



Ministerio  
**de Salud  
Pública**

# Guía nacional para el abordaje de las hepatitis B y C en los distintos niveles de atención

## PARTE 2

### Tratamiento de las hepatitis B y C. Poblaciones especiales.

Ministerio de Salud Pública  
Dirección General de la Salud  
Área programática ITS-VIH/Sida  
URUGUAY-2022



Ministerio  
**de Salud  
Pública**

# **Guía nacional para el abordaje de las hepatitis B y C en los distintos niveles de atención**

## **PARTE 2**

### **Tratamiento de las hepatitis B y C. Poblaciones especiales.**

Ministerio de Salud Pública  
Dirección General de la Salud  
Área programática ITS-VIH/Sida  
URUGUAY-2022

Ministro de Salud Pública: Dr. Daniel Salinas

Subsecretario: Lic. José Luis Satdjian

Director General de Salud: Dr. Miguel Asqueta

Subdirectora General de Salud: Dra. María Luján Giudici

Coordinadora del Área programática ITS-VIH /SIDA: Dra. Reneé Diverio

Consultor Nacional NPC: Dr. Andrés Bálsamo

Contratista por OPS: Dra. Solange Gerona

Coordinación general: Dra. Solange Gerona

Coordinación del equipo técnico de redacción: Dras. Victoria Mainardi y Daniela Olivari

## **Equipo técnico de redacción:**

---

**Servicio de Hepatología del Hospital Central de las Fuerzas Armadas y Programa Nacional de Trasplante Hepático:** Dra. Victoria Mainardi, Dra. Daniela Olivari, Dr. Josemaría Menéndez, Lic. Enf. Claudia Montaña, Br. Federico Echeverría.

**Programa Nacional de Trasplante Hepático, Pediatría:** Dra. Carola López, Dra. Graciela Lagomarsino y Dr. Martín Vázquez

### **MSP:**

Área programática ITS-VIH/Sida: Dra. Renée Diverio y Dr. Andrés Bálsamo

Área de Vigilancia en Salud de la Población-División Epidemiología: Dra. Adriana Alfonso

Departamento de Vigilancia en Salud: Dr. Miguel Alegretti

Departamento de Laboratorio de Salud Pública: Dra. Cristina Mogdasy y Dr. Héctor Chiparelli

Programa de Salud Bucal: Dra. Adriana Otheguy y Dr. Andrés Perez

### **Universidad de la República (UDELAR):**

#### **Facultad de Ciencias:**

Laboratorio de Virología Molecular: Prof. Juan Cristina, Prof. Adj. Pilar Moreno y Asist. Lic. Natalia Echeverría y ayudante Lic. Fabián Aldunate.

#### **Facultad de Medicina:**

Departamento de Bacteriología y Virología: Prof. Adj. Santiago Mirazo

Cátedra de Nefrología: Profs. Adj. Dr. Ricardo Silvariño y Dra. Mariana Seija, Nefróloga de Trasplante Dra. Rossana Astesiano.

Cátedra de Enfermedades Infecciosas: Profs. Agda. Dra. Susana Cabrera y Dra. Zaida Arteta y Asist. Dra. Elisa Cabeza y Dr. Santiago Gemelli.

Cátedra de Medicina Familiar y Comunitaria: Prof. Dr. Julio Vignolo y Prof. Agda. Dra. Diana Domenech.

Cátedra de Gastroenterología: Prof. Agda. Dra. Nelia Hernández y Prof. Adj. Dra. Daniela Chioidi.

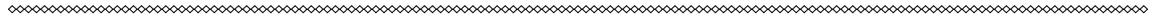
Cátedra de Medicina Interna: Prog. Agda. Dra. Mercedes Perendones, Asist. Dr. Martín Nuñez y Dr. Gastón Nieto.

Cátedra de Farmacología y Terapéutica: Prof. Dr. Gustavo Tamosiunas, Prof. Adj. Dra. Stephanie Viroga, Asist. Dra. Maite Inthamoussu y Res. Dr. Federico Garafoni.

**Administración de los Servicios de Salud del Estado (ASSE). Sistema de Atención Integral - Personas Privadas de Libertad (SAI- PPL):** Directora Lic. Enf. Claudia Lopez

**Comunidad de Hepatitis C Uruguay:** Sra. Victoria Izquierdo y Sr. Jorge Adán

## Revisores:



**Servicio de Hepatología del Hospital Central de las Fuerzas Armadas y Programa Nacional de Trasplante Hepático** Dra. Victoria Mainardi, Dra. Daniela Olivari y Dra. Solange Gerona

**Cátedra de Gastroenterología:** Prof. Agda. Dra. Nelia Hernández

**Cátedra de Enfermedades Infecciosas:** Prof. Dr. Julio Medina y Prof. Adj. Henry Albornoz

**Fondo Nacional de Recursos:** Dr. Edgar Lima

## Glosario

---

AAD Antivirales de acción directa  
AASLD Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas  
ADN Ácido desoxirribonucleico  
ADN ccc ácido desoxirribonucleico circular covalente cerrado  
ADN cr ácido desoxirribonucleico circular relajado  
AFP Alfafetoproteína  
Ag HBe Antígeno e del virus de la hepatitis e  
Ag HBs Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B  
Ag HBsq Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B cuantificado  
Ag HBcr Antígeno relacionado con el core  
Anti HBe Anticuerpo anti e  
Anti HBs Anticuerpo de superficie del virus de la hepatitis B  
Anti HBc Anticuerpo contra el antígeno core del virus de la hepatitis B  
ALT Alanina aminotransferasa  
AN Análogos nucleós(t)idos  
APALS Asociación Asia Pacífico para el Estudio del Hígado  
APRI AST to platelet ratio index  
APS Atención Primaria de la Salud  
ASSE Administración de los Servicios de Salud del Estado  
AASLD Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas  
AST Aspartato aminotransferasa  
ARN Ácido ribonucleico  
ARNm Ácido ribonucleico mensajero  
CHC Carcinoma Hepatocelular  
DCV Daclatasvir  
EASL Asociación Europea para el Estudio del Hígado  
ELEPEM Establecimientos de larga estadía para cuidados a personas mayores  
ERC Enfermedad Renal Crónica  
ESPGHAN Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica  
ETMI plus Estrategia de la eliminación de la transmisión materno-infantil  
ETV Entecavir  
FIB-4 Fibrosis 4  
FGe Filtrado glomerular estimado  
FNR Fondo Nacional de Recursos  
FTC Emtricitabina

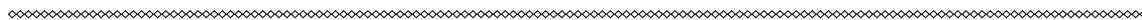
FTM Formulario Terapéutico de Medicamentos  
GLE/PIB Glecaprevir/Pibrentasvir  
IFN Interferón  
IFN PEG interferón pegilado  
IgG Inmunoglobulina G  
IGHB Inmunoglobulina hiperinmune anti VHB  
IgM Inmunoglobulina M  
INR International Normalized Ratio  
ITS Infecciones de transmisión sexual  
Kpa Kilopascales  
LAM (o 3TC) Lamivudina  
LDV Ledipasvir  
LSN Límite superior de la normalidad  
MSP Ministerio de Salud Pública  
OMS Organización Mundial de la Salud  
OPS Organización Panamericana de la Salud  
ORF Open reading frame (marco abierto de lectura)  
PNA Primer Nivel de Atención  
PPE Profilaxis post exposición  
POC Point of care (punto de atención)  
PrEP Profilaxis pre exposición  
PPL Personas privadas de libertad  
RAS Sustituciones asociadas a resistencia  
RAVs Variantes asociadas a resistencia  
RBV Ribavirina  
TARV Terapia antirretroviral  
SNIS Sistema Nacional Integrado de Salud  
SOF Sofosbuvir  
TAF Tenofovir alafenamida  
TDF Tenofovir disoproxil fumarato  
TP Tiempo de protrombina  
UDIV Usuarios de drogas intravenosas  
VEL Velpatasvir  
VHA Virus de la hepatitis A  
VHB Virus de la hepatitis B  
VHC Virus de la hepatitis C  
VHD Virus de la hepatitis D  
VIH Virus de la inmunodeficiencia humana  
VOX Voxilaprevir  
UDELAR Universidad de la República

## Índice Parte 2.

---

• Farmacología clínica sistémica de antivirales usados en hepatitis B y C. _____	<b>10</b>
• Hepatitis aguda por VHB. _____	<b>24</b>
• Tratamiento de la infección crónica por VHB. Indicaciones. Definiciones operativas de respuesta al tratamiento. Tratamiento inicial con interferón. Tratamiento inicial con antivirales orales análogos nucleós(t)idos. Evaluación de la respuesta al tratamiento. Estrategias de tratamiento en pacientes sin respuesta virológica a AN. Variabilidad genética del VHB y resistencia a antivirales. Tratamiento del VHB en cirrosis descompensada y trasplante hepático. Trasplante hepático en pacientes con hepatitis B. Trasplante con donantes Anti HBc positivo. Tratamiento del VHB en pacientes con CHC. Coinfección VHB-VHD. Reactivación VHB en inmunosupresión. Personal de salud que realiza procedimientos invasivos. _____	<b>28</b>
• Tratamiento de la infección por el VHC. Objetivos del tratamiento. Indicaciones de tratamiento. Evaluación previa al inicio de tratamiento. Seguimiento durante el tratamiento. Seguimiento de la respuesta al tratamiento. Seguimiento después de lograr la RVS. Seguimiento para pacientes que no logran la RVS. Regímenes recomendados. Cirrosis descompensada. Recurrencia pos trasplante hepático. Carcinoma Hepatocelular. Coinfección VHC-VHB. Retratamiento después del fracaso terapéutico con AAD. Hepatitis aguda. _____	<b>50</b>
• Variabilidad genética del virus de la hepatitis C y sustituciones asociadas a resistencia. _____	<b>74</b>
• Manifestaciones extrahepáticas. Virus de la hepatitis B. Virus de la hepatitis C. Compromiso renal. Manifestaciones renales de la infección por VHB. Manifestaciones renales de la infección por el virus de hepatitis C. _____	<b>82</b>
• VHB y VHC en pacientes con enfermedad renal crónica. _____	<b>92</b>
• Coinfección VHB-VIH, VHC-VIH. _____	<b>98</b>
• Hepatitis virales en embarazo y lactancia. Hepatitis B. Hepatitis C. _____	<b>104</b>
• Hepatitis virales en niños y adolescentes. Hepatitis B. Hepatitis C. _____	<b>110</b>
• Personas que ejercen el trabajo sexual. _____	<b>120</b>
• Personas privadas de libertad. _____	<b>122</b>
• Personas con trastornos mentales graves. _____	<b>126</b>
• Personas en residenciales para la tercera edad. _____	<b>128</b>
• Rol de la sociedad civil en las hepatitis virales. _____	<b>130</b>

## **Anexos:**



Anexo 1: Exámenes necesarios previo al tratamiento y en el seguimiento de los pacientes con infección crónica por VHB

Anexo 2: Exámenes necesarios para la solicitud de tratamiento para la infección por VHC de acuerdo a normativa del FNR y en el seguimiento.

Anexo 3: Instructivo formulario de solicitud de tratamiento para infección de VHC del FNR

Anexo 4: Instructivo formulario de solicitud de dosis posteriores.

**FARMACOLOGÍA CLÍNICA  
SISTÉMICA DE FÁRMACOS  
ANTIVIRALES EN HEPATITIS  
B Y C**



## Hepatitis B

---

Existen dos tipos de fármacos aprobados para el tratamiento de la hepatitis B crónica:

1. Los interferones pegilado alfa 2a y convencional alfa 2b, con actividad antiviral e inmunomoduladora y duración limitada.
2. Los antivirales análogos orales, cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la síntesis de la hebra (-) del ADN viral y se utilizan a largo plazo. Se clasifican en:
  - análogos nucleósidos: lamivudina (LAM), telbivudina, emtricitabina (FTC), entecavir (ETV)
  - análogos nucleótidos: adefovir, tenofovir disoproxil fumarato (TDF), tenofovir alafenamida (TAF)

Los análogos nucleos(t)ídicos (AN) TDF, TAF y ETV son los actualmente recomendados dado que su alta barrera genética les confiere menor riesgo de resistencia antiviral. Los otros no se recomiendan en monoterapia ya que se han asociado con mayor resistencia<sup>17,19</sup>. Las características de los fármacos disponibles en Uruguay se describen en la **tabla 7**.

## TABLA 7.

Fármacos para el tratamiento de la infección por VHB disponibles en Uruguay.

\* Fármacos no incluidos a la fecha en el FTM

### Tenofovir alafenamida (TAF)\*

<b>Ficha técnica</b>	<a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vemlidy-epar-product-information_es.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vemlidy-epar-product-information_es.pdf</a> <a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/208464s008lbl.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/208464s008lbl.pdf</a>
<b>Indicaciones</b>	Tratamiento de la hepatitis B crónica en mayores de 12 años con peso corporal > 35 kg con enfermedad compensada
<b>Contraindicaciones</b>	Ninguna
<b>Efectos adversos frecuentes</b>	Cefalea, dolor abdominal, náuseas, diarrea, dispepsia, artralgias, tos, fatiga, erupción cutánea, prurito
<b>Interacciones</b> ♦	<p>↓ su concentración: inductores de la gp-P Ejemplo: rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, hierba de San Juan, atazanavir/cobicistat o /ritonavir</p> <p>↑ su concentración: inhibidores de la gp-P, (Ejemplo: efavirenz, aciclovir, cidofovir, ganciclovir, valaciclovir, valganciclovir, ketoconazol, itraconazol, anfotericina B, aminoglucósidos, AINEs a dosis altas)</p>
<b>Monitorización</b>	función renal
<b>Vía de administración, presentación y posología</b>	Vía oral Comprimidos (25 mg) 25 mg (1 comprimido) una vez al día con alimentos

## Tenofovir disoproxil fumarato (TDF)



<b>Ficha técnica</b>	<a href="https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/81635/FichaTecnica_81635.html.pdf">https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/81635/FichaTecnica_81635.html.pdf</a> <a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022577lbl.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022577lbl.pdf</a>
<b>Indicaciones</b>	Tratamiento de la hepatitis B crónica en adultos y niños mayores o igual a 12 años (FDA) o mayores o igual de 2 años (EMA) con enfermedad compensada o descompensada.
<b>Contraindicaciones</b>	Ninguna
<b>Efectos adversos frecuentes</b>	Similar a tenofovir alafenamida y agrega insuficiencia renal y desmineralización ósea
<b>Interacciones</b> ♦	<p>Similar a tenofovir alafenamida</p> <p>Agrega:</p> <p>↑ su concentración: atazanavir y lopinavir/ritonavir</p> <p>↑ concentración de didanosina</p>
<b>Monitorización</b>	Función renal, fosfato
<b>Vía de administración, presentación y posología</b>	<p>Vía oral</p> <p>Comprimidos (300 mg)</p> <p>Adultos y niños mayores de 12 años o &gt;de 35 kilos: 300 mg al día (1 comprimido) 1 vez al día con alimentos</p> <p>niños mayores de 2 años &gt;10 kilos: 8mg/k/día 1 vez al día (maximo 300mg) Polvo oral no disponible en Uruguay</p>

## Lamivudina (LAM ó 3TC)

<b>Ficha técnica</b>	<p><a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021003s015,021004s015lbl.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021003s015,021004s015lbl.pdf</a></p> <p><a href="https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/75887/FichaTecnica_75887.html">https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/75887/FichaTecnica_75887.html</a></p>
<b>Indicaciones</b>	Tratamiento de la hepatitis B crónica en adultos con enfermedad compensada o descompensada, y en niños mayores de 2 años (evidencia mas limitada)
<b>Contraindicaciones</b>	Ninguna
<b>Efectos adversos frecuentes</b>	Hepatitis, erupción cutánea y prurito, mialgias y calambres
<b>Interacciones ♦</b>	↑ su concentración: Trimetoprim
<b>Monitorización</b>	ALT, CK
<b>Vía de administración, presentación y posología</b>	Vía oral Comprimidos de 150 mg solos Solución oral (50 mg/5 mL) En adultos hepatitis B: 100 mg al día con o sin alimentos En niños: 3 mg/kg/día una vez al día máximo 100 mg

## Emtricitabina (FTC)\*

<b>Ficha técnica</b>	<a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021752s035lbl.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021752s035lbl.pdf</a> <a href="https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/04305001/FT_04305001.html">https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/04305001/FT_04305001.html</a>
<b>Indicaciones</b>	Tratamiento de la hepatitis B crónica en combinación con tenofovir, no aprobada para el tratamiento de la hepatitis b en monoterapia
<b>Contraindicaciones</b>	Ninguna
<b>Efectos adversos frecuentes</b>	Diarrea y náuseas, cefalea y mareos, hepatitis, mialgias y calambres, erupción cutánea y prurito, neutropenia, anemia, hiperglicemia e hipertrigliceridemia
<b>Interacciones ♦</b>	Igual a tenofovir
<b>Monitorización</b>	ALT, CK hemograma glicemia, perfil lipidico
<b>Vía de administración, presentación y posología</b>	Vía oral Comprimidos combinados 200 mg emcitabina/300 mg TDF Adultos 200/300 mg (1 comprimido día)

## Interferón pegilado alfa-2a (INF-peg alfa-2a)

<b>Ficha técnica</b>	<p><a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/103964s5275lbl.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/103964s5275lbl.pdf</a></p> <p><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pegasys-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pegasys-epar-product-information_en.pdf</a></p>
<b>Indicaciones</b>	Tratamiento de la hepatitis B crónica en adultos y en niños mayores de 3 años con enfermedad compensada
<b>Contraindicaciones</b>	<p>Hepatitis autoinmune</p> <p>Hepatopatía descompensada</p> <p>Enfermedad cardíaca severa</p> <p>Patología psiquiátrica severa descompensada</p>
<b>Efectos adversos frecuentes</b>	<p>Depresión, insomnio, mareos, diarrea, náuseas y dolor abdominal, fatiga, pirexia, mialgias, cefalea, alopecia, anorexia.</p> <p>Pancitopenia, distiroidismo, aumento ALT, hiperglicemia</p>
<b>Interacciones</b> ♦	<p>↑ concentración de teofilina, metadona</p> <p>Análogos nucleosídicos</p>
<b>Monitorización</b>	Hemograma, ionograma, TSH, hepatograma, glicemia
<b>Vía de administración, presentación y posología</b>	<p>Vía subcutánea</p> <p>Ampolla (180 mcg)</p> <p>Adultos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 180 mcg, 1 vez por semana</li> </ul> <p>Pediátricos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 180 mcg/1.73 m<sup>2</sup> de superficie corporal total una vez por semana</li> </ul>

## Interferón alfa-2b (INF alfa-2b)

<b>Ficha técnica</b>	<p><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/introna-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/introna-epar-product-information_en.pdf</a></p> <p><a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/103132Orig1s5199lbl.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/103132Orig1s5199lbl.pdf</a></p>
<b>Indicaciones</b>	Tratamiento de la hepatitis B crónica en mayores de 1 año (FDA) y mayores de 3 años (EMA), con enfermedad compensada.
<b>Contraindicaciones</b>	<p>Hepatitis autoinmune u otra enfermedad autoinmune</p> <p>Hepatopatía descompensada</p> <p>Insuficiencia renal</p> <p>Enfermedad cardíaca severa</p> <p>Epilepsia o enfermedad neurológica</p> <p>Enfermedad tiroidea descontrolada</p> <p>Depresión y otra patología psiquiátrica severa</p>
<b>Efectos adversos frecuentes</b>	<p>Síntomas respiratorios infecciosos altos, fiebre, cefalea, mialgia, mareos, cefalea, fatiga, anorexia, dolor abdominal, náuseas, erupción cutánea y prurito, alopecia, depresión, insomnio, ansiedad, palpitaciones, hepatomegalia</p> <p>Pancitopenia, distiroidismo, hiperuricemia</p>
<b>Interacciones</b> ♦	↑ concentración de teofilina, ciclofosfamida
<b>Monitorización</b>	Hemograma, TSH, hepatograma, uricemia
<b>Vía de administración, presentación y posología</b>	<p>Vía subcutánea o intramuscular</p> <p>Ampolla (3 o 5 millones UI)</p> <p>Adultos:</p> <p>10 millones de UI 3 veces a la semana</p> <p>Pediátricos:</p> <p>3 millones 3 veces por semana la primer semana, y luego 6 millones 3 veces por semana</p>

♦ Se recomienda consultar la ficha técnica para ajustar la posología de los fármacos involucrados en función de la alteración de las concentraciones plasmáticas, así como también la página Web “The Hepatitis Drug Interactions” de la Universidad de Liverpool.

Enfermedad Renal Crónica. TDF y LAM debido a su eliminación renal requieren ajuste de dosis cuando el filtrado glomerular estimado (FGe) es < 50/ml, como se ilustra en la **tabla 8**. TAF no necesita ajuste. En hemodiálisis los AN son dializables ya que tienen bajo peso molecular y no se unen a proteínas, por lo que se sugiere su administración una vez a la semana luego de la sesión de hemodiálisis<sup>23</sup>.

## TABLA 8.

Ajuste de dosis de antivirales análogos orales contra hepatitis B según el filtrado glomerular estimado (FGe)<sup>20</sup>.

	ETV	TDF	TAF	LAM
FGe ≥ 50 ml/min	0.5 mg/día	300 mg/día	25 mg/día	100 mg/día
FGe 30-49 ml/min	0.25 mg/día o 0.5 c/ 48 hs (a)	300 mg / 48 hs	25 mg/día	50 mg/día
FGe 10-29 ml/min	0.15 mg/día o 0.5 mg/ 72 hs	300 mg /72-96 hs	25 mg/día	25mg/día
FGe < 10 ml/min	0.05 mg/día o 0.5 mg/ 5 a 7 días	Evitar	Sin recomendaciones	15mg/día
Diálisis	0.05 mg/día o 0.5 mg/ 5 a 7 días (•)	300 mg/7 días (•)	25 mg/día (•)	10 mg/día

• Tras la sesión de diálisis



Embarazo y lactancia. El uso de lamivudina y tenofovir en el embarazo no ha mostrado mayor riesgo de teratogenicidad. La excreción de tenofovir en leche materna es rara y las concentraciones halladas en lactantes son extremadamente bajas. La lamivudina es excretada por la leche materna pero su absorción por parte del lactante es extremadamente baja. Ninguno de ellos contraindica la lactancia<sup>19</sup> (LactMed: Drugs and Lactation Database).

## Hepatitis C

---

El conocimiento del ciclo replicativo del VHC ha permitido la creación de moléculas dirigidas a puntos clave del proceso. Según el sitio principal del ciclo viral que modulan (la proteasa NS3, la polimerasa NS5B o la NS5A, ver capítulo de virología), se distinguen 3 familias de AAD:

- Inhibidores de la proteasa: finalizan su nombre con *previr*.
- Inhibidores de NS5B: finalizan su nombre con *buvir*.
- Inhibidores de la NS5A: finalizan su nombre con *asvir*.

Las estrategias que incluyen la combinación de al menos dos AAD han demostrado tasas

de curación superiores al 95%. Los efectos adversos más frecuentes son leves y en su mayoría bien tolerados, reportándose efectos severos que requieran la suspensión del tratamiento en < 1% de los casos<sup>75</sup>. Sin embargo, presentan interacciones farmacológicas de relevancia clínica que pueden requerir ajustes en la posología, por lo que se recomienda consultar la ficha técnica y la página Web “The Hepatitis Drug Interactions” de la Universidad de Liverpool<sup>49</sup>.

En la **tabla 9** se resumen las características de los AAD disponibles localmente.

## TABLA 9.

Farmacos antivirales de acción directa para el tratamiento de la infección por VHC incluidos en la normativa del FNR <sup>51</sup>

### Daclatasvir (DCV)

<b>Ficha técnica</b>	<a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/206843s006lbl.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/206843s006lbl.pdf</a>
<b>Indicaciones</b>	Tratamiento de la hepatitis C crónica, genotipos 1,2, 3 y 4 en combinación con sofosbuvir.
<b>Contraindicaciones</b>	Inductores potentes de la CYP3A4 Ejemplo: nevirapina, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, hierba San Juan
<b>Efectos adversos frecuentes</b>	Cefalea, fatiga, náuseas, diarrea.
<b>Interacciones</b> ♦	↓ su concentración: inductores leves-moderados de la CYP3A4 Ejemplos: INNTR, dexametasona, modafinilo, efavirenz ↑ su concentración: inhibidores de la CYP3A4 Ejemplo: IP, tenofovir, claritromicina, antifúngicos azoles, elvitegravir, ritonavir, cobicistat ↑ concentración de digoxina
<b>Monitorización</b>	En asociación con sofosbuvir, la combinación con amiodarona requiere monitorización cardíaca por riesgo de bradicardia sintomática.
<b>Vía de administración, presentación y posología</b>	Vía oral Comprimido (60 mg)  60 mg al día (1 comprimido) una vez al día junto con sofosbuvir 400 mg (1 comprimido) con o sin las comidas; o un comprimido coformulado (400 mg/60 mg) (Sofosdac®), una vez al día con las comidas. Comprimidos de 30 mg no disponibles en Uruguay

## Sofosbuvir (SOF)

<b>Ficha técnica</b>	<a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/204671s002lbl.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/204671s002lbl.pdf</a> <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sovaldi-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sovaldi-epar-product-information_en.pdf</a>
<b>Indicaciones</b>	Tratamiento de la hepatitis C crónica genotipos 1, 2, 3 o 4, en mayores de 3 años en combinación con otros AAD
<b>Contraindicaciones</b>	Inductores potentes de la P-gp intestinal Ejemplo: rifampicina, rifabutina, hierba de San Juan, carbamazepina, fenobarbital y fenitoína
<b>Efectos adversos frecuentes</b>	Cefalea, fatiga, náuseas, diarrea.
<b>Interacciones</b> ♦	En combinación con otro antiviral directo y amiodarona puede inducir bradicardia sinusal y bloqueo auriculoventricular. ↓ su concentración: inductores de gp-P Ejemplo: rifampicina
<b>Monitorización</b>	En combinación con amiodarona requiere monitorización cardiaca por riesgo de bradicardia sintomática.
<b>Vía de administración, presentación y posología</b>	Vía oral Comprimido (400 mg) 400 mg (1 comprimido) 1 vez al día con o sin alimentos

## Glecaprevir/Pibrentasvir (GLE/PIB)

<b>Ficha técnica</b>	<p><a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/215110s000,209394s013lbl.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/215110s000,209394s013lbl.pdf</a></p> <p><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/maviret-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/maviret-epar-product-information_en.pdf</a></p>
<b>Indicaciones</b>	Tratamiento de la hepatitis C crónica genotipos 1, 2, 3, 4, 5 y 6 en mayores de 3 años de edad
<b>Contraindicaciones</b>	Insuficiencia hepática Child-Pugh B y C. Inductores potentes de la CYP3A4 o gp-P. Ejemplo: dabigatrán, atorvastatina/simvastatina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, rifampicina, atazanavir, rifampicina, anticonceptivos hormonales orales con etinilestradiol, hierba de San Juan
<b>Efectos adversos frecuentes</b>	Angioedema, cefalea, diarrea, náuseas, prurito. Adecuado perfil de seguridad en paciente con insuficiencia renal severa (diálisis), así como trasplantados renales, hepáticos y coinfectados por VIH-1.
<b>Interacciones ♦</b>	↑ su concentración con: inhibidores de la gp-P Ejemplo: ritonavir, lopinavir, ciclosporina. Elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida ↓ su concentración con: inductores leves-moderados de CYP3A4 Ejemplo: efavirenz, oxcarbazepina, omeprazol. ↑ concentración de: rosuvastatina, tacrolimus, digoxina.
<b>Monitorización</b>	De las concentraciones plasmáticas de aquellas interacciones potencialmente severas o graves. Ejemplo: digoxina, tacrolimus. Monitorización clínica estricta en caso de presentar asociación con antirretrovirales.
<b>Vía de administración, presentación y posología</b>	Vía oral Comprimido (100 mg/40 mg) Adultos, adolescentes y niños mayores de 12 años o de 45 kg: - 300 mg/120 mg al día (3 comprimidos), una vez al día con comida Pediatria: Granulos recubiertos en sachet (50 mg/30 mg) No disponible en Uruguay - < 20 kg: 150 mg/60 mg al día(3 sachet) - 20-30 kg: 200 mg/80 mg al día (4 sachet) - 30-45 kh: 250mg/100 mg (5 sachet) Los sachet se toman juntos una vez al día, con las comidas

Enfermedad Renal Crónica. Si bien Sofosbuvir ha generado controversias en relación a su uso en pacientes con FGe menor a 30 ml/mil y en diálisis, la FDA recientemente ha autorizado su uso sin requerimiento de ajustes posológicos<sup>41</sup>.

Embarazo y lactancia. Los estudios en animales no han mostrado riesgo de teratogenicidad. Sin embargo, dado que generalmente las embarazadas son excluidas de los ensayos clínicos, la evidencia en humanos es limitada. No se conoce pasaje a leche materna en humanos y estima un riesgo bajo para la lactancia (LactMed: Drugs and Lactation Database).

Estos tratamientos (sean originales o genéricos) deben ser monitoreados para evaluar su efectividad y seguridad. Las sospechas de reacciones adversas (incluida la falta de efectividad) se deben reportar al Sistema Nacional de Farmacovigilancia del MSP a través de los canales correspondientes.

#### **RECOMENDACIONES:**

- *Se recomienda consultar las interacciones medicamentosas en la página Web “The Hepatitis Drug Interactions” de la Universidad de Liverpool. (<https://www.hep-druginteractions.org/checker>).*
- *Se alienta a los profesionales sanitarios a realizar una farmacovigilancia espontánea de estos medicamentos, mediante la notificación de eventos adversos ante el MSP.*

# **HEPATITIS AGUDA POR VHB**



La hepatitis aguda por VHB puede cursar desde una forma asintomática o paucisintomática hasta una enfermedad fulminante con alta mortalidad<sup>14,16</sup>. Un diagnóstico diferencial es la reactivación aguda de una infección crónica previamente no diagnosticada, que a diferencia de la forma aguda, podría requerir tratamiento a la brevedad<sup>23</sup>.

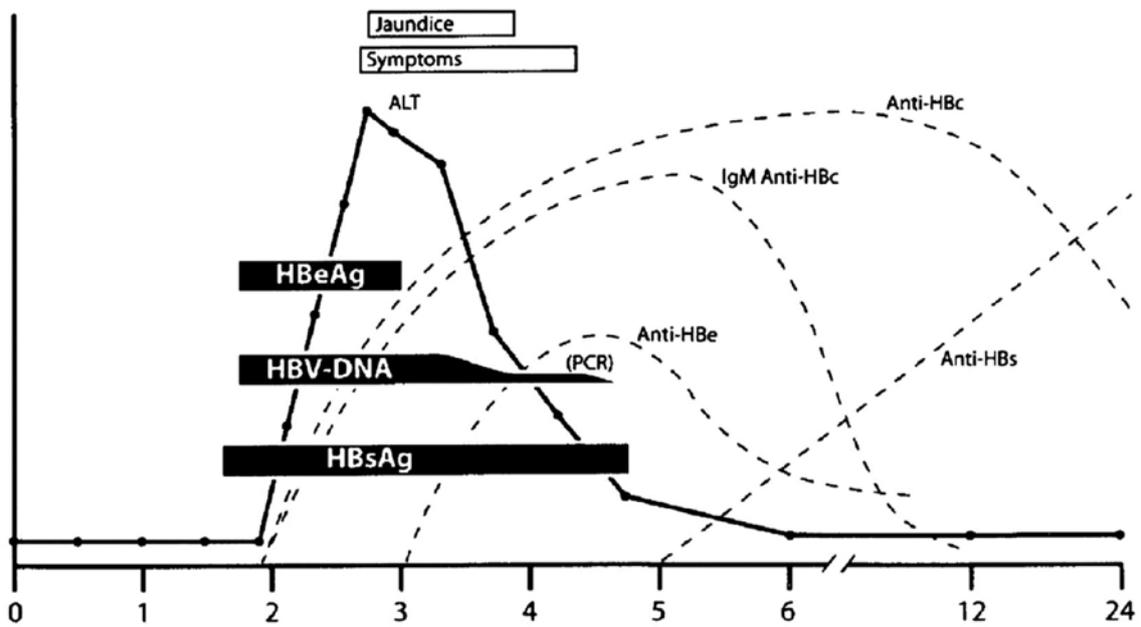
**Diagnóstico.** Los marcadores utilizados en la hepatitis aguda son: Ag HBs, Ag HBe y Anti HBe, Anti HBc total (IgG+IgM) e IgM. En determinadas situaciones se puede solicitar ADN VHB.

Se distinguen dos fases en la evolución de la infección aguda<sup>91</sup>:

1. Fase inicial con Ag HBs y Anti HBc IgM y ADN VHB muy elevado en el suero. También puede ser positivo el Ag HBe, por lo general de 3 a 6 semanas (rango de 4 a 12)
2. Fase de resolución, en la que no se detecta ADN viral, el Ag HBe es negativo (lo que indica el cese de la replicación viral y, en general, coincide con la integración del ADNccc en el genoma del hepatocito) y el Anti HBe puede o no aparecer. El Ag HBs desaparece entre 1 y 2 meses luego del cese de los síntomas. El único marcador que permite el diagnóstico es el Anti HBc IgM o el Anti HBc total cuando el tiempo transcurrido es mayor o no se cuenta con la posibilidad de detección del isotipo (ver **figura 4**)

# FIGURA 4.

Infección aguda con resolución. Tomado y modificado de Servoss JC<sup>91</sup>



	Ag HBs	Anti HBs	Anti HBc	Ag HBe	AntiHBe	ADN VHB
Incubación tardía	+	-	-	+/-	-	+
Fase temprana	+	-	+	+	-	+
Fase ventana	-	-	+	-	+/-	+
Fase de recuperación temprana	+	+	+	-	+	+/-
Fase de recuperación	-	+	+	-	+	-

El ADN VHB se solicita en caso de hepatitis aguda grave (coagulopatía con INR > 1.5) o fallo hepático fulminante (coagulopatía y encefalopatía hepática), cuando no se cumplen los plazos habituales en la evolución del cuadro agudo y ante la duda de si se trata de una aguda o una reactivación de una hepatitis crónica. Los niveles de ADN altos (>5.5 log<sub>10</sub> UI/ml) junto con niveles de Anti HBc IgM bajos orientan a reactivación (<5, 8 ó 20 sample/cut-off)<sup>23</sup>.

Además de la solicitud de los marcadores de infección viral, se deben solicitar pruebas de función hepática (TP, INR y en casos graves, el factor V de la coagulación) y una ecografía

como valoración anatómica en búsqueda de elementos de enfermedad hepática previa.

**Tratamiento.** La mayoría de los adultos inmunocompetentes (95%) con hepatitis aguda B resuelven espontáneamente la infección, con mejoría clínica, virológica y seroconversión a anti HBs y no tienen indicación de tratamiento antiviral. En el caso de una hepatitis aguda grave o falla hepática fulminante se debe contactar al centro de Trasplante Hepático y considerar el tratamiento con AN, en especial si se considera el trasplante hepático. En este escenario el interferón está contraindicado<sup>17,20</sup>.

#### RECOMENDACIONES:

*En pacientes con hepatitis aguda B grave o fulminante:*

- *Contactar al centro de Trasplante Hepático.*
  - *El tratamiento antiviral con AN está indicado en pacientes en los que se considera el trasplante hepático.*
-

# **TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR VHB**



Los objetivos del tratamiento farmacológico son la prevención del desarrollo y descompensación de la cirrosis, reducir el riesgo de CHC, la mortalidad de causa hepática y la necesidad de trasplante. Los objetivos adicionales son prevenir la transmisión materno-fetal, la reactivación del virus en pacientes sometidos a inmunosupresores o tratamiento para la hepatitis C y el tratamiento de las manifestaciones extrahepáticas<sup>17,19,20,24,26</sup>. Los fármacos disponibles inhiben la replicación viral pero debido a la persistencia del ADN ccc y la integración del ADN al hepatocito infectado, no logran erradicar el virus. Así, la inducción de la supresión de la replicación viral sostenida representa el objetivo principal, mientras que la pérdida del Ag HBs con o sin seroconversión a Anti HBs es un objetivo óptimo<sup>17,19</sup>.

La eficacia del tratamiento se verifica mediante el ADN VHB indetectable, la pérdida del Ag HBe (con o sin desarrollo de Anti HBe), la normalización de ALT y la pérdida del Ag HBs (con o sin desarrollo de Anti HBs)<sup>20</sup>.

La supresión sostenida de la replicación se asocia a una disminución de la actividad inflamatoria con mejoría histológica, normalización de la ALT, disminución de la progresión, reversión de la fibrosis y disminución del riesgo de CHC<sup>17,20,23</sup>.

La pérdida sostenida del Ag HBe, con o sin seroconversión a Anti HBe, se asocia a un control parcial de la actividad del VHB, llevando a la enfermedad a una fase de menor replicación<sup>23</sup>.

La pérdida del Ag HBs refleja la supresión de la replicación viral y de la expresión de proteínas virales. Es el punto más próximo a la curación

que se puede lograr (cura funcional), pero ocurre en pocos pacientes<sup>20</sup>.

## Indicaciones

Las indicaciones de tratamiento son las mismas para los pacientes con hepatitis crónica Ag HBe positivo y negativo. El tratamiento está indicado si se cumplen al menos dos de los siguientes tres criterios:

- valor de ALT elevado
- nivel de ADN VHB > 2000 UI/ml
- presencia de actividad inflamatoria o fibrosis moderada (grado A  $\geq$  2 ó estadio  $\geq$  F2 en la escala de Metavir).

En pacientes con ADN VHB > 2000 UI/ml y valores normales de ALT, la gravedad de la lesión hepática es la que determina la indicación de tratamiento, mientras que aquellos con ALT elevada y carga viral > 20.000 UI/ml tienen indicación de tratamiento independientemente del grado de lesión hepática.

En caso de hepatitis crónica Ag HBe positivo de reciente diagnóstico, se debe realizar un seguimiento de 3 meses previo al inicio del tratamiento para evaluar una posible pérdida o seroconversión espontánea del Ag HBe.

En los pacientes con infección crónica Ag HBe positivo (antigua fase inmunotolerante), menores de 30 años, sin historia familiar de cirrosis o CHC, sin sospecha de enfermedad hepática y sin fibrosis significativa o avanzada (marcadores no invasivos), no está indicado el inicio de tratamiento. Estos deben de ser monitoreados cada 3 a 6 meses y podrían tener

indicación si aumenta la ALT o superan la edad de 30 años, independientemente del grado de lesión hepática.

En los pacientes con infección crónica Ag HBe positivo o negativo, con el antecedente familiar de CHC se debe considerar el inicio de tratamiento antiviral, independientemente de si cumplen con los criterios antes mencionados.

