–71
- 210 Posthouwer D, Yee TT, Makris M, Fischer K, Griffioen A, Van Veen JJ, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis C in patients with inherited bleeding disorders: an international, multicenter cohort study. *J Thromb Haemost JTH*. 2007 Aug;5(8):1624–9
- 211 Poynard T, Colombo M, Bruix J, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin: effective in patients with hepatitis C who failed interferon alfa/ribavirin therapy. *Gastroenterology* 2009.
- 212 Pradat P, Alberti A, Poynard T, Esteban JI, Weiland O, Marcelin P, et al. Predictive value of ALT levels for histologic findings in chronic hepatitis C: a European collaborative study. *Hepatology*. 2002;36:973-7.
- 213 Prevention of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection among healthcare providers. Uptodate abril 2015.
- 214 Pungpapong S, Aqel BA, Koning L, et al. Multicenter experience using telaprevir or boceprevir with peginterferon and ribavirin to treat hepatitis C genotype 1 after liver transplantation. *Liver Transpl* 2013; 19: 690–700.
- 215 Pungpapong S, Werner KT, Aqel B et al. Multicenter experience using sofosbuvir and simeprevir with/without ribavirin to treat HCV genotype 1 after liver transplantation. [Abstract 9.] 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). November 7-11,2014; Boston, MA.
- 216 Reddy KJ, Bourliere M, Sulkowski M, y col. Ledipasvir and sofosbuvir in subjects with genotype 1 HCV and compensated cirrhosis: an integrated safety and efficacy analysis. *Hepatology* 2015; 62:79–86.
- 217 Reddy KR, Everson GT, Flamm SL et al. Ledipasvir/sofosbuvir with ribavirin for the treatment of HCV in patients with post-transplant recurrence: preliminary results of a prospective, multicenter study. [Abstract 8.] 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). November 7-11, 2014; Boston, MA.
- 218 Rigamonti C, Donato MF, Fraquelli M, et al. Transient elastography predicts fibrosis progression in patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Gut* 2008; 57: 821-827.
- 219 Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, et al. Liver biopsy. *Hepatology*. 2009; 49:1017-44.
- 220 Rodríguez P., Granado S. Estrategias de vacunación en pacientes con cirrosis avanzada. *GH Continuada*. Enero-Febrero 2007 (6): 43-47.
- 221 Romero Gómez M, Ramírez M. Evaluación crítica de los métodos de estimación de la fibrosis en la hepatitis C crónica. *GH Continuada*. 2006;5:129-31.
- 222 Roni et al.Safety and Efficacy of Hepatitis B Vaccination in Cirrhosis of Liver. *Advances in Virology* Volume 2013, Article ID 196704, 5 pages.

- 223 Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naive and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet* (London, England). 2015;386(10003):1537-1545. doi:10.1016/S0140-6736(15)00349-9.
- 224 RUIZ E, ALMONTE M MPH, PIZARRO R, CELIS J, MONTALBELTI JA, URBANO R. Hepatitis B and C virus infection as risk factors for hepatocarcinoma in Peru: case and control study. *Rev Gastroenterol Peru*. 1998;18(3):199-212.
- 225 Saab S, Mallam D, Cox GA et al Impact of coffee on liver disease: a systematic review *Liver Int*2014;34(4):495-504
- 226 Saadoun D, Pineton de Chambrun M, Hermine O, et al. Using rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide as a treatment for refractory mixed cryoglobulinemia associated with lymphoma. *Arthritis Care and Research* 2013;65:643–7.
- 227 Saadoun D, Resche Rigon M, Sene D, et al. Rituximab plus Peg-interferonalpha/ribavirin compared with Peg-interferon-alpha/ribavirin in hepatitis C related mixed cryoglobulinemia. *Blood* 2010;116:326–34.
- 228 Sanchez Avila JF et al. Mexican consensus on the diagnosis and management of hepatitis C infection. *Ann Hepatol*. 2015;14 Suppl 1:5-48.
- 229 Sanchez J et al. Hepatitis C in Peru: risk factors for infection, potential iatrogenic transmission, and genotype distribution. *Am J Trop Med Hyg* 2000;63: 242-8
- 230 Sanchez JL, Sjogren MH, Callahan JD, Watts DM, Lucas C, Abdel-Hamid M, et al. Hepatitis C in Peru: risk factors for infection, potential iatrogenic transmission, and genotype distribution. *Am J Trop Med Hyg*. 2000; 63(5-6):242-8.
- 231 Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon Sylvain, Fournier C, Mal F et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound in Med & Biol* 2003;29:1705-13.