En los pacientes con cirrosis compensada y descompensada, el tratamiento está indicado con cualquier nivel detectable de ADN VHB, independientemente del valor de ALT. En el caso de los pacientes descompensados debe

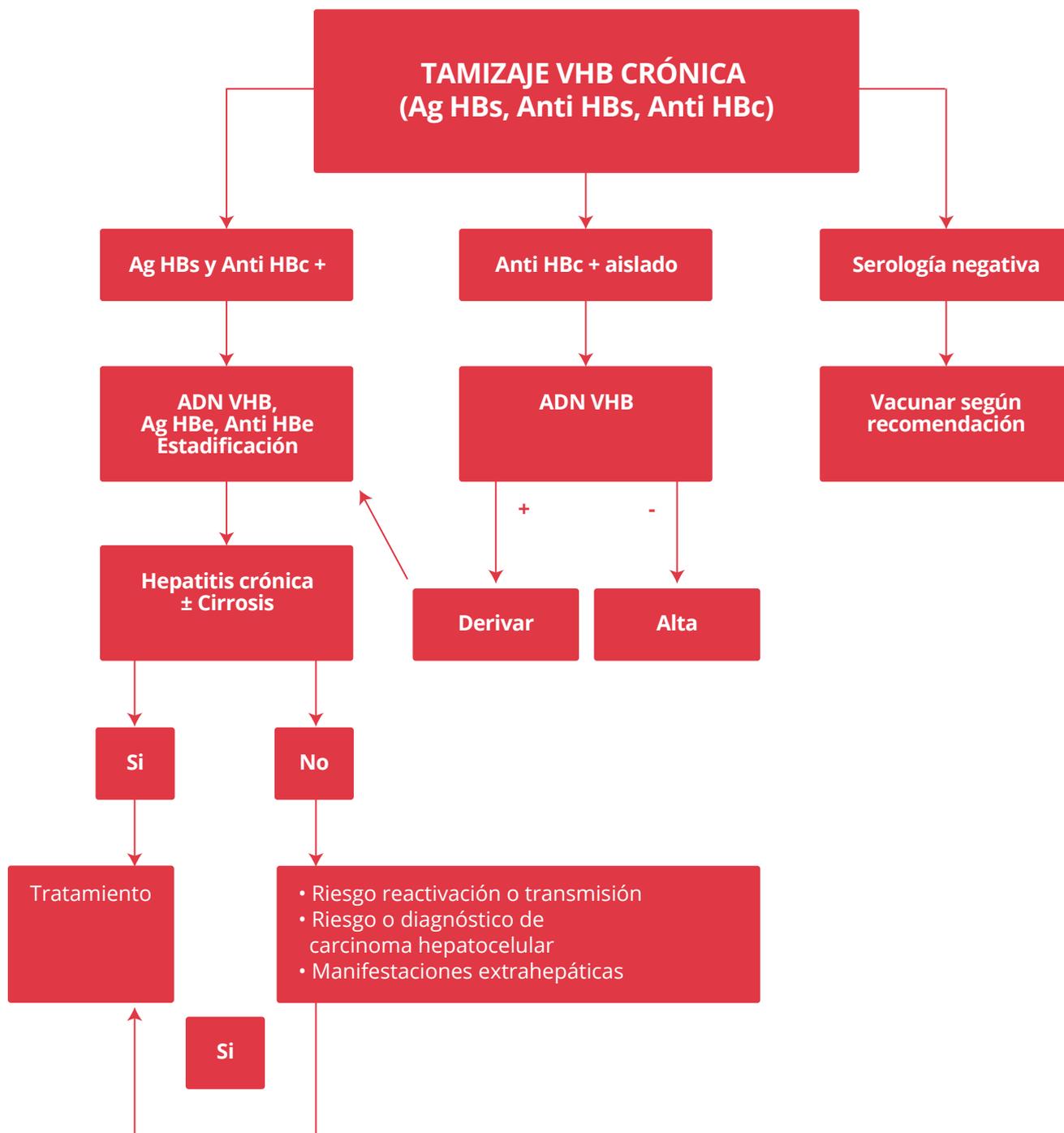
iniciarse el tratamiento con AN de forma urgente buscando una rápida supresión de la replicación viral y derivar para evaluación de trasplante hepático.

Los pacientes con manifestaciones extrahepáticas (como la panarteritis nodosa o la glomerulonefritis membranosa, ver el capítulo correspondiente) tienen indicación de tratamiento antiviral independientemente del estadio de la lesión hepática<sup>17,20,23,24</sup>.

Ver **algoritmo 1** de diagnóstico y tratamiento de infección por VHB.

# ALGORITMO 1.

Diagnóstico y tratamiento de infección por VHB



## RECOMENDACIONES:

*Tienen indicación de tratamiento:*

- *Pacientes con hepatitis crónica Ag HBe positivo o negativo, definida por ADN VHB > 2000 UI/ml, ALT > LSN y/o actividad inflamatoria o fibrosis al menos moderada ( $\geq$  A2/F2).*
- *Pacientes con cirrosis compensada y descompensada con cualquier nivel de ADN VHB detectable, independientemente del valor de ALT. En los pacientes con cirrosis descompensada derivar para evaluación de trasplante hepático.*
- *Pacientes con Infección crónica Ag HBe positivo y mayores de 30 años.*
- *Pacientes con infección crónica Ag HBe positivo o negativo con replicación viral e historia familiar de CHC o manifestaciones extrahepáticas.*

*Tienen indicación de seguimiento:*

- *Pacientes con infección crónica Ag HBe positivo menores de 30 años que no presenten las indicaciones de tratamiento previamente descritas. Se deben realizar determinaciones de ALT, ADN VHB, Ag HBe y Anti HBe cada 6 a 12 meses y elastografía hepática cada 12 meses.*
  - *Pacientes con infección crónica Ag HBe negativo que no presenten las indicaciones de tratamiento previamente descritas. Se deben realizar determinaciones de ALT, ADN VHB, Ag HBs y Anti HBs cada 6 a 12 meses y elastografía hepática cada 2 a 3 años.*
  - *Pacientes con infección crónica Ag HBe negativo con ADN VHB mayor a 2.000 UI/ml que no presenten las indicaciones de tratamiento previamente descritas, deben seguirse con ALT, ADN VHB y Ag HBs cada 3 meses durante el primer año y luego cada 6 meses, y elastografía anual durante los primeros 3 años. Si no presenta indicación de tratamiento durante los 3 años, pasan a seguirse como en el punto anterior.*
-

## Definiciones Operativas de respuestas al tratamiento

Respuestas virológicas con Análogos Nucleós(t)idos:

- Respuesta virológica: ADN VHB indetectable con un método de PCR sensible con límite de detección de 10 UI/ml.
- No respuesta primaria: descenso  $<$  a un  $\log_{10}$  UI/ml del ADN VHB luego de tres meses de tratamiento.
- Respuesta virológica parcial: descenso  $>$  a un  $\log_{10}$  UI/ml del ADN VHB, pero persiste detectable luego de por lo menos 12 meses de tratamiento en pacientes adherentes.
- Rebote virológico: aumento del ADN VHB de un  $\log_{10}$  UI/ml respecto al valor más bajo obtenido durante el tratamiento. Debe confirmarse con una segunda determinación con un mes de diferencia. Generalmente es seguido de un rebote bioquímico (elevación de ALT en un paciente que había alcanzado una respuesta bioquímica inicial). La causa más frecuente es el no cumplimiento del tratamiento, si ocurre en un paciente adherente pensar en el desarrollo de resistencias, posibilidad extremadamente baja con los análogos utilizados en la actualidad.
- Respuesta virológica sostenida: ADN VHB  $<$  2000 UI/ml durante al menos 12 meses luego de la suspensión del tratamiento.

Respuestas virológicas con interferón:

- Respuesta virológica: ADN  $<$  2000 UI/ml a las 24 semanas de tratamiento y a su finalización.

- Respuesta virológica sostenida: ADN VHB  $<$  2000 UI/ml durante al menos 12 meses luego de la suspensión del tratamiento.

Respuestas serológicas:

- Respuesta serológica en hepatitis crónica Ag HBe positivo: negativización del Ag HBe con desarrollo de anti HBe. En pacientes tratados con IFN PEG puede ocurrir hasta seis meses después de la suspensión del mismo
- Resolución de la infección o cura funcional: negativización del Ag HBs con o sin seroconversión a anti HBs, confirmado en una segunda determinación.

Respuesta bioquímica: normalización de la ALT ( $<$  40 UI/ml) durante el tratamiento.

Recaídas:

- Recaída virológica al suspender AN: Niveles ADN VHB  $>$  2000 UI/ml tras la interrupción del tratamiento.
- Recaída clínica al suspender AN: aumento de la ALT  $>$  2 VVN en contexto de recaída virológica. Esta es *sostenida* si se mantiene durante 3 a 6 meses y *grave* cuando es  $\geq$  10 VVN en dos valores consecutivos o entre 5 y 10  $\geq$  un mes o se presenta con bilirrubina total  $>$  1,5 mg/dl o INR  $\geq$  0,5 respecto al valor basal<sup>17,20</sup>.

## Tratamiento inicial con Interferón

---

El interferón tiene la ventaja de su doble actividad antiviral e inmunomoduladora y es un tratamiento eficaz en monoterapia para pacientes Ag HBe positivo y negativo. El fundamento de su utilización es inducir un control inmunológico persistente con un tratamiento de duración limitada. En Uruguay se dispone de IFN PEG  $\alpha$  2a que se administra de forma subcutánea a dosis de 180 mcg semanal y de IFN  $\alpha$  2b, que se administra de forma subcutánea o intramuscular a dosis de 10 millones tres veces por semana. Se prefiere el pegilado por la comodidad de la administración, mayor eficacia y mejor tolerancia. La duración del tratamiento es de 48 semanas.

Las tasas de negativización del Ag HBe y del Ag HBs son superiores a las obtenidas con AN pero con una alta variabilidad de la respuesta, más efectos adversos y un elevado número de contraindicaciones. No obstante, la respuesta sostenida tras la interrupción del tratamiento se acompaña de una mejoría histológica, un descenso del riesgo de desarrollo de complicaciones de la enfermedad hepática y un aumento de la sobrevida. Existe un grupo seleccionado de pacientes, generalmente jóvenes, sin comorbilidades, con hepatitis crónica leve a moderada, que pueden beneficiarse de este tratamiento de duración limitada.

En hepatitis crónica Ag HBe positivo, un 25-30% de los pacientes consigue la respuesta virológica sostenida y la pérdida del Ag HBe (en la mayoría de los pacientes este último

se mantiene a largo plazo). La pérdida del Ag HBs se obtiene en el 3% de los pacientes a los 6 meses de suspendido el tratamiento y esta cifra aumenta progresivamente en el tiempo, especialmente en aquellos que logran la pérdida del Ag HBe (30% a los tres años de seguimiento). Se describen como factores predictores de buena respuesta pre tratamiento: ALT elevada (2 a 5 veces el valor normal), ADN VHB bajo y el genotipo A y B.

En pacientes con hepatitis B crónica Ag HBe negativo, el tratamiento consigue tasas de respuesta virológicas y normalización de ALT en aproximadamente 60% de los pacientes a los seis meses de finalizar el tratamiento pero estas se reducen a lo largo del tiempo (31% y 18% respectivamente a los 4 años de tratamiento). La pérdida del Ag HBs es menor al finalizar el tratamiento pero aun así se incrementa a lo largo del tiempo (3% a los 6 meses, 9% a los tres años y un 12 % a los 5 años).

El monitoreo del tratamiento debe ser estrecho debido al desarrollo de efectos secundarios. Se debe determinar hemograma y ALT al primer mes y luego en forma trimestral y TSH cada tres a seis meses durante todo el tratamiento. Un aumento de la ALT puede ser predictor de seroconversión. Debe determinarse el ADN de VHB a las 12, 24 y 48 semanas, y los 6 y 12 meses de finalizado el tratamiento. Asimismo debe monitorizarse el Ag HBs y el Anti HBs, y el Ag HBe y el Anti HBe en los pacientes Ag HBe positivo. (ver **anexo 1**: exámenes necesarios

previo al tratamiento y en el seguimiento de los pacientes con infección crónica por VHB)

Existen predictores de no respuesta temprana al tratamiento, que permiten la suspensión debido a la baja probabilidad de respuesta a largo plazo. En pacientes Ag HBe positivo, un Ag HBsq > a 20.000 en la semana 12 (para genotipo B o C) y una ausencia de cualquier descenso con respecto a los basales (para genotipo A y D) son criterios de suspensión. En pacientes Ag HBe negativo, la ausencia de descenso en el Ag HBsq más un descenso de ADN VHB < 2 log respecto a los valores basales en la semana 12 (genotipo D), constituyen criterios de suspensión.

En caso de pacientes que hayan suspendido el tratamiento con IFN, no hayan presentado

respuesta o recaigan tras el tratamiento, se puede iniciar un AN siguiendo las mismas recomendaciones para pacientes no tratados previamente.

Las contraindicaciones del tratamiento con interferón son: cirrosis descompensada, trasplante, hepatitis aguda grave y fulminante, manifestaciones extrahepáticas de mecanismo inmunológico, embarazo, enfermedades psiquiátricas graves, epilepsia mal controlada, enfermedad cardíaca grave, enfermedades autoinmunes o citopenias.

Se han realizado estudios con estrategias de combinación inicial o secuencial de AN con IFN, con resultados heterogéneos por lo que no hay evidencia actual que sustente la terapia combinada<sup>17,20,24</sup>.

## Tratamiento inicial con antivirales orales análogos nucleós(t)idos

Los AN recomendados son el TDF, TAF y ETV por su alta potencia antiviral, que lleva a niveles indetectables de ADN VHB en la mayoría de los pacientes y tasas de respuesta bioquímica, serológica y de resolución similares entre sí, elevada barrera a la resistencia y buen perfil de seguridad a largo plazo. Ambos profármacos del tenofovir se encuentran disponibles en Uruguay mientras que el ETV no está disponible.

El **TDF** tiene acción antiviral para VHB y VIH. Presenta una eficacia demostrada en pacientes sin tratamiento previo y con resistencia a la LAM. Se administra por vía oral a dosis de 300 mg/día. Debido a su eliminación renal, la dosis debe ajustarse cuando el filtrado glomerular estimado (FGe) es < 50/ml min (ver **tabla 8**). Aunque es un hecho infrecuente, la administración prolongada de TDF se ha asociado a deterioro de la función renal, disfunción tubular (incluyendo síndrome de Fanconi) y descenso de la densidad mineral ósea, por lo que los pacientes deben ser monitoreados con función renal y densitometría ósea en forma periódica. El deterioro de la función renal se observa sobre todo en pacientes con disfunción renal previa, mayores de 60 años, con comorbilidades y en los que no se ajusta la dosis al FGe.

El tratamiento con TDF durante 5 años logra en pacientes con hepatitis crónica Ag HBe positivo una respuesta virológica en más del 95%, normalización de la ALT en el 73%, pérdida del Ag HBe en el 40% y del Ag HBs en el 10% de los casos. En pacientes con hepatitis

crónica Ag HBe negativo, durante el mismo período de tratamiento, logra respuestas virológicas y bioquímicas similares mientras que la resolución de la infección se da en < de 1% de los casos. El desarrollo de resistencias al TDF, en pacientes con hepatitis crónica Ag HBe positivo o negativo sin tratamiento previo, es extremadamente infrecuente.

El **TAF** se administra por vía oral a dosis de 25 mg/día y no necesita ajuste de dosis según el filtrado glomerular. Alcanza altos niveles de concentración en los hepatocitos con dosis menores que el TDF, con menor concentración plasmática y por ende, menor exposición renal, ósea y de otros órganos. Se asocia de forma significativa a menor deterioro de la función renal y menor pérdida de densidad mineral ósea. La disfunción renal vinculada al uso de TDF mejora al rotar a TAF. Este último es de elección en pacientes con enfermedad renal crónica con FGe < a 60 ml/min o con factores predisponentes para su desarrollo y en aquellos con osteoporosis o riesgo de desarrollarla. Respecto a la eficacia del tratamiento, los datos disponibles para TAF se limitan a 96 meses de tratamiento y son similares a TDF. En pacientes con hepatitis crónica Ag HBe positivo se consigue la respuesta virológica en el 75% de los pacientes, pérdida de Ag HBe en el 10% y resolución de la infección en el 1% de los pacientes. En pacientes con hepatitis crónica Ag HBe negativo, la eficacia también fue comparable al TDF. No se ha observado desarrollo de resistencia en pacientes Ag HBe

positivo ni negativo durante ese período.

El **ETV** tiene una eficacia menor en pacientes que han desarrollado resistencia a LAM, por lo que no se recomienda su uso en esos casos. Se administra por vía oral a dosis de 0,5 mg/día y precisa ajuste de dosis con FGe < 50 ml/min (ver **tabla 8**). La disfunción renal desarrollada durante el tratamiento con TDF también mejora al cambiar a ETV.

Los AN representan la única opción de tratamiento en pacientes con cirrosis descompensada, CHC, trasplante hepático, profilaxis de reactivación, manifestaciones extrahepáticas, hepatitis aguda grave/fulminante y para evitar la transmisión vertical.

Las características comparativas del tratamiento con IFN versus AN se describen en la **tabla 10**.

## TABLA 10.

### Características del tratamiento con análogos nucleós(t)idos versus IFN.

	TDF y TAF	IFN PEG $\alpha$ 2a/ IFN $\alpha$ 2b
<b>Vía de administración</b>	Oral diaria	Subcutáneo semanal / Subcutáneo o intramuscular tres veces por semana
<b>Posología</b>	300 / 25 (mg)	180 mcg / 10 millones UI
<b>Duración del tratamiento</b>	Indefinida	Limitada (48 semanas)
<b>Actividad antiviral</b>	Potente	Modesta
<b>Desarrollo de resistencia</b>	Excepcional	Nunca
<b>Pérdida de Ag HBe y Ag HBs</b>	Infrecuente	Modesta (genotipo-dependiente)
<b>Efectos adversos</b>	Excepcionales	Frecuentes
<b>Contraindicaciones</b>	-	Cirrosis descompensada, embarazada, inmunosuprimidos

El principal inconveniente del uso de AN es la necesidad de tratamiento prolongado cuya duración es inicialmente indefinida. La suspensión del tratamiento antes de que ocurra la resolución de la infección tiene el riesgo de reactivación viral.

En pacientes cirróticos, la reactivación de la replicación viral puede tener consecuencias desfavorables y la estrategia de mantener el tratamiento hasta conseguir la negativización del Ag HBs con seroconversión a Anti HBs es la más segura.

En pacientes Ag HBe positivo no cirróticos, el tratamiento puede interrumpirse antes de que ocurra la pérdida del Ag HBs, al conseguir la respuesta virológica y la seroconversión del Ag HBe confirmada en dos determinaciones con un intervalo de 3 a 6 meses y tras un tratamiento de consolidación de al menos 12 a 18 meses. Es necesario el seguimiento trimestral durante el primer año, para identificar a los pacientes que necesitarán la reintroducción del tratamiento (aproximadamente el 40%), siguiendo la misma pauta que en los pacientes sin tratamiento previo.

Existen controversias sobre cuándo suspender el tratamiento con AN en pacientes Ag HBe

negativo sin fibrosis avanzada ni cirrosis. Una postura conservadora plantea la interrupción del tratamiento con la pérdida del Ag HBs. Otra propuesta es la interrupción del tratamiento antes de la negativización del Ag HBs en aquellos pacientes con respuesta virológica mantenida durante al menos tres años que acepten una monitorización de la recaída en forma estrecha. Se plantea un tratamiento de consolidación de entre 3 a 5 años antes de suspender el tratamiento antiviral. A pesar de lograr la supresión de la replicación viral a largo plazo, es frecuente que el ADN VHB se vuelva detectable en la mayoría de los pacientes. La incidencia acumulada de recaída clínica y re-tratamiento en estos pacientes fue de 62% y 55% respectivamente. Los pacientes que mostraron una inhibición de la replicación viral hasta las 24 semanas de suspensión del tratamiento rara vez se reactivaron. Se debe realizar un estrecho monitoreo clínico, bioquímico y virológico para detectar reactivaciones y la indicación de reinicio del tratamiento aún no es clara. Debe evitarse el reinicio precoz salvo en situaciones que puedan traducir riesgo (aumento de la bilirrubina, ALT >10, ALT > 5 VN por más de un mes, ALT elevada con ADN VHB > 20.000 UI/ml por más de 4 meses)<sup>17,20,23,24</sup>.

## RECOMENDACIONES:

- *El tratamiento inicial en pacientes con hepatitis B crónica se basa en la monoterapia con AN potentes de alta barrera genética a la resistencia (TDF o TAF) o IFN.*
- *En pacientes tratados con TDF la función renal debe ser monitoreada y la dosis debe ajustarse cuando el FGe es <50 ml/min.*
- *El TAF es de elección en pacientes con ERC o factores predisponentes y en pacientes con osteoporosis o con riesgo de desarrollarla.*
- *En pacientes en tratamiento con IFN se debe realizar una monitorización estrecha por el desarrollo de efectos adversos vinculados al tratamiento.*
- *Los AN deben ser interrumpidos luego de la pérdida del Ag HBs.*
- *Los AN pueden ser interrumpidos en pacientes no cirróticos con hepatitis crónica Ag HBe positivo luego de la seroconversión del Ag HBe confirmada y ADN VHB indetectable, tras un tratamiento de consolidación de 12 a 18 meses.*
- *Los AN pueden ser interrumpidos en pacientes no cirróticos con hepatitis crónica Ag HBe negativo, con al menos tres años de ADN VHB negativo, si se garantiza un estrecho control posterior a la suspensión.*
- *Realizar controles con ALT y ADN VHB trimestral en pacientes que suspenden los AN por lo menos durante el primer año tras la suspensión.*

## Evaluación de la respuesta al tratamiento

En los pacientes bajo tratamiento con AN está indicado hacer una determinación basal y a los tres meses de iniciado el tratamiento de ALT y función renal (creatininemia, fosfatemia). Luego se pueden repetir cada tres a seis meses.

La monitorización del ADN VHB se debe realizar cada 3 - 6 meses durante el primer año de tratamiento o hasta que sea negativa y luego en forma semestral en vistas a definir los distintos tipos de respuesta virológica.

La respuesta bioquímica ocurre en la mayoría de los pacientes al lograr la supresión de la replicación viral. Los brotes de ALT pueden deberse al intento del sistema inmune de controlar la infección (se acompaña de un descenso en los niveles de ADN VHB) o a la replicación viral debido a no adherencia al tratamiento o desarrollo de resistencia (se acompaña de un aumento de los niveles de ADN VHB). En pacientes con aumento de ALT con ADN VHB negativo se deben excluir otras

causas de hipertransaminasemia (VHC, alcohol, hígado graso metabólico, entre otras).

En pacientes Ag HBe positivo se recomienda realizar Ag HBe/Anti HBe cada 3 a 6 meses. En caso de pérdida del Ag HBe debe confirmarse en una muestra consecutiva.

El Ag HBs se solicita cada 6 a 12 meses (en pacientes que negativizan el Ag HBe y en caso de supresión de la replicación viral en pacientes Ag HBe negativo). De lograrse la pérdida del Ag HBs ésta debe confirmarse con una muestra consecutiva. En pacientes que hayan perdido el Ag HBs, se solicita el Anti HBs cada 6 a 12 meses. (ver **anexo 1**: exámenes necesarios previo al tratamiento y en el seguimiento de los pacientes con infección crónica por VHB).

Los pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis o con fibrosis menor o igual a F2 pero con antecedentes familiares de CHC, edad mayor a 40 años en hombres o 50 años en mujeres o procedentes de África o Asia, deben incluirse en un plan de vigilancia de CHC con ecografía más AFP en forma semestral (ver capítulo tamizaje de CHC).

En pacientes en los que se suspende el tratamiento, se debe realizar una monitorización estrecha con ADN VHB y ALT, para monitorizar la recaída virológica y clínica y definir la reintroducción del tratamiento cuando corresponda<sup>17,20,23</sup>.

#### RECOMENDACIONES:

- *En pacientes bajo tratamiento con AN, evaluar ADN VHB y ALT cada 3 a 6 meses.*
- *En pacientes Ag HBe positivo, agregar la determinación de Ag HBe y Anti HBe.*
- *Determinar el Ag HBs cada 6 a 12 meses en los pacientes que logran la pérdida del Ag HBe y en los pacientes Ag HBe negativos que logran la supresión de la replicación viral.*
- *En pacientes con pérdida del Ag HBs determinar Anti HBs cada 6 a 12 meses.*
- *Control estrecho de ADN VHB y ALT durante el primer año de suspensión del tratamiento.*

## Estrategias de tratamiento en pacientes sin respuesta virológica a AN

La falta de respuesta al tratamiento con AN de alta barrera genética debe hacer sospechar la falta de adherencia, pues el desarrollo de resistencias es excepcional.

**Respuesta virológica parcial:** Puede ocurrir con cualquiera de los análogos y sobre todo en pacientes con alto nivel basal de ADN VHB. Si esto sucede con fármacos de baja barrera genética a la resistencia (por ejemplo LAM), se debe cambiar a un fármaco de alta barrera genética (TDF, TAF, ETV). Si esto sucede con fármacos de alta barrera genética a la resistencia, en la mayoría de los casos continuar el tratamiento con el mismo análogo consigue la respuesta virológica. Se debe continuar haciendo monitoreo de la cinética viral valorando la respuesta a la semana 48 de tratamiento y si el ADN VHB continúa en descenso, se debe continuar con el mismo tratamiento. Si el ADN VHB permanece estable o aumenta, se debe considerar cambiar el análogo o hacer tratamiento combinado con otro análogo de alta barrera genética (ETV con TDF/TAF). En Uruguay, dado que el ETV no está disponible, se puede optar por la combinación con Emtricitabina o, en casos de pacientes no expuestos previamente, la combinación

con LAM. Deben ser derivados a especialista con experiencia en el tratamiento de estos pacientes.

**Rebote virológico:** La falta de adherencia al tratamiento es la causa principal del rebote virológico cuando se usa AN de alta barrera genética a la resistencia. En pacientes no tratados previamente, el riesgo de desarrollo con ETV es muy bajo y prácticamente nulo con TDF. Sin embargo, recientemente se han descrito 2 casos clínicos con una mutación cuádruple que confiere resistencia al Tenofovir. No se han descrito resistencias a TDF cuando se utiliza como rescate de tratamiento de otros análogos ni tampoco resistencia a TAF en pacientes sin tratamiento previo. No existen datos del uso de TAF como rescate de tratamiento a otros análogos pero se asume que por su alta barrera genética se comporta de manera similar al TDF.

La monoterapia con TDF es eficaz como rescate en pacientes con resistencia a LAM o ETV, en resistencias múltiples y como simplificación del tratamiento luego de obtener la respuesta virológica en tratamiento combinado en pacientes con resistencia a LAM<sup>17,20,23,92</sup>.

## RECOMENDACIONES:

- *Investigar la falta de adherencia ante cualquier falta de respuesta a AN y considerar la derivación a especialista en cada caso en particular.*
- *En pacientes con respuesta virológica parcial con AN de alta barrera genética, evaluar la cinética viral hasta la semana 48 de tratamiento y si desciende continuar con el mismo tratamiento, en caso contrario valorar el cambio a otro análogo o aplicar tratamiento combinado.*

## Variabilidad genética del VHB y resistencia a antivirales

El VHB presenta una tasa de mutación de 3.2 a 4 x 10<sup>5</sup> sustituciones/sitio/año, resultado de una transcriptasa reversa que carece de actividad correctora de prueba. Se clasifica en genotipos y sub genotipos, reconociéndose actualmente 10 genotipos desde la A a la J. Hay evidencia que sugiere una asociación entre el genotipo C y riesgo aumentado de fibrosis avanzada, cirrosis y CHC. A su vez, el genotipo A parece aumentar el riesgo de desarrollar una infección crónica<sup>93</sup>.

Desde el punto de vista terapéutico los genotipos pueden afectar el tratamiento antiviral. La evidencia, cada vez más sólida, sugiere que los pacientes infectados con los genotipos C, D, G y particularmente el E muestran una peor respuesta al tratamiento con IFN PEG<sup>94</sup>.

La elevada tasa de mutación de HBV y la dinámica poblacional de cuasiespecies, promueve la ocurrencia y coexistencia de variantes virales con distintas frecuencias relativas que albergan sustituciones y deleciones

en el genoma con potencial impacto biológico.

Se han reportado mutaciones a nivel pre-C y el promotor basal del core que determinan la no detección del Ag HBe<sup>95</sup>. Asimismo, mutaciones menos frecuentes han sido identificadas en Pre-S y han sido asociadas con una reducción en la síntesis y secreción de Ag HBs<sup>96</sup>.

El tratamiento prolongado puede promover la selección de mutaciones de resistencia en la polimerasa viral (L180M+M204V/I para LAM). La resistencia a LAM aumenta en forma progresiva en el curso del tratamiento y entre el 15-30% de los pacientes se vuelven resistentes en el primer año. Al cabo de 4 años de tratamiento más del 80% de los pacientes desarrollan resistencia<sup>97</sup>.

El tenofovir, por su parte, tiene una barrera genética más alta para el desarrollo de resistencia, y los diversos estudios de pacientes tratados con monoterapia no han mostrado evidencia de resistencia luego de 96 semanas de tratamiento, si bien recientemente se han reportado en dos pacientes<sup>98</sup>.

## Tratamiento del VHB en cirrosis descompensada y trasplante hepático

La sobrevida de los pacientes con cirrosis por VHB descompensada cae al 15-30%. Por esta razón deben ser tratados en forma urgente con AN de alta potencia y barrera genética y ser derivados, sin esperar a negativizar la carga viral, para un eventual trasplante hepático.

Los objetivos de lograr la supresión de la replicación viral en el menor tiempo posible son mejorar la función hepática y evitar el trasplante si es posible; o en caso de requerirlo, minimizar el riesgo de la infección del injerto, que se relaciona con el nivel de viremia al momento del mismo.

El tratamiento antiviral precoz modifica la historia natural de la cirrosis descompensada, mejora la función hepática y aumenta la sobrevida a corto y largo plazo. La sobrevida libre de trasplante hepático en pacientes tratados con análogos es superior al 80 % y hasta un tercio de los mismos pueden ser retirados de lista de trasplante. Sin embargo,

esta mejoría clínica puede tardar varios meses en observarse y entretanto los pacientes pueden fallecer, sobre todo durante los primeros seis meses de iniciado el tratamiento y si los escores de MELD y Child-Pugh son altos.

Los análogos de preferencia en el tratamiento de estos pacientes son TDF y ETV y se deben mantener de forma indefinida. La insuficiencia renal es frecuente, por lo que se debe controlar la función renal para ajuste de la dosis cuando sea necesario. La acidosis láctica es un efecto adverso extremadamente infrecuente pero grave y el riesgo es mayor en estos pacientes, sobre todo en aquellos con MELD  $\geq$  20. No existen datos aún sobre la eficacia y seguridad del TAF en estos pacientes, por lo que, de utilizarse, se recomienda una evaluación estrecha con bioquímica hepática y función renal.

Dada la complejidad de estos pacientes, su atención debe realizarse en centros especializados en su manejo y en trasplante hepático<sup>17,20,23</sup>.

### RECOMENDACIONES:

- *Los pacientes con cirrosis descompensada deben ser tratados de forma precoz con AN y mantener el tratamiento de forma indefinida.*
- *Deben ser derivados para evaluación para trasplante hepático sin esperar a obtener la supresión de la replicación viral.*
- *Deben ser controlados de forma estrecha con bioquímica hepática, función renal y gasometría con lactato en vistas a despistar efectos adversos graves de la terapia.*

## Trasplante hepático en pacientes con hepatitis B

Aunque es ideal que los pacientes se trasplanten con ADN VHB indetectable, la existencia de ADN detectable no es una contraindicación y no debe demorar la inclusión del paciente en la lista.

La acción sinérgica de la combinación de un AN de alta barrera genética y la IGHB anti hepatitis B se ha convertido en la profilaxis estándar que ha disminuido el riesgo de la recurrencia del VHB post trasplante a < del 5%. El tratamiento antiviral pos trasplante debe mantenerse de por vida. Los regímenes de IGHB son variables en cuanto a dosis, esquemas, vía de administración y duración, y se individualizan

de acuerdo al riesgo de recurrencia de la hepatitis B en el pos trasplante.

En el caso de receptores de trasplante con perfil serológico de infección por VHB resuelta (Anti HBs y Anti core positivo), el riesgo de reactivación en el caso de trasplante hepático es bajo, por lo que la indicación de profilaxis con AN es controvertida (a diferencia de los receptores de trasplante hematopoyético y de otros órganos sólidos, en los que la reactivación está documentada y es indicación de profilaxis). En estos casos la IGHB no está indicada<sup>17,20,23</sup>.

### RECOMENDACIONES:

- *Todos los pacientes en lista de espera de trasplante hepático por infección por VHB deben ser tratados con AN de alta barrera genética.*
- *La profilaxis de la recurrencia de la infección por VHB en el pos trasplante se basa en la administración de AN de forma indefinida combinado con IGHB.*

## Trasplante con donantes Anti HBc positivo

El uso de donantes con Anti HBc positivo/Ag HBs negativo constituye una estrategia para ampliar el pool de donantes. Aún en ausencia de viremia detectable, la utilización de estos hígados se asocia con un riesgo de transmisión al donante debido a la reactivación del ADNccc de los hepatocitos en el contexto de

la inmunosupresión. En ausencia de profilaxis el riesgo de transmisión depende del estado serológico del receptor, siendo muy alto (48 a 65%) en los receptores susceptibles (Anti HBs y Anti HBc negativo), intermedio (10 a 23%) en aquellos con inmunidad vacunal (Anti HBs positivo y Anti HBc negativo) y bajo (1 a 5%)

en aquellos con inmunidad natural (Anti HBs y Anti HBc positivo). La profilaxis antiviral con AN ha demostrado reducir significativamente el riesgo de transmisión en los receptores susceptibles y en aquellos con inmunidad por la vacuna. En estos últimos la profilaxis puede ser discontinuada luego de un año de confirmarse la persistencia de la inmunidad (Anti HBs $\geq$  10). La profilaxis antiviral podría prescindirse en aquellos con inmunidad natural.

En el caso de trasplante de órgano sólido no hepático, la profilaxis antiviral hasta por un año

debe ser considerada en aquellos receptores susceptibles (Anti HBs y Anti HBc negativo), especialmente en caso de donantes virémicos. La profilaxis antiviral no se recomienda en aquellos con inmunidad natural (Anti HBs y Anti HBc positivo) o por vacuna (Anti HBs positivo y Anti HBc negativo).

El primer año se recomienda el monitoreo con ADN VHB y Ag HBs cada 3-6 meses el primer año. La IGHB no se recomienda como estrategia de profilaxis<sup>20, 99</sup>.

#### RECOMENDACIONES:

##### *Donante Anti HBc positivo en trasplante hepático:*

- *La profilaxis antiviral con AN de alta barrera genética está indicada en los receptores susceptibles y en aquellos con inmunidad por la vacuna y puede considerarse en pacientes con inmunidad natural.*
- *En receptores susceptibles la profilaxis con AN es indefinida y en receptores con inmunidad puede ser discontinuada luego de un año de confirmarse la persistencia de la inmunidad (Anti HBs $\geq$  10).*

##### *Donante Anti HBc positivo en trasplante de órgano sólido no hepático:*

- *La profilaxis antiviral con AN de alta barrera genética debe ser considerada hasta por un año en aquellos receptores susceptibles (Anti HBs y Anti HBc negativo).*
  - *La profilaxis antiviral no se recomienda en aquellos con inmunidad natural o por vacuna.*
-

## Tratamiento del VHB en pacientes con CHC

En pacientes con CHC inducido por VHB, los objetivos del tratamiento con AN es estabilizar y evitar la progresión de la enfermedad hepática y evitar la recurrencia tumoral luego de terapias pretendidamente curativas. Los pacientes con CHC deben ser tratados con AN independientemente de los valores de carga viral. El IFN está contraindicado<sup>17,20,23</sup>.

### RECOMENDACIONES:

- *Los pacientes con CHC deben ser tratados con AN para disminuir la progresión de la enfermedad hepática y el riesgo de recurrencia.*

## Coinfección VHB-VHD

La hepatitis Delta es causada por el virus de la Hepatitis Delta (VHD), único miembro del género *Deltavirus*, familia *Kolmioviridae*. Únicamente los individuos infectados con VHB pueden adquirir hepatitis Delta, pues depende de él para cumplir su ciclo replicativo, utilizando el Ag HBs como envoltura viral<sup>100</sup>.

Al igual que los pacientes mono infectados con VHB, la infección por VHD se vuelve crónica en menos de 5% de los pacientes que se coinfectan en la edad adulta, y en más del 90 % de las coinfecciones durante el período neonatal y en las sobreinfecciones (infección por VHD en una infección por VHB establecida)<sup>23</sup>.

La coinfección VHB/VHD se asocia a una enfermedad hepática más grave con una mayor tasa de falla hepática aguda, una

progresión más rápida a la fibrosis hepática, cirrosis y cirrosis descompensada así como un mayor riesgo de CHC<sup>101</sup>.

Se desconoce la incidencia y prevalencia de VHD en Uruguay y los test para su diagnóstico serológico y molecular ( anticuerpos IgM/IgG y ARN VHD) aún no se encuentran disponibles.

Se debe sospechar coinfección con VHD en pacientes con actividad inflamatoria desmedida no correlacionada con la carga viral de VHB sin otra causa que lo explique, en caso de hepatitis aguda con dos picos de hipertransaminasemia y en pacientes con rápida progresión a la fibrosis<sup>23</sup>.

El IFN es el único fármaco autorizado para la hepatitis VHB/VHD crónica, con tasas de respuesta de entre 15% para el IFN $\alpha$

convencional a 28% para el IFN PEG durante 48 semanas. Ni la prolongación del tratamiento con IFN ni la terapia combinada con AN mejora

la tasa de respuesta. Solo en pacientes con replicación viral del VHB activa >2.000 UI/ml debe considerarse el tratamiento con AN<sup>20</sup>.

#### RECOMENDACIONES:

- *Se debe sospechar coinfección con VHD en pacientes con actividad inflamatoria desmedida no correlacionada con la carga viral de VHB sin otra causa que lo explique, en caso de hepatitis aguda con dos picos de hipertransaminasemia y en pacientes con rápida progresión a la fibrosis.*
- *El tratamiento indicado es el IFN PEG alfa 2 a durante 48 semanas.*
- *En pacientes con replicación activa del VHB con carga viral >2.000 UI/ml se debe considerar la terapia con AN.*

## Reactivación VHB en inmunosupresión

Las personas con Ag HBs positivo o Anti HBc positivo que van a recibir quimioterapia o terapia inmunosupresora tienen riesgo de reactivación de la infección. La reactivación se define como la reaparición del Ag HBs en pacientes con serología compatible con infección resuelta (Ag HBs negativo, Anti HBc positivo, con o sin Anti HBs) o el aumento de la replicación del VHB en un paciente con infección crónica Ag HBe negativa (antiguamente portador inactivo). La reactivación es más probable en los portadores inactivos (24-78%) comparada con aquellos con una infección resuelta (1-10%). Este riesgo también está en relación con otros elementos: la terapia que deba recibir y su duración (particularmente alto en caso de rituximab o terapia concomitante con corticoides), la presencia de enfermedades hematológicas y el trasplante de médula

ósea<sup>102</sup>. Así, en todo paciente que va a recibir quimioterapia o inmunosupresión debe solicitarse serología para VHB (Ag HBs, Anti HBs y Anti HBc), y aquellos con AgHBs o AntiHBc positivo deben ser referidos a hepatólogo/gastroenterólogo/infectólogo para considerarse la asociación de AN de alta barrera genética para prevenir la reactivación. En los portadores inactivos que se sometan a terapias con riesgo alto o moderado debe iniciarse profilaxis antiviral (ver tabla 11). En pacientes con patrón serológico de infección resuelta debe determinarse el ADN de VHB. En caso de replicación viral la valoración previa al inicio de la quimioterapia o de la inmunosupresión debe ser igual que los pacientes con Ag HBs positivo e iniciar tratamiento o profilaxis con antivirales para evitar la reactivación. En ausencia de replicación

viral, el riesgo está determinado por la terapia a la que se verá expuesto, estando indicada en caso de alto riesgo como el Rituximab o trasplante de médula ósea<sup>103</sup>. Ante la eventual exposición a otras terapias el riesgo es variable y la decisión debe individualizarse (ver tabla 11). En los pacientes en los que se realice profilaxis debe iniciarse idealmente dos semanas antes del tratamiento inmunosupresor (sobre todo en los pacientes con ADN VHB positivo) y

mantenerse hasta 6 a 12 meses de finalizado el tratamiento inmunosupresor, y 18 meses en caso de Rituximab. Se aconseja monitoreo con ALT y ADN VHB cada 3 a 6 meses durante el tratamiento profiláctico y hasta 12 meses después. En los pacientes que no se realice profilaxis debe monitorearse la ALT y ADN VHB cada 3 a 6 meses hasta 6 a 12 meses de finalizado el tratamiento inmunosupresor<sup>17,20</sup>.

## TABLA 11.

Fármacos involucrados en la reactivación de la infección por VHB<sup>103</sup>.

	Alto riesgo (>10%)	Moderado riesgo	Bajo riesgo (<1%)
Anti linfocitos B	Rituximab Obinutuzumab Natalizumab Ustekinumab		
Antraciclina	Doxorubicina Epirubicina		
Prednisona (o equivalente)	>10mg/día más de 4 semanas	<10 mg/día mas de 4 semanas	Menos de una semana
Anti TNF alfa	Infliximab Adalimumab Golimumab	Etanercept	
Inhibidores de la calcineurina		Ciclosporina Tacrolimus	
Inhibidores de la tirosin kinasa		Imatinib Nilotinib	
Inhibidores de proteasoma		Bortezomib	
Antimetabolitos			Azatioprina Metotrexate 6 MP

### RECOMENDACIONES:

- *Todo candidato a recibir quimioterapia/inmunosupresión debe ser evaluado previo a su inicio, con serología del VHB (AgHBs, Anti HBs y Anti HBc).*
- *En caso de marcadores serológicos negativos se recomienda la vacunación y en caso de confirmarse Ag HBs o Anti HBc positivo debe ser referido al hepatólogo, gastroenterólogo o infectólogo para completar su valoración y eventual tratamiento/profilaxis.*
- *La administración de AN de alta barrera genética como prevención de la reactivación debe ser realizada en todo paciente con alto riesgo individual (Ag HBs reactivo o carga viral detectable) o por la terapia (uso de rituximab o trasplante de médula ósea).*

## Personal de salud que realiza procedimientos invasivos

La infección crónica por VHB no debe impedir el estudio y práctica de especialidades relacionadas al cuidado de la salud. El personal de salud con VHB crónica que realiza intervenciones quirúrgicas e invasivas deben tener niveles de ADN VHB por debajo de 200 UI/

ml, por lo que tienen indicación de tratamiento con AN a los fines de evitar el riesgo eventual de contagio, aunque no cumplan con las indicaciones de tratamiento habituales. La monitorización de los niveles de ADN VHB se debe realizar por lo menos anual<sup>17,23</sup>.

### RECOMENDACIONES:

- *El personal de salud con VHB crónica que realiza procedimientos invasivos y presenta niveles de ADN mayores a 200 UI/ml debe recibir tratamiento.*

# **TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C**



Vinculación a la atención: todos los pacientes con infección por VHC deben ser derivados a un profesional de la salud con el conocimiento y la preparación para proveer un tratamiento y adecuado seguimiento<sup>41</sup>.

En Uruguay actualmente es conducido por hepatólogo, gastroenterólogo o infectólogo en el segundo y tercer nivel de atención.

## Objetivos del tratamiento

El objetivo del tratamiento es curar la infección por el VHC para prevenir la cirrosis hepática, la descompensación, el CHC, las manifestaciones extrahepáticas y la muerte<sup>41,49</sup>. La respuesta virológica sostenida (RVS) se define por un ARN del VHC en sangre no detectable a las 12 semanas (RVS12) después de haber finalizado el tratamiento, utilizando un método molecular sensible, con un límite de detección menor o igual a 15 UI/ml. La obtención de la misma corresponde a la cura definitiva de la infección por VHC en más de 99% de los casos<sup>49</sup>.

La RVS se asocia con la normalización de las transaminasas y una mejoría o regresión de la necroinflamación del hígado y la fibrosis,

con mejoría en su función. En los pacientes con fibrosis avanzada (F3) y cirrosis (F4), la erradicación del VHC reduce la tasa de descompensación de la hepatopatía, el riesgo de CHC y la mortalidad de causa hepática, aunque no lo elimina definitivamente, especialmente en presencia de comorbilidades hepáticas como consumo de alcohol, síndrome metabólico o coinfección con VHB. En los pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada (F3-F4) la vigilancia del CHC debe mantenerse después de la RVS. La RVS se asocia con una disminución de todas las causas de mortalidad vinculadas a manifestaciones extrahepáticas<sup>41,49,104</sup>.

## Indicaciones de tratamiento: ¿quiénes deben ser tratados?

El desarrollo de los antivirales de acción directa (AAD) permiten tratamientos de duración corta, alta aplicabilidad, bien tolerados y con eficacia superior al 95%<sup>60</sup>, respaldando la estrategia del tratamiento universal de todos los pacientes infectados, independientemente del estadio de fibrosis<sup>33,41,49,104</sup>.

**La OMS recomienda ofrecer tratamiento a todos los individuos a los que se diagnostique una infección por el VHC**, excepto en aquellos con una pobre expectativa de vida que no se solucione con el tratamiento de la hepatitis C, el trasplante hepático u otro tratamiento específico<sup>33</sup>. En este sentido, **la normativa de**

**cobertura del tratamiento de la infección por el VHC del FNR** vigente cumple con esta recomendación, cubriendo el tratamiento en todos los estadios de fibrosis, con la excepción antes descripta<sup>51</sup>.

Una revisión sistemática y metaanálisis de 2017 demostró que las personas que presentaban una RVS tenían una reducción del 87% en la mortalidad relacionada con el hígado, del 80% en la incidencia de CHC y del 75% en la mortalidad por cualquier causa, en comparación con las personas en las que no se alcanzaba una RVS<sup>65,105</sup>. La RVS se asocia a una mejora de las manifestaciones extrahepáticas y reducción

de la mortalidad extrahepática. Se asoció a una mejora en los resultados relacionados con la crioglobulinemia y las enfermedades linfoproliferativas y a una reducción del riesgo de eventos cardiovasculares y de la incidencia de diabetes 2, depresión, artralgia y fatiga<sup>106</sup>. El tratamiento de los adolescentes mayores de 12 años demostró una excelente tolerancia, elevada tasa de RVS, mejoría en el rendimiento en los estudios y el bienestar<sup>107,108</sup>. El tratamiento universal reduce moderadamente

el riesgo de transmisión. Este beneficio varía en los distintos países y regiones en función de la tasa de crecimiento de la población y la prevalencia de VHC en los usuarios de drogas intravenosas<sup>33</sup>. Respecto al costo-efectividad, los AAD demostraron una relación favorable o ahorro de costos tanto en población general y usuarios de drogas intravenosas combinados con intervenciones de reducción de daños, como en personas privadas de libertad<sup>109</sup>.

#### RECOMENDACIONES:

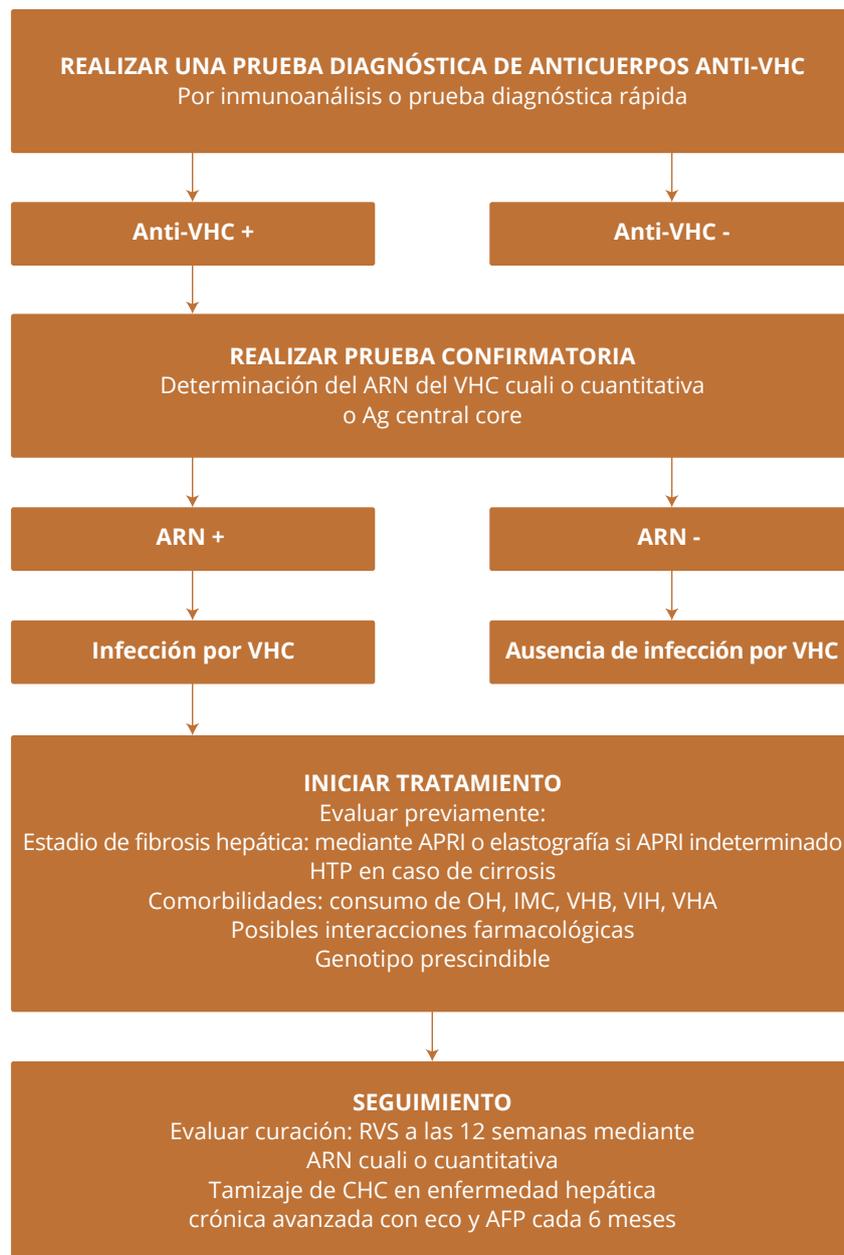
- *Todos los personas a las que se diagnostique una infección por el VHC deben ser tratados, excepto en caso de pobre expectativa de vida por situaciones que no puedan ser solucionadas con el tratamiento de la hepatitis C, el trasplante hepático u otros tratamientos específicos.*

Ver **algoritmo 2** de diagnóstico y tratamiento de infección por VHC.

A continuación se aborda el tratamiento en adultos de edad mayor o igual a 18 años (el tratamiento en niños se aborda en el capítulo de pediatría)

## ALGORITMO 2.

### Diagnóstico y tratamiento de la infección por VHC



genotipo prescindible, excepto en experimentados que reciban Gle/Pib  
RVS: respuesta virológica sostenida. CHC: carcinoma hepatocelular. HTP: Hipertensión Portal. OH: alcohol.  
IMC: índice de masa corporal. AFP: alfafetoproteína

## Evaluación previa al inicio de tratamiento

Incluye parámetros virológicos, la severidad de la enfermedad hepática, la valoración de otras comorbilidades y la presencia de interacciones farmacológicas.

**Parámetros virológicos.** El inicio del tratamiento requiere la confirmación de la replicación viral mediante la detección del ARN del VHC (o el Antígeno del core como alternativa). La detección cuantitativa del ARN del VHC (carga viral) no se correlaciona con la gravedad de la enfermedad hepática ni la velocidad de progresión a la fibrosis. Tampoco constituye un factor pronóstico de respuesta al tratamiento con AAD. En algunos regímenes una carga viral baja (menor a 6 millones UI/ML) permite seleccionar a un grupo de pacientes candidatos a recibir pautas más cortas (8 semanas)<sup>49</sup>. Dichos AAD no se encuentran actualmente en la normativa del FNR, por lo cual ya no se considera la carga viral un requisito indispensable para la solicitud de tratamiento<sup>51</sup>.

En cuanto a la determinación del genotipo viral, El desarrollo de AAD pangenotípicos hace que actualmente se pueda prescindir de la determinación del genotipo viral, reduciendo costos y pérdidas del seguimiento luego del diagnóstico<sup>33,49</sup>. El mismo no constituye un requisito imprescindible para la solicitud de tratamiento antiviral en la normativa actual de tratamiento del FNR<sup>51</sup>. Sin embargo, dada la menor tasa de respuesta en pacientes con genotipo 3, particularmente en cirróticos, su determinación tiene valor pronóstico<sup>33</sup>.

La determinación de las sustituciones asociadas a resistencias (RASs) previo al tratamiento no se sugiere de rutina en aquellos pacientes que no han recibido tratamientos previos con AAD. Sin embargo, podría tener utilidad en los pacientes cirróticos genotipos 3 que van a someterse a determinados regímenes de AAD como sofosbuvir-veltapasvir (régimen actualmente no disponible) para el ajuste del tratamiento, así como en el caso de los re tratamientos de pacientes experimentados con AAD<sup>49</sup>. Se aborda con mayor profundidad en el capítulo correspondiente.

**Estadificación de la severidad de la enfermedad hepática.** Para la planificación del tratamiento antiviral, así como el seguimiento, debe estadificarse la enfermedad mediante la **determinación del grado de fibrosis hepática.** Conocer el estadio de la fibrosis hepática antes de alcanzar la erradicación viral permite separar a los pacientes en 2 grupos: los que no tiene fibrosis o tienen fibrosis leve, que podrán ser dados de alta en forma definitiva; de los que tengan fibrosis avanzada/cirrosis, en quienes debe realizarse una valoración de la presencia de hipertensión portal clínicamente significativa y deberán continuar en forma prolongada con los controles y la vigilancia semestral de CHC<sup>41,104</sup>. La enfermedad hepática se considera un continuo, y la fibrosis avanzada y cirrosis se agrupan bajo el término enfermedad hepática crónica avanzada según la última clasificación de Baveno VI<sup>110</sup>.

La estadificación puede realizarse mediante

alguno de los siguientes<sup>104</sup>:

1. Formas no invasivas: escores bioquímicos (APRI o FIB4), pruebas serológicas específicas (Fibrotest) o elastografía hepática.
2. Forma invasiva: histología obtenida mediante biopsia hepática
3. Evidencia clínica/imagenológica de cirrosis (bordes hepáticos irregulares con estructura hepática heterogénea, aumento

del lóbulo caudado y/o esplenomegalia en imágenes, várices esófago-gástricas en la endoscopia, entre otros)

El score de APRI (índice de cociente aminotransferasas/plaquetas) está validado para estimar el estadio de fibrosis y tiene la ventaja de ser fácilmente calculable mediante la siguiente fórmula:

---

$$\text{APRI: } \frac{\text{Valor de AST (UI/L)}}{\text{Valor superior normal de AST (UI/L)}} \times \frac{100}{\text{Plaquetas (10}^9\text{/L)}}$$

---

Valores menores a 0.7 predicen ausencia de fibrosis significativa con un valor predictivo negativo elevado y valores superiores a 1.5 predicen la presencia de fibrosis significativa avanzada con un alto valor predictivo positivo (F3 - F4). Un resultado entre 0.7 y 1.5 no es lo suficientemente sensible para descartar la presencia de fibrosis significativa, por lo que es aconsejable complementar con otras técnicas<sup>111</sup>.

Las pruebas serológicas específicas no se encuentran disponibles en Uruguay.

La elastografía hepática (FibroScan®) permite la medición de la rigidez o elasticidad hepática en Kpa, lo que se correlaciona con el grado de fibrosis (**tabla 12**)<sup>112</sup>. Las limitaciones de la técnica son la imposibilidad de llevarla a cabo en ocasiones de obesidad severa o la presencia de transaminasas 5 veces por encima del LSN.

# TABLA 12.

## Grados de fibrosis en la hepatitis C de acuerdo al valor de elastografía.

Grado de Fibrosis	Elastografía (Kpa)
F0-1	<7,2
F2	7,2-9,4
F3	9,5-12,4
F3-4	12,5-14,5
F4	>14,5



En entornos con recursos limitados, la OMS recomienda que la evaluación de la fibrosis hepática se realice mediante scores bioquímicos que permiten descartar cirrosis en lugar de pruebas que requieren más recursos, como el Fibrotest o la elastografía. Puede ser preferible el uso de FibroScan®, que es más exacto que el APRI y la FIB-4, en entornos en los que se dispone del recurso y su costo no constituye un obstáculo<sup>33</sup>.

La normativa de tratamiento del FNR requiere la realización de elastografía (o biopsia) en caso que el score de APRI sea indeterminado. En pacientes con evidencia clínica o ecográfica de cirrosis es prescindible<sup>51</sup>.

Actualmente la biopsia se recomienda solo si existe sospecha de diagnósticos asociados o en caso de imposibilidad de hacer diagnóstico mediante formas no invasivas<sup>49</sup> (por ejemplo APRI indeterminado y presencia de ALT>5 veces el LSN que invalida la realización de fibroscan).

**Valoración de otras comorbilidades hepáticas.** Debe realizarse una evaluación de otras condiciones que pueden acelerar la fibrosis hepática.

Se recomienda evaluar el consumo de alcohol y ofrecer una intervención conductual para su reducción en aquellas personas con consumo moderado a severo<sup>33</sup>. Debe investigarse el consumo de otras drogas de abuso y de existir se requiere la valoración y apoyo por profesionales de la salud mental.

Debe realizarse una evaluación nutricional y la normativa del FNR recomienda la indicación de ingresar a programas de descenso de peso en aquellas personas con un IMC mayor a 28 kg/m<sup>2</sup><sup>51</sup>.

Todos los pacientes deben ser testeados para VIH, VHB e IgG VHA y ser vacunados en caso de serología negativa<sup>33,49</sup>.

En caso de presentar un Ag HBs positivo, debe solicitarse Ag HBe, Anti HBe y ADN

VHB y evaluar necesidad de tratamiento de la infección crónica por VHB (ver capítulo tratamiento de VHB).

La presencia de manifestaciones extrahepáticas del VHC debe ser considerada y la función renal y la presencia de diabetes deben valorarse<sup>49</sup>.

**Valoración de interacciones farmacológicas.**

La evaluación del riesgo de eventos adversos previa al tratamiento se basa en la información clínica relativa a la persona, a los medicamentos concomitantes y al conocimiento sobre la pauta de tratamiento que se va a administrar.

Previo al inicio del tratamiento deben evaluarse las potenciales interacciones medicamentosas de los AAD con la medicación habitual del paciente. Entre los fármacos de prescripción frecuente se encuentran las estatinas, los inhibidores de la bomba de protones, los antidepresivos, el sevelamer en pacientes en diálisis y los antirretrovirales para el VIH. Siempre que sea posible, las drogas que presenten interacciones deben suspenderse o cambiarse a una alternativa con menor potencial de interacción durante la duración del tratamiento antiviral. Se destaca que ciertos agentes inductores de la citocromo p450/p-gp (como carbamacepina, comitoina y fenobarbital) reducen significativamente las concentraciones de todos los AAD, por lo que de no disponer de una alternativa terapéutica,

constituyen una contraindicación para inicio del tratamiento. Se sugiere consultar la página web de la Universidad de Liverpool sobre las interacciones de los fármacos para la hepatitis (<http://www.hep-druginteractions.org/>), ya que dicha información se actualiza con frecuencia<sup>33</sup>. En el capítulo de farmacología se detallan las interacciones más frecuentes, así como las vías de notificación de la posible toxicidad del tratamiento.

**Educación.** Se debe educar al paciente sobre la administración adecuada de medicamentos (dosis, frecuencia, efecto de las comidas, dosis olvidada, efecto adversos), la importancia de la adherencia y la necesidad de informar al profesional encargado del seguimiento de cualquier cambio en sus medicaciones habituales indicadas por otros profesionales, en orden de chequear interacciones farmacológicas, así como evitar la automedicación. Asimismo, debe realizarse educación respecto a la prevención de reinfección<sup>41,104</sup>.

Dado que la seguridad del tratamiento antiviral durante el embarazo es aún un tema en estudio, las mujeres en edad fértil deben recibir consejería respecto a mantener una anticoncepción segura durante la duración del tratamiento.

## RECOMENDACIONES:

- *La determinación del genotipo es prescindible con los regímenes pangenotípicos, si bien tiene valor pronóstico particularmente en pacientes cirróticos.*
  - *La estadificación de la fibrosis hepática debe realizarse previo al tratamiento, preferiblemente con métodos no invasivos (score de APRI, y elastografía en caso de score de APRI indeterminado). La biopsia hepática se restringe a los casos de sospecha de diagnósticos asociados o la imposibilidad de realizar o interpretar los métodos no invasivos.*
  - *Debe realizarse la determinación de VIH, Ag HBs, Anti HBs y Anti HBc e IgG VHA y vacunación de susceptibles.*
  - *En los pacientes con Ag HBs positivo debe determinarse Ag HBe, Anti HBe y el ADN de VHB, e iniciar tratamiento de acuerdo a los criterios de tratamiento de infección crónica por VHB.*
  - *Debe investigarse el consumo de alcohol y otras sustancias y derivar a especialista en caso de consumo problemático.*
  - *Los pacientes con sobrepeso/obesidad deben ser derivados a especialistas encargados del enfoque de la obesidad como enfermedad.*
  - *Deben evaluarse las potenciales interacciones medicamentosas de los AAD con la medicación habitual del paciente, y en caso de existir interacciones suspender o cambiar la droga a una alternativa con menos interacción durante el tratamiento antiviral.*
  - *Se debe dialogar y educar al paciente sobre la importancia de la adherencia al tratamiento, controles y anticoncepción en caso de mujeres en edad fértil.*
-

## Seguimiento durante el tratamiento

Los objetivos son asegurar la adherencia y vigilar la aparición de efectos secundarios.

Las guías internacionales recomiendan una pauta de vigilancia que incluye evaluaciones en la situación inicial, la semana 4, al finalizar y a la semana 12 después del final del tratamiento. Dado que los AAD son bien tolerados la OMS propuso simplificar esta pauta, y recomienda que el seguimiento con análisis de laboratorio (hemograma, función renal y función hepática) puede limitarse al inicio y a las 12 semanas de finalizado del tratamiento. La presencia de una coinfección con VIH o VHB, disfunción renal o cirrosis, posibles interacciones farmacológicas o comorbilidades puede requerir una vigilancia más estrecha, así como en pacientes con factores de riesgo de pobre adherencia<sup>33,49</sup>. La analítica requerida por la normativa de tratamiento del FNR al inicio del tratamiento se detalla en el **anexo 2**.

Los pacientes que toman medicamentos para la diabetes deben ser informados sobre el riesgo potencial de hipoglucemia sintomática. Se recomienda monitorizar la glucemia. Los pacientes que toman warfarina deben ser informados sobre la posibilidad de cambios en su estado de anticoagulación. Se recomienda monitorizar el INR para detectar anticoagulación subterapéutica.

En los pacientes que reciben amiodarona se aconseja no tratar con regímenes basados en sofosbuvir por el riesgo de arritmias. Si se realiza un régimen con sofosbuvir, debido a la larga vida media de la amiodarona, debe

suspenderse 6 meses antes. Si este período no pudo cumplirse y se decide iniciar un régimen con sofosbuvir, debe realizarse una vigilancia continua de la aparición de bradicardia<sup>41</sup>.

En pacientes cirróticos debe controlarse la función hepática durante el tratamiento porque la descompensación hepática aunque rara, puede ocurrir. Elevaciones de la ALT >10 veces el LSN o <10 pero acompañadas de síntomas severos (como ictericia, marcada intolerancia digestiva) y marcado ascenso de la bilirrubina y fosfatasa alcalina o INR, son criterios de suspensión del tratamiento. Incrementos <10 sin síntomas deben ser monitoreados en intervalos de 2 semanas<sup>41,49</sup>.

Si bien es poco frecuente, casos de reactivación de VHB (incluso fulminante) durante o pos finalización del tratamiento con AAD han sido reportados. Por tanto, en los pacientes con infección crónica por VHB (Ag HBs positivo) que no se encuentran recibiendo tratamiento antiviral deben monitorizarse los niveles de ADN de VHB durante y al finalizar el tratamiento con AAD. Los pacientes con evidencia de infección por VHB resuelta (Anti HBc positivo con o sin anti HBs) deben monitorizarse con ALT y en caso de que suba o no normalice completar con Ag HBs y ADN VHB para despistar reactivación<sup>49</sup>.

El testeo del ARN del VHC durante el tratamiento ya no se recomienda, excepto que el nivel de ALT no descienda o se eleve. No hay evidencia que avale suspender el tratamiento ante un ARN del VHC positivo a las 4 semanas<sup>41</sup>.

## Seguimiento de la respuesta al tratamiento

Una vez finalizado el tratamiento, debe valorarse la RVS a las 12 semanas de finalizado el mismo, mediante determinación de ARN viral por PCR cuali o cuantitativo<sup>33</sup>, de preferencia

con un método sensible < 15 UI<sup>75</sup> y realizar hepatograma para valorar la normalización de las transaminasas<sup>41,49,104</sup>.

## Seguimiento después de lograr la RVS

Los pacientes que persisten con niveles elevados de transaminasas después de lograr la RVS deben ser evaluados en búsqueda de otras causas de enfermedad hepática.

No se recomienda seguimiento hepatológico para pacientes sin fibrosis o con fibrosis leve que logran RVS y que no tengan factores de riesgo para otras comorbilidades hepáticas. Los pacientes que tienen factores de riesgo (uso de alcohol, hígado graso metabólico, sobrecarga de hierro) mantienen el riesgo de progresión de la fibrosis, por lo que deben mantener los controles para valorar la progresión de enfermedad hepática<sup>41,104</sup>.

En los pacientes con fibrosis avanzada (F3) o cirrosis, se recomienda el seguimiento y el tamizaje de CHC con ecografía más alfafetoproteína semestral. En caso de cirrosis debe realizarse vigilancia endoscópica de varices esofágicas de acuerdo a guías<sup>41,49,104</sup>.

Solo los pacientes que mantienen riesgo de reinfección por el VHC (por ejemplo uso de drogas intravenosas u hombres que tienen sexo con hombres sin protección) deben someterse

a pruebas de ARN del VHC anualmente para descartar reinfección. **En caso de co-infección de pareja, se recomienda el tratamiento simultáneo a ambos individuos<sup>51</sup>.**

Cualquier paciente que en el seguimiento desarrolle una disfunción hepática inexplicada, debe despistarse reinfección mediante la determinación de ARN de VHC.

Se debe aconsejar al paciente sobre llevar un estilo de vida saludable (evitar alcohol para prevenir progresión de la enfermedad hepática, así como tabaco, sobrepeso) y evitar conductas de riesgo para evitar la reinfección<sup>41,104</sup>.

Las técnicas no invasivas para la valoración de regresión de la fibrosis pos RVS no están validadas<sup>49</sup>. En pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada compensada (F3-F4) la elastografía puede ser útil en forma anual para estratificar el riesgo residual de complicaciones hepáticas. Distintos trabajos muestran un menor riesgo de desarrollo de CHC así como de complicaciones vinculadas a la hipertensión portal en aquellos pacientes que muestran descensos de los valores de

elastografía por debajo de 10 Kpa post RVS. Sin embargo, el riesgo de CHC no es nulo por lo que en todo paciente con F3-F4 previo al tratamiento debe mantenerse el tamizaje de CHC<sup>113</sup>.

## Seguimiento para pacientes que no logran la RVS

Los pacientes en los que el tratamiento inicial contra el VHC no logra la curación deben ser evaluados por un especialista para un nuevo tratamiento.

Deben ser valorados cada 6- 12 meses clínica y analíticamente con funcional hepático e INR. En los pacientes con F3-F4 debe realizarse tamizaje de CHC y en pacientes cirróticos vigilancia endoscópica de varices esofágicas de

acuerdo a guías.

Debe enfatizarse la educación respecto a llevar un estilo vida saludable (evitar alcohol para prevenir progresión de la enfermedad hepática, así como tabaco, sobrepeso, entre otras) así como en la prevención de la transmisión de la infección (no compartir objetos personales cortopunzantes, cubrir heridas sangrantes, entre otras medidas, que se explicitan en el capítulo de profilaxis)<sup>41,104</sup>.

### RECOMENDACIONES:

- *Los pacientes deben recibir un seguimiento durante el tratamiento con el objetivo de monitorizar la adherencia y despistar la aparición de efectos secundarios. La periodicidad dependerá del estadio de fibrosis, la presencia de comorbilidades así como de la valoración individual de la necesidad de apoyo para el correcto cumplimiento de la prescripción.*
- *El tratamiento debe suspenderse en caso de reacción adversa severa, con aumento de ALT > 10 veces el LSN o < 10 acompañado de síntomas severos y/o elementos de disfunción hepática como aumento de la bilirrubina e INR.*
- *La RVS debe ser valorada a las 12 semanas de finalizado el tratamiento mediante determinación de ARN viral por PCR cuali o cuantitativo.*
- *Los pacientes con RVS sin fibrosis significativa (F0-1) y sin otras comorbilidades hepáticas no requieren seguimiento. Los pacientes con factores de riesgo para otras enfermedades hepáticas (uso de alcohol, hígado graso metabólico, sobrecarga de hierro) deben mantener los controles para valorar la progresión de enfermedad hepática.*
- *En los pacientes con fibrosis avanzada (F3) o cirrosis (F4) con o sin RVS se recomienda el seguimiento y tamizaje de CHC con ecografía más AFP semestral.*
- *Los pacientes que mantienen riesgo de infección por el VHC deben someterse a pruebas de ARN de VHC anualmente para descartar reinfección.*

- *Debe aconsejarse sobre evitar las conductas de riesgo en orden de evitar la reinfección.*
  - *Los pacientes que no logran la RVS deben ser valorados por especialistas para valorar el retratamiento.*
- 

## Regímenes recomendados

---

La OMS recomienda el uso de pautas de AAD pangénóticas simplificadas para el tratamiento de las personas con infección crónica por el VHC de edad mayor o igual a 18 años<sup>33</sup>:

### 1. En adultos sin cirrosis

- Sofosbuvir-Veltapasvir 12 semanas
- Sofosbuvir-Daclatasvir 12 semanas
- Glecaprevir/pibrentasvir 8 semanas (excepto genotipo 3 experimentados con INF o ribavirina (RBV) que deben ser tratados 16 semanas)

### 2. En adultos con cirrosis compensada

- Sofosbuvir-Veltapasvir 12 semanas
- Glecaprevir/pibrentasvir 12 semanas (excepto genotipo 3 experimentados con INF o RBV que deben ser tratados 16 semanas)
- Sofosbuvir-Daclatasvir 24 semanas (podría ser 12 semanas en los países con prevalencia de genotipo 3 menor a 5%)

Las guías de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL, por sus siglas en inglés) también recomiendan el uso de pautas pangénóticas simplificadas en orden de mejorar el acceso al tratamiento en los escenarios en que la genotipificación constituye una barrera para el acceso al tratamiento<sup>49</sup>. Las guías de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD, por sus siglas en inglés) restringen la recomendación de regímenes simplificados a los pacientes que no han sido tratados previamente, que no presenten una cirrosis descompensada, que no presenten un CHC, no se encuentran trasplantados, no presenten coinfecciones, ni estén embarazadas<sup>41</sup>.

Los regímenes simplificados recomendados por EASL y AASLD se basan en el estadio de fibrosis (cirróticos vs. no cirróticos) y si no han recibido tratamiento antiviral previo (naive) vs haber recibido tratamiento antiviral previo en base a interferón±ribavirina±sofosbuvir (experimentados, no incluye a aquellos con falla virológica a AAD que incluyan inhibidores de la NS5A y/o inhibidores de proteasa)<sup>41,49</sup>. Se ilustran en la **tabla 13**.

## TABLA 13.

Regímenes simplificados recomendados por EASL y AASLD<sup>41,49</sup>:

Régimen simplificado	Sin cirrosis	Con cirrosis
Naive	SOF/VEL 12 semanas ó GLE/PIB 8 semanas	SOF/VEL 12 semanas ó GLE/PIB 8 semanas
Experimentado*		SOF/VEL 12 semanas ó GLE/PIB 12 semanas

\*recomendación exclusiva de EASL en caso de experimentados



Conocer el genotipo permite reforzar el tratamiento en caso de pacientes infectados con el genotipo 3, que resulta actualmente el más difícil de tratar ya que presenta tasas de RVS menores. En caso de determinarse el genotipo los regímenes recomendados por EASL y AASLD<sup>41,49</sup> se describen en las **tablas 14 y 15**.

## TABLA 14.

Regímenes para genotipo 1,2,4,5 y 6 por EASL/AASLD<sup>41,49</sup>

Genotipo 1,2,4,5 y 6	Sin cirrosis	Con cirrosis
Naive	SOF/VEL 12 semanas ó GLE/PIB 8 semanas	SOF/VEL 12 semanas ó GLE/PIB 8 semanas
Experimentado		SOF/VEL 12 semanas ó GLE/PIB 12 semanas



# TABLA 15.

Regímenes recomendados para genotipo 3 por EASL/AASLD<sup>41,49</sup>

Genotipo 3	Sin cirrosis	Con cirrosis
Naive	SOF/VEL 12 semanas ó GLE/PIB 8 semanas	SOF/VEL + <b>RBV 12 semanas ó sin RBV 24 semanas *</b> ó GLE/PIB <b>12 semanas</b>
Experimentado	SOF/VEL 12 semanas ó GLE/PIB <b>12 semanas</b>	SOF/VEL + <b>RBV 12 semanas ó sin RBV 24 semanas *</b> ó GLE/PIB <b>16 semanas</b>

\*En caso de tener la posibilidad de determinación basal de la RAS Y93H previo al tratamiento con SOF/VEL, en los casos que fuese negativa el tratamiento sería por 12 semanas, y de ser positiva debe adicionarse la RBV, prolongarse 24 semanas o tratarse con SOF/VEL/VOX. En **negrita** se señalan las diferencias en las recomendaciones respecto al régimen simplificado.



Del análisis de los regímenes basados en genotipo vs. los simplificados recomendados por EASL y AASLD, surgen en el caso de los pacientes **genotipo 3 las siguientes diferencias:**

- Las personas que sean tratadas con regímenes simplificados en base a glecaprevir-pibrentasvir, el desconocimiento del genotipo llevaría a una acortamiento de la duración óptima de la pauta (excepto en el paciente no cirrótico naive).
- La personas cirróticas que sean tratadas con regímenes simplificados en base a sofosbuvir-veltapasvir, sin la adición de ribavirina por 12 semanas, recibirían un régimen subóptimo (excepto en aquellos en que no presenten RAS Y93H).

Por lo tanto, el uso de los regímenes simplificados: sofosbuvir-veltapasvir o sofosbuvir-daclatasvir 12 semanas para no cirróticos, glecaprevir-pibrentasvir 8 semanas

para no cirróticos naive; y sofosbuvir-daclatasvir 24 semanas para cirróticos y glecaprevir-pibrentasvir 12 semanas para cirróticos naive, serían óptimos para cubrir todos los genotipos. En caso de pacientes experimentados en los que se planifica utilizar glecaprevir-pibrentasvir, la determinación del genotipo debería realizarse ya que el genotipo 3 determinaría la prolongación de la pauta.

En este sentido, el régimen recomendado en la normativa actual de tratamiento de la infección de VHC del FNR para los pacientes que no han recibido regímenes de AAD que incluyan inhibidores de la NS5A y/o inhibidores de proteasa es sofosbuvir daclatasvir, con una duración de 12 semanas en pacientes con F0 a F2 y 24 semanas en caso de F3-F4, independientemente del genotipo (**tabla 16**). Las recomendaciones para los pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada (estadios 4 y 5, FGe <30 ml / min / 1,73 m2), son las mismas que para los pacientes con función renal normal.

## TABLA 16.

Regímenes recomendados por la normativa del FNR<sup>51</sup>:

	Menos de F3	F3-F4
Genotipo 1	SOF-DCV 12 semanas	SOF-DCV 24 semanas
Genotipo 2	SOF-DCV 12 semanas	SOF-DCV 24 semanas
Genotipo 3	SOF-DCV 12 semanas	SOF-DCV 24 semanas



## RECOMENDACIONES DE REGÍMENES DE TRATAMIENTO DE ACUERDO A NORMATIVA DE FNR:

- *En los pacientes sin fibrosis avanzada (F0-F2) se recomienda el tratamiento con sofosbuvir-daclatasvir 12 semanas.*
- *En los pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis (F3-F4) se recomienda el tratamiento con sofosbuvir-daclatasvir 24 semanas.*

## Cirrosis descompensada

Los datos de ensayos clínicos han demostrado que los pacientes con cirrosis descompensada tratados han experimentado mejoría de los indicadores clínicos y bioquímicos de enfermedad hepática luego del tratamiento, sin embargo, la mejoría puede ser insuficiente para evitar la muerte relacionada con la enfermedad hepática o la necesidad de trasplante.

Por tanto, los pacientes con cirrosis descompensada con indicación de trasplante hepático deben ser derivados al centro de trasplante para su evaluación. La decisión del momento óptimo de tratamiento (pre o pos trasplante) será individualizada, pudiendo considerarse en el pre trasplante en aquellos con un score de MELD menor a 18-20, o mayor pero con un tiempo en lista de espera estimado mayor a 6 meses<sup>49</sup>.