- 232 Santi V, Trevisani F, Gramenzi, A, et al for the Italian Liver Cancer (ITA.LI.CA) Group. Semiannual surveillance is superior to annual surveillance for the detection of early hepatocellular carcinoma and patient survival. *J Hepatol*. 2010; 53:2917
- 233 Sanz Herrero F, Uranga Echeverría A, García García JM. *Monogr Arch Bronconeumol*. 2014;1(3):122–131
- 234 Sanz Herrero F, Uranga Echeverría A, García García JM. Vacunación antineumocócica en pacientes con comorbilidades. *Monogr Arch Bronconeumol*. 2014; 1(3):122–131.
- 235 Saxena V, Koraisly F, Sise M, et al. LP08 : Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens in hepatitis c infected patients with reduced renal function: real-world experience from hcv-target. *J Hepatol*. 2015;62:S267. doi:10.1016/S0168-8278(15)30162-8.
- 236 SCHMUNIS GA, ZICKER F, PINHEIRO F, et al. Risk for transfusion-transmitted infectious diseases in Central and South America. *Emerg Infect Dis*. 1998 Jan-Mar;4(1):5-11.
- 237 Schwimmer, J.B.; Balistreri, W.F. Transmission, natural history, and treatment of hepatitis C virus infection in the pediatric population. *Semin. Liver Dis*. 2000, 20, 37–46.

- 238 Shin JL, Teitel J, Swain MG, Bain VG, Adams PC, Croitoru K, et al. A Canadian multicenter retrospective study evaluating transjugular liver biopsy in patients with congenital bleeding disorders and hepatitis C: is it safe and useful? *Am J Hematol.* 2005 Feb;78(2):85–93
- 239 Signal AG, Marrero JA. Recent advances in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Curr Opin Gastroenterol* 2010; 26: 189-195
- 240 Singal A, Volk ML, Waljee A. et al Metaanalysis : surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis, *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30: 37 -47
- 241 Smith, B.D. et al. Recommendations for the identification of chronic hepatitis C virus infection among persons born during 1945– 1965. *MMWR* 2012;61, 1–32 4
- 242 Sneller MC, Hu Z, Langford CA. A randomized controlled trial of rituximab following failure of antiviral therapy for hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis and Rheumatism* 2012;64:835–42.
- 243 Song J. et al. Clinical Impact of influenza vaccination in patient with liver cirrhosis. *Journal of Clinical Virology* Volume 39, Issue 3. July 2007; Pages 159-63.
- 244 Sorbera MA, Friedman ML, Cope R. *Journal Pharm Pract.* Febrero 2016 Feb. pii 0897190016632128.
- 245 Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia.* 2013 Jan 1;19(1):e1–47
- 246 Stedman C a. M, Hyland RH, Ding X, Pang PS, McHutchison JG, Gane EJ. Once daily ledipasvir/sofosbuvir fixed-dose combination with ribavirin in patients with inherited bleeding disorders and hepatitis C genotype 1 infection. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* 2015 Aug 28
- 247 Sulkowski M, Hezode C, Gerstoft J y col. Efficacy and safety of 8 weeks versus 12 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 mono-infection and HIV/hepatitis C virus co-infection (C-WORTHY): a randomized, open-label phase 2 trial. *Lancet* 2015; 385:1087–1097.
- 248 Sulkowski MS, Cooper C, Hunyady B, et al. Management of adverse effects of Peg-IFN and ribavirin therapy for hepatitis C. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8:212-23
- 249 Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, Lawitz E, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014;370:211-221
- 250 Syed Tasleem<sup>1</sup> and Gagan K Sood. Hepatitis C Associated B-cell Non-Hodgkin Lymphoma: Clinical Features and the Role of Antiviral Therapy. *Journal of Clinical and Translational Hepatology* 2015 vol. 3 | 134–139
- 251 Szabo S, Bibby M, Yuan Y, Donato B, Jimenez-Mendez R, Castañeda-Hernández G, Rodríguez-Torres M, Levy A. The epidemiologic burden hepatitis C virus infection in Latin America. *Annals of Hepatology* 2012;11:623-635.
- 252 Terjung B, Lemnitzer I, Dumoulin FL, et al. Bleeding complications after percutaneous liver biopsy. An analysis of risk factors. *Digestion.* 2003;67:138-45.

- 253 The Hepatitis C Task Force; Boldt MD, Brill JV, Davis GL, et al. Hepatitis C screening: summary of recommendations from the clinical decision tool. *Gastroenterology* 2013; 145:1146–9.
- 254 Tholey DM, Ahn J Impact of Hepatitis C Virus infection on Hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Clin N Am* 2015; 44:761-773
- 255 U.S. Public Health Service. Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Post exposure Prophylaxis. *MMWR Recomm Rep* 2001; 50:1.