Los pacientes con cirrosis descompensada (Child-Pugh B o C hasta 12 puntos) sin indicación de trasplante, que no presenten comorbilidades que puedan afectar su sobrevivencia, deben ser tratados, en el contexto de equipos experimentados<sup>49,104</sup>.

**Sofosbuvir-daclatasvir** y sofosbuvir-velpatasvir pueden utilizarse con seguridad y eficacia. Por el contrario, los regímenes que incluyan un inhibidor de proteasa (como glecaprevir/pibrentasvir) están contraindicados en pacientes con cirrosis descompensada Child-Pugh B o C y en pacientes Child A con episodios previos de descompensación<sup>41,49</sup>.

La recomendación respecto a la duración es de 12 semanas en combinación con ribavirina o 24 semanas en caso de contraindicaciones a la misma o no disponibilidad, como actualmente sucede en Uruguay<sup>51</sup>.

## RECOMENDACIONES TRATAMIENTO EN CIRROSIS DESCOMPENSADA:

- *Los pacientes con cirrosis descompensada e indicación de trasplante hepático deberán ser evaluados por el Programa de Trasplante Hepático y la decisión de inicio en el pre o pos trasplante es individualizada.*
- *Los pacientes con cirrosis descompensada sin indicación de trasplante que no presenten comorbilidades que puedan afectar su supervivencia deben ser tratados en centros con experiencia, con monitorización cercana dado el mayor riesgo de descompensación.*
- *Los regímenes con inhibidores de proteasa están contraindicados en pacientes con cirrosis descompensada actual o pasada.*
- *El régimen a utilizar de acuerdo a la normativa actual del FNR es sofosbuvir más daclatasvir 24 semanas.*

## Recurrencia pos trasplante hepático

La reinfección del injerto en los pacientes trasplantados virémicos es la regla, y todos los pacientes con recurrencia de la infección por VHC postrasplante deben ser tratados apenas se encuentren estables (generalmente luego de los 3 meses del trasplante), ya que la tasa de RVS disminuye si el daño hepático progresa.

La hepatitis colestásica fibrosante, la presencia de fibrosis moderada o severa y/o el desarrollo de hipertensión portal al año del trasplante predicen una progresión acelerada de la enfermedad con pérdida del injerto, por lo que el tratamiento es de altísima prioridad.

Los pacientes pueden ser tratados con los

siguientes regímenes: sofosbuvir-veltapasvir más ribavirina 12 semanas o 24 semanas sin ribavirina, sofosbuvir-daclatasvir más ribavirina 12 semanas o 24 semanas sin ribavirina. Glecaprevir/pibretasvir por 12 semanas puede utilizarse (excepto en caso de cirrosis descompensada) con estricto monitoreo y ajuste de las dosis de inmunosupresores dada sus interacciones.

El uso de órganos VHC positivos es una estrategia utilizada a nivel mundial para aumentar el pool de donantes, excepto en el caso de hígados con fibrosis significativa (F2-4). El tratamiento del receptor en el pos trasplante es el mismo<sup>49</sup>.

## RECOMENDACIONES TRATAMIENTO RECURRENCIA POS TH:

- *Todos los pacientes con recurrencia de la infección por VHC pos trasplante deben ser tratados apenas se encuentren estables (generalmente luego de los 3 meses del trasplante).*
- *El régimen recomendado de acuerdo a los fármacos disponibles en la normativa actual del FNR para el tratamiento de la recurrencia post trasplante es sofosbuvir-daclatasvir por 24 semanas.*

## Carcinoma hepatocelular

En los pacientes con CHC con indicación de tratamiento curativo (incluido el trasplante hepático), el momento ideal del tratamiento del VHC (antes o después del tratamiento del CHC) es un tema aún en debate<sup>49</sup>. Los pacientes con cirrosis y CHC tienen tasas de RVS más bajas que los cirróticos sin CHC<sup>114,115</sup>. Por otro lado, un estudio retrospectivo mostró que los pacientes con CHC en lista de espera que se trataban para la infección por VHC tenían menor riesgo de salida de lista por progresión tumoral o muerte<sup>115</sup>.

En los pacientes con CHC sin indicación de tratamiento curativo se desconocen los beneficios de la terapia antiviral para reducir el

riesgo de progresión del CHC asociado a VHC<sup>104</sup>.

La RVS se asocia a una disminución del riesgo de ocurrencia de CHC, aunque no está abolido en los pacientes con fibrosis avanzada, por lo que deben continuar la vigilancia del CHC semestral. En cuanto a los pacientes con historia de CHC tratado con respuesta completa, la RVS luego del tratamiento de los AAD no se asocia con un aumento de riesgo de recurrencia y demostró una disminución de la mortalidad<sup>116,117</sup>.

Respecto al CHC actual o pasado, la normativa del FNR lo considera un criterio a ser discutido en forma individualizada<sup>51</sup>.

## RECOMENDACIONES:

- *Los pacientes con cirrosis y CHC que son elegibles para un tratamiento potencialmente curativo mediante ablación o resección, deben diferir el tratamiento antiviral hasta completar el tratamiento del CHC.*
- *Los pacientes con cirrosis y CHC con indicación de trasplante hepático, deben ser derivados al programa de trasplante quien definirá la oportunidad del tratamiento antiviral (antes o pos*

*trasplante) en forma individualizada.*

- *Los pacientes con historia de CHC que fueron tratados con respuesta completa, deben recibir tratamiento antiviral de acuerdo a las recomendaciones generales.*
- *En los pacientes con historia de CHC que fueron tratados con respuesta completa, que reciben tratamiento antiviral y alcanzan o no una RVS, debe controlarse la recurrencia de CHC de acuerdo a pautas.*
- *En los pacientes con CHC candidatos a tratamientos paliativos, la indicación de tratamiento antiviral dependerá del pronóstico vital del paciente y el potencial beneficio.*

---

## Coinfección por el VHB y el VHC

---

Los pacientes con coinfección por el VHB y el VHC tienen mayor riesgo de progresión de la fibrosis y de CHC. Presentan un riesgo de reactivación del VHB durante y después del tratamiento para el VHC (definida como un aumento del ADN del VHB >1000 UI/ml o la detección de Ag HBs en una persona en la

que antes era negativo). Debe evaluarse la concomitancia de una infección por VHB antes de iniciar el tratamiento para VHC y en caso de Ag HBs considerar la indicación de tratamiento. El riesgo de reactivación en las personas con Anti HBc y Ag HBs negativo es aún más bajo<sup>33,41,49</sup>.

### RECOMENDACIONES:

- *Todos los pacientes con infección por VHC deben ser evaluados antes de iniciar el tratamiento con marcadores serológicos de hepatitis B (Ag HBs, Anti HBs y Anti HBc), y en caso de presentar un Ag HBs positivo determinar Ag HBe, Anti HBe y ADN VHB para determinar estadio de la infección e indicación de tratamiento para el VHB.*
- *En los pacientes con Ag HBs positivo que no cumplen los criterios de tratamiento, se recomiendan dos opciones:*
  - *Iniciar tratamiento antiviral profiláctico y continuarlo hasta 12 semanas después de la finalización del tratamiento con AAD.*
  - *Controlar los niveles de ADN del VHB durante e inmediatamente después del tratamiento con AAD. Iniciar el tratamiento para el VHB en caso de: a) aumento del ADN VHB > 10 veces el valor basal o b) en pacientes con un nivel de ADN del VHB previamente indetectable o no cuantificable, en quienes la carga viral sea > 1000 UI / ml.*
- *En los pacientes con anti-HBc positivo con o sin anti HBs (infección resuelta) deben monitorearse*

con ALT y en caso de que suba o no normalice completar con AgHBs y ADN VHB para despistar reactivación.

---

## Retratamiento después del fracaso terapéutico con AAD

---

En caso que no se alcance una RVS mediante un tratamiento con AAD debe reevaluarse la adherencia del tratamiento, las posibles interacciones farmacológicas<sup>33</sup> y de ser posible las RAS<sup>49</sup>. La adherencia al tratamiento es uno de los principales factores asociados a la no respuesta, por lo que la evaluación de este aspecto resulta clave para el éxito del retratamiento. Si bien no existen algoritmos específicos para guiar el retratamiento basados en la RAS, las probabilidades de respuesta de acuerdo a las mismas pueden ayudar a la toma de decisiones. Por esto, los re tratamientos se sugiere sean llevados a cabo por equipos especializados transdisciplinarios que incluyan virólogos<sup>49</sup>.

La pauta de AAD pangenotípicas utilizadas para el retratamiento de las personas con fracaso terapéutico de AAD sin cirrosis o con cirrosis compensada se basan en la combinación de tres drogas. Las guías EASL y AASLD recomiendan la utilización de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir por 12 semanas, lo que presenta una eficacia de hasta 96% (sin embargo, tasas más bajas se reportan en

cirróticos genotipo 3)<sup>33,49</sup>. Dicho fármaco no se encuentra disponible en Uruguay. Otra opción recomendada por guías EASL para aquellos pacientes con predictores de baja respuesta (enfermedad hepática avanzada, múltiples cursos de AAD, perfil complejo de NS5A RAS) es la combinación de glecaprevir/pibrentasvir más sofosbuvir por 12 semanas<sup>49</sup>. En aquellos pacientes muy difíciles de tratar (pacientes con perfil complejo de NS5A RAS que han fallado a más de un régimen de AAD que contenía un inhibidor de proteasa y/o un inhibidor NS5A) estos regímenes pueden prolongarse de 16 a 24 semanas (con o sin agregado de ribavirina)<sup>49</sup>. En el caso de cirrosis descompensada en quienes los inhibidores de proteasa están contraindicados, la pauta recomendada en guías internacionales es sofosbuvir-veltapasvir más ribavirina por 24 semanas<sup>33,49</sup>.

La última actualización de normativa de tratamiento del FNR incorpora como régimen de tratamiento para pacientes recaedores a regímenes de AAD que incluyan inhibidores de la NS5A, la combinación de glecaprevir/pibrentasvir más sofosbuvir por 16 semanas<sup>51</sup>.

## RECOMENDACIONES RETRATAMIENTO PACIENTES CON FALLO TERAPÉUTICO A AAD:

- *Los pacientes que han fallado a tratamientos con AAD deben ser evaluados en el contexto de equipos transdisciplinarios especializados.*
- *El régimen a utilizar de acuerdo a la normativa actual del FNR en pacientes sin cirrosis o con cirrosis compensada es la triple combinación de sofosbuvir más glecaprevir-pibretasvir por 16 semanas.*

## Hepatitis aguda

Por convención se define hepatitis aguda como aquella con menos de 6 meses de evolución. Generalmente es asintomática, lo que hace difícil su reconocimiento excepto que exista el antecedente de exposición.

Ante la sospecha de hepatitis aguda por VHC, ya sea debido a exposición o por la clínica de hepatitis aguda en ausencia de otras causas de hepatitis, debe determinarse anti VHC y ARN VHC. Ante:

- Anti VHC positivo y ARN positivo se diagnostica infección crónica previa
- Anti VHC positivo y ARN negativo se diagnostica infección pasada-resuelta, igualmente deben reiterarse el ARN en la evolución para descartar nueva infección, hasta los 6 meses.
- Anti VHC negativo y ARN positivo se diagnostica infección aguda

Si bien en un 15 a 40% de los individuos se produce la eliminación espontánea, el

tratamiento de la infección aguda es costo efectiva y evita la transmisión así como pérdidas en el seguimiento, por lo que se recomienda su tratamiento<sup>41,49</sup>. Este beneficio es mayor en pacientes que constituyen un riesgo epidemiológico (por ejemplo UDIV), pacientes con cirrosis de otra causa, pacientes coinfectados con VIH y pacientes con factores de riesgo de mala adherencia<sup>104</sup>.

En los infrecuentes casos de hepatitis grave o fulminante los pacientes deben ser ingresados y derivados al centro de trasplante en el caso de esta última. El resto puede manejarse de forma ambulatoria con determinación de laboratorio cada 2-4 semanas para monitorización de ALT, bilirrubina y función hepática.

Los pacientes deben recibir asesoría sobre evitar otras injurias hepáticas, como el alcohol o medicamentos con potencial hepatotoxicidad, así como medidas para prevenir la transmisión a otros. Debido a que el riesgo de transmisión de otras infecciones de transmisión sexual

y parenteral es mayor en la fase de infección aguda, algunos expertos recomiendan aconsejar a los pacientes sobre utilizar métodos de barrera incluso en las relaciones sexuales heterosexuales monógamas. En caso de contagio vinculado al uso problemático de sustancias deben referirse al profesional de salud mental<sup>41</sup>.

Los esquemas terapéuticos son los mismos que para la infección crónica<sup>41</sup>, existe evidencia reciente que regímenes de sofosbuvir-veltapasvir y glecaprevir-pibrentasvir acortados

de 8 semanas son altamente efectivos<sup>49</sup>.

La RVS debe monitorizarse a las 12 y a las 24 semanas pos finalización del tratamiento ya que recaídas tardías han sido reportadas<sup>49</sup>.

No existen datos referentes a la eficacia o costo beneficio del tratamiento antiviral para la profilaxis pre o post exposición a la infección por VHC por lo que no se recomienda<sup>49</sup>.

La hepatitis aguda es un criterio de tratamiento a discutir en forma individualizada en la normativa del FNR<sup>51</sup>.

#### RECOMENDACIONES:

- *En los pacientes con sospecha de infección aguda debe realizarse determinación de anti VHC y ARN de VHC, ya que los anticuerpos es esperable sean negativos (período ventana).*
- *Los pacientes con infección aguda deben ser derivados a especialistas y recibir tratamiento en base a los regímenes habituales.*
- *La RVS debe monitorizarse a las 24 semanas de finalizado el tratamiento.*

# **VARIABILIDAD GENÉTICA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C Y SUSTITUCIONES ASOCIADAS A RESISTENCIA**



## Variabilidad genética del virus de la Hepatitis C

El VHC presenta una alta tasa de mutación debido a la carencia de actividad correctora de errores de la ARN polimerasa ARN dependiente<sup>118</sup>. Esta característica, conjuntamente con los grandes tamaños poblacionales, los cortos tiempos generacionales y las elevadas tasas de replicación, determinan que VHC circule *in vivo* como una población de variantes genéticas estrechamente relacionadas, denominada cuasiespecies<sup>119</sup>. La continua generación y selección de variantes resistentes o con mejor capacidad replicativa (*fitness*) dentro del enjambre de mutantes, puede permitir al virus escapar al control de las drogas antivirales<sup>120</sup>.

La tasa de error de la ARN polimerasa ARN dependiente y la presión ejercida por el sistema inmune del hospedero, ha impulsado la evolución filogenética del VHC en 8 linajes genéticos diferentes (genotipos del 1 al 8) que a su vez se subdividen en 90 subtipos. Los genotipos más ampliamente distribuidos y a su vez, los más prevalentes en la mayoría de los países occidentales son el 1 (46% de las infecciones) y el 3 (30% de las infecciones)<sup>121</sup>. En Uruguay, el estudio más reciente y que incluyó mayor cantidad de muestras analizadas (n = 153), reveló que el 74% de las infecciones parecen ser causadas por el genotipo 1, mientras que el 26% restante es causado por el 3a<sup>122</sup>.

## Drogas antivirales de acción directa

Las respuestas subóptimas y los efectos secundarios a la biterapia con IFN PEG y RBV fueron el puntapié para el desarrollo de antivirales dirigidos a inhibir proteínas virales claves para el ciclo replicativo de VHC: la NS3 serín proteasa, la fosfoproteína NS5A y la

polimerasa NS5B, denominados drogas AAD. Los mecanismos de acción de cada clase de inhibidores son variables y dependen no sólo del tipo de inhibidor desarrollado, sino del blanco de acción<sup>123</sup>(Figura 5).

## Sustituciones asociadas a resistencia y su implicancia en la respuesta a las terapias basadas en AAD

A partir de la implementación del tratamiento con AAD, se comenzó a documentar la existencia de variantes virales asociadas a resistencia (RAVs, del inglés: *Resistance-associated variants*) tanto

antes (en pacientes *naïve* al tratamiento) como durante el tratamiento con este tipo de drogas. Estas variantes se caracterizan por la presencia de una o más sustituciones puntuales a nivel

de las tres proteínas blanco del tratamiento antiviral, denominadas sustituciones asociadas a resistencia (RASs, del inglés: *Resistance-associated substitutions*). El impacto de estos dos tipos de sustituciones de resistencia sobre la respuesta a la terapia puede ser mitigado por el uso de combinación de AAD, el agregado de RBV o bien tratamientos más prolongados<sup>124</sup>.

Solo un 5% de los pacientes tratados fallan al tratamiento con AAD, y esta recaída se asocia frecuentemente a la emergencia de RASs durante el tratamiento. Si bien estas RASs pueden encontrarse en poblaciones mayoritarias y tener alta capacidad replicativa (lo que denominamos *fitness*), frecuentemente se encuentran en poblaciones minoritarias de menor *fitness* replicativo. Estas variantes resistentes de menor *fitness*, en ausencia de variantes “salvajes”, erradicadas por las drogas, pueden prosperar<sup>120</sup>. No obstante, tienden a ser sustituidas nuevamente por la variante salvaje luego de remover la presión selectiva ejercida por la terapia. Esto es lo que sucede con las RASs a inhibidores de NS3. El caso opuesto sucede con muchas de las RASs a inhibidores de NS5A, las cuales poseen *fitness* similares a los de las variantes de referencia y, por ende, tienden a permanecer por años luego de finalizada la terapia<sup>125</sup>.

La circulación de RASs en pacientes *naïve* a tratamientos con AAD ha sido escasamente reportada en Latinoamérica. En Uruguay se ha detectado la presencia de RASs basales en pacientes infectados con genotipo 1 *naïve* de tratamiento, a nivel de la región NS3 (en 34,4%), como de las regiones NS5A (en 23,1%) y NS5B (en 8%)<sup>126,127</sup>. Definir una RAS como clínicamente relevante

es difícil. Las RASs seleccionadas en estudios de cultivo celular con administración de AAD individuales no son necesariamente idénticas a las RASs seleccionados en pacientes con falla terapéutica. En consecuencia, no todas las RASs detectadas son relevantes para predecir la respuesta a las terapias con AAD. La secuenciación poblacional (secuenciación de Sanger) revela variantes con una frecuencia mayor al 15-20% dentro de la cuasiespecie del VHC. Las variantes detectables por debajo del 15% parecen ser de menor importancia para la respuesta al tratamiento<sup>128</sup>.

En general, con los regímenes de AAD actuales que son pangénómicos, como SOF/VEL y GLE/PIB, las RASs basales en NS3, NS5A o NS5B en pacientes *naïve* a AAD no conllevan un impacto significativo sobre las respuestas terapéuticas<sup>41</sup>. Sin embargo, para aquellos pacientes infectados con genotipo 3 el testeo genotípico de resistencia basal es una herramienta útil para optimizar la selección de tratamientos más personalizados, particularmente en pacientes cirróticos<sup>41,128</sup>.

En aquellos pacientes (infectados con cualquier genotipo viral) que no logran una RVS con la primera línea de terapia, podría solicitarse un estudio de búsqueda de RASs con el fin de analizar el posible re-tratamiento<sup>49</sup>.

Para los casos que se quiera realizar el estudio de RASs, se recomienda incluir las regiones de los aminoácidos 35 a 173 (NS3), aminoácidos 24 a 93 (NS5A) y aminoácidos 159 a 565 (NS5B)<sup>104</sup>. En la **Tabla 17** se indican las RASs más frecuentemente halladas en pacientes recaedores.

## Importancia de RASs basales en NS5A en pacientes infectados con VHC genotipo 3

### 1. *Daclatasvir/Sofosbuvir*

Se dispone de datos limitados. Generalmente, este régimen muestra una alta barrera a la resistencia (son necesarios varias mutaciones nucleotídicas para adquirir una RAS desde la secuencia salvaje), pero al igual que para los otros regímenes pangénóticos, el genotipo 3 está sobrerrepresentado en pacientes que experimentan falla virológica<sup>128-130</sup>.

### 2. *Velpatasvir/Sofosbuvir*

Las RASs basales en NS5A no se asociaron con falla virológica en pacientes infectados con VHC genotipos 1, 2, 4, 5 y 6. Para aquellos infectados con genotipo 3, las tasas de RVS fueron menores en presencia de RASs basales a VEL (93% vs. 98% en ausencia de RASs)<sup>131</sup>. Si los pacientes con genotipo 3 presentan cirrosis, las tasas de RVS disminuyen drásticamente en presencia de RASs (80% vs 97% en ausencia)<sup>132</sup>. En estos casos, la adición de RBV se asoció

con menores tasas de recaídas<sup>133</sup>. La RAS más relevante asociada a falla virológica con VEL/SOF es la sustitución Y93H en la región NS5A. Por tanto, en pacientes infectados con VHC genotipo 3 con cirrosis en que se detecte la RAS Y93H en NS5A, se recomienda tratar con VEL/SOF más RBV o bien 12 semanas con la triple combinación SOF/VEL/VOX<sup>49</sup>.

### 3. *Glecaprevir/Pibrentasvir*

RASs basales en NS3 o NS5A detectadas en pacientes infectados con genotipos 1, 2, 4, 5 y 6 no se asocian con falla virológica (55,56). Sin embargo, la sustitución A30K en la región NS5A del genotipo 3 sí se asocia con diferencias en las respuestas al tratamiento con GLE/PIB. Las diferencias desaparecen con tratamientos más largos (12 semanas para aquellos pacientes completamente naive, y 16 semanas para aquellos que fueron previamente tratados con la terapia clásica)<sup>134</sup>.

## Selección de RASs luego de falla terapéutica y su importancia para tratamientos de rescate

En muchos de los pacientes que exhiben falla virológica con tratamientos basados en AAD, es posible detectar RASs en las regiones blanco de cada droga al momento de la falla terapéutica. Estos pacientes deberían ser evaluados en el contexto de un equipo transdisciplinario que

no solamente tenga en cuenta el tratamiento previo recibido y las características del paciente, sino también el perfil de RASs observado y las posibilidades de regímenes de rescate disponibles.

## Opciones para pacientes recaedores con o sin cirrosis compensada:

### 1. *Falla a terapia basada en dos clases de inhibidores (SOF + NS5A) y tratamientos de rescate alternativos: SOF/VEL ó GLE/PIB*

En Uruguay, las combinaciones de SOF + NS5A empleadas han sido LDV/SOF y DCV/SOF. Pacientes infectados con genotipos 1 o 3, recaedores a esta primera línea terapéutica, han sido retratados con SOF y un inhibidor de NS5A diferente. Se han observado diferencias en la respuesta dependiendo de la presencia o ausencia de RASs al inicio del segundo tratamiento.

Para pacientes infectados con genotipo 1<sup>130</sup> la adición de RBV a SOF/VEL por 12 semanas aumenta la eficacia del segundo tratamiento en presencia de RAS<sup>130</sup>.

Para pacientes infectados con genotipo 3 el agregado de RBV al régimen de VEL/SOF en un esquema de 24 semanas ha demostrado la mejor eficacia alcanzando tasas de RVS cercanas al 90%, independientemente de la presencia de RASs Y93H<sup>130,135</sup>.

Como terapia alternativa puede emplearse GLE/PIB en un esquema de 16 semanas<sup>41</sup>, sin embargo, este tratamiento no es recomendable en pacientes infectados con genotipo 3 que hayan fallado a una terapia con SOF y un inhibidor de NS5A, y en ningún paciente (infectado con cualquier genotipo viral) que ya haya sido expuesto a una terapia con inhibidores de NS3/4A y NS5A (ya que existe

una alta probabilidad de falla terapéutica por la selección de RASs en una o ambas regiones)<sup>49</sup>.

### 2. *Falla a terapias con drogas de dos o tres categorías y terapias de rescate combinadas (tres categorías): VOX/VEL/SOF ó GLE/PIB/SOF, con o sin RBV*

Posterior a una falla terapéutica a un esquema con drogas de dos categorías, es raro encontrar pacientes sin resistencias en NS5A luego de falla terapéutica con regímenes con inhibidores de la fosfoproteína, y la eficacia de tratamientos sin inhibidores de NS5A es limitada, lo que sustenta el uso de combinaciones de tres categorías de inhibidores.

Para los pacientes recaedores a terapias con AAD se ha aprobado el uso de una terapia triple que incluye el inhibidor de proteasa VOX, el inhibidor de fosfoproteína VEL, y el inhibidor de polimerasa SOF por 12 semanas. Esta terapia ha evidenciado tasas de RVS de hasta 96%<sup>136,137</sup>. Sin embargo, tasas ligeramente menores se han observado en pacientes con genotipo 3, pacientes cirróticos o con hepatocarcinoma (entre 80 y 90%). Los datos respecto a la importancia de alguna RAS o combinación de RASs son limitados.

Otra alternativa es el uso de GLE/PIB/SOF + RBV por una duración de 16 semanas en aquellos pacientes recaedores a GLE/PIB. Esta terapia de rescate demostró tener una tasa de respuesta de 96% en un ensayo clínico con

23 pacientes<sup>138</sup>. En aquellos pacientes difíciles de tratar (que hayan cursado múltiples fallas terapéuticas, o bien que estén infectados con genotipo 3 y presenten cirrosis), el tratamiento puede extenderse a 24 semanas junto con el agregado de RBV<sup>41</sup>.

## Opciones para pacientes recaedores con cirrosis descompensada:

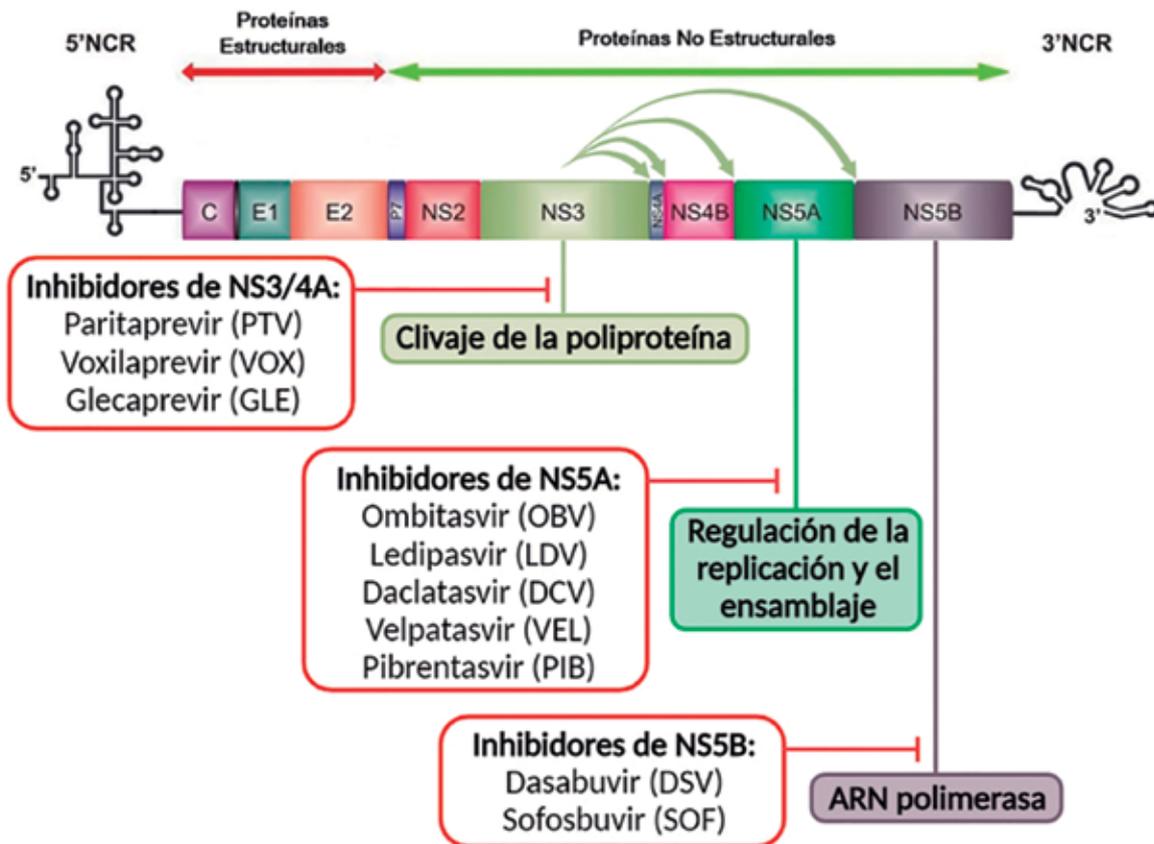
Los regímenes que contienen inhibidores de la proteasa no están recomendados en pacientes con enfermedad hepática descompensada debido a que son potencialmente hepatotóxicos. Así, para estos pacientes recaedores a terapias con SOF y algún inhibidor de NS5A, los regímenes de rescate recomendados son LDV/SOF o VEL/SOF durante 24 semanas más la adición de RBV si no presentan contraindicaciones para esta última<sup>41</sup>.

### RECOMENDACIONES:

- *Si bien no se recomienda hacer testeo genotípico de RASs previo a la primera línea de terapia de rutina, en caso de estar disponible y ser accesible, puede ser de utilidad en pacientes infectados con genotipo 3 de VHC que vayan a comenzar terapia con VEL/SOF (evitarla en caso de detectar la RAS Y93H en NS5A) o GLE/PIB (evitarla en caso de detectar la RAS A30K en NS5A).*
- *En los pacientes experimentados, con falla previa a terapéuticas con AAD, el testeo genotípico de RAS podría tener su utilidad.*

# FIGURA 5.

Genoma de VHC y blancos de los antivirales de acción directa (AA).



Los blancos terapéuticos de los AAD corresponden a tres proteínas virales: la proteasa NS3/4A (verde claro), la fosfoproteína NS5A (verde oscuro) y la polimerasa NS5B (gris). En el esquema se indican diferentes inhibidores aprobados internacionalmente. Algunos de ellos se han utilizado en nuestro país, pero actualmente no se administran: PTV, OBV, LDV y DSV(modificado de Echeverría et al<sup>139</sup>).

# TABLA 17.

Perfil de RASs halladas en pacientes recaedores y/o identificadas en ensayos *in vitro* que confieren susceptibilidad disminuida a los AAD aprobados internacionalmente.

Susceptibilidad disminuida al AAD		Genotipo/subtipo de VHC		
		1a	1b	3
Inhibidores de NS3	GLE	A156V *	Y56F	Y56H
		A156G/T †	Q80L	Q80R/K *
		D168A/V †	S122G	A156G
				Q168L/R
	PTVr	R155K	Y56H	
		D168V	D168V	
	VOX	Q80K		
		A156L/T/V †		
Inhibidores de NS5A	DCV	Q30H/R	L31M	Y93H
		L31M	Y93H	
	LDV	Q30H/R	L31M	
		L31M	Y93H	
	OMV	M28T/V	Y93H	
		Q30R		
	PIB	Q30R	L31M/F	M28G
		L31M	P32del	<b>A30K/G</b>
		H58D *	Y93H	L31F/M
		Y93N *		
		Y93H †		Y93H *
	VEL	Q30R/H	L31M	A30K
		L31M	Y93H	L31M
		Y93N/H		<b>Y93H</b>
	Inhibidores de NS5B	DSV	S556G	S556G
SOF		S282T *	L159F	L159F
		S282R †	C316N	S282T *
			S282T*	
			S282G †	

DCV, daclatasvir; DSV, dasabuvir; GLE, glecaprevir; LDV, ledipasvir; PIB, pibrentasvir; PTVr, paritaprevir/ritonavir; SOF, sofosbuvir; VEL, velpatasvir; VOX, voxilaprevir. \*RASs que sólo confieren resistencia en ensayos *in vitro*; † RASs encontradas en pacientes recaedores y que también confieren resistencia *in vitro*. En negrita se indican las RASs clínicamente relevantes. Tabla modificada de Sarrazin<sup>128</sup> y Onorato et al<sup>140</sup>.



# MANIFESTACIONES EXTRAHEPÁTICAS



## Virus de la Hepatitis B

Las manifestaciones extrahepáticas del VHB se producen en un 10-20% de los casos. Pueden existir diferentes tipos y grados de compromiso: reumatológicas, renales (se aborda en el capítulo manifestaciones renales), vasculares, hematológicas y sistémicas. La fisiopatología está dada por la presencia de autoanticuerpos circulantes con formación y depósito de inmunocomplejos inducidos por los antígenos virales y la reacción viral directa en sitios extrahepáticos.

Es indispensable que ante el diagnóstico de infección por el VHB se consideren las formas de manifestaciones extrahepáticas y ante el diagnóstico de alguna de estas enfermedades se descarte su asociación con VHB<sup>141</sup>.

**Afectación reumatológica.** La enfermedad del suero-like puede presentarse en el 10-30 % de la fase prodrómica de la infección por el VHB. Se presenta con artritis y artralgias generalizadas, de distribución simétrica con afectación predominante de pequeñas articulaciones de manos y pies. Generalmente no requiere tratamiento antiviral, siendo suficiente el tratamiento sintomático<sup>23</sup>.

**Afectación vascular.** Las vasculitis que se asocian al VHB son la: crioglobulinemia mixta, la poliarteritis nodosa y la leucocitoclástica.

La crioglobulinemia mixta se presenta en un 3% de los portadores del VHB. La presentación clínica está dada por artralgias, lesiones purpúricas, neuropatía periférica y fenómeno

de Raynaud. Se estudiará en profundidad en el capítulo de manifestaciones extrahepáticas de VHC.

La vasculitis leucocitoclástica tiene baja asociación con VHB y es indistinguible de su forma primaria, usualmente restringida a compromiso cutáneo<sup>23</sup>.

La poliarteritis nodosa es una vasculitis necrosante sistémica que afecta arterias de mediano calibre. Su forma de presentación va desde la afectación sistémica con fiebre y pérdida de peso hasta el compromiso de la mayoría de órganos y sistemas. Las formas de afectación más frecuentes son: neurológica con polineuropatía (74%) o mononeuritis múltiple (71%), gastrointestinal con dolor abdominal (36%), cardiovascular con hipertensión arterial (35%) y orquitis/epididimitis (17%). Característicamente no afecta al sistema respiratorio. La confirmación diagnóstica es mediante anatomía patológica (biopsia: piel, músculo, nervio periférico, testículo)<sup>20,23,26,142</sup>.

El tratamiento antiviral de elección en estos pacientes es con AN de alta barrera genética como tenofovir o ETV<sup>20,23,26,142</sup>, al que se debe asociar una terapia inmunosupresora en base a corticoides ± otros inmunosupresores (como ciclofosfamida) de acuerdo a la gravedad, guiado por especialistas<sup>142</sup>.

**Afectación hematológica.** Existe evidencia de una asociación de baja frecuencia entre la infección crónica por el VHB y la presencia

de linfopatías tumorales primitivas malignas, particularmente con linfoma no Hodgkin de células B de tipo folicular y difuso de grandes

células. El tratamiento será antiviral con AN de alta barrera genética asociados al tratamiento onco específico guiado por hematólogo<sup>23</sup>.

#### RECOMENDACIONES:

- *En todo paciente con manifestaciones extrahepáticas evocadoras debe realizarse tamizaje para VHB.*
- *Los pacientes con manifestaciones extrahepáticas de la infección por VHB requieren tratamiento antiviral independientemente del grado de enfermedad hepática (excepto la enfermedad de suero-like).*
- *El tratamiento específico de cada manifestación extrahepática es necesario en asociación a los AN de acuerdo a la severidad de la misma, y debe ser realizado por equipos multidisciplinarios en el tercer nivel de atención.*

## Virus de la hepatitis C

La infección por VHC es una enfermedad sistémica que afecta varios órganos. Las manifestaciones extrahepáticas pueden aparecer en cualquier momento de la evolución de la infección, independientemente del grado de fibrosis hepática y pueden ser la presentación clínica que lleve al diagnóstico de la infección<sup>33</sup>.

**Crioglobulinemia mixta.** Es la manifestación inmunomediada más frecuente. La presentación crónica de antígenos virales a los linfocitos B, produce su expansión monoclonal que se traduce en la presencia de crioglobulinas circulantes en el 40 a 60% de los casos. El riesgo de desarrollo de crioglobulinemia aumenta con la duración de la infección. El daño orgánico se produce a través de un síndrome de hiperviscosidad y mecanismo

inmunomediado, comportándose como una vasculitis de pequeño vaso, sintomática en 10 a 25 % de los casos. Afecta principalmente piel, riñones, sistema nervioso periférico y las articulaciones<sup>143</sup>.

Pueden encontrarse autoanticuerpos como factor reumatoide, anticuerpos antinucleares, anticardiolipina, antitiroideos y antimúsculo liso, no asociándose necesariamente con una enfermedad del tejido conectivo. Por otro lado, existen enfermedades autoinmunes (Lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren y artritis reumatoide) que se han descrito con mayor frecuencia en pacientes con infección crónica por VHC. Por lo tanto, frente a resultados inmunológicos positivos debe valorarse la presencia de una enfermedad autoinmune sistémica<sup>143</sup> y a su vez, los

pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas deben ser testeados para VHC.

El diagnóstico se realiza mediante la detección de depósitos de inmunoglobulinas (IgM e IgG) y complemento en los tejidos afectados, sobre todo en los vasos sanguíneos, y mediante la constatación de la precipitación de estas inmunoglobulinas en el suero a temperaturas frías, acompañado de hipocomplementemia con disminución de la fracción c4<sup>144</sup>.

Las manifestaciones clínicas más comunes son:

1. Renales. El compromiso glomerular se reporta en 14% a 63% de estos pacientes, siendo la Glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) tipo I

aguda la forma histológica más frecuente. Clínicamente se pueden presentar con proteinuria glomerular, hematuria y síndrome nefrótico o nefrítico. Se abordarán en profundidad en el capítulo de manifestaciones renales.

2. Cutáneo-mucosas. Se observan en un 17 %. Se manifiestan como vasculitis leucocitoclástica, púrpura palpable y fenómeno de Raynaud, mayoritariamente en miembros inferiores. Otros trastornos son: porfiria cutánea tarda y el eritema acral necrótico (poco frecuente pero muy específico)<sup>145</sup>. Se ilustran en la figura 6.

## FIGURA 6.

Manifestaciones cutáneas de la crioglobulinemia.



Se han notificado síntomas de Sicca en ojos o boca en el 20% al 30% de los pacientes infectados por el VHC. Se lo vincula a sialoadenitis crónica linfocítica. Sin embargo, el Sjögren definido por la presencia de xerostomía, xeroftalmia, anticuerpos anti-SSA o anti-SSB e histología típica de glándulas salivales rara vez se encuentra en pacientes con VHC<sup>145</sup>.

3. Hemato-oncológicas. El 10% de los pacientes con crioglobulinemia tienen trastornos linfoproliferativos asociados a células B, con un riesgo 35 veces mayor de desarrollar linfoma no Hodgkin. Es así que la crioglobulinemia mixta se comporta como una enfermedad pre-linfomatoso en la que los clones de células B del hígado se asemejan a un LNH de bajo grado. En comparación con las personas no infectadas, el riesgo de linfoma no Hodgkin fue un 69% más alto entre las personas con infección por el VHC<sup>146</sup>.

**Manifestaciones Reumatológicas.** Se reporta artralgia en el 40-80% de los pacientes infectados por VHC, afectando principalmente las rodillas y las manos en forma simétrica. El factor reumatoide se encuentra en el 70-80% de los pacientes, pero los anticuerpos anti péptidos citrulinados están ausentes, lo que es útil para distinguir la artritis reumatoide de la artritis por VHC. Además, no hay cambios articulares erosivos en la artritis por VHC y, a menudo, no responde a la terapia anti-inflamatoria. Con frecuencia se acompaña de mialgias, debilidad de miembros inferiores, fiebre y astenia<sup>145</sup>.

**Manifestaciones Neuropsiquiátricas.** Hasta el 50% de los pacientes infectados por el VHC pueden desarrollar diferentes manifestaciones subclínicas o clínicas, incluyendo las polineuropatías periféricas, manifestaciones del SNC (encefalopatía, mielitis, eventos cerebrovasculares) y manifestaciones neuropsicológicas/psiquiátricas. De etiopatogenia compleja y poco clara, su importancia radica en que se relacionan con una afectación importante en la calidad de vida, junto con otros síntomas como la disfunción sexual asociada y la depresión, astenia, fatiga crónica, dolores crónicos articulares y musculares generalizados<sup>143</sup>.

**Manifestaciones cardiovasculares y metabólicas.** La infección crónica por el VHC se asocia a la resistencia a la insulina y a la diabetes tipo 2, y ha demostrado ser un factor de riesgo independiente para el desarrollo de aterosclerosis carotídea, insuficiencia cardíaca y accidente cerebro vascular, lo que conlleva un aumento de la mortalidad cardiovascular<sup>33</sup>.

La erradicación viral es el tratamiento de estos pacientes<sup>106</sup>. En pacientes con vasculitis grave o con riesgo vital (empeoramiento de la función renal, mononeuritis múltiple, enfermedad cutánea extensa, isquemia intestinal) puede ser necesario el control de la enfermedad con inmunosupresión convencional, plasmaféresis y Rituximab, ya que el proceso inmunológico puede volverse independiente de la activación del antígeno viral<sup>144</sup>.

## RECOMENDACIONES:

- *Se debe realizar tamizaje de VHC en todos los pacientes con clínica de manifestaciones extrahepáticas evocadora, así como en pacientes con enfermedad autoinmune sistémica.*
  - *El tratamiento antiviral se recomienda para todos los pacientes.*
  - *Los pacientes con daño de órgano blanco severo pueden requerir tratamiento con inmunosupresores y/o plasmaféresis, y debe realizarse por equipos multidisciplinarios especializados en el tercer nivel de atención.*
-

# **MANIFESTACIONES EXTRAHEPÁTICAS: COMPROMISO RENAL**



## Manifestaciones renales de la infección por el virus de hepatitis B

El rol patogénico del VHB en la génesis del compromiso glomerular se ha documentado por la presencia de antígenos e inmunocomplejos (antígenos + anticuerpos) vinculados al VHB que se depositan en la membrana basal glomerular (nefropatía membranosa) y a nivel mesangial (glomerulonefritis membranoproliferativa). Las manifestaciones son comunes a todas las glomerulopatías (proteinuria, hematuria, cilindros urinarios, hipertensión arterial, deterioro del filtrado glomerular) y la biopsia renal es necesaria para confirmar el patrón histopatológico y guiar el tratamiento.

La nefropatía membranosa asociada a VHB es más frecuente en niños y usualmente se resuelve de forma espontánea al resolver la infección. La progresión a enfermedad renal extrema ocurre en <5% de niños afectados y en 25-35% de adultos.

La glomerulonefritis membranoproliferativa es la segunda lesión más frecuente. Si bien la lesión histopatológica puede ser secundaria a crioglobulinemia, este mecanismo patogénico

no es tan frecuente como en los pacientes infectados con VHC<sup>147,148</sup>.

Otros patrones de lesión glomerular menos frecuentes son glomerulonefritis proliferativa mesangial, nefropatía IgA, glomerulonefritis proliferativa extracapilar, esclerohialinosis segmentaria y focal, enfermedad por cambios mínimos y amiloidosis.

Los inmunocomplejos circulantes vinculados al VHB también pueden determinar la inflamación de arterias de mediano calibre (panarteritis nodosa) donde la afectación renal es frecuente<sup>149</sup>.

La presencia de manifestaciones renales asociadas a infección por VHB es indicación de inicio de terapia antiviral<sup>17,20,26</sup> con AN de alta barrera genética. Existen algunas situaciones como la presencia de glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP), glomerulonefritis asociada a crioglobulinemia o manifestaciones graves de la poliarteritis nodosa, en que es necesario asociar tratamiento inmunosupresor o plasmaféresis.

## Manifestaciones renales de la infección por el virus de hepatitis C

El compromiso renal en el contexto de infección por VHC puede ser consecuencia de desórdenes sistémicos como la crioglobulinemia o poliarteritis nodosa, o estar vinculada a alteraciones locales inmunomediadas. La lesión glomerular es la manifestación más frecuente y se presenta habitualmente como un patrón histopatológico de glomerulonefritis membranoproliferativa, nefropatía membranosa y/o glomerulonefritis proliferativa extracapilar aislada o sobreimpuesta a los patrones antes referidos. La poliarteritis nodosa al igual que en infectados por VHB puede determinar compromiso renal en el contexto de un síndrome de vasculitis sistémica<sup>144,150</sup>.

El compromiso glomerular se manifiesta con los síndromes clínicos habituales, sin embargo, no es infrecuente que exista lesión glomerular silente. La crioglobulinemia mixta es una vasculitis sistémica de pequeño vaso cuyo compromiso renal se manifiesta como hematuria, proteinuria y deterioro del filtrado glomerular<sup>151</sup>. En el contexto de la infección por VHC el tipo de crioglobulina más común es la tipo II, formada por inmunoglobulina G

policlonal e inmunoglobulina M monoclonal (factor reumatoideo), aunque en algunos casos minoritarios los pacientes pueden desarrollar crioglobulinas de tipo III formadas por IgG policlonal e IgM policlonal<sup>150,151</sup>. La presencia de crioglobulinemia mixta secundaria a infección por VHC se asocia con el patrón lesional histopatológico de glomerulonefritis membranoproliferativa con inmunocomplejos en la biopsia renal. La nefropatía membranosa, a diferencia de lo que ocurre en pacientes con infección por VHB, no tiene una asociación elevada con la infección por VHC. Se ha descrito el desarrollo de poliarteritis nodosa en pacientes infectados por el VHC en ausencia de crioglobulinemia<sup>150,152</sup>.

Los pacientes con manifestaciones renales vinculadas a la infección por VHC tienen indicación de tratamiento antiviral. El tratamiento antiviral se asocia a mejoría de la función renal y del pronóstico funcional renal a corto y mediano plazo<sup>150</sup>. En caso de glomerulonefritis rápidamente progresiva o manifestaciones graves de la crioglobulinemia mixta o la PAN es necesario asociar tratamiento inmunosupresor y plasmaféresis.

## RECOMENDACIONES:

- *Realizar tamizaje de infección por VHB y VHC en pacientes con manifestaciones que sugieran la existencia de una glomerulopatía o que presenten compromiso renal en el contexto de una vasculitis sistémica.*
  - *Realizar el estudio de la función renal en pacientes con infección por VHB y VHC y en caso de hallar alteraciones derivar a nefrólogo para completar la evaluación.*
  - *Realizar el tratamiento antiviral correspondiente en todos los casos.*
  - *Asociar tratamiento con inmunosupresores (corticoides, ciclofosfamida o rituximab) y/o plasmaféresis en aquellos pacientes que se presenten con glomerulonefritis rápidamente progresiva, glomerulonefritis asociada a crioglobulinemia o manifestaciones graves de poliarteritis nodosa. El manejo de estos pacientes debe ser llevado a cabo en el tercer nivel de atención por parte de equipos multidisciplinarios.*
-

# **VHB Y VHC EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA**



## Virus de hepatitis B

La incidencia de hepatitis aguda por VHB en pacientes en hemodiálisis se ha reducido significativamente con la vacunación<sup>153</sup>. En Uruguay, la prevalencia de inmunizados vacunales en hemodiálisis se incrementó de 54.8% a 71.3% y la de población susceptible descendió de 34.3% a 24.1% en el período 1991 al 2020 (Registro Uruguayo de Diálisis – datos no publicados), demostrando la eficacia de los programas de evaluación periódica e inmunización.

**Medidas de prevención de la infección por VHB.** El método más simple e importante para la prevención de la transmisión sanguínea de infecciones virales es la aplicación rigurosa de las precauciones estándares ampliadas para la prevención de transmisión en hemodiálisis.

Junto al estudio sistemático de los grupos de riesgo, la inmunización de los pacientes y del equipo de salud es una medida costo-eficaz para disminuir el riesgo de infección por VHB. La enfermedad renal crónica (ERC), principalmente en etapas avanzadas y en pacientes con diálisis crónica, se asocia a múltiples alteraciones de la inmunidad humoral y celular que determinan una respuesta inmunológica reducida frente a la vacunación. Por dicha razón en pacientes en diálisis se recomienda realizar dosis doble en un plan de 0, 1, 2 y 6 meses, medición del título de Anti HBs para valorar respuesta (a 1 a 3 meses de la última dosis), y en caso de no respondedores (Anti HBs < 10 mUI/mL) un segundo ciclo completo de doble dosis de vacunación en un plan de 0, 1, 2 y 6 meses<sup>31,154</sup>.

De persistir sin respuesta se puede administrar una dosis adicional de 40 mcg y reevaluar. De mantenerse sin respuesta estos individuos se consideran no respondedores y susceptibles. Los pacientes respondedores que en la evolución presentan títulos de anti HBs < 10 mUI/mL, se recomienda la administración de una dosis de 40 mcg<sup>154</sup>.

**Manejo de pacientes y personal de salud con Ag HBs positivo.** Las medidas eficaces para minimizar el riesgo de contagio son<sup>154,155</sup>:

- Dializar a los pacientes Ag HBs positivos en una habitación separada de la sala general. En Uruguay (Montevideo) se ha centralizado la asistencia de estos pacientes en algunas unidades de hemodiálisis (centros “amarillos”).
- Utilización de equipos de diálisis independientes para pacientes AgHBs positivos. El equipo que se haya utilizado con pacientes infectados por VHB puede volver a utilizarse en no infectados una vez que haya sido descontaminado con un régimen eficaz contra el VHB.
- Revisión de los protectores de transductores externos de las líneas de control de la presión del circuito sanguíneo durante y después de cada sesión de diálisis, y si hay evidencia de contaminación por sangre o solución salina el equipo de diálisis debe ser puesto fuera de servicio y los componentes del equipo que pueden

haber estado en contacto con sangre deben ser reemplazados o descontaminados.

- Evitar que el personal de salud que atiende pacientes Ag HBs positivos asista a pacientes susceptibles al VHB durante el mismo turno o durante el cambio de paciente.
- Los dializadores (fibras de diálisis) no deben reutilizarse en pacientes Ag HBs positivos, ya que el reprocesamiento de dializadores de pacientes Ag HBs positivos podría colocar a los miembros del personal a riesgo de exposición.
- El personal de salud con infección crónica por VHB que trabaja en una unidad de diálisis y presenta niveles de ADN mayores a 200 UI/ml debe recibir tratamiento

antiviral. El que no tenga indicación de tratamiento se debe realizar una carga viral de forma anual<sup>17,23</sup>.

**Tratamiento de la infección por VHB.** Las indicaciones de tratamiento antiviral de la infección por VHB son las mismas que para la población general. Un aspecto a considerar es que la población en diálisis (hemodiálisis principalmente) puede mantener en el tiempo niveles bajos de transaminasas en plasma a pesar de existir compromiso hepático por VHB, por lo que el uso de este marcador para tomar definiciones respecto al inicio del tratamiento debe individualizarse y ser tomado con precaución<sup>154</sup>. Las consideraciones respecto a los fármacos y su ajuste de dosis según el FGe describen en el capítulo de farmacología y tratamiento.

#### RECOMENDACIONES:

- *En pacientes con ERC se debe solicitar Ag HBs, Anti HBs y Anti HBc, y de ser susceptible proceder a la inmunización.*
- *Se recomienda medición de Anti HBs a los 1 a 3 meses de la última dosis y posteriormente seguimiento en forma anual.*
- *En pacientes no respondedores se recomienda un segundo ciclo completo de vacunación y de persistir sin respuesta se puede administrar una dosis extra.*
- *En pacientes que fueron respondedores, pero en la evolución presentan caída de títulos de anti HBs por debajo de 10 UI/L, debe realizarse una dosis única extra.*
- *Los pacientes Ag HBs positivos deben dializarse en un área separada, con equipos de diálisis independientes y personal de salud exclusivo a cargo durante la sesión de hemodiálisis.*

## Virus de hepatitis C

La infección por VHC se asocia a mayor mortalidad y morbilidad en pacientes con ERC<sup>157</sup>. Los pacientes en hemodiálisis presentan mayor prevalencia de la infección que la población general<sup>158,159</sup>. En Uruguay la prevalencia de infección por VHC en centros de diálisis ha descendido de 24.1% en 1993 a 1.3% al 2020 (Registro Uruguayo de Diálisis – datos no publicados), vinculado a la adherencia estricta a las medidas de higiene y prevención, asociado al tamizaje de VHC de los hemoderivados y un menor requerimiento de transfusiones. La incidencia de VHC también ha disminuido de 2.9 a 1.2 casos/paciente/año desde la fase inicial (1996-2001) al reporte del año 2012- 2015<sup>159</sup>.

Son factores de riesgo para la infección por VHC en pacientes en diálisis: el tiempo en hemodiálisis (siendo mayor a partir de los 10 años), la modalidad de terapia de sustitución renal (diálisis peritoneal tienen menor riesgo que hemodiálisis debido a menores requerimientos de transfusiones y exposición a transmisión parenteral y un ambiente individual en domicilio), elevada prevalencia de VHC en la unidad de hemodiálisis, elevada proporción pacientes/personal<sup>160</sup>.

La infección por VHC mayoritariamente cursa de forma asintomática por lo que se debe hacer un tamizaje para su diagnóstico. Se recomienda el tamizaje del VHC en la evaluación inicial de la ERC, al inicio de la hemodiálisis o diálisis peritoneal y en la evaluación pre trasplante. En el seguimiento de los pacientes en diálisis debe

repetirse el tamizaje cada 6 meses o luego de cambio de centro de hemodiálisis<sup>158</sup>.

El tamizaje se realiza mediante determinación de anti VHC. Si el test es positivo o ante sospecha de infección debe determinarse el ARN VHC, cuya muestra debe tomarse pre diálisis pues la sesión de hemodiálisis disminuye los niveles de viremia.

La medición seriada de ALT puede ser útil como forma de detectar infección VHC de forma temprana en pacientes en hemodiálisis. Si bien el valor predictivo de la ALT es moderado, es un método accesible y de bajo costo y su realización mensual está recomendada por las guías KDIGO 2018. Ante un aumento inexplicado en valores de ALT está indicada la búsqueda de infección por VHC por PCR<sup>158</sup>.

**Medidas de prevención de la infección por VHC.** Al igual que para la prevención del VHB, se debe ser riguroso en la aplicación de las precauciones estándares ampliadas de control de infecciones para hemodiálisis. Aun cuando no se ha demostrado un aumento del riesgo de transmisión con el reprocesamiento de dializadores de VHC, se sugiere que el reprocesamiento y almacenamiento, se realice de forma separada y en distinta área de los seronegativos. Los estudios no han demostrado que el aislamiento de los pacientes VHC positivos haya disminuido la transmisión del virus en las unidades de diálisis y por tanto, no requieren de aislamiento en centros específicos ni de equipo de diálisis. El riesgo

de transmisión del virus por vías internas del equipo de diálisis es mínimo si las medidas de higiene generales se mantienen. Los pacientes en diálisis peritoneal deben tener cuidado en la disposición de líquido peritoneal dado que se ha demostrado la existencia de ARN de VHC en efluente peritoneal.

**Manejo de pacientes y personal de salud con VHC positivo.** Cuando se detecta un caso nuevo en un centro de diálisis debe tomarse como infección asociada al cuidado de la salud y debe buscarse la fuente de contagio en la unidad. Debe realizarse tamizaje de todos los pacientes expuestos con ARN de VHC, mínimo a todos los pacientes del mismo turno, aconsejable todos los pacientes del centro. De ser negativos se recomienda repetir en forma mensual por 3 meses<sup>161</sup>.

En los pacientes con infección VHC que tienen una respuesta virológica sostenida luego del tratamiento deberán ser seguidos con PCR

para detección de ARN de VHC cada 6 meses para detectar reinfecciones.

**Tratamiento de la infección por VHC.** Las indicaciones de tratamiento farmacológico de la infección por VHC son las mismas que para la población general y por ende, todos los pacientes con ERC e infección por VHC replicativa deben ser valorados para tratamiento antiviral, idealmente en centros con experiencia y bajo un estricto monitoreo (ver capítulo de tratamiento).

Todos los candidatos a trasplante renal con infección crónica por VHC deben ser tratados con antivirales directos. La oportunidad del tratamiento (pre o pos trasplante) debe ser discutida en forma individualizada. En el post trasplante deben tenerse en cuenta las interacciones farmacológicas de los inmunosupresores en el caso de tratamiento con glecaprevir-pibrentasvir<sup>41,49</sup>.

## RECOMENDACIONES:

- *Se debe realizar tamizaje con anti VHC de todos los pacientes al momento de la evaluación inicial de ERC, al inicio de la hemodiálisis y en la evaluación previa al trasplante renal. Se debe repetir el tamizaje cada 6 meses o antes del cambio de centro de diálisis. En pacientes con infección crónica por VHC curada, el tamizaje debe realizarse con ARN de VHC.*
  - *Se sugiere seguimiento con niveles séricos de ALT al inicio de la hemodiálisis y luego mensual.*
  - *No se recomienda el aislamiento de los pacientes con infección con VHC.*
  - *Se puede realizar reprocesamiento de dializadores, pero debe realizarse en un área separada de pacientes VHC negativos.*
  - *Ante nuevo caso de VHC en centro de hemodiálisis se recomienda tamizaje de todos los pacientes expuestos con ARN de VHC y anti VHC. Se repetirá con una frecuencia mensual durante los primeros 3 meses a todos los expuestos.*
-

# **COINFECCIÓN VHB - VIH, COINFECCIÓN VHC - VIH**



Las personas que presentan coinfección por virus de hepatitis y VIH progresan con mayor frecuencia y rapidez a la fibrosis hepática y presentan mayor riesgo de CHC que aquellas VIH negativas. A su vez, la cirrosis y el CHC representan una causa de muerte con proporción cada vez mayor entre las personas VIH positivas<sup>162</sup>.

El VIH, EL VHB y el VHC comparten vías de transmisión y, por tanto, grupos de riesgo. Las coinfecciones se dan más frecuentemente en hombres que tienen sexo con hombres, las mujeres trans y en UDIV<sup>162</sup>.

La tasa de infección por VHB y VHC en las personas VIH positivas son más altas que en la población general (5 al 20% para VHB y 2% al 15% para VHC)<sup>3,163</sup>. En Uruguay, datos de una cohorte de pacientes VIH positivos en seguimiento por la Cátedra de Enfermedades Infecciosas, mostró un 1,4 % de infección crónica por VHB y un 6,2% por VHC<sup>164</sup>.

## Coinfección VHB – VIH

---

La infección aguda por VHB en pacientes VIH positivos podría tener un curso leve o incluso asintomático, pero con un riesgo de progresión a la cronicidad mayor que en los VIH negativos, de entre un 20 a 40%.

La infección por VIH se correlaciona con mayores niveles de replicación del VHB y un efecto citopático directo, que podría explicar la mayor tasa de progresión a cirrosis, CHC y muerte de los coinfectados con respecto a las personas VIH negativas. Presentan una reducción de la tasa de eliminación del Ag HBe de un 60% en comparación con las personas VIH negativas<sup>165</sup>.

En los coinfectados que resuelven la infección es frecuente la pérdida del Anti HBs, quedando únicamente con anticuerpos Anti HBc, con potencial riesgo de reactivación de VHB<sup>166,167</sup>.

La infección crónica por VHB no altera sustancialmente la progresión de la infección por VIH y no influye en la supresión viral luego de iniciado el tratamiento antirretroviral (TARV), sin embargo, condiciona el régimen de TARV (a fin de lograr terapia dual)<sup>166,167,168</sup>.

**Tratamiento.** Las personas con coinfección VHB-VIH deben recibir tratamiento dual, con antirretrovirales análogos de nucleósidos de la transcriptasa reversa activos contra

ambos virus: TDF ó TAF + 3TC ó FTC<sup>163</sup>. En los pacientes con resistencia del VIH al TDF/TAF se debe mantener el uso de uno de estos fármacos para el tratamiento del VHB y agregar antirretrovirales activos contra el VIH<sup>17,166,167,169</sup>.

El objetivo del tratamiento es suprimir la replicación viral y disminuir la progresión del daño hepático, por lo cual se mantendrá en forma indefinida. La mayoría de los individuos logran un ADN del VHB indetectable con el tiempo, sin embargo, puede requerir hasta 4-5 años. La persistencia de cargas virales bajas de VHB en pacientes bajo tratamiento con TDF no ha presentado significancia en cuanto a la detección de mutaciones asociadas y no ha mostrado relevancia clínica<sup>20,170</sup>. Sin embargo, cargas virales elevadas de VHB y recuentos de linfocitos T CD4 bajos sí se han asociado a riesgo de CHC y mortalidad por enfermedad hepática<sup>166,167</sup>.

Luego del inicio de la terapia se sugiere controlar el ADN de VHB cada 6 meses<sup>166,167,169</sup>. Si el tratamiento con TDF/TAF ó ETV no logra el descenso esperado de la CV del VHB se sugiere evaluar dificultades vinculadas a la adherencia, la absorción y eventualmente interacciones medicamentosas<sup>166,167,169</sup>.

## Coinfección VHC – VIH

La infección por VHC en personas VIH se asocia a una progresión más rápida a fibrosis y un riesgo dos veces mayor de cirrosis que los VIH negativos. Esta evolución está en relación con el ingreso del VIH a las células estrelladas hepáticas, con una marcada activación del sistema inmunológico y la consecuente mayor inflamación y apoptosis celular. El riesgo de CHC está también aumentado, además de ocurrir a edades más tempranas. A su vez el VHC incide negativamente en el recuento de linfocitos T CD4 así como en la supresión del VIH a pesar de recibir TARV<sup>167,171</sup>.

**Tratamiento.** Todos los pacientes con coinfección VHC-VIH tienen indicación de tratamiento con AAD para la hepatitis C. Se

debe iniciar tratamiento del VIH con TARV previo al inicio de AAD, y realizar el tratamiento del VHC idealmente una vez que la carga viral del VIH se encuentra suprimida, y los linfocitos T CD4/uL mayores a 200<sup>165,167,168</sup>.

La terapia basada en AAD muestra resultados comparables a los pacientes con infección por VHC- VIH negativos, con tasas de curación por encima del 95%<sup>41,169,171</sup>. La selección de los AAD no difiere la del paciente VIH negativo, sin embargo se debe revisar en detalle las posibles interacciones farmacológicas entre los AAD y la TARV. Deben evitarse en lo posible los inhibidores de proteasa como parte de la TARV durante la terapia con AAD<sup>167,169</sup>.

## Interacciones entre TARV y AAD<sup>165,167,168</sup>(Tabla 18):

- SOF es de los que menos interacciones medicamentosas presenta ya que las vías de metabolización son diferentes.
- Los niveles de DCV se ven influenciados por determinados antirretrovirales. En el caso de elvitegravir, ritonavir y cobicistat se requiere una disminución del DCV a 30 mg. En el caso de efavirenz, el DCV se debe de aumentar a 90 mg.
- GLE/PIB no debe utilizarse con inhibidores de proteasas ni con efavirenz.
- LDV aumenta los niveles de TDF, por lo cual su uso no se aconseja si el FGe es menor a 80 mL/min. Este efecto es más pronunciado si la TARV además contiene ritonavir o cobicistat.
- VEL aumenta los niveles de TDF, por lo cual su uso no se aconseja con FGe menor a 60 mL/min.

# TABLA 18.

Interacciones entre los ARV y los AAD con cobertura financiera a través del Fondo Nacional de Recursos en Uruguay<sup>51</sup>.

	AZT	TDF/TAF	3TC/FTC	ABC	EFV	ETV	NVP	DRV/r	LPV/r	DTG	RAL
DCV											
SOF											
GLE/PIB											

AZT: zidoduvina, ABC: abacavir, EFV: efavirenz, NVP: nevirapina, DRV/r: darunavir/ritonavir, LPV/r: lopinavir/ritonavir, DTG: dolutegravir, RAL: raltegravir. Verde: no se espera ninguna interacción clínicamente significativa. Amarillo: interacciones potenciales que puede precisar monitorización adicional, cambio de la dosis o de la posología. Rojo: no se deben coadministrar estos fármacos.

En la elección de la TARV debe tenerse en cuenta el grado de fibrosis hepática, ya algunos antirretrovirales (ARV) requieren ajuste de dosis según función hepática<sup>165,168</sup>.

## RECOMENDACIONES:

- En las personas VIH positivas se recomienda determinar Ag HBs, Anti HBs y Anti HBc. En caso de Anti HBc aislado, determinar ADN de VHB para despistar una infección oculta.
- En las personas VIH positivas se recomienda realizar anti VHC. En los que resulte no reactivo se solicitará periódicamente. Un resultado reactivo debe ir seguido de la determinación del ARN VHC.
- En las personas VIH susceptibles al VHB (con serología no reactiva), se recomienda la vacunación contra el VHB con el esquema habitual. La mejor respuesta es con un recuento de CD4 mayor a 200/uL o luego de 3 a 6 meses de iniciada la TARV, sin embargo, es importante evitar perder oportunidades de ofrecer la inmunización. Se recomienda cuantificar los niveles de anti HBs entre 1 a 3 meses de la última dosis y si es <10 mUI/ml, se recomienda revacunar. Si se mantiene por debajo de dicho nivel se sugiere control anual con serología de VHB y se debe valorar la posibilidad de incluir TDF/TAF como parte de la TARV.
- A todos los pacientes con coinfección con virus de las hepatitis y VIH es necesario realizar IgG de VHA y en caso de ser negativa vacunación contra VHA, al igual si no se dispone de determinación de IgG.
- Para las personas coinfectadas VHB-VIH, se recomienda tratamiento que incluya antirretrovirales análogos de nucleósidos de la transcriptasa reversa activos contra ambos virus.

- *En todas las personas con coinfección VHC-VIH se debe realizar tratamiento de la infección por VHC con antivirales AAD, de preferencia una vez alcanzada la indetectabilidad del VIH bajo TARV.*
  - *En las personas con VIH coinfectadas con hepatitis virales debe valorarse el grado de afectación hepática y la presencia de otras enfermedades hepáticas asociadas. Los pacientes con fibrosis significativa y/u otras comorbilidades hepáticas se sugiere el seguimiento conjunto con hepatólogo/gastroenterólogo.*
  - *En las personas con coinfección VHB-VHC-VIH debe realizarse tamizaje de CHC al igual que en las personas VIH negativos (ver capítulo CHC).*
  - *Las personas con CHC o cirrosis descompensada, con recuento CD4 > 100 cel/ $\mu$ L y con posibilidades de TARV eficaz y duradero, deben ser derivadas para valoración para trasplante hepático.*
-

# **HEPATITIS VIRALES EN EL EMBARAZO Y LACTANCIA**



## Embarazo y lactancia en la hepatitis B

Idealmente esta infección debería formar parte de la evaluación preconcepcional cuando existe esa posibilidad. En el resto de los casos, el reconocimiento de la infección por VHB debe realizarse durante el embarazo y es esencial para implementar medidas preventivas de la transmisión del virus al recién nacido. En ausencia de estas medidas hasta 42% de los recién nacidos de madres infectadas por el VHB podrían infectarse y desarrollar una infección crónica en el 65 a 90%<sup>25,26</sup>.

En nuestro país, la investigación del Ag HBs es obligatoria en el tercer trimestre del embarazo ( $\geq 29$  semanas)<sup>172</sup>.

Existen tres vías posibles de infección del neonato de madre con infección replicativa por VHB: intrauterina (transplacentaria), intraparto y postparto. Aunque no se conozca aún su mecanismo exacto, la transmisión intrauterina es la explicación al porcentaje de falla de prevención, con la aplicación de las medidas de inmunización al nacimiento. La vía intraparto se reconoce como la ruta más importante de transmisión de esta infección, vinculada a la exposición del recién nacido a fluidos o sangre materna que contienen VHB durante el proceso del nacimiento. La tercera vía hace referencia al estrecho contacto entre la madre y el recién nacido en las primeras horas o días de vida y las eventuales posibilidades de contacto con fluidos o sangre con VHB. Esta vía pierde relevancia frente a las otras en los casos de inmunización, activa y pasiva precoz, del neonato.

No existe una respuesta certera al eventual efecto de la infección en el desarrollo de complicaciones del embarazo. Algunos estudios no encuentran relación con complicaciones materno/fetales, mientras que otros demuestran un mayor riesgo de aborto, parto de pre término, estado hipertensivo, distress fetal y macrosomía en las pacientes infectadas<sup>173</sup>.

Ante un resultado del Ag HBs reactivo durante el embarazo, debe procederse a evaluar la situación serológica, bioquímica y hepática como en cualquier otro paciente al que se le realiza este diagnóstico por primera vez y debe de hacerse el diagnóstico de la fase de la infección en que se encuentra (ver capítulo de historia natural). La mujer embarazada puede tener una enfermedad hepática avanzada vinculada a la infección que justifique en sí misma el tratamiento a la brevedad.

La transmisión madre/hijo del virus de la hepatitis B ocurre en los recién nacidos de madres con alta carga viral ( $>200.000$  UI/ml). Esta eventualidad es frecuente en la paciente que tiene Ag HBe reactivo que constituye un riesgo de transmisión por sí mismo<sup>174</sup>.

La inmunización pasiva y activa contra el VHB al neonato inmediatamente al nacimiento, reduce significativamente la tasa de infección en recién nacidos de madres con VHB replicativo<sup>175,176</sup>. Sin embargo, cerca de un 10% de estos niños puede resultar infectado, probablemente vinculado a la transmisión intrauterina<sup>177</sup>.

El inicio de AN (lamivudina, telbivudina y tenofovir dipivoxil) durante el embarazo con el objetivo de disminuir/negativizar la carga viral antes del parto<sup>17,26,178,179</sup>, tienen una alta eficacia para prevenir la infección del recién nacido en madres con una carga viral superior a 200.000 UI/ml. Considerando la baja barrera genética de la lamivudina y telbivudina, la opción del tenofovir es la más aceptada, comenzando en la semana 24-28 de la gestación.

En los casos de tratamiento antiviral exclusivamente profiláctico, la duración no está bien definida, pudiendo suspenderse inmediatamente del nacimiento<sup>26</sup> o prolongarse hasta 12 semanas posparto<sup>17, 20</sup>. La ventaja de prolongarlo es que puede prevenir reactivaciones que tienen mayor frecuencia en dicho período<sup>17</sup>.

No hay información científica contundente para la recomendación de optar por una vía de parto vaginal o una cesárea electiva<sup>180</sup>.

Aunque el Ag HBs se detecta en la leche materna, varios estudios avalan que la lactancia es segura. Antes de la vacunación neonatal nunca se demostró la transmisión vertical a través de la lactancia y tampoco desde que se realiza inmunoprofilaxis neonatal con vacuna e inmunoglobulina al recién nacido de madre Ag HBs positivo, incluso en madres con alta infectividad<sup>27,28</sup>. También se ha reportado la presencia de tenofovir en la leche materna en cantidad clínica insignificante y no se han observado problemas en lactantes cuyas madres lo toman, por lo se considera seguro durante la lactancia<sup>181</sup>.

#### RECOMENDACIONES:

- Realizar tamizaje con Ag HBs en el embarazo.
- En caso de Ag HBs reactivo debe completarse la serología de la infección por VHB (Anti HBC, Ag HBe, Anti HBe), realizar ADN de VHB y derivar a la brevedad a hepatólogo/gastroenterólogo o infectólogo.
- Ante una embarazada con infección replicativa (Ag HBe positivo o ADN de VHB superior a 200.000 U/ml) debe considerarse el inicio de tenofovir en la semana 24 a 28 del embarazo.
- Deben evitarse en los posible: estudios de diagnóstico prenatal invasivos particularmente en mujeres con carga viral elevada, y el monitoreo fetal interno intraparto.
- La infección por VHB no determina la vía de finalización del embarazo.
- La lactancia materna no está contraindicada en madres con hepatitis B no tratadas, o tratadas con Tenofovir.
- El recién nacido de madre Ag HBs positivo o con serología desconocida debe recibir inmunización pasiva y activa en las primeras 12 horas del nacimiento.
- En el caso de inicio de tenofovir exclusivamente profiláctico, puede suspenderse al nacimiento o prolongarse hasta 12 semanas después del parto.

## Embarazo y lactancia en la hepatitis C

El testeo de la infección por VHC debería realizarse en todas las mujeres en edad reproductiva, lo que permitiría la identificación y tratamiento de las infectadas antes del embarazo, con la consecuente eliminación del riesgo de transmisión en una futura concepción. En el resto de los casos, el embarazo representa una oportunidad para identificar y vincular la atención a las mujeres infectadas, y permite el adecuado tamizaje, seguimiento y tratamiento oportuno de los recién nacidos expuestos<sup>41,182</sup>. Las guías de la AASLD 2019 recomiendan el testeo de VHC como parte de las rutinas prenatales, independientemente de que tenga o no factores de riesgo, idealmente en el primer control<sup>41</sup>. Asimismo, el Center for Disease Control (CDC) y el Preventive Service Task force en sus actualizaciones 2020, también recomiendan el tamizaje universal, dado su costo efectividad<sup>50</sup>. En nuestro país el tamizaje de VHC no forma parte de las rutinas prenatales<sup>172</sup>. La infección por VHC tiene un riesgo de hasta 20 veces mayor de colestasis intrahepática del embarazo<sup>183</sup>. El efecto de la infección por VHC sobre otras complicaciones maternas es más controvertido. Un estudio reportó un aumento en las tasas de diabetes gestacional, hemorragia antes o post parto, y ruptura prematura de membranas<sup>184</sup>. Tasas aumentadas de parto pretérmino, retraso del crecimiento intrauterino y óbito también han sido reportadas<sup>185</sup>. La transmisión materna infantil ocurre en 5 % de las embarazadas con infección crónica por VHC y en 10% en las coinfectadas VHC-VIH. La carga viral elevada se asoció a un aumento de

riesgo de transmisión<sup>186</sup>. La transmisión ocurre fundamentalmente en el período preparto (intrauterina) y periparto, siendo mínima en el período del pos parto<sup>182</sup>.

Con excepción de la supresión viral del VIH en coinfectadas, ninguna otra medida durante el embarazo o intraparto ha demostrado disminuir el riesgo de transmisión materno infantil, por lo que el diagnóstico preconcepcional es la medida más efectiva. Las mujeres en edad reproductiva deben ser asesoradas sobre el beneficio de tratarse antes del embarazo para disminuir la transmisión materno fetal y del uso de métodos anticonceptivos durante el tratamiento<sup>41,182</sup>. En el caso de los tratamientos con ribavirina (actualmente no disponibles en nuestro país), la concepción debe diferirse hasta 6 meses de finalizado por la potencial teratogenicidad, tanto en las mujeres como en hombres<sup>41</sup>.

En el caso de diagnóstico durante el embarazo, ante la necesidad de requerir diagnóstico prenatal invasivo, se sugiere priorizar amniocentesis vs. biopsia de vellosidades coriales. Durante el trabajo de parto se sugiere evitar maniobras invasivas como el monitoreo fetal invasivo, el uso de fórceps, la episiotomía y la ruptura prolongada de membranas mayor a 6 hs dado el potencial aumento del riesgo de transmisión<sup>41,182,187</sup>.

Si bien no se han identificado problemas de seguridad con los AAD en modelos animales<sup>188</sup>, su seguridad no ha sido evaluada en ensayos clínicos de gran escala durante el embarazo y lactancia<sup>41</sup>. En humanos, dos estudios pequeños en embarazadas con hepatitis crónica por VHC

genotipo 1 que fueron tratadas con SOF-LDV iniciado entre las 23 y 24 semanas de gestación, evidenciaron 100% de eficacia y ningún evento adverso ni en las gestantes ni en los niños hasta el año de vida pos seguimiento<sup>189,190</sup>. Tampoco se reportaron complicaciones ni malformaciones en embarazos no planificados en mujeres bajo tratamiento con SOF-DCV<sup>191</sup>. A pesar de la falta de una recomendación, el tratamiento puede ser considerado durante el embarazo basado en el riesgo individual, luego de una discusión paciente-médico sobre los riesgos y beneficios potenciales<sup>41</sup>, y en el ámbito de equipos transdisciplinarios con experiencia en el manejo de estas pacientes. Esto aplicaría fundamentalmente en aquellos escenarios en que no pudiera asegurarse el correcto seguimiento y tratamiento de las mujeres pos parto y de los niños a partir de los 3 años<sup>182</sup>. En la última normativa de tratamiento del FNR se considera el embarazo como un criterio a ser discutido en forma individualizada<sup>51</sup>. En caso de embarazo no planificado intratratamiento, la continuación del mismo queda a consideración del médico tratante en discusión con la paciente, analizando los riesgos y beneficios individuales<sup>41</sup>. La forma de finalización del parto no ha sido asociada al riesgo de transmisión, por lo que la cesárea sólo debe considerarse por indicaciones obstétricas<sup>41,182</sup>. La lactancia no está contraindicada en las mujeres con infección por VHC (excepto en la confección con VIH) y debe ser promovida dado los comprobados beneficios tanto para la madre como el niño. Si bien puede identificarse el VHC a bajos títulos en la leche materna, no existen diferencias significativas en la transmisión a hijos de madres VHC positivas

lactantes vs. no lactantes. La leche materna ha demostrado inactivar el VHC mediante una lipasa endógena que destruye la envoltura lipídica del VHC. En casos de lesiones o grietas en los pezones bilaterales parece prudente suspender transitoriamente. Se sugiere en estos casos derivar a asesora de lactancia para mejoría del acople y poder mantener la misma una vez cicatrizadas las lesiones<sup>41,182</sup>.