- 256 UNITED NATIONS, DEPARTMENT OF ECONOMIC AND SOCIAL AFFAIRS, POPULATION DIVISION. *World Population Prospects: The 2012 revision*. New York, United Nations, 2013.
- 257 VA. Laguna-Torres a, J. Perez-Bao , N. Loayza et al. Epidemiology of transfusion-transmitted infections among multi-transfused patients in seven hospitals in Perú. *Journal of Clinical Virology* 2005, 34(Suppl 2) :S61-S68
- 258 VALDIVIA JA, RIVERA S, RAMÍREZ D, et al. Hepatitis C virus infection in female sexual workers from northern Lima. *Rev Gastroenterol Peru*. 2003;23(4):265-8.
- 259 Viasus D, Garcia-Vidal C, Castellote J, Adamuz J, Verdaguer R, Dorca J, et al. Community-acquired pneumonia in patients with liver cirrhosis: clinical features, outcomes, and usefulness of severity scores. *Medicine (Baltimore)*. 2011; 90:110-18
- 260 Viasus D. et al. Community-Acquired Pneumonia in Patients With Liver Cirrhosis. *Medicine* 2011; 90 (2):110-118.
- 261 Vierling JM FS, Gordon SC, et al. Efficacy of boceprevir in prior null responders to peginterferon/ribavirin: The PROVIDE study (Abstract 931). *Hepatology* 2011; 54:796A.
- 262 Vincenza Calvaruso and Antonio Crax, Why do I treat my patients with mild hepatitis C? *Liver Int*. 2016; 36 (Suppl. S1): 7–12
- 263 Ward, J.W. The epidemiology of chronic hepatitis C and one-time hepatitis C virus testing of persons born during 1945 to 1965 in the United States. *Clin. Liver Dis*. 2013; 17, 1–11
- 264 Werner CR, Egetemeyr DP, Lauer UM, et al. Telaprevir based triple therapy in liver transplant patients with hepatitis C virus: a 12-week pilot study providing safety and efficacy data. *Liver Transpl* 2012; 18: 1464–70.
- 265 WHO METHODS AND DATA SOURCES FOR GLOBAL CAUSES OF DEATH 2000-2012. *Global Health Estimates Technical Paper WHO/HIS/HSI/GHE/2014.7*. Available at [http://www.who.int/entity/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GlobalCOD\\_method\\_2000\\_2012.pdf](http://www.who.int/entity/healthinfo/global_burden_disease/GlobalCOD_method_2000_2012.pdf)
- 266 Wirth S. Current treatment options and response rates in children with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 99-104 16.Sanchez-Avila JF,Dehesa-Violante M, Mendez-Sanchez N, Bosques-Padilla F,Castillo-Barradas M,Castro-Narro et al.*Annals of Hepatology* 2015; 14: S2-S3
- 267 Wong VW, Chan HL. Transient elastography. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010; 25: 1726-31.

- 268 Yang SY, Lee HW, Lee YJ, Park SJ, Yoo KY, Kim HJ. Highly effective peginterferon  $\alpha$ -2a plus ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C in hemophilia in Korea. *Clin Mol Hepatol*. 2015 Jun;21(2):125–30
- 269 Yeung LT, To T, King SM, et al. Spontaneous clearance of childhood hepatitis C virus infection. *J Viral Hepatol* 2007;14:797–805
- 270 Yoshioka K, Kawabe N, Hashimoto S. Transient elastography: Applications and limitations. *Hepatol Res*. 2008; 38: 1063-8.
- 271 Zeuzem S et al. Simeprevir increases rate of sustained virologic response among treatment-experienced patients with HCV genotype-1 infection: a phase IIb trial. *Gastroenterology* 2014; 146(2): 430-31.
- 272 Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, Focaccia R, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011;364:2417-2428.
- 273 Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med* 2014; 370: 1993–2001
- 274 Zhou K, Lu LG. Assessment of fibrosis in chronic liver diseases. *J Dig Dis*. 2009; 10: 7-14.
- 275 Zignego AL, Ferri C, Pileri SA, et al. Italian Association of the Study of Liver Commission on extrahepatic manifestations of HCV infection extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection: a general overview and guidelines for a clinical approach. *Digestive and Liver Disease* 2007;39:2–17.
- 276 Zioli M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi Farhad et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41:48-54.
- 277 Zopf Steffen, Kremer Andreas E, Neurath Markus F, et al. Advances in hepatitis C therapy: What is the current state -what come's next?. *World J Hepatol* 2016 January 28; 8(3): 139-147.