En cuanto al tratamiento con AAD durante la lactancia, su seguridad no ha sido estudiada. La lactancia presenta contundentes beneficios para el lactante y la madre, estando recomendada hasta por lo menos los dos años. Tanto el sofosbuvir, como el daclatasvir, el veltapasvir y el glecaprevir-pibrentasvir tienen alta adherencia a proteínas plasmáticas, por lo que su paso a leche es poco probable. En base a esto, la Asociación para la Promoción e Investigación científica y cultural de la Lactancia Materna (APILAM) en e-lactancia las considera drogas de riesgo bajo para la lactancia y Drugs and Lactation Database (LactMed) de la National Library of Medicine considera que el uso de sofosbuvir-daclatasvir no es razón para discontinuar la lactancia. Por tanto, la decisión de iniciar tratamiento durante la lactancia debe ser individualizada, en consenso entre médico y paciente. Antes de iniciar el tratamiento antiviral debe evaluarse el ARN VHC luego del parto, ya que se ha reportado un clearance espontáneo, vinculado al restablecimiento de la inmunidad en el 10 a 25% de las pacientes<sup>39,40</sup>.

El testeo y seguimiento de los recién nacidos de madres con infección por VHC se describe en el capítulo de VHC en pediatría. Dado que los anti VHC se transfieren pasivamente de la madre y pueden persistir hasta 18 meses, se recomienda testeo con ARN a partir de los 2 meses<sup>182</sup>.

## RECOMENDACIONES:

- *Se sugiere el tamizaje con anti VHC en cada embarazo, idealmente en el primer control.*
  - *En toda paciente con colestasis gravídica debe despistarse infección por VHC.*
  - *En caso de anti VHC positivo, debe confirmarse la infección con ARN VHC, y derivar a hepatólogo/gastroenterólogo o infectólogo para asesorar la severidad de la enfermedad hepática y el riesgo de transmisión materno infantil.*
  - *En las pacientes con infección crónica por VHC deben evitarse en lo posible los procedimientos invasivos (diagnóstico prenatal invasivo, biopsia de vellosidades coriónicas, monitoreo fetal invasivo, rotura prolongada de membranas, fórceps, episiotomía).*
  - *El tratamiento antiviral durante el embarazo por el momento no está recomendado, si bien puede ser considerado basado en el riesgo individual. En caso de embarazo accidental intratratamiento, la suspensión o continuación del mismo se discutirá individualmente en conjunto con la paciente, sopesando riesgos y beneficios.*
  - *La infección por VHC no determina la vía de finalización del parto.*
  - *La lactancia no está contraindicada.*
  - *Debe realizarse seguimiento de la madre con ARN en el pos parto y de persistir positiva ofrecer tratamiento.*
-

# HEPATITIS VIRALES EN NIÑOS Y ADOLESCENTES



## Hepatitis B

**Epidemiología.** Según estimaciones de la OMS la proporción de niños menores de 5 años con infección crónica por VHB descendió de 5% en el período 1980- 2000 a menos del 1% en 2019, vinculado a la expansión de la vacuna a nivel mundial. Se estima que anualmente 2 millones de niños menores de 5 años se infectan con VHB, la mayoría por transmisión vertical madre-hijo o transmisión horizontal en la infancia temprana. Son muy escasos los datos de prevalencia en adolescentes y se desconoce la mortalidad en población pediátrica<sup>3,19,192</sup>.

En Uruguay se notificaron al departamento de Vigilancia en Salud del MSP en los últimos 8 años 9 casos en población pediátrica, ninguno en menor de un año.

La vacuna anti VHB es el mejor método de prevención de la infección<sup>193</sup>. En 1982 se crea en Uruguay el actual Programa Nacional de Vacunaciones y se establece mediante la Ley 15.272 la obligatoriedad de la vacunación contra ocho enfermedades prioritarias. Las vacunas son de acceso universal y gratuito. En el año 1999 se incorpora la vacuna anti hepatitis B en el esquema de vacunación, incluida en la vacuna pentavalente a los 2-4-6 y 15 meses de vida; y en forma aislada a adolescentes a los 12 años. En el año 2011 se suspende la vacunación a los adolescentes que ya fueron vacunados, según el esquema, en los primeros meses de vida<sup>194</sup>. Toda persona nacida posterior al año 1987 debería estar inmunizada para VHB, sin embargo, la cobertura nacional para hepatitis B reportada en el año 2018 fue de 91%.

**Vías de transmisión.** La transmisión perinatal

(vertical o madre-hijo) continúa siendo el factor de riesgo más importante para la infección por VHB en el mundo. El riesgo de adquirir la infección por esta vía es de 90%<sup>26,192,195</sup>.

La transmisión horizontal se puede dar en el entorno doméstico, en particular de niños infectados a niños sanos durante los primeros cinco años de vida o a partir de otros contactos intrafamiliares y cuidadores. Ocurre en particular en zonas donde no está implementada la vacunación. Hasta 1/3 de la infección en la infancia puede relacionarse con esta vía de transmisión<sup>192,195</sup>.

La transmisión se puede producir también a través de pinchazos, tatuajes, perforaciones y exposición a sangre o líquidos corporales infectados como la saliva, el semen, el flujo vaginal y menstrual<sup>192,195</sup>.

**Historia natural.** La infección por VHB puede presentarse asintomática, como enfermedad leve, severa o fulminante. El riesgo de desarrollar infección crónica por VHB es inversamente proporcional a la edad. Ocurre en el 90% de los niños infectados en el primer año de vida, 30% de los niños infectados antes de cumplir 5 años y en menos de 5% en niños mayores inmunocompetentes<sup>23,192,196-198</sup>.

La infección crónica es habitualmente asintomática y puede evolucionar a la cirrosis y CHC. Estas complicaciones son infrecuentes en la edad pediátrica, 3-5% y 1-2% respectivamente<sup>23,197,198</sup>. Entre 1-10% de los niños pueden presentar manifestaciones extrahepáticas: artritis, vasculitis (principalmente panarteritis

nodosa), afectación renal (glomerulonefritis membranosa) y acrodermatitis papular de la infancia (síndrome de Gianotti-Crosti).

La probabilidad de seroconversión espontánea de Ag HBe en los niños infectados por transmisión vertical varía con la edad y es menor de 2% por año en niños menores de 3 años, 4%-5% luego de esa edad y aumenta en la adolescencia<sup>196-198</sup>. A los 10-15 años alrededor del 90% de los niños infectados permanecen con Ag HBe<sup>23</sup>.

La eliminación espontánea del Ag HBs es infrecuente (tasa estimada de 0.6% por año).

Ya sea por transmisión vertical o adquirida en la infancia temprana, la infección crónica se caracteriza por evolucionar en distintos estadios prolongados, recientemente renombrados por la EASL (ver tabla 1 en capítulo historia natural)<sup>17</sup>.

**Diagnóstico.** El diagnóstico se realiza con la detección del Ag HBs en sangre, que de mantenerse positivo a los 6 meses, permite realizar diagnóstico de infección crónica<sup>192,196,197</sup>. En los hijos de madres positivas, el Ag HBs y el ADN pueden estar presentes de forma transitoria en los primeros meses, por lo que las pruebas serológicas en los primeros 6 meses de vida deben interpretarse con precaución. Para reducir el riesgo de resultados falsos positivos se sugiere realizar el Ag HBs a la edad de 6 meses y si es positivo, reiterar al año de vida para entonces confirmar infección crónica por VHB<sup>19,192,197</sup>.

En pediatría la biopsia hepática continúa siendo el gold standard para determinar el grado de inflamación, el estadio de fibrosis y para evaluar la indicación de tratamiento<sup>23,192,196,197,199</sup>. La Sociedad Europea de Gastroenterología,

Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) señala que ningún método no invasivo puede sustituir a la biopsia hepática en la decisión de tratar pacientes pediátricos infectados con virus B<sup>197</sup>. La utilidad de la elastografía no ha sido validada aún en pediatría.

**Tratamiento.** El objetivo del tratamiento es la reducción de la replicación viral, la normalización de la ALT, la prevención de la progresión de la enfermedad hacia la fibrosis hepática, cirrosis y CHC. El objetivo ideal sería lograr Ag HBs indetectable (con el tratamiento disponible esto se alcanza en 1-6% de los niños) y erradicar el ADNccc<sup>3,23,196-198</sup>.

El tratamiento comienza explicando y enseñando al niño y a sus padres las medidas para prevenir la transmisión de la infección y la necesidad del seguimiento periódico para control de la replicación viral, el daño hepático, la terapia antiviral y pesquisa de CHC<sup>198</sup>.

Guías internacionales señalan que debe considerarse para la indicación de tratamiento: el Ag HBe positivo/negativo, nivel de ALT, nivel de ADN viral, la histología hepática, así como el antecedente familiar de cirrosis o CHC. La recomendación general es realizar tratamiento a los niños Ag HBe positivo con ALT elevada (1.3-1.5 veces el límite normal superior), con carga viral intermedia o alta (2.000-20.000 UI/mL), lo que corresponde con la fase de hepatitis crónica Ag HBe positivo. El aumento de ALT se debe mantener entre 6 – 12 meses (variable en las distintas guías)<sup>17,19,23,196-199</sup>.

El valor de ALT considerado normal es variable. La guía de la AASLD sugiere para pediatría un valor superior normal hasta 35 en varones y hasta 25 en niñas. Un trabajo reciente realizado en China sugiere que el límite superior normal

es 30 IU/L para varones y 24 UI/L para niñas hasta los 18 años<sup>200</sup>.

Niños con valores de ALT > de 10 veces el límite superior normal pueden estar en proceso de seroconversión espontánea de Ag HBe por lo que se recomienda adoptar una conducta expectante por unos meses antes de definir iniciar tratamiento<sup>198</sup>.

La AASLD recomienda si la carga viral es de 10000 IU/mL diferir el tratamiento antiviral hasta excluir otras causas de enfermedad hepática o seroconversión espontánea del Ag HBe. Esta guía señala que a partir de los 2 años de edad los pacientes pueden ser pasibles de tratamiento.

Un panel de expertos de EEUU<sup>196</sup>, ESPGHAN<sup>197</sup> y la Asociación Asia-Pacífico para el Estudio del Hígado (APASL)<sup>199</sup> recomiendan tratar niños Ag HBe negativo con ALT elevada (1.5-2 el límite superior normal) y carga viral intermedia (2000-20000 UI/mL). Corresponde a la fase de reactivación hepatitis crónica Ag HBe negativo. La guía ESPGHAN usa un valor de corte para hepatitis crónica Ag HBe negativo de 20000 UI/mL, el panel de expertos de EEUU y la APALS usan 2000 UI/mL.

La ESPGHAN recomienda tratamiento antiviral para niños con cirrosis, glomerulonefritis relacionada con VHB, coinfección con virus de hepatitis D, hepatitis C o VIH incluso en pacientes con ALT, ADN viral e histología hepática que no cumplen los criterios de la guía<sup>197</sup>.

La OMS recomienda conducta conservadora respecto al tratamiento salvo que estén presentes cirrosis o una severa enfermedad necroinflamatoria del hígado. No indica biopsia hepática y el diagnóstico de cirrosis se realiza en base a criterios clínicos.

La guía de APASL es la que señala más

circunstancias en las cuales realizar tratamiento y requiere biopsia hepática previa, excepto en tres situaciones<sup>199</sup>:

- cirrosis descompensada
- niños con Ag HBe positivo + ADN viral 20000 UI/mL + valor de ALT x 2 el límite superior normal
- niños con Ag HBe negativo + ADN viral 2000 UI/mL + ALT x 2 el límite superior normal

El tratamiento antiviral se recomienda también para niños con cirrosis y ADN detectable incluso si tienen valores normales de ALT.

Si bien ninguna guía internacional recomienda tratar niños crónicamente infectados Ag HBe positivo con ALT normal, excepto en casos con cirrosis, en el último tiempo han surgido nuevos datos que modifican la idea de que esa fase es un período quiescente de la enfermedad. Se ha detectado en hígado de niños en fase de infección crónica Ag HBe positivo expansión clonal de los hepatocitos e integración de ADN viral a los cromosomas lo que contribuye al desarrollo de cirrosis y CHC. Si bien estos hallazgos podrían sugerir que la intervención terapéutica en esta etapa puede ser necesaria, hasta el momento no hay recomendación para tratar niños en esta fase, salvo que la histología revele fibrosis moderada o severa.

La necesidad de realizar screening para CHC en pacientes no cirróticos es controvertida. La guía de ESPGHAN recomienda realizar una ecografía abdominal cada 6-12 meses dependiendo del estadio de fibrosis<sup>197</sup>.

**Fármacos de utilidad terapéutica**<sup>192,198</sup> (**tabla 19**). Siete drogas están aprobadas por la Food and Drug Administration de Estados Unidos (FDA) y la European Medicines Agency (EMA) para el tratamiento de la infección crónica por VHB en niños:

**Interferón:** no es considerado actualmente como opción terapéutica por sus efectos colaterales, aplicación inyectable 3 veces por semana y necesidad de controles frecuentes.

**Lamivudina y adefovir:** por tener baja barrera no se recomiendan actualmente.

**PEG-INF:** recomendado como primera línea de tratamiento para niños sin cirrosis descompensada en las guías APASLy ESPGHAN.

**Entecavir:** indicado como primera línea para tratamiento de niños entre 2 y 12 años.

**Tenofovir disoproxil fumarato:** en 2012

aprobado por FDA y EMA para niños  $\geq 12$  de años y en 2019 la EMA lo aprobó también para niños  $\geq 2$  años. Por su potente actividad antiviral y su alta barrera genética se considera la droga de primera línea.

**Tenofovir alafenamida:** tiene menos toxicidad renal y ósea que el TDF y es considerado la droga de primera línea para tratamiento de niños  $\geq 12$  años en Europa.

Los fármacos recomendados actualmente y su disponibilidad en Uruguay se especifican en la

**Tabla 19.**

## TABLA 19.

Fármacos recomendados, a la fecha, para tratamiento de hepatitis B crónica en pediatría.

Fármaco	Edad de aprobación	Dosis	Presentación	Disponible en Uruguay
PEG INF alfa-2a	$\geq 3$ años	180 $\mu\text{g}/1.73 \text{ m}^2$ por semana	Inyección subcutánea	Si
Entecavir	$\geq 2$ años	10-30 kg: 0.015 mg/kg/día (máx. 0.5) >30 Kg: 0.5 mg/kg/día	Solución oral, comprimidos	No
Tenofovir disoproxil fumarato	$\geq 2$ años (EMA 2019) $\geq 12$ años (FDA)	>10 kg: 8 mg/kg/día, 1 dosis (máx.300) >35 kg: 300 mg/día	Polvo oral, comprimidos	Disponibles comprimidos 300 mg
Tenofovir alafenamida	$\geq 12$ años	25 mg/día	Comprimidos	Si

**Pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor o quimioterapia**<sup>201</sup>.

Antes de iniciar tratamiento inmunosupresor se debería realizar tamizaje con Ag HBs, Anti HBs y Anti HBc. Los niños negativos para Ag HBs, Anti HBc y Anti HBs deben ser vacunados antes de comenzar el tratamiento inmunosupresor. Independientemente de la carga viral los niños Ag HBs positivo y Anti HBc positivo deben comenzar profilaxis con tenofovir hasta 12 meses luego de suspender la terapia inmunosupresora o hasta 18 meses si reciben rituximab.

En los pacientes Ag HBs negativo y Anti HBc positivo la decisión es en función del ADN de VHB y de la terapia inmunosupresora recibida. Si el ADN es detectable la profilaxis antiviral está indicada. Los pacientes con ADN indetectable deben ser monitorizados con ALT, Ag HBs y ADN viral. Si el ADN se hace detectable o el Ag HBs positivo se debe iniciar profilaxis. Los pacientes Ag HBs negativo y Anti

HBc positivos que vayan a recibir tratamiento con Ac anti-CD20 o trasplante de células madre deben recibir profilaxis antiviral.

**Prevención de transmisión madre-hijo.**

**Profilaxis del recién nacido.** La Guía Nacional del MSP de Vacunación<sup>31</sup> en situaciones especiales refiere que IGHB está indicada junto con la vacuna al nacimiento en los hijos de madres con Ag HBs positivo o con serología desconocida o realizada más de 18 meses antes del parto. Luego se completa la vacunación de acuerdo con el esquema de vacunación vigente.

**Seguimiento del niño.** Para identificar los casos de fallo en la profilaxis debe determinarse Ag HBs y Anti HBs luego de 3 meses de completada la vacunación (no antes porque puede existir Ag HBs por pasaje placentario). Los niños no infectados que no respondieron a la vacunación deben ser revacunados porque están en riesgo de transmisión horizontal.

**RECOMENDACIONES:**

- *Derivar a hijos de madres Ag HBs positivo para consulta con gastroenterólogo/infectólogo pediatra a los 6 meses de vida.*
- *A hijos de madres Ag HBs positivo o desconocido o madres que pertenezcan a población de riesgo realizar a los 3 meses de recibir la última dosis de la vacuna pentavalente Ag HBs y Anti HBs, para identificar posible fracaso de la inmunoprofilaxis o falta de respuesta a la vacuna.*
- *En caso de falta de respuesta a la vacuna, re vacunar con 3 dosis de vacuna anti VHB aislada.*
- *Las guías internacionales recomiendan tratamiento antiviral a niños Ag HBe positivo o negativo con ALT elevada y carga viral alta o moderada.*
- *Entecavir o tenofovir pueden utilizarse como primera línea de tratamiento antiviral en niños.*
- *PEG INF es también una opción válida, si bien se necesitan nuevas investigaciones para establecer su eficacia real.*

- *Aún no hay evidencia suficiente para recomendar tratamiento a niños en fase de infección crónica Ag HBe positivo.*

---

## Hepatitis C

---

**Epidemiología.** Un reciente metaanálisis evidenció una prevalencia global de VHC en niños de 0,87%, 56,8% de los cuales eran virémicos<sup>202</sup>. En Uruguay se han reportado 6 casos pediátricos en los últimos 8 años.

**Vías de transmisión.** La transmisión perinatal (intrauterina tardía y parto) es la principal vía de contagio de los niños. La incidencia de transmisión vertical de VHC es de 5% de madres con VHC ARN+ y de 10% en coinfectadas con VIH. La carga viral elevada se asoció a un aumento del riesgo de transmisión<sup>182,186</sup>. Otros factores de riesgo de transmisión vertical como la aminocéntesis, la rotura prolongada de membranas o algunos procedimientos obstétricos se analizan en otro capítulo de esta guía. Los adolescentes pueden adquirir la enfermedad de forma horizontal de la misma forma que los adultos por exposición percutánea directa a sangre (ver capítulo de historia natural y transmisión). Existen actividades con alto riesgo de infección por VHC que incluyen: uso de drogas intravenosas, realización de tatuajes y piercings en condiciones irregulares, consumo de cocaína intranasal, relaciones sexuales traumáticas en homosexuales, adolescentes privados de libertad, adolescentes en hemodiálisis<sup>202</sup>.

**Historia natural.** La hepatitis aguda VHC en general es asintomática. La hepatitis crónica

se define por la presencia de ARN VHC por al menos 6 meses. Las infecciones adquiridas durante la infancia, en general de transmisión perinatal, negativizan en forma espontánea del 20-45% de los casos. Las infecciones adquiridas más tardíamente en la vida tienen menos chance de negativizarse en forma espontánea. La resolución espontánea de la hepatitis crónica VHC se define por la negativización de ARN VHC con 2 test negativos con al menos 6 meses de diferencia<sup>203</sup>.

Los pacientes pediátricos con hepatitis VHC crónica cursan la enfermedad en general de forma asintomática, pudiéndose encontrar hepatomegalia leve en el 10% de los pacientes<sup>204</sup>. Las manifestaciones extrahepáticas son raras, con excepción del hipotiroidismo subclínico y la tiroiditis autoinmune. En la etapa pediátrica la lesión hepática progresa en forma lenta, y si bien la fibrosis aumenta con la edad, el desarrollo de enfermedad hepática avanzada (cirrosis y hepatocarcinoma) son raros<sup>205</sup>.

Los factores que se asocian a una mayor progresión son: la transmisión perinatal, la inmunosupresión (por VIH u otras), la coinfección con otros virus (VHB, VIH), enfermedades hematológicas con sobrecarga de hierro, el consumo de alcohol y la obesidad<sup>206</sup>.

**¿Quién debe estudiarse?**

- Niños con elevación crónica de transaminasas de causa no aclarada
- Niños de madres infectadas con VHC o que consumen drogas intravenosas
- Hermanos de niños con VHC adquirido en forma perinatal
- Niños o adolescentes con VIH
- Niños o adolescentes víctimas de abuso sexual
- Adolescentes con múltiples parejas sexuales
- Adolescentes con historia o sospecha de consumo de drogas intravenosas

### ¿Cómo deben estudiarse?

- Niños mayores de 18 meses: anti VHC
- Niños menores de 18 meses (a partir de los 2 meses): ARN VHC (considerar que pueden negativizarse en forma espontánea)

### Diagnóstico

- Niño mayor de 18 meses: anti VHC. Si es positivo debe determinarse el ARN VHC en el momento (con seguimiento posterior hasta los 3 años) o a los 3 años cuando la resolución espontánea ya no es esperable.
- Niños menores de 18 meses: los anti VHC no sirven como herramienta diagnóstica porque atraviesan la barrera placentaria y pueden mantenerse positivos por meses. Puede considerarse realizar ARN VHC desde los 2 meses de edad en caso de requerimiento de los padres. El momento ideal para realizarlo en esta etapa no está establecido. Si bien la detección temprana es más costosa, no generaría cambios en el tratamiento (no hay tratamientos autorizados en menores de 3 años) y no considera la posibilidad de negativización

espontánea a esta edad, sí podría aumentar la tasa de infectados detectados en una población que muchas veces tiene pérdida en el seguimiento. Si se realiza ARN VHC antes de los 18 meses debe realizarse el anti VHC a la edad de 18 meses y repetirse una nueva determinación de ARN VHC luego de esta edad. <sup>33,41,50,203,207,208</sup>

Si bien la genotipificación no es fundamental para los tratamientos con los antivirales de acción directa pangenotípicos, en algunos casos puede permitir la optimización de la duración del tratamiento.

**Seguimiento.** Una vez confirmada la VHC crónica el niño debe valorarse en conjunto con gastroenterólogo e infectólogo pediatra. Los niños que no están recibiendo tratamiento deben monitorearse anualmente con hepatograma, ARN VHC (especialmente útil frente a la normalización de transaminasas por 12 meses para valorar aclaramiento espontáneo y previo al inicio del tratamiento para confirmar la actividad del VHC), hemograma, tiempo de protrombina/INR. En paciente con cirrosis, la ecografía abdominal y la AFP debe realizarse cada 6 meses para tamizaje de CHC. Puede ser necesario ajustar estos tiempos en situaciones particulares (niños con historia familiar de cirrosis temprana, CHC, evidencia de rápida progresión hepática, obesidad con hígado graso no alcohólico, uso de drogas hepatotóxicas, cardiopatías con presiones de corazón derecho elevadas). Técnicas no invasivas de valoración de fibrosis hepática como la elastografía están recomendadas para el seguimiento de estos pacientes. La biopsia hepática no es necesaria para la mayoría de los pacientes pediátricos con VHC. Puede estar

indicada en situaciones particulares (pacientes con comorbilidades o con enfermedad hepática avanzada para confirmar cirrosis) y es útil para valorar el grado de inflamación y de fibrosis siendo los hallazgos similares a los pacientes adultos, si bien el compromiso en niños es en general menos severo que en adultos con el mismo tiempo de duración de la infección, nivel de VHC y genotipo. Deben valorarse la presencia de comorbilidades como la coinfección con VHB, VIH y el estado inmunológico de anti VHA<sup>41,207,208</sup>.

**Tratamiento.** Debe considerarse el tratamiento de todos los niños con VHC crónica, con el objetivo de curar la infección y prevenir la progresión de la enfermedad hepática producida por el VHC. La RVS se define como la ausencia del ARN VHC en sangre por un método molecular sensible con límite de detección de 15 UI/ml a las 12 semanas. Existen varios antivirales de acción directa aprobados por la FDA y la EMA para niños a partir de los 3 años de edad: glecaprevir/pibrentasvir, sofosbuvir/ledipasvir, sofosbuvir/rivabirina, sofosbuvir/velpatasvir, siendo algunas útiles para todos los genotipos (pangenotípicas) y otras específicas para algunos<sup>41,207-209</sup>. En nuestro medio la normativa del FNR incluye a los menores de 18 años como criterio a ser discutido en forma individualizada<sup>51</sup>.

**Prevención.** Prevención de transmisión madre-hijo. La mejor manera de prevenir la transmisión vertical del VHC es el tratamiento de la futura madre previo a la concepción. Todas las guías recomiendan el tamizaje universal de todos los adultos (mayores de 18 años) al menos una vez en la vida y a todas las mujeres

embarazadas durante la gestación, excepto si la prevalencia de infección VHC es menor a 0.1%<sup>41,50</sup>. En nuestro medio el tamizaje de VHC en el embarazo no está protocolizado y queda a criterio del médico tratante realizarlo en el tercer trimestre del embarazo en personas con conductas de riesgo (consumo de drogas intravenosas, VIH, VHB, etc.).

La infección por VHC en sí misma no es indicación de cesárea ni contraindica la lactancia materna (excepto en la coinfección con VIH y transitoriamente cuando existen grietas o sangrado del pezón, en cuyo caso se recomienda derivar a asesora de lactancia)<sup>41,207</sup>.

**Prevención de la transmisión horizontal.**

El VHC no se transmite por contacto casual y por lo tanto los niños pueden concurrir a la escuela, practicar deportes, actividades de atletismo y cualquier otra actividad habitual sin restricciones. Los cuidadores deben estar informados acerca de las precauciones universales para seguir en la escuela o en la casa en relación a no tener exposición a sangre como: no compartir cepillos de dientes, afeitadoras, cortaúñas y el uso de guantes e hipoclorito de sodio para limpiar la sangre. Las medidas para prevenir la transmisión del virus en adolescentes de riesgo son similares a las de adultos<sup>41</sup>.

**Otras medidas.** Si bien en nuestro medio la vacunación para VHB y VHA se encuentra en el carné esquema vacunación en forma obligatoria, se recomienda corroborar el estado vacunal y eventualmente la presencia de Anti HBs y anti VHA IgG para valorar la indicación de la vacuna. Se debe educar a los niños y adolescentes en evitar el consumo de alcohol y en hábitos saludables para evitar la obesidad<sup>41,203</sup>.

## RECOMENDACIONES:

- *Los hijos de madres VHC positivas deben ser derivados a gastroenterólogo/infectólogo pediatra para estudio.*
  - *Los hermanos y convivientes de infectados con VHC deben ser derivados para estudio, así como adolescentes con factores de riesgo para adquirir la infección.*
  - *Los niños mayores de 18 meses deben ser estudiados con anti VHC, y de ser positivo confirmar con ARN de VHC. En los menores de 18 meses (a partir de los 2 meses) puede solicitarse ARN de VHC.*
  - *Debe considerarse el tratamiento en todos los niños con ARN VHC positivo a partir de los 3 años.*
-

# **PERSONAS QUE EJERCEN EL TRABAJO SEXUAL**



Las personas que ejercen el trabajo sexual experimentan desigualdades de salud en una amplia gama de condiciones, y el efecto relativo de la exclusión es mayor en las mujeres que en los hombres<sup>210</sup>.

Tienen mayor prevalencia de VIH y otras ITS, entre ellas infección por el VHB y el VHC en comparación a la población general<sup>33,211</sup>.

## Información en Uruguay

Un estudio realizado en 1999 en trabajadores sexuales trans femeninos encontró un 50.5% de positividad para el Anti HBc, un 3% de Ag HBs, un 6.5% de anti-VHC y un 21.5% de VIH. El antecedente de uso de drogas y el contacto sexual con extranjeros estaban asociados con infección por VHC<sup>212</sup>.

En Uruguay el trabajo sexual realizado por personas de 18 años o más es legal, y está regulado por la Ley N° 17.515 del año 2002. En la misma se recomienda a los trabajadores sexuales contar con la vacuna contra el VHB, siendo obligatoria desde el año 2014<sup>8,31</sup>.

En 2019 se publican las pautas de atención a las personas que ejercen el trabajo sexual. En las mismas se plantea realizar en el primer contacto con el trabajador serología de VHB, con vacunación posterior si es negativa; y serología de VHC, que de ser negativa debe reiterarse en forma anual (o cada vez que haya síntomas o contacto de riesgo)<sup>213</sup>.

La vacunación contra el VHB sigue el mismo esquema que para la población general, tres dosis (0-1-6 meses). Se sugiere control con título de Anti HBs y de ser menor a 10 UI/ml, revacunar.

### RECOMENDACIONES:

- *Contar con grupos multidisciplinarios para la asistencia integral de los trabajadores sexuales, siendo fundamental la educación sobre el uso de métodos de barrera, manifestaciones de síntomas de ITS y la necesidad de estudios y/o tratamiento de la/s pareja/s sexuales.*
- *Realizar control serológico del VHB al inicio de la actividad, y de ser negativo vacunar contra VHB.*
- *Dosificar título de Anti HBs luego de la vacunación y de ser menor a 10 UI/ml, revacunar.*
- *Realizar control serológico con anti VHC al inicio de la actividad, y reiterar en forma anual.*
- *De presentar Ag HBs o anti VHC positivo derivar a hepatólogo o infectólogo.*

# **PERSONAS PRIVADAS DE LIBERTAD. CENTROS DE RECLUSIÓN CARCELARIA**



Las personas privadas de libertad (PPL) están consideradas dentro de los grupos de riesgo de infecciones de transmisión sexual (ITS)<sup>33</sup>. Distintos trabajos internacionales reportan que la prevalencia del VHC en esta población oscila entre 15% y 69%<sup>33,214,215</sup>, siendo el principal factor de riesgo el uso de drogas intravenosas<sup>216</sup>. Otras formas de transmisión de VHC y VHB son: compartir materiales de inhalación de drogas; agujas, tinta y pistolas de tatuajes o equipos de perforación; artículos de higiene (rasuradoras, cepillos de uñas, cortauñas); mantener peleas con contacto físico; contacto con heridas con sangre que no se limpian bien y permanecen abiertas sin cubrir; y mantener relaciones sexuales sin medidas de protección<sup>217</sup>.

## Información en Uruguay

---

El último censo publicado indica que la población reclusa en Uruguay a marzo del 2021 es de 13.402 (388 reclusos/100.000 habitantes)<sup>218</sup>.

El censo nacional de reclusos publicado en 2010, revela que sólo el 19.4% de la población carcelaria había recibido información sobre ITS, el 31.3% no utiliza ningún método de barrera, pese a que el 51.9% de los reclusos respondía que había tenido acceso a condones dentro del establecimiento<sup>219</sup>.

En 2016 se publica un trabajo sobre 1959 presos masculinos que constata que al 89% se les realizó test de VIH, VDRL y baciloscopia al ingreso, sin embargo, no se realizó test de VHB o VHC. El 60.2% de los mismos tiene esquema vacunación VHB incompleto y el 30.2% nunca fue vacunado. El consumo problemático de sustancias está presente en el 73.8% de los mismos (marihuana 62.4%, pasta base de cocaína 46.8%, alcohol, 41.6%, cocaína 23.7%, 51,9% más de una sustancia simultáneamente)<sup>220</sup>.

En 2018 se publica la guía nacional de vacunación en situaciones especiales<sup>31</sup> y la guía de diagnóstico de ITS del MSP<sup>8</sup>, recomendando en ambas, la vacunación para VHB para las PPL. El esquema es el habitual de tres dosis (0-

1-6 meses).

La asistencia de las PPL adultas se realiza a través de dos prestadores: la Administración de los Servicios de Salud del Estado (A.S.S.E) mediante el Sistema de Atención Integral para las personas privadas de libertad (SAI-PPL) para Montevideo, zona metropolitana y departamento de Rivera (Unidad de Internación Nro. 12 Cerro Carancho); y Sanidad Policial para el resto del interior. Las PPL adolescentes (de 13 a 17 años) están a cargo del Instituto Nacional de Inclusión Social Adolescente (INISA). Actualmente, la solicitud de tratamiento y seguimiento de la infección crónica por VHC se realiza por especialistas en las instituciones de salud correspondientes del Sistema Nacional Integrado de Salud (SNIS), por lo que generar un sistema de continuidad de la atención entre estas y los centros de salud de los establecimientos penitenciarios, es uno de los principales desafíos. Por otra parte, trasladar la realización del tratamiento al centro de salud penitenciario, a cargo del equipo de salud de cada Unidad y minimizar los estudios diagnósticos que requieren traslado al tercer nivel, sería una estrategia que aumentaría la accesibilidad al tratamiento.

## RECOMENDACIONES:

- *Realización periódica de talleres informativos sobre ITS incluyendo VHB y VHC, con especial énfasis en las medidas destinadas a disminuir el riesgo de transmisión, que incluyan al personal sanitario y de custodia.*
  - *Realización de planes estratégicos para abordar consumo problemático de sustancias, con énfasis en estrategias de reducción de daños.*
  - *Realización de tamizaje de VHC y VHB a toda persona que ingresa a un centro de reclusión.*
  - *Vacunación contra el VHB a todas las PPL con serología negativa.*
  - *Se sugiere establecer programas que promuevan el tratamiento del VHC en los centros de salud penitenciarios.*
-

**PERSONAS CON  
TRASTORNOS MENTALES  
GRAVES. INSTITUCIONES  
PSIQUIÁTRICAS**



Las personas con trastornos mentales graves tienen mayor prevalencia de infección por VIH, VHB y VHC que la población general debido a comportamientos de riesgo para su adquisición<sup>221,222</sup>, como el comportamiento sexual de alto riesgo (relaciones sexuales sin protección, múltiples parejas sexuales, comercio sexual) y el uso de drogas ilícitas<sup>223-225</sup>.

En los lugares de internación psiquiátrica se considera como factores favorecedores: los largos períodos de internación<sup>226</sup>, la escasez de fondos para campañas de prevención, la separación de los servicios médicos y psiquiátricos, los efectos secundarios de los medicamentos psicotrópicos, entre otros<sup>223</sup>.

## Información en Uruguay

---

No existen registros epidemiológicos sobre la prevalencia con trastornos mentales graves, pero extrapolando de estudios internacionales se estiman 54.000 personas. De acuerdo a los datos de egresos hospitalarios se producen unas 12.500 internaciones por diagnóstico de salud mental en el país. La discapacidad por trastornos mentales es del 33%<sup>227</sup>.

### RECOMENDACIONES:

- *Se sugiere el tamizaje de VHB y VHC en las personas ingresadas en instituciones psiquiátricas.*
  - *Se sugiere la vacunación anti VHB.*
-

# **RESIDENCIALES PARA LA TERCERA EDAD**



Series internacionales reportan mayor prevalencia de VHB y VHC en residenciales que en la población general, y coberturas vacunales de VHB del 50%. 3%<sup>228,229</sup>.

Las situaciones de vida en común, como los hogares de ancianos, crean un riesgo de propagación del VHB y el VHC<sup>228</sup>. Ambos virus son más comunes en la población de mayor edad debido al envejecimiento de las generaciones expuestas a los factores de riesgo asociados a la infección: exposición sexual, transfusión sanguínea antes del testeo obligatorio de infecciones transmisión sexual, uso de drogas intravenosas, trasplante de órganos, hemodiálisis<sup>230</sup>.

## Información en Uruguay

El 14% de las personas son mayores de 64 años. Según datos del 2015 publicados por el sistema de información sobre vejez y envejecimiento en INMAYORES, existen 1.124 establecimientos de larga estadía registrados en todo el país, que en conjunto albergan a más de 14.000 personas (3% de la población adulta de Uruguay)<sup>231</sup>.

La Ley N° 19.355 regulariza, habilita y fiscaliza en materia social los establecimientos de larga estadía para cuidados a personas mayores (ELEPEM) determinando la obligatoriedad del personal que trabaja en los mismos de contar con vacunación de hepatitis B (decreto N° 356/016)<sup>232</sup>.

### RECOMENDACIONES:

- *El personal que trabaja en los ELEPEM debe contar con la vacuna anti VHB.*
- *Se sugiere el tamizaje de VHB y VHC en las personas que residen el ELEPEM.*
- *Se sugiere la vacunación anti VHB en los residentes de ELEPEM.*

# **ROL DE LA SOCIEDAD CIVIL EN LA HEPATITIS VIRALES**



Los pacientes organizados han cobrado en las últimas décadas un rol protagónico en la resolución de sus problemas amparándose en marcos normativos y en estrategias internacionales. La 67ª Asamblea Mundial de la Salud, en su capítulo hepatitis víricas, propone que se promueva la participación de la sociedad civil en todos los aspectos de la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de las hepatitis víricas. La Institución Nacional de Derechos Humanos y Defensoría del Pueblo de Uruguay, en su Resolución N° 489, propone fortalecer las instancias de diálogo periódicas con los usuarios organizados de modo que puedan aportar sus experiencias en cuanto a detección y tratamiento, incorporándose en los procesos de evaluación y toma de decisiones sobre los planes que se establezcan.

Algunas de las facetas de Asociación Comunidad Hepatitis C Uruguay se describe a continuación. Desde el rol otorgado por la OMS, la Organización de las Naciones Unidas y la Institución Nacional de Derechos Humanos y Defensoría del Pueblo, la actividad de la sociedad civil ha resultado fortalecedora en: abordar aspectos incluidos en su compromiso estatutario de educar y sensibilizar a la población sobre hepatitis C, contribuir en la elaboración de planes de acción para la detección, elaborar protocolos de atención, promover el acceso universal a técnicas de diagnóstico y tratamientos, y defender los derechos humanos de las personas afectadas por hepatitis. Entre sus funciones está: promover campañas de cribado, abogar en el registro de medicación genérica y pruebas diagnósticas, promover modificaciones en protocolos de atención por parte del Estado. En su trabajo con las personas: operar como observador y actor en forma simultánea, articulando en las relaciones paciente-médico, institución médica y Estado; acompañar y asesorar a las personas durante sus procesos de diagnóstico y tratamiento; desarrollar acuerdos comerciales en estudios diagnósticos y brindar asesoría letrada.

**Medios de contacto de Asociación Comunidad Hepatitis C Uruguay -ACHCU.  
Teléfono: 092663993. Página web: [www.achcu.org](http://www.achcu.org)**



## Anexos

### Anexo 1: Exámenes necesarios previo al tratamiento y en el seguimiento de los pacientes con infección crónica por VHB

**A)** Exámenes necesarios al inicio y en el seguimiento del tratamiento de los pacientes con hepatitis crónica por VHB con interferón.

	Inicio	1 mes	3 meses	6 meses	12 meses
ALT	√	√	√	√	√
Ag HBe y Anti HBe	√		√ (*)	√ (*)	√ (*)
Ag HBs y Anti HB s	√		√ (^)	√ (^)	√ (^)
ADN VHB	√		√	√	√
Hemograma	√	√	√	√	√
TSH	√			√	√

(\*) En pacientes con hepatitis crónica Ag HBe positivo

(^) En pacientes con hepatitis crónica Ag HBe positivo que seroconvirieron el Ag HBe, y en pacientes con hepatitis crónica Ag HBe negativo que lograron un ADN negativo.

**B)** Exámenes necesarios al inicio y en el seguimiento del tratamiento de los pacientes con hepatitis crónica por VHB con análogos nucleós(t)idos durante el primer año.

	Inicio	3 meses	3 a 6 meses	12 meses
ALT	√	√	√	√
Ag HBe y Anti HBe	√		√ (*)	
Ag HBs y Anti HBs	√			√ (^)
ADN VHB	√		√	√
Función renal	√	√	√	√
Elastografía	√			

(\*) En pacientes con hepatitis crónica Ag HBe positivo

(^) En pacientes con hepatitis crónica Ag HBe positivo que seroconvirtieron el Ag HBe, y en pacientes con hepatitis crónica Ag HBe negativo que lograron un ADN negativo.

**Anexo 2. Exámenes necesarios para la solicitud de tratamiento para la infección por VHC de acuerdo a normativa del FNR <sup>51</sup> y en el seguimiento.**

	Basal □	12 semanas de finalizado el tratamiento
PCR VHC	√	√
Elastografía o biopsia hepática(*)	√	
Hemograma	√	
Hepatograma	√	
TP e INR	√	
Azoemia y Creatininemia	√	
Glicemia	√	
Ag HBs, Anti HBs y Anti HBc (°)	√	
VIH(•)	√	
Ecografía abdominal	√	
Endoscopia digestiva alta(^)	√	
Certificado vacuna anti VHA y VHB (v)	√	

□ no más de 6 meses de antigüedad (excepto PCR y elastografía o biopsia)

(\*) Prescindible si APRI < 0.7 ó > a 1.5, o evidencia clínica-imagenológica de cirrosis

(°) Si Ag HBs + debe aportarse carga viral del VHB

(•) Si VIH + debe aportarse carga viral de VIH y población linfocitaria

(^) Solo en pacientes cirróticos.

(v) Prescindible en pacientes con IgG VHA + y Anti HBs + respectivamente

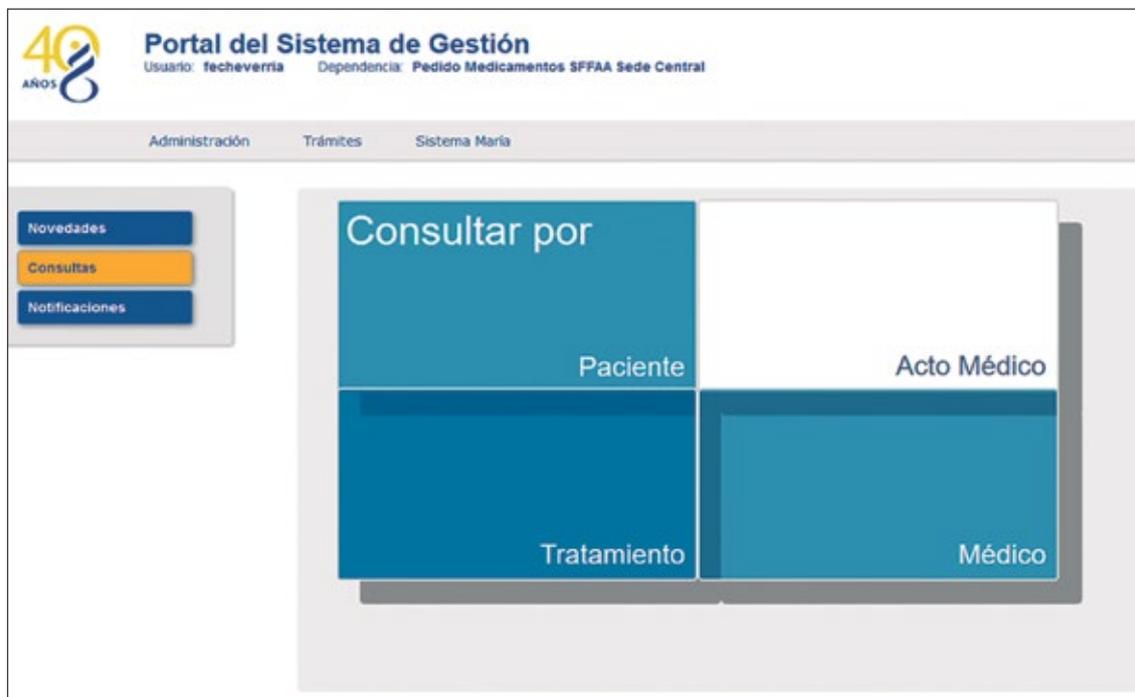
### Anexo 3. Instructivo para ingresar solicitud de tratamiento de hepatitis C

En esta pantalla Ud. debe ingresar su nombre de usuario y su contraseña



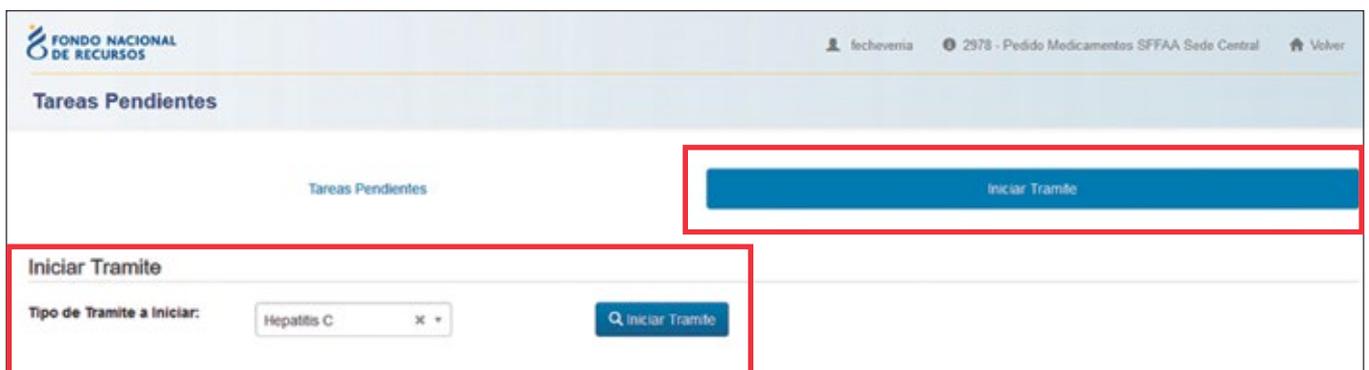
The screenshot shows a login interface titled "Ingreso al Portal" with a "40 AÑOS" logo. It features two input fields: the first contains the username "fecheverria" and the second contains a masked password "\*\*\*\*\*". Below the password field is a checkbox labeled "Mostrar Contraseña" and a link that says "¿Olvidaste tu Contraseña/Password?". A large blue button labeled "INGRESAR" is positioned at the bottom. At the very bottom of the page, there is a small line of contact information: "18 de Julio 985, Galería Cristal 3er. Piso | Tel:2901 4091 | Fax: 2902 0783 | C.R. 11100, Montevideo, Uruguay."

Una vez que ingrese al Portal, se despliega la siguiente pantalla.



The screenshot displays the main dashboard of the "Portal del Sistema de Gestión". At the top left is the "40 AÑOS" logo. The header includes the title "Portal del Sistema de Gestión" and user information: "Usuario: fecheverria" and "Dependencia: Pedido Medicamentos SFFAA Sede Central". A navigation bar contains the links "Administración", "Trámites", and "Sistema María". On the left side, there is a vertical menu with three buttons: "Novedades", "Consultas", and "Notificaciones". The main content area features a large blue grid with four quadrants labeled "Paciente", "Acto Médico", "Tratamiento", and "Médico".

Donde hará click en Trámites, tareas pendientes.



Completar las siguientes ventanas con los datos solicitados:

Tratamientos concomitantes   Tratamiento solicitado   Consideraciones   Medicamentos   Adjuntar archivos   Confirmar datos

### Ingreso de paciente

Institución:  
DHSFFAA

#### Identificación del Paciente

<b>Pais documento: *</b> Elja pais documento	<b>Tipo de documento: *</b> Elja tipo documento	<b>Nro. documento: *</b> Ingrese número de documento	
<b>1er. nombre: *</b> Ingrese primer nombre	<b>2do. nombre:</b> Ingrese segundo nombre	<b>1er. apellido: *</b> Ingrese primer apellido	<b>2do. apellido:</b> Ingrese segundo apellido
<b>Fecha nacimiento: *</b> Ingrese fecha de nacimiento	<b>Edad:</b>	<b>Pais nacimiento:</b> Elja pais nacimiento	<b>Departamento nacimiento:</b> Elja departamento nacimiento
<b>Sexo: *</b> Elja sexo	<b>Género: *</b> Elja género	<b>Etnia: *</b> Elja etnia	

Datos de paciente   Médico solicitante   Diagnóstico   Situación Clínica   Tratamiento previo   Bioquímica   Comorbilidades   Tratamientos concomitantes

Tratamiento solicitado   Consideraciones   Medicamentos   Adjuntar archivos   Confirmar datos

#### Documentos Adjuntos

<b>Documento (DNI): *</b> Examinar...	<b>Consentimiento: *</b> Examinar...	<b>Otra documentación de identificación:</b> Examinar...
--	---	---

#### Datos del Responsable

<b>Tipo de documento:</b> Elja tipo documento	<b>Nro. documento:</b> Ingrese número de documento	<b>Pais documento:</b> Elja pais documento	<b>Vinculo con el paciente:</b> Elja vinculo con el paciente
<b>1er. nombre:</b> Ingrese primer nombre	<b>2do. nombre:</b> Ingrese segundo nombre	<b>1er. apellido:</b> Ingrese primer apellido	<b>2do. apellido:</b> Ingrese segundo apellido

Datos de paciente Médico solicitante Diagnóstico Situación Clínica Tratamiento previo Bioquímica Comorbilidades Tratamientos concomitantes

Tratamiento solicitado Consideraciones Medicamentos Adjuntar archivos Confirmar datos

**Domicilio Principal**

**Vía domicilio: \*** **Dirección: \*** **Nro. de puerta:**

Elija tipo vía Ingrese dirección Ingrese nro.

**Otra designación:**

Ingrese otra designación

**Departamento: \*** **Localidad: \*** **CP:**

Elija departamento del domicilio Elija localidad del departamento Ingrese código postal

**Domicilio Alternativo**

**Vía domicilio:** **Dirección:** **Nro. de puerta:**

Elija tipo vía Ingrese dirección Ingrese nro.

**Otra designación:**

Ingrese otra designación

**Departamento:** **Localidad:** **CP:**

Datos de paciente Médico solicitante Diagnóstico Situación Clínica Tratamiento previo Bioquímica Comorbilidades Tratamientos concomitantes

Tratamiento solicitado Consideraciones Medicamentos Adjuntar archivos Confirmar datos

**Contacto Principal**

**Teléfono fijo:** **Preijo prov. celular: \*** **Celular: \*** **E-mail: \***

Ingrese número teléfono Ingrese pref. prov. Ingrese número celular Ingrese e-mail

**Contacto Alternativo**

**Teléfono fijo:** **Preijo prov. celular:** **Celular:** **E-mail:**

Ingrese número teléfono Ingrese pref. prov. Ingrese número celular Ingrese e-mail

**Observaciones del Paciente**

**Observaciones:**

Ingrese observaciones

Se debe completar: Datos del médico tratante.

SOL5003 - Solicitud Hepatitis C Manual de Uso

Datos de paciente   Médico solicitante   Diagnóstico   Situación Clínica   Tratamiento previo   Bioquímica   Comorbilidades

Tratamientos concomitantes   Tratamiento solicitado   Consideraciones   Medicamentos   Adjuntar archivos   Confirmar datos

---

**Médico solicitante**

Seleccionar Médico solicitante: \*

El paciente consiente participar en la investigación: \*

SOL5003 - Solicitud Hepatitis C Manual de Uso

Datos de paciente   Médico solicitante   **Diagnóstico**   Situación Clínica   Tratamiento previo   Bioquímica   Comorbilidades

Tratamientos concomitantes   Tratamiento solicitado   Consideraciones   Medicamentos   Adjuntar archivos   Confirmar datos

---

**Diagnóstico**

Diagnóstico: \*

Fecha del diagnóstico: \*

Confirmado por: \*

Fecha del estudio: \*

**SOL5003 - Solicitud Hepatitis C** Manual de Uso

Datos de paciente   Médico solicitante   Diagnóstico   **Situación Clínica**   Tratamiento previo   Bioquímica   Comorbilidades

Tratamientos concomitantes   Tratamiento solicitado   Consideraciones   Medicamentos   Adjuntar archivos   Confirmar datos

---

**Situación Clínica**

**Estadio de enfermedad hepática: \***

**Asintomático?: \***

**Manifestaciones extrahepáticas?: \***      **Cuáles?: \***  
     

**SOL5003 - Solicitud Hepatitis C** Manual de Uso

Datos de paciente   Médico solicitante   Diagnóstico   Situación Clínica   **Tratamiento previo**   Bioquímica   Comorbilidades

Tratamientos concomitantes   Tratamiento solicitado   Consideraciones   Medicamentos   Adjuntar archivos   Confirmar datos

---

**Tratamiento previo**

**Tratamiento previo?: \***

**Tratamiento con Peginterferón + Rivarina: \***      **Fecha de inicio: \***  
     

**Tratamiento con antivirales directos: \***      **Fecha de inicio: \***      **Especificar plan: \***  
           

**Otro tratamiento previo: \***      **Fecha de inicio: \***      **Cuál?: \***  
           

**Respuesta al tratamiento previo: \***      **Especificar:**

**SOL5003 - Solicitud Hepatitis C** Manual de Uso

[Detos de paciente](#)
[Médico solicitante](#)
[Diagnóstico](#)
[Situación Clínica](#)
[Tratamiento previo](#)
[Bioquímica](#)
[Comorbilidades](#)

[Tratamientos concomitantes](#)
[Tratamiento solicitado](#)
[Consideraciones](#)
[Medicamentos](#)
[Adjuntar archivos](#)
[Confirmar datos](#)

---

**Bioquímica**

**Hepatograma**

<b>B total (mg): *</b> Ingrese B total (mg)	<b>BD (mg): *</b> Ingrese BD (mg)	<b>TGO: *</b> Ingrese TGO	<b>TGP: *</b> Ingrese TGP
<b>FAlcalina: *</b> Ingrese FAlcalina	<b>GGT: *</b> Ingrese GGT	<b>Albúmina(mg/dl): *</b> Ingrese Albúmina(mg/dl)	<b>INR: *</b> Ingrese INR

**Función renal**

<b>Creatinemia: *</b> Ingrese Creatinemia	<b>FG: *</b> Cálculo FG	<b>MELD: *</b> Cálculo MELD	<b>APRI: *</b> Ingrese APRI
--	----------------------------	--------------------------------	--------------------------------

[Datos de paciente](#)
[Médico solicitante](#)
[Diagnóstico](#)
[Situación Clínica](#)
[Tratamiento previo](#)
[Bioquímica](#)
[Comorbilidades](#)
[Tratamientos concomitantes](#)

[Tratamiento solicitado](#)
[Consideraciones](#)
[Medicamentos](#)
[Adjuntar archivos](#)
[Confirmar datos](#)

---

**Evaluación infectológica**

**HBsAg: \***  
Elja HBsAg

**Anti HBs: \***  
Elja Anti HBs

**Anticore VHB: \***  
Elja Anticore VHB

**VH: \***  
Elja VH

**Carga viral VH (UI/ml): \***  
Ingrese Carga viral VH (UI/ml)

**Carga viral VH (Log): \***  
Ingrese Carga viral VH (Log)

**CD4: \***  
Ingrese CD4

**Fecha: \***  
Ingrese Fecha

**Carga viral VHB (UI/ml): \***  
Ingrese Carga viral VHB (UI/ml)

**Carga viral VHB (Log): \***  
Ingrese Carga viral VHB (Log)

**Fecha: \***  
Ingrese Fecha

Datos de paciente Médico solicitante Diagnóstico Situación Clínica Tratamiento previo **Bioquímica** Comorbilidades Tratamientos concomitantes

Tratamiento solicitado Consideraciones Medicamentos Adjuntar archivos Confirmar datos

**Características infección VHC**

Enfermedad replicativa demostrada por:

**Carga viral: \***  
Elija una opción ▾

**Genotipo viral: \*** **Genotipo viral: \***  
Elija una opción ▾ Ingrese Genotipo viral

**PCR de Virus C: \***  
Elija una opción ▾

**Via probable de adquisición: \***  
Elija Via probe

**Infección VHC pareja: \*** **Recibe tratamiento actualmente: \*** **Curación virológica: \***  
Elija una opción ▾ Recibe tratamiento ▾ Curación virológica? ▾

**Hijos con infección VHC: \*** **N° hijos con infección: \***  
\* Ingrese

**SOL5003 - Solicitud Hepatitis C** Manual de Uso

Datos de paciente Médico solicitante Diagnóstico Situación Clínica Tratamiento previo **Bioquímica** **Comorbilidades**

Tratamientos concomitantes Tratamiento solicitado Consideraciones Medicamentos Adjuntar archivos Confirmar datos

**Comorbilidades**

**Coinfección VIH: \*** **Coinfección VHB: \*** **Obesidad: \*** **Diabetes: \*** **Hipertensión arterial: \***  
Elija una opción ▾ Elija una opción ▾ Elija una opción ▾ Elija una opción ▾ Elija una opción ▾

**Dislipemia: \*** **Insuficiencia renal: \*** **Diálisis: \*** **Reflujo gastroesofágico: \*** **Úlcera gastroduodenal: \***  
Elija una opción ▾ Elija una opción ▾ Elija una opción ▾ Elija una opción ▾ Elija una opción ▾

**Gastroduodenitis: \*** **Tabaquismo actual: \*** **Consumo de cocaína actual: \*** **UDIV actual: \*** **Insuficiencia cardíaca: \***  
Elija una opción ▾ Elija una opción ▾ Elija una opción ▾ Elija una opción ▾ Elija una opción ▾

**EPOC: \*** **Patología psiquiátrica: \***  
Elija una opción ▾ Elija una opción ▾

**Otras: \*** **Cual: \***  
Elija una opción ▾ Ingrese Cual

SOL5003 - Solicitud Hepatitis C Manual de Uso

Datos de paciente   Médico solicitante   Diagnóstico   Situación Clínica   Tratamiento previo   Bioquímica   Comorbilidades

Tratamientos concomitantes   **Tratamiento solicitado**   Consideraciones   Medicamentos   Adjuntar archivos   Confirmar datos

---

**Tratamiento solicitado**

**Glecaprevir + Pibrentasvir:** \*

Elja una opción ▾

**Sofosbuvir + Declatasvir:** \*

Elja una opción ▾

**Duración del tratamiento (semanas):** \*

Elja Duración del tratamiento (semanas) ▾

**Peso (kg): \***

**Talla (cm): \***

**Superficie corporal (m2):**

**IMC:**

En esta ventana se debe agregar:

-El principio activo

-La dosis propuesta

-Luego presionar en agregar (eso con cada principio activo que se indique en el tratamiento).

SOL5003 - Solicitud Hepatitis C Manual de Uso

Datos de paciente   Médico solicitante   Diagnóstico   Situación Clínica   Tratamiento previo   Bioquímica   Comorbilidades

Tratamientos concomitantes   Tratamiento solicitado   Consideraciones   **Medicamentos**   Adjuntar archivos   Confirmar datos

---

**Principios activos posibles**

Principio Activo:

**Principios activos seleccionados**

Nombre	Dosis Propuesta	Unidad Propuesta	Unidad de Tiempo	Acciones
No hay principios activos ingresados				

Y para finalizar en la última ventana confirmar formulario, si ya está completo.

The image shows a screenshot of a web application interface for a Hepatitis C request form. The title bar reads "SOL5003 - Solicitud Hepatitis C" and includes a "Manual de Uso" link. A horizontal menu contains the following items: "Datos de paciente", "Médico solicitante", "Diagnóstico", "Situación Clínica", "Tratamiento previo", "Bioquímica", "Comorbilidades", "Tratamientos concomitantes", "Tratamiento solicitado", "Consideraciones", "Medicamentos", "Adjuntar archivos", and "Confirmar datos". The "Confirmar datos" item is highlighted with a light blue background. Below the menu, the text "Confirmar datos" is displayed. At the bottom of the form, there are two blue buttons: "Guardar a Completar" and "Confirmar Formulario". The "Confirmar Formulario" button is highlighted with a red rectangular border.

#### Anexo 4. INSTRUCTIVO PARA CARGAR Dosis posteriores del tratamiento de VHC



Ingresar tipo de documento y número.

The screenshot shows the 'Tareas Pendientes' interface. At the top, there is a header with the logo 'FONDO NACIONAL DE RECURSOS' and user information: 'fechevita', '2578 - Pedido Medicamentos SFFAA Sede Central', and 'Volver'. Below the header, there is a blue bar with 'Tareas Pendientes' and 'Iniciar Tramite'. The 'Filtros' section contains two rows of input fields. The first row, 'Ingreso Paciente', has a dropdown menu set to 'Documento' and a text input field containing 'Ingreso paciente'. This row is highlighted with a red box. The second row, 'Tipo de Tramite', has two dropdown menus: 'Seleccione Tipos de Tramites' and 'Seleccione Tarea'. To the right of these fields is a blue button with a magnifying glass icon and the text 'Buscar Tareas Pendientes'. Below the filters, there is a section titled 'Tareas Pendientes'.

En la siguiente ventana buscar el item de hepatitis C y el ingreso de Formulario de Dpp como muestra en el cuadro.

The screenshot shows the 'Tareas Pendientes' interface. At the top, there is a header with the logo 'FONDO NACIONAL DE RECURSOS' and user information: 'fechevita', '2578 - Pedido Medicamentos SFFAA Sede Central', and 'Volver'. Below the header, there is a blue bar with 'Tareas Pendientes' and 'Iniciar Tramite'. The 'Filtros' section contains two rows of input fields. The first row, 'Ingreso Paciente', has a dropdown menu set to 'Documento' and a text input field containing 'Ingreso paciente'. The second row, 'Tipo de Tramite', has two dropdown menus: '6003 - Hepatitis C X' and 'Ingreso formulario Dpp X'. This row is highlighted with a red box. To the right of these fields is a blue button with a magnifying glass icon and the text 'Buscar Tareas Pendientes'. Below the filters, there is a section titled 'Tareas Pendientes'.

Completar todos los datos.

FONDO NACIONAL DE RECURSOS

sechevita 2978 - Pedido Medicamentos SFFAA Sede Central Volver Manual de Uso

### DPP5003 - Dpp Hepatitis C

Datos de paciente ✓ Médico solicitante ✓ Información del mes en curso Bioquímica Consideraciones Medicamentos Adjuntar archivos

Confirmar datos

#### Datos de paciente

Fecha ingreso Dpp Hepatitis C: 10/09/2021 ✓

Seleccionar Paciente: Número FNR 27347 ✓

#### Datos Paciente

Numero	Tipo Documento	Documento	Nombre Completo	Sexo	Fecha Nacimiento	Edad	Departamento
27347	DNI	3497920 - 7	SERGIO FELIX PAZ ARREGUI	M	14/01/1966	55	SAN JOSE

Completar toda la información de la ventana con datos del tratamiento.

Datos de paciente ✓ Médico solicitante ✓ Información del mes en curso Bioquímica Consideraciones Medicamentos Adjuntar archivos

Confirmar datos

#### Información del mes en curso

Fecha de último control del mes: \*  
Ingrese Fecha de último control

Fecha de inicio de tratamiento: \*  
Ingrese Fecha de inicio de trat

Semana de tratamiento (N°): \*  
Ingrese Semana de tratamiento (N°)

#### Tolerancia al tratamiento

Efectos adversos: \*  
Elja una opción

Cuales: \*  
Ingrese Cuales

Activar Windows  
Ve a Configuración para activar Wind

Completar los cuadros de las ventanas con los datos de la paraclínica.

The screenshot shows the 'Bioquímica' tab of the 'DPP5003 - Dpp Hepatitis C' form. The 'Hepatograma' section contains input fields for: B total (mg), B directa (mg), TGO, TGP, F.Alcaldina, GGT, and INR. The 'Función renal' section contains an input field for Creatinemia. A watermark 'Activar Windows' is visible in the bottom right corner.

En esta ventana si no cuenta con los datos de carga viral, se debe completar con 0.

This screenshot shows the same 'Bioquímica' tab, but with the 'Función renal' section expanded. Below it, the 'Hemograma' section includes input fields for Glób. Blancos, Hemoglobina (grdl), and Plaquetas. Below that is the 'Semanas de inicio de tratamiento' field. At the bottom, the 'Carga viral (U/ml)' and 'Carga viral (Log)' fields are highlighted with a red box. The 'Confirmar datos' button is visible at the top right.

Completar con principio activo y dosis, luego dar clic en el botón agregar y así con todos los principios activos del tratamiento.

FONDO NACIONAL DE RECURSOS

2978 - Pedido Medicamentos SFFAA Sede Central

Volver

DPP5003 - Dpp Hepatitis C

Manual de Uso

Datos de paciente ✓ Médico solicitante ✓ Información del mes en curso Bioquímica Consideraciones Medicamentos Adjuntar archivos

Confirmar datos

Principios activos posibles

Principio Activo: 148 - SOFOSBUVR Ingrese Dosis MG Agregar

Principios activos seleccionados

Nombre	Dosis Propuesta	Unidad Propuesta	Unidad de Tiempo	Acciones
No hay principios activos ingresados				

Por último dar clic en el botón confirmar formulario.

The image shows a screenshot of a web application interface. At the top left, there is a logo for 'FONDO NACIONAL DE RECURSOS'. To the right of the logo, there is a user profile icon labeled 'Recheveta', a location icon labeled '2978 - Pedido Medicamentos SFFAA Sede Central', and a home icon labeled 'Volver'. Below this, the main title of the page is 'DPP5003 - Dpp Hepatitis C', and to its right is a link for 'Manual de Uso'. A horizontal navigation bar contains several tabs: 'Datos de paciente' (with a checkmark), 'Médico solicitante' (with a checkmark), 'Información del mes en curso', 'Bioquímica', 'Consideraciones', 'Medicamentos', and 'Adjuntar archivos'. Below the navigation bar, there is a section titled 'Confirmar datos'. In the center of this section, there are two blue buttons: 'Guardar a Completar' and 'Confirmar Formulario'. The 'Confirmar Formulario' button is highlighted with a red rectangular border.

## Referencias bibliográficas

---

1. OMS. Estrategia mundial del sector de la salud contra las hepatitis víricas 2016-2021: hacia el fin de las hepatitis víricas. Organización Mundial de la Salud. 2016 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/250578>, acceso 20 de agosto 2021).
2. WHO. Consolidated Strategic Information Guidelines for viral Hepatitis. Planning and tracking progress towards elimination. World Health Organization. 2019. (<https://www.who.int/publications/i/item/consolidated-strategic-information-guidelines-for-viral-hepatitis-planning-978-92-4-151519-1>, acceso 20 de agosto 2021).
3. WHO. Progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021. Accountability for the global health sector strategies 2016–2021: actions for impact. Geneva. World Health Organization. 2021 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240027077>, acceso 20 de agosto 2021).
4. The Polaris Observatory Collaborators. Global Prevalence, Treatment and Prevention of hepatitis b virus infection in 2016: a modeling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018; 3(6): 383–483.
5. The Polaris Observatory Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modeling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017; 2: 161–76.
6. Mainardi V, Menéndez J, Valverde M, San Martin G, Prieto J, Noceti O, et al. Resultados del Programa Nacional de Trasplante Hepático del Uruguay a 10 años de su inicio. *Rev Méd Urug*. 2020; 36(4): 341-53.
7. OPS/OMS. ETMI PLUS: Marco para la eliminación de la transmisión materno-infantil del VIH, la sífilis, la hepatitis y la enfermedad de Chagas. Organización Panamericana de la Salud- Organización Mundial de la Salud. 2017. Numero de documento OPS/CHA/17-009. ([iris.paho.org/handle/10665.2/34306](https://iris.paho.org/handle/10665.2/34306), acceso 20 de agosto 2021).
8. Recomendaciones de diagnóstico, tratamiento, prevención y vigilancia de las Infecciones de Transmisión Sexual. Ministerio de Salud Publica. Republica Oriental del Uruguay, 2018. ([https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud\\_publica/files/documentos/noticias/Guía\\_ITS\\_dic\\_2018\\_\(1\).pdf](https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud_publica/files/documentos/noticias/Guía_ITS_dic_2018_(1).pdf), acceso 20 de agosto 2021).
9. VII Encuesta Nacional sobre consumo de drogas en población general. 2019. Junta Nacional de Drogas, Presidencia de la República Uruguay y Observatorio Uruguayo de drogas. ([https://www.gub.uy/junta-nacional-drogas/sites/junta-nacional-drogas/files/documentos/publicaciones/VII\\_ENCUESTA\\_NACIONAL\\_DROGAS\\_POBLACION\\_GENERAL\\_2019.pdf](https://www.gub.uy/junta-nacional-drogas/sites/junta-nacional-drogas/files/documentos/publicaciones/VII_ENCUESTA_NACIONAL_DROGAS_POBLACION_GENERAL_2019.pdf), acceso 20 de agosto 2021).
10. Personas, calle, consumos: dos estudios sobre uso de pasta base en Uruguay. Aproximaciones cuantitativas y etnográficas. 2019. Junta Nacional de Drogas, Presidencia de la República Uruguay y Observatorio Uruguayo de drogas. (<https://www.gub.uy/junta-nacional-drogas/>

comunicacion/publicaciones/personas-calle-consumos-dos-estudios-sobre-uso-pasta-base-uruguay, acceso 13 agosto 2021), acceso 20 de agosto 2021)

11. Cooke GS, Andrieux-Meyer I, Applegate TL, Atun R, Burry JR, Cheinquer H, et al. Accelerating the elimination of viral hepatitis: a Lancet Gastroenterology & Hepatology Commission. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019; 4 (2): 135-84.
12. Delaney WE. Molecular virology of chronic hepatitis B and C: Parallels, contrasts and impact on drug development and treatment outcome. *Antiviral Res*. 2013; 99: 34-48.
13. Valaydon ZS, Locarnini SA. The virological aspects of hepatitis B. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017;31:257-264.
14. Hoofnagle JH. Serologic markers of hepatitis B virus infection. *Annu Rev Med*. 1981;32:1-11.
15. McMahon BJ, Alward WL, Hall DB, Heyward WL, Bender TR, Francis DP, et al. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis*. 1985;151:599-603.
16. Wright TL, Mamish D, Combs C, Kim M, Donegan E, Ferrell L, et al. Hepatitis B virus and apparent fulminant non-A, non-B hepatitis. *Lancet*. 1992;339(8799):952-5.
17. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017. Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67(2):370-98.
18. Paccoud O, Surgers L, Lacombe K. Infection par le virus de l'hépatite B : histoire naturelle, manifestations cliniques et principes thérapeutiques . *Rev Med Interne*. 2019; 40: 590-98
19. OMS. Directrices para la prevención, la atención y el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis b. Organización Mundial de la Salud 2016. (<https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/34117/9789275319437-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y>, acceso 20 agosto 2021)
20. Rodríguez M, Buti M, Esteban R, Lens S, Prieto M, Suárez E, et al. Documento de consenso de la Asociación Española para el Estudio del Hígado sobre el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B. 2020. *Gastroenterol Hepatol*. 2020;43(9):559-87.
21. CDC. Guidelines for Viral hepatitis-statistics and surveillance. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC. 2017 (<https://www.cdc.gov/hepatitis/statistics/surveillanceguidelines.htm>, acceso 20 de agosto 2021).
22. Protocolo clínico e directrices terapéuticas para Hepatite B e coinfecciones. Ministerio da Saude. Brasília 2017. (<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2016/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-hepatite-b-e-coinfecciones>, acceso 20 de agosto 2021).
23. SAHE. Guía de hepatitis B. Sociedad Argentina de Hepatología 2021. (<https://www.aaehe.org.ar/es/attachment/show/80>, acceso 20 de agosto 2021).
24. OMC. Atención Primaria de Calidad. Guía de Buena práctica clínica en hepatitis B crónica. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Gobierno de España. ([https://www.cgcom.es/sites/default/files/gbpc\\_hepatitis\\_b\\_cronica.pdf](https://www.cgcom.es/sites/default/files/gbpc_hepatitis_b_cronica.pdf), acceso 20 de agosto 2021).
25. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, Lee W-C. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *N Engl J Med*. 1975; 292:771-4.

26. Terrault N, Lok A SF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018; 67 (4): 1560-99.
27. Shi Z, Yang Y, Wang H, Ma L, Schreiber A, Li X et al. Breastfeeding of newborns by mothers carrying hepatitis B virus: a meta-analysis and systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011;165(9):837-46.
28. Zheng Y, Lu Y, Ye Q, Xia Y, Zhou Y, Yao Q, Wei S. Should chronic hepatitis B mothers breastfeed? a meta-analysis. *BMC Public Health*. 2011;11:502.
29. OMS. Directrices para realizar las pruebas de detección de la Hepatitis B y C. Organización Mundial de la Salud. 2016. (<https://iris.paho.org/handle/10665.2/34935>, acceso 20 agosto 2021).
30. Xiao Y, Thompson AJ, Howell J. Point-of-Care Tests for Hepatitis B: An Overview. *Cells*. 2020;9(10):2233.
31. Ministerio de Salud. Guía Nacional de Vacunación en situaciones especiales. Ministerio de Salud Pública. Uruguay. División Epidemiología. Unidad de inmunizaciones. (<https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/guia-nacional-de-vacunacion-en-situaciones-especiales>, acceso 20 de agosto 2021).
32. Li Y, Huang YS, Wang ZZ, Yang ZR, Sun F, Zhan SY et al. Systematic review with meta-analysis: the diagnostic accuracy of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016; 43(4): 458-69.
33. OMS. Directrices para la atención y el tratamiento de las personas diagnosticadas de infección crónica por el virus de la hepatitis C. Organización Panamericana de la Salud. Organización Mundial de la Salud. 2018 ([https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/49680/9789275320372\\_spa.pdf?sequence=5&isAllowed=y](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/49680/9789275320372_spa.pdf?sequence=5&isAllowed=y), acceso 20 de agosto 2021).
34. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol*. 2014;61(1S):S58-S68.
35. Dickson RC. Clinical manifestations of hepatitis C. *Clin Liver Dis*. 1997;1(3):569-85.
36. Freeman AJ, Dore GJ, Law MG, Thorpe M, Von Overbeck J, Lloyd AR, et al. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2001;34(4 Pt 1):809-16.
37. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology*. 2008;48(2):418-31.
38. Thrift AP, El-Serag HB, Kanwal F. Global epidemiology and burden of HCV infection and HCV-related disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(2):122-132.
39. Hattori Y, Orito E, Ohno T, Sugauchi F, Suzuki S, Sugiura M, et al. Loss of hepatitis C virus RNA after parturition in female patients with chronic HCV infection. *J Med Virol*. 2003;71(2):205-11.
40. Hashem M, Jhaveri R, Saleh DA, Sharaf SA, El-Mougy F, El-Salam LAbd, et al. Spontaneous viral load decline and subsequent clearance of chronic HCV in postpartum women correlates

- with favorable IL28B allele. *Clin Infect Dis*. 2017;65(6):999-1005.
41. The American Association for the Study of Liver Diseases and The Infectious Diseases Society of America. AASLD-IDS A HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. Last updated: January 21, 2021 ([www.hcvguidelines.org](http://www.hcvguidelines.org)).
  42. Terrault NA, Dodge JL, Murphy EL, Tavis JE, Kiss A, Levin TR, et al. Sexual transmission of hepatitis C virus among monogamous heterosexual couples: the HCV partners study. *Hepatology*. 2013;57(3):881-9.
  43. Danta M, Rodger AJ. Transmission of HCV in HIV-positive populations. *Curr Opin HIV AIDS*. 2011;6(6):451-8.
  44. Snowden JM, Wei C, McFarland W, Raymond HF. Prevalence, correlates and trends in seroadaptive behaviours among men who have sex with men from serial cross-sectional surveillance in San Francisco, 2004-2011. *Sex Transm Infect*. 2014; 90(6):498-504.
  45. Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2014; 59: 765–73.
  46. Terrault NA, Levy MT, Cheung KW and Jourdain G. Viral hepatitis and pregnancy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021; 18(2), 117–130.
  47. Lingala S, Gany M. Natural history of hepatitis C. *Gastroenterol Clin North AM*. 2015; 44: 717-34.
  48. Asociación Española para el Estudio del Hígado. Albillos Martínez A, Cañada Merino JL, Molero García JM, Pérez Cachafeiro S, Pérez Escanilla F, Simón Marco MA, et al. AEEH, SEMERGEN, semFYC, SEMG. Consenso de recomendaciones para el diagnóstico precoz, la prevención y la atención clínica de la hepatitis C en Atención Primaria. Madrid. 2017. ([https://www.semfy.com/wp-content/uploads/2017/02/CRIPRE\\_DOCUMENTO-CONSENSO-CRIPRE\\_AEEH\\_SEMG\\_SEMERGEN\\_semFYC-VERSION-FINAL-2017.pdf](https://www.semfy.com/wp-content/uploads/2017/02/CRIPRE_DOCUMENTO-CONSENSO-CRIPRE_AEEH_SEMG_SEMERGEN_semFYC-VERSION-FINAL-2017.pdf), acceso 20 agosto 2021).
  49. European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines Panel. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol*. 2020; 73(5), 1170–218.
  50. Schillie S, Wester C, Osborne M, Wesolowski L, Ryerson AB. CDC Recommendations for Hepatitis C Screening Among Adults — United States, 2020. *MMWR Recomm Rep* 2020;69(No. RR-2):1–17.
  51. Fondo Nacional de Recursos (2005). Tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C. Normativa de cobertura. Última actualización: Febrero 2022. ([http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/normativas/medicamentos/n\\_trat\\_hepatitisc.pdf](http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/normativas/medicamentos/n_trat_hepatitisc.pdf), acceso 11 marzo 2022).
  52. Kumar A, Rajput MK, Paliwal D, Yadav A, Chhabra R, Singh S. Genotyping & diagnostic methods for hepatitis C virus: A need of low-resource countries. *Indian J Med Res*. 2018;147(5):445-55.
  53. Robin L, Mboumba Bouassa RS, Nodjikouambaye ZA, Charmant L, Matta M, Simon S, et al. Analytical performances of simultaneous detection of HIV-1, HIV-2 and hepatitis C-specific antibodies and hepatitis B surface antigen (HBsAg) by multiplex immunochromatographic rapid test with serum samples: A cross-sectional study. *J Virol Methods*. 2018; 253: 1-4.
  54. Abravanel F, Lhomme S, Trémeaux P, Miguères M, Harter A, Haslé C, et al. BrPerformance

- of the Xpert HBV Viral Load assay versus the Aptima Quant assay for quantifying hepatitis B virus DNA. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2020;96(2):114946.
55. Kania D, Bekalé AM, Nagot N, Mondain AM, Ottomani L, Meda N, et al. Combining rapid diagnostic tests and dried blood spot assays for point-of-care testing of human immunodeficiency virus, hepatitis B and hepatitis C infections in Burkina Faso, West Africa. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(12):E533-41.
  56. WHO. Recommendations and guidance on hepatitis C virus self-testing. 2021. World Health Organization. 2021 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240031128>, acceso 20 de agosto 2021).
  57. Forner A, Reig M, Varela M, Burrel M, Feliu J, Briceño, et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización del documento de consenso de la AEEH, SEOM, SERAM, SERVEI y SETH. *Med Clin (Barc)*.2016;146:511.e1-22.
  58. Carrilho FJ, Paranaguá-Vezozzo DC, Chagas AL, Alencar RSSM, da Fonseca LG. Epidemiology of Liver Cancer in Latin America: Current and Future Trends. *Semin Liver Dis*. 2020 May;40(2):101-10.
  59. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 2004; 127 (5): S35-50.
  60. Varol, F.İ. Pediatric Hepatocellular Carcinoma. *J Gastrointest Canc*. 2020; 51: 1169-75.
  61. Chiang CJ, Yang YW, You SL, Lai MS, Chen CJ. Thirty-year outcomes of the national hepatitis B immunization program in Taiwan. *JAMA*. 2013; 310(9): 974-6.
  62. Chen C-J, Yang H-I, Iloeje U-H. Hepatitis B virus DNA levels and outcomes in chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2009; 49:S72-84.
  63. Pineau P, Ruiz E, Deharo E, Bertani S. On hepatocellular carcinoma in South America and early-age onset of the disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2019; 43(5): 522-26.
  64. Papatheodoridis G, Dalekos G, Sypsa V, Yurdaydin C, Buti M, Goulis J, et al. PAGE B predicts the risk of developing hepatocellular carcinoma in Caucasians with chronic hepatitis B on 5-year antiviral therapy. *J Hepatol*. 2016; 64:800-6.
  65. Bang CS, Song IH. Impact of antiviral therapy on hepatocellular carcinoma and mortality in patients with chronic hepatitis C: systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2017;17(1):46.
  66. Mettke F, Schlevogt B, Deterding K, Wranke A, Smith A, Port K, et al. Interferonfree therapy of chronic hepatitis C with direct-acting antivirals does not change the short-term risk for de novo hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018; 47:516-25.
  67. Calvaruso V, Cabibbo G, Cacciola I, Petta S, Madonia S, Bellia A, et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Patients With HCV-Associated Cirrhosis Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. *Gastroenterology*. 2018; 155:411-21.
  68. Reig M, Forner A, Ávila MA, Ayuso C, Mínguez B, Varela M, et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Update of the consensus document of the AEEH, AEC, SEOM,

- SERAM, SERVEI, and SETH. *Med Clin (Barc)*. 2021 May 7; 156(9): 463.e1-463.e30.
69. Piñero F, Tanno M, Aballay Soteras G, Tisi Baña M, Dirchwolf M, et al. Argentinean Association for the Study of Liver Diseases (A.A.E.E.H). Argentinian clinical practice guideline for surveillance, diagnosis, staging and treatment of hepatocellular carcinoma. *Ann Hepatol*. 2020; 19(5):546-69.
  70. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2004; 130(7): 417-22.
  71. Trevisani F, D'Intino PE, Morselli-Labate AM, Mazzella G, Accogli E, Caraceni P, et al. Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status. *J Hepatol*. 2001; 34(4): 570-5.
  72. Singal AG, Pillai A, Tiro J. Early detection, curative treatment, and survival rates for hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *PLoS Med*. 2014; 11(4):e1001624.
  73. OMS. Prevención y control de las hepatitis virales. Marco para la acción mundial. Organización Mundial de la Salud. 2012. ([https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/130014/WHO\\_HSE\\_PED\\_HIP\\_GHP\\_2012.1\\_spa.pdf;jsessionid=D87628FE0BF10E502B972BF0D7F45703?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/130014/WHO_HSE_PED_HIP_GHP_2012.1_spa.pdf;jsessionid=D87628FE0BF10E502B972BF0D7F45703?sequence=1), acceso 20 de agosto 2021).
  74. Esquema de Vacunación Actualizado noviembre 2020. Uruguay. (<https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/vacunas>, acceso 20 de agosto 2021).
  75. Regulación de los establecimientos de larga estadía para personas mayores (ELEPEM). Ministerio de Salud Pública. Uruguay. 2019. (<http://dspace.mides.gub.uy:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/1541/Regulaci%C3%B3n%20de%20los%20establecimientos%20de%20larga%20estad%C3%ADa.pdf?sequence=3&isAllowed=y>, acceso 20 de agosto 2021).
  76. De Geus JL, Koch LF de A, Kintopp C, Spada PP, Baratto SP, Giovanini AF, et al. Are healthcare workers immunized after receiving hepatitis B vaccination according to recommended guidelines? A systematic review and meta-analysis. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2021;15(1):35-42.
  77. Persistence of HBsAg-specific antibodies and immune memory two to three decades after hepatitis B vaccination in adults. Van Damme P, Dionne M, Leroux-Roels G, Van Der Meeren O, Di Paolo E, Salaun B, et al. *J Viral Hepat*. 2019; 26(9): 1066-75.
  78. Raven SFH, Hoebe CJPA, Vossen ACTM, Visser LG, Hautvast JLA, Roukens AHE, et al. Serological response to three alternative series of hepatitis B revaccination (Fendrix, Twinrix, and HBVaxPro-40) in healthy non-responders: a multicentre, open-label, randomised, controlled, superiority trial. *Lancet Infect Dis* 2020;20(1):92-101.
  79. Perrillo RP, Campbell CR, Strang S, Bodicky CJ, Costigan DJ. Immune globulin and hepatitis B immune globulin. Prophylactic measures for intimate contacts exposed to acute type B hepatitis. *Arch Intern Med* 1984;144(1):81-85.

80. Schillie S, Murphy TV, Sawyer M, Ly K, Hughes E, Jiles R, et al. CDC guidance for evaluating health-care personnel for hepatitis B virus protection and for administering postexposure management. *MMWR Recomm Rep* 2013;62(10):1-19.
81. Painsil E, He H, Peters C, Lindenbach BD, Heimer R. Survival of hepatitis C virus in syringes: implication for transmission among injection drug users. *J Infect Dis* 2010; 202(7): 984-90.
82. Moorman AC, de Perio MA, Goldschmidt R, Chu C, Kuhar D, Henderson DK, et al. Testing and Clinical Management of Health Care Personnel Potentially Exposed to Hepatitis C Virus — CDC Guidance, United States, 2020. *MMWR Recomm Rep* 2020;69(6):1-8.
83. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. Documento conceptual: educación para la salud con enfoque integral. Concurso de experiencias significativas de promoción de la salud en la región de las Américas. Ámbitos: municipios, escuelas, universidades e instituciones de educación superior. 2017. (<https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2017/promocion-salud-intersectorialidad-concurso-2017-educacion.pdf>, acceso 20 de agosto 2021).
84. Mainardi V, Rando K, Olivari D, Rey G, Castelli J, Grecco G, et al. Mortality Analysis of Acute Liver Failure in Uruguay. *Transplant Proc.* 2018; 50(2):465-71.
85. WHO. Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Switzerland. World Health Organisation; 2003. ( <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42682>, acceso 20 de agosto 2021).
86. Pagès-Puigdemont N, Valverde-Merino I, Faus Dáder J. Adherencia terapéutica: factores modificadores y estrategias de mejora. *Ars Pharm.* 2018; 59(4): 251-258.
87. OMS/SIGN: carpeta de material sobre seguridad de las inyecciones y los procedimientos conexos. Organización Mundial de la Salud. 2011. (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/75247>, acceso 20 de agosto 2021)
88. Pozzetto B, Memmi M, Garraud O, Roblin X, Berthelot P. Health care-associated hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol.* 2014;20(46):17265-78.
89. Garbin SCA, Wakayama B, Saliba TA, Saliba O, Garbin IAJ. Discriminación y prejuicio. La influencia del VIH/SIDA y Hepatitis B en la actitud de los académicos en odontología. *Rev Cienc Salud.* 2018;16(2):279-93.
90. ADA council on Scientific affairs and ADA Council on Dental Practice: Infection control recommendations for the dental office and the dental laboratory. *JADA.* 1996; 127: 672-80.
91. Servoss JC, Friedman LS. Serologic and molecular diagnosis of hepatitis B virus. *Clin Liver Dis.* 2004;8(2):267-81.
92. Fuentes Olmo J, Uribarrena Amézaga R. Tratamiento actual de la hepatitis B: ¿dónde encajan los nuevos análogos de los nucleos(t)idos? *Gastroenterol Hepatol.* 2011; 34(7): 492-503.
93. Tong S, Revill P. Overview of hepatitis B viral replication and genetic variability. *J. Hepatol.* 2016; 64: S4-1.
94. Fan YF, Lu CC, Chen WC, Yao WJ, Wang HC, Chang TT, et al. Prevalence and significance of hepatitis B virus (HBV) pre-S mutants in serum and liver at different replicative stages of

- chronic HBV infection. *Hepatology*. 2001;33:277–86.
95. Yuen MF, Sablon E, Tanaka Y, Kato T, Mizokami M, Doutreloigne J, et al. Epidemiological study of hepatitis B virus genotypes, core promoter and precore mutations of chronic hepatitis B infection in Hong Kong. *J Hepatol*. 2004;41:119–25.
  96. Fan HB, Guo YB, Zhu YF, Chen AS, Zhou MX, Li Z, et al. Hepatitis B Virus Genotype B and High Expression of Interferon Alpha Receptor  $\beta$  Subunit are Associated With Better Response to Pegylated Interferon Alpha 2a in Chinese Patients With Chronic Hepatitis B Infection. *Hepat Mon*. 2012; 12:333–38
  97. Croagh CM, Desmond PV, Bell SJ. Genotypes and viral variants in chronic hepatitis B: A review of epidemiology and clinical relevance. *World J Hepatol*. 2015; 7(3):289-303.
  98. Park ES, Lee AR, Kim DH, Lee JH, Yoo JJ, Ahn SH, et al.. Identification of a quadruple mutation that confers tenofovir resistance in chronic hepatitis B patients. *J Hepatol*. 2019;70:1093–102.
  99. Huprikar S, Danziger-Isakov L, Ahn J, Naugler S, Blumberg E, Avery RK, et al. Solid organ transplantation from hepatitis B virus-positive donors: consensus guidelines for recipient management. *Am J Transplant*. 2015; 15(5):1162-72.
  100. Magnius L, Taylor J, Mason WS, Sureau C, Dény P, Norder H, et al. ICTV virus taxonomy profile: Delta Virus. *J Gen Virol*. 2018; 99: 1565–66 ( International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV), 2020)
  101. Fattovich G, Boscaro S, Noventa F. Influence of hepatitis delta virus infection on progression to cirrhosis in chronic hepatitis type B. *J Infect Dis*. 1987; 155(5):931–35.
  102. Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology* 2009;49:S156-65.
  103. Pawłowska M, Flisiak R, Gil L, Horban A, Hus I, Jaroszewicz J, et al. Prophylaxis of hepatitis B virus (HBV) infection reactivation - recommendations of the Working Group for prevention of HBV reactivation. *Clin Exp Hepatol*. 2019;5(3):195-202.
  104. AAEEH. Recomendaciones para el tratamiento de la Hepatitis por Virus C. Actualización 2020. Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado. 2020. (<https://www.aaeeh.org.ar/es/attachment/show/55>, acceso 20 de agosto 2021)
  105. Kobayashi M, Suzuki F, Fujiyama S, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, et al. Sustained virologic response by direct antiviral agents reduces the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with HCV infection. *J Med Virol*. 2017;89(3):476–83.
  106. Cacoub P, Desbois AC, Comarmond C, Saadoun D. Impact of sustained virological response on the extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C: a meta-analysis. *Gut*. 2018;67(11):2025-34.
  107. Younossi ZM, Stepanova M, Schwarz KB, Wirth S, Rosenthal P, Gonzalez-Peralta R, et al. Quality of life in adolescents with hepatitis C treated with sofosbuvir and ribavirin. *J Viral Hepat*. 2018;25(4):354–62.
  108. Younossi ZM, Stepanova M, Balistreri W, Schwarz K, Murray KF, Rosenthal P, et al. Health-related quality of life in adolescent patients with hepatitis C genotype 1 treated with

- sofosbuvir and ledipasvir. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(1):112-6.
109. Cipriano LE, Goldhaber-Fiebert JD. Population health and cost-effectiveness implications of a 'treat all' recommendation for HCV: a review of the model-based evidence. *MDM Policy & Practice.* 2018:1-27.
  110. de Franchis R; Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol.* 2015; 63(3):743-52.
  111. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, Wang Q, Jiang XJ, Zhan SH, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology.* 2011;53(3):726-36.
  112. Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le 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 *Gastroenterology.* 2005; 128 (2):343-50.
  113. Pons M, Rodriguez-Tajes S, Esteban JI, Mariño Z, Vargas V, Lens S, et al. Non-invasive prediction of liver related events in HCV compensated advanced chronic liver disease patients after oral antivirals. *J Hepatol.* 72:472-80.
  114. Beste LA, Green PK, Berry K, Kogut MJ, Allison SK, Ioannou GN. Effectiveness of hepatitis C antiviral treatment in a USA cohort of veteran patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2017;67:32-9.
  115. He S, Lockart I, Alavi M, Danta M, Hajarizadeh B, Dore GJ. Systematic review with meta-analysis: effectiveness of direct-acting antiviral treatment for hepatitis C in patients with hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51:34-52.
  116. Waziry R, Hajarizadeh B, Grebely J, Amin J, Law M, Danta M, et al. Hepatocellular carcinoma risk following direct-acting antiviral HCV therapy: a systematic review, meta-analyses, and meta-regression. *J Hepatol.* 2017;67:1204-12.
  117. Singal AG, Rich NE, Mehta N, Branch AD, Pillai A, Hoteit M, et al. Directacting antiviral therapy for hepatitis C virus infection is associated with increased survival in patients with a history of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2019;157:1253-1263.
  118. Geller R, Estada Ú, Peris JB, Andreu I, Bou JV, Garijo R, et al. Highly heterogeneous mutation rates in the hepatitis C virus genome. *Nat Microbiol.* 2016;1(7):1-7.
  119. Martell M, Esteban JI, Quer J, Genescà J, Weiner A, Esteban R, et al. Hepatitis C virus (HCV) circulates as a population of different but closely related genomes: quasispecies nature of HCV genome distribution. *J Virol.* 1992;66(5):3225-9.
  120. Pawlotsky J-M. Hepatitis C Virus Resistance to Direct-Acting Antiviral Drugs in Interferon-Free Regimens. *Gastroenterology.* 2016;151(1):70-86.
  121. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology.* 2015;61(1):77-87.
  122. Castells M, Bello G, Ifrán S, Pereyra S, Boschi S, Uriarte R, et al. Epidemic history of major genotypes of hepatitis C virus in Uruguay. *Infect Genet Evol.* 2015;32:231-8.

123. Bartenschlager R, Lohmann V, Penin F. The molecular and structural basis of advanced antiviral therapy for hepatitis C virus infection. *Nat Rev Microbiol.* 2013;11(7):482–96.
124. Sorbo MC, Cento V, Di Maio VC, Howe AYM, Garcia F, Perno CF, et al. Hepatitis C virus drug resistance associated substitutions and their clinical relevance: Update 2018. *Drug Resist Updat.* 2018;37:17–39.
125. Palanisamy N, Kalaghatgi P, Akaberi D, Lundkvist Å, Chen Z-W, Hu P, et al. Worldwide prevalence of baseline resistance-associated polymorphisms and resistance mutations in HCV against current direct-acting antivirals. *Antivir Ther.* 2018;23(6):485–93.
126. Echeverría N, Betancour G, Gámbaro F, Hernández N, López P, Chiodi D, et al. Naturally occurring NS3 resistance-associated variants in hepatitis C virus genotype 1: Their relevance for developing countries. *Virus Res.* 2016;223:140–6.
127. Aldunate F, Echeverría N, Chiodi D, López P, Sánchez-Cicerón A, Fajardo A, et al. Pretreatment Hepatitis C virus NS5A/NS5B resistance associated substitutions in genotype 1 Uruguayan infected patients. *Dis Markers.* 2018;2514901:1–9.
128. Sarrazin C. Treatment failure with DAA therapy: Importance of resistance. *Journal of Hepatology.* 2021.
129. McPhee F, Hernandez D, Zhou N. Effect of minor populations of NS5A and NS5B resistance-associated variants on HCV genotype-3 response to daclatasvir plus sofosbuvir, with or without ribavirin. *Antivir Ther.* 2017; 22(3):237-46.
130. Dietz J, Spengler U, Müllhaupt B, Schulze zur Wiesch J, Piecha F, Mauss S, et al. Efficacy of Retreatment After Failed Direct-acting Antiviral Therapy in Patients With HCV Genotype 1–3 Infections. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021; 19(1):195-98.e2.
131. Hezode C, Reau N, Svarovskaia ES, Doehle BP, Shanmugam R, Dvory-Sobol H, et al. Resistance analysis in patients with genotype 1–6 HCV infection treated with sofosbuvir/velpatasvir in the phase III studies. *J Hepatol.* 2018; 68(5):895-903.
132. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Bräu N, Gane EJ, Pianko S, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *N Engl J Med.* 2015;373(27):2608–17.
133. Esteban R, Pineda JA, Calleja JL, Casado M, Rodríguez M, Turnes J, et al. Efficacy of Sofosbuvir and Velpatasvir, With and Without Ribavirin, in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection and Cirrhosis. *Gastroenterology.* 2018; 55(4):1120-1127.e4.
134. Krishnan P, Pilot-Matias T, Schnell G, Tripathi R, Ng TI, Reisch T, et al. Pooled resistance analysis in patients with hepatitis c virus genotype 1 to 6 infection treated with glecaprevir-pibrentasvir in phase 2 and 3 clinical trials. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018; 62(10):e01249-18.
135. Pérez AB, Chueca N, García-Deltoro M, Martínez-Sapiña AM, Lara-Pérez MM, García-Bujalance S, et al. High efficacy of resistance-guided retreatment of HCV patients failing NS5A inhibitors in the real world. *J Hepatol.* 2019; 71(5):876-88.
136. Bourlière M, Gordon SC, Flamm SL, Cooper CL, Ramji A, Tong M, et al. Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection. *N Engl J Med.* 2017; 376(22):2134-46.
137. Smith DA, Bradshaw D, Mbisa J, Manso C, Bibby D, Singer J, et al. Real-world retreatment of

- HCV-infected patients with prior failure to direct acting antiviral therapy using sofosbuvir, velpatasvir and voxilaprevir. *J Viral Hepatol*. 2021 Sep;28(9):1256-64.
138. Wyles D, Weiland O, Yao B, Weilert F, Dufour JF, Gordon SC, et al. Retreatment of patients who failed glecaprevir/pibrentasvir treatment for hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology*. 2019; 70(5):1019-23.
  139. Echeverría N, Moratorio G, Cristina J, Moreno P. Hepatitis C virus genetic variability and evolution. *World J Hepatol*. 2015;7(6):831-45.
  140. Onorato L, Pisaturo M, Starace M, Minichini C, Di Fraia A, Astorri R, et al. Virological Factors Associated with Failure to the Latest Generation of Direct Acting Agents (DAA) and Re-Treatment Strategy: A Narrative Review. *Viruses*. 2021;13(3):432.
  141. Penagos L, Calle L, Santos Óscar. Manifestaciones extrahepáticas de la infección por el virus de la Hepatitis B. *Rev. colomb. Gastroenterol*. 2017 ;31(3):283-7.
  142. Hernandez-Rodriguez J, et al. Poliarteritis Nudosa. En: *Enfermedades Autoinmune Sistémicas*. 5ª Edición. España: Editorial Medica Panamericana. 2015; 134-145.
  143. A Flores-Chávez, JA Carrion, X Forn, M Ramos-Casals. Manifestaciones extrahepáticas asociadas a la infección crónica por el virus de la hepatitis C. *Rev Esp Sanid Penit*. 2017; 19: 89-100.
  144. Davuluri S, Bansal P. Cryoglobulinemic Vasculitis. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2021; PMID: 32310505.
  145. Kuna L, Jakab J, Smolic R, Wu GY, Smolic M. HCV Extrahepatic Manifestations. *J Clin Trans Hepatol* 2019; 7(2): 172-82.
  146. Zhu X, Jing L, Xiaoming L. Hepatitis C virus infection is a risk factor for non-Hodgkin lymphoma: A MOOSE-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(11):e14755.
  147. Kupin WL. Viral-Associated GN Hepatitis B and Other Viral Infections. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(9); 1529-33.
  148. Chan T, Lok AS. Kidney disease associated with hepatitis B virus infection. In: Glasscock RJ, Di Bisceglie A (eds) *Up-ToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA*. 2021, pp. 1-26.
  149. Pagnoux C, Henegar C, Mahr A, et al. Clinical Features and Outcomes in 348 Patients With Polyarteritis Nodosa A Systematic Retrospective Study of Patients Diagnosed Between 1963 and 2005 and Entered Into the French Vasculitis Study Group Database. *Arthritis Rheum*. 2010; 62: 616-26.
  150. Kamar AN, Rostaing L. Overview of renal disease associated with hepatitis C virus infection. *Up-ToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA* 2021; 1-10.
  151. Silvariño R, Otatti G, Iglesias P, Boggia J, San-Roman S, Noboa O. Vasculitis crioglobulinémica con compromiso renal en pacientes con crioglobulinemia mixta esencial sin relación con infección por virus de la hepatitis C . Descripción de una serie de casos y revisión de la bibliografía. *Nefrol Latinoam*. 2020; 17: 100-7.
  152. Ramos-Casals M, Muñoz S, Medina F, Jara LJ, Rosas J, Calvo-Alen J, Brito-Zerón P, et al. Systemic autoimmune diseases in patients with hepatitis C virus infection: characterization

- of 1020 cases (The HISPAMEC Registry). *J Rheumatol.* 2009; 36 (7): 1442–8.
153. Division of Viral Hepatitis, National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention. Progress toward viral hepatitis elimination in the United States, 2017. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Office of Infectious Diseases, NCHHSTP; 2017. (<https://www.cdc.gov/hepatitis/policy/PDFs/NationalReport.pdf>., acceso 20 de agosto de 2021)
  154. Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, Harris A, Haber P, Ward JW, et al. Prevention of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recommendations and Reports.* 2018; 67 (1): 1-31.
  155. Garthwaite E, Reddy V, Douthwaite S, Lines S, Tierman K, Eccles J. Clinical Practice Guideline Management of Blood Borne Viruses within the Haemodialysis Unit. Renal Association Clinical Practice Guideline - National Institute for Health and Care Excellence. *BMC Nephrol.* 2019; 1–51.
  156. Bernieh B. Viral hepatitis in hemodialysis: An update. *Journal of translational internal medicine* 2015; 3 (3): 93-105.
  157. Goodkin DA, Bieber B, Jadoul M, Martin P, Kanda E, Pisoni RL. Mortality, Hospitalization, and Quality of Life among Patients with Hepatitis C Infection on Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017; 12: 287–97.
  158. Disease K, Global Outcomes CKD-MBD Update Work Group I. KDIGO 2018 Clinical Practice Guideline for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements.* 2018; 8: 91–165.
  159. Jadoul M, Bieber BA, Martin P, Akiba T, Nwankwo C, Arduino JM, et al. Prevalence, incidence, and risk factors for hepatitis C virus infection in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2019;95(4):939-47.
  160. Fissell RB, Bragg-Gresham JL, Woods JD, Gillespie B, Hedderwick SA, Rayner HC, et al. Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: The DOPPS. *Kidney Int.* 2004; 65: 2335–2342.
  161. Söderholm J, Millbourn C, Büsch K, Kövamees J, Schvarcz R, Lindahl K, et al. Higher risk of renal disease in chronic hepatitis C patients: Antiviral therapy survival benefit in patients on hemodialysis. *J Hepatol.* 2018; 68(5):904-11.
  162. OMS/OPS. Recomendaciones unificadas para la prevención, la atención y el tratamiento de la coinfección por los virus de la hepatitis B y C en personas con infección por el VIH. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. 2019. (<https://www.paho.org/es/documentos/recomendaciones-unificadas-para-prevencion-atencion-tratamiento-coinfeccion-por-virus?page=1>., acceso 20 de agosto 2021)
  163. World Health Organization. Consolidated guidelines on hiv prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach. 2021. World Health Organization. (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240031593>, acceso 20 de agosto 2021).

164. Arteta Z, López M, Guirado M, Griot S, Cabeza E, Frantchez V, et al. Primeros resultados de una cohorte de pacientes con VIH en seguimiento ambulatorio por la Cátedra de Enfermedades Infecciosas. Poster. V Congreso Nacional de Enfermedades Infecciosas, Punta del Este, Marzo 2019.
165. European AIDS Clinical Society. Guía Clínica EACS Versión 10.1. 2019. (<https://www.eacsociety.org/media/guidelines-10.0-spanish.pdf>., acceso 20 de agosto 2021).
166. Crespo M, Von Wichmann MA, Berenguer J, Carmena J, Castro M, González J, et al. Manejo de las hepatitis virales en pacientes infectados por el VIH ([https://seimc.org/contenidos/gruposdeestudio/gesida/dcientificos/documentos/2015/gesida-guiasclinicas-2015-Manejo\\_Hepatitis\\_Virales.pdf](https://seimc.org/contenidos/gruposdeestudio/gesida/dcientificos/documentos/2015/gesida-guiasclinicas-2015-Manejo_Hepatitis_Virales.pdf). , acceso 20 de agosto 2021).
167. Guías de Práctica clínica. Manejo de hepatitis virales en pacientes HIV. Comisión de hepatitis Virales. SADI 2018. ( <https://www.sadi.org.ar/documentos/guias-recomendaciones-y-consensos/item/664-guias-manejo-de-la-hepatitis-virales-en-pacientes-hiv>, acceso 20 de agosto 2021).
168. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. 2021. (<https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/AdultandAdolescentGL.pdf>, acceso 20 de agosto 2021).
169. Brook G, Main J, Nelson M, Bhagani S, Wilkins E, Leen C, et al. British HIV Association guidelines for the management of coinfection with HIV-1 and hepatitis B or C virus 2010: British HIV Association guidelines for the management of coinfection with HIV-1 and hepatitis B or C 2010. *HIV Med.* 2010;11(1):1-30.
170. Price H, Dunn D, Pillay D, Bani-Sadr F, de Vries-Sluijs T, Jain MK, et al. Suppression of HBV by tenofovir in HBV/HIV coinfecting patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(7):e68152.
171. Kang W, Tong H-I, Sun Y, Lu Y. Hepatitis C virus infection in patients with HIV-1: epidemiology, natural history and management. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;8(3):247-66.
172. Manual para la Atención a la Mujer en el proceso de embarazo, parto y puerperio del Ministerio de Salud Pública. Uruguay. 2014. (<https://www.mysu.org.uy/wp-content/uploads/2014/11/2014-Manual-Atención-Embarazo-Parto-y-Puerperio.pdf>, acceso 20 de agosto 2021).
173. Oliveira D, Pereira F, Martins MR, Castro R, Cordeiro L. A systematic review of the maternal and neonatal complications in hepatitis B infection, *J Clin Virol* 2020; 133:104680.
174. Wen W-H, Chang M-H, Zhao L-L, et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis B virus infection: significance of maternal viral load and strategies for intervention. *J Hepatol.* 2013; 59:24-30.
175. Posuwan N, Wanlapakorn N, Sa-Nguanmoo P, et al. The success of a universal hepatitis B immunization program as part of Thailand's EPI after 22 years' implementation. *PLoS One.* 2016; 11(3):e0150499.

176. Lee C, Gong Y, Brok J, Boxall EH, Gluud C. Effect of hepatitis B immunisation in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2006; 332:328–36.
177. Zou H, Chen Y, Duan Z, Zhang H, Pan C, Virologic factors associated with failure to passive-active immunoprophylaxis in infants born to HBsAg-positive mothers, *J. Viral. Hepat.* 2012;19:e18–25.
178. WHO. Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: guidelines on antiviral prophylaxis in pregnancy. Geneva: World Health Organization, July 27, 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/978-92-4-000270-8> (acceso 20 de agosto 2021).
179. Funk AL, Lu Y, Yoshida K, Zhao T, Boucheron P, van Holten J et al. Efficacy and safety of antiviral prophylaxis during pregnancy to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(1):70-84.
180. Yang M, Qin Q, Fang Q, Jiang L, Nie S. Cesarean section to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus in China: A meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017;17(1):303.
181. Wang M, Bian Q, Zhu Y, Pang Q, Chang L, Li R, et al. Real-world study of tenofovir disoproxil fumarate to prevent hepatitis B transmission in mothers with high viral load. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(2):211-217.
182. Terrault NA, Levy MT, Cheung KW, Jourdain G. Viral hepatitis and pregnancy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(2):117-30.
183. Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Sanguankeo A, Upala S, Ungprasert P, Cheungpasitporn W. Hepatitis C infection and intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2017;41(1):39-45.
184. Rezk M, Omar Z. Deleterious impact of maternal hepatitis- C viral infection on maternal and fetal outcome: a 5-year prospective study. *Arch. Gynecol.Obstet*. 2017; 296: 1097–102 .
185. Huang QT, Huang Q, Zhong M, Wei SS, Luo W, Li F, et al. Chronic hepatitis C virus infection is associated with increased risk of preterm birth: a meta-analysis of observational studies. *J Viral Hepat*. 2015;22(12):1033-42.
186. Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2014;59(6):765-73.
187. Hughes BL, Page CM, Kuller JA, Kuller JA. Hepatitis C in pregnancy: screening, treatment, and management. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(5):B2-B12.
188. Freriksen JJM, van Seyen M, Judd A, Gibb DM, Collins IJ, Greupink R, et al. Review article: direct-acting antivirals for the treatment of HCV during pregnancy and lactation - implications for maternal dosing, foetal exposure, and safety for mother and child. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(7):738-50.
189. Chappell CA, Scarsi KK, Kirby BJ, Suri V, Gaggar A, Bogen DL, et al. Ledipasvir plus sofosbuvir in pregnant women with hepatitis C virus infection: a phase 1 pharmacokinetic study. *Lancet Microbe*. 2020;1(5):e200-e208.
190. Yattoo GN. . Treatment of chronic hepatitis C with ledipasvir/sofosbuvir combination during

- pregnancy [Abstract]. *Hepatology*. 2018;12(Suppl. 2):S292-S293.
191. AbdAllah M, Alboraie M, Abdel-Razek W, Hassany M, Ammar I, Kamal E, et al. Pregnancy outcome of anti-HCV direct-acting antivirals: Real-life data from an Egyptian cohort. *Liver Int*. 2021;41(7):1494-97.
  192. Indolfi G, Easterbrook P, Dusheiko G, Siberry G, Chang MH, Thorne C, et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescents. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(6):466-76.
  193. WHO. Hepatitis B vaccines: World Health Organization position paper, 2017. Recommendations. *Vaccine*. 2019;37(2):223-25.
  194. Ministerio de Salud Pública, República Oriental del Uruguay. (<https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/vacunas>, acceso 20 de agosto 2021 )
  195. American Academy of Pediatrics. COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES, COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN. Elimination of Perinatal Hepatitis B: Providing the First Vaccine Dose Within 24 Hours of Birth. *Pediatrics* 2017;140(3): e20171870.
  196. Jonas MM, Block JM, Haber BA, Karpen SJ, London WT, Murray KF, et al. Treatment of children with chronic hepatitis B virus infection in the United States: patient selection and therapeutic options. *Hepatology*. 2010;52(6):2192-205.
  197. Sokal EM, Paganelli M, Wirth S, Socha P, Vajro P, Lacaille F, et al. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines: consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Hepatol*. 2013;59(4):814-29.
  198. Jonas MM, Lok AS, McMahon BJ, Brown RS Jr, Wong JB, Ahmed AT, et al. Antiviral therapy in management of chronic hepatitis B viral infection in children: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2016;63(1):307-18.
  199. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HL, Chen CJ, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatology*. 2016;63(1):1-98.
  200. Pan XB, Lu YQ, Lin SZ, Ye J, Wu N, Lou YY, et al. An Assessment of Upper Limits of Normal for ALT and the Impact on Evaluating Natural Course of Chronic Hepatitis B Virus Infection in Chinese Children. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(11):1660-68.
  201. Indolfi G, Abdel-Hady M, Bansal S, Debray D, Smets F, Czubkowski P, et al. Management of Hepatitis B Virus Infection and Prevention of Hepatitis B virus reactivation in Children With Acquired Immunodeficiencies or Undergoing Immune Suppressive, Cytotoxic, or Biological Modifier Therapies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70(4):527-38.
  202. Melikoki V, Kourlaba G, Kanavaki I, Fessatou S, Papaevangelou V. Seroprevalence of Hepatitis C in Children Without Identifiable Risk-Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2021; **72**: e140-48.
  203. Mack CL, Gonzalez-Peralta RP, Gupta N, Leung D, Narkewicz MR, Roberts EA, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. NASPGHAN practice guidelines: Diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children, and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(6):838-55.

204. European Paediatric Hepatitis C Virus Network. Three broad modalities in the natural history of vertically acquired hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis.* 2005 ;41(1):45-1.
205. Jara P, Resti M, Hierro L, Giacchino R, Barbera C, Zancan L, et al. Chronic hepatitis C virus infection in childhood: clinical patterns and evolution in 224 white children. *Clin Infect Dis.* 2003;36(3):275-80.
206. Indolfi G, Bartolini E, Serranti D, Azzari C, Resti M. Hepatitis C in children co-infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015; 61: 393-99 .
207. Leung DH, Squires JE, Jhaveri R, Kerkar N, Lin CH, Mohan P, et al. Hepatitis C in 2020: A North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Position Paper. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;71(3):407-17.
208. Indolfi G, Hierro L, Dezsofi A, Jahnel J, Debray D, Hadzic N, et al. Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(3):505-15.
209. Indolfi G, Fischler B, Gonzalez-Peralta RP, Ciocca M, Porta G, Neelam M, et al. Hepatitis Expert Team of the Federation of International Societies of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (FISPGHAN). Comparison of Recommendations for Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection in Children and Adolescents: A Position Paper of the Federation of International Societies of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(5):711-17.
210. Aldridge R, Story A, Hwang S, Nordentoft M, Luchenski S, Hartwell G et al. Morbidity and mortality in homeless individuals, prisoners, sex workers, and individuals with substance use disorders in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2018 20;391(10117):241-50.
211. De Matos MC, da Silva D, Dos Santos M, Bringel R, Franco L, Amorim K et al. Viral hepatitis in female sex workers using the Respondent-Driven Sampling. *Rev Saude Pública.* 2017;26;51:65.
212. Russi J, Serra M, Viñoles J, Pérez M, Ruchansky D, Alonso G et al. Sexual transmission of hepatitis B virus, hepatitis C virus, and human immunodeficiency virus type 1 infections among male transvestite commercial sex workers in Montevideo, Uruguay. *Am J Trop Med Hyg.* 2003;68(6):716-20.
213. Pautas para la atención integral de personas que ejercen el Trabajo Sexual. Uruguay 2019. (<https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/pautas-para-atencion-integral-personas-ejercen-trabajo-sexual>, acceso 20 de agosto de 2021)
214. Lafferty L, Rance J, Grebely J, Lloyd AR, Dore GJ, Treloar C. SToP-C Study Group. Understanding facilitators and barriers of direct-acting antiviral therapy for hepatitis C virus infection in prison. *J Viral Hepat* 2018;25(12):1526-32.
215. Bedía Collantes M. Un programa de Hepatitis C en prisiones. Valoración y resultados. Centro Penitenciario de Fontcalent. Alicante. (<http://sanipe.es/OJS/index.php/RESP/article/>)

- view/265/579, acceso 20 de agosto 2021).
216. Crowley D, Van Hout MC, Lambert JS, Kelly E, Murphy C, Cullen W. Barriers and facilitators to hepatitis C (HCV) screening and treatment-a description of prisoners' perspective. *Harm Reduct J* 2018;15(1):62.
  217. Gil-Sierra MD, Ríos-Sánchez E. Programa multidisciplinar para el diagnóstico y tratamiento de infección por virus de hepatitis C en prisiones. (<https://www.ilaphar.org/programa-multidisciplinar-para-el-diagnostico-y-tratamiento-de-infeccion-por-virus-de-hepatitis-c-en-prisiones/>, acceso 20 de agosto 2021).
  218. Población reclusa en Uruguay. (<https://datosmacro.expansion.com/demografia/poblacion-carcelaria/uruguay>, acceso 20 de agosto 2021).
  219. Censo Nacional de Reclusos. Departamento de Sociología. Facultad de Ciencias Sociales. Universidad de la República. 2010. ([https://www.minterior.gub.uy/images/stories/informe\\_censo\\_reclusos\\_dic.pdf](https://www.minterior.gub.uy/images/stories/informe_censo_reclusos_dic.pdf), acceso 20 de agosto 2021).
  220. Calero G, Fratti J, Larrañaga J, Gallo S, Hernández T, Bittar G. Situación de salud de personas privadas de libertad de sexo masculino que ingresaron al sistema penitenciario uruguayo entre enero y junio 2016. *AnFaMed* 2017; 4(Supl 1):108-26.
  221. Ayano G, Tulu M, Haile K, Assefa D, Habtamu Y, Araya G et al. A systematic review and meta-analysis of gender difference in epidemiology of HIV, hepatitis B, and hepatitis C infections in people with severe mental illness. *Ann Gen Psychiatry* 2018; 17:16.
  222. Bauer-Staeb C, Jørgensen L, Lewis G, Dalman C, Osborn D, Hayes J. Prevalence and risk factors for HIV, hepatitis B, and hepatitis C in people with severe mental illness: a total population study of Sweden. *Lancet Psychiatry* 2017;4(9):685-93.
  223. Wainberg M, Dixon L. Ending HIV, hepatitis B, and hepatitis C: what about people with severe mental illness? *Lancet Psychiatry* 2017;4(9):651-653. doi: 10.1016/S2215-0366(17)30282-1.
  224. Torrecilla R. Comorbilidades médicas en pacientes con trastorno mental grave del medio comunitario. Facultad de Medicina. Departamento de medicina. Tesis Doctoral. Universidad de Cádiz. España. 2015. (<https://www.eumed.net/tesis-doctorales/2017/rto/index.htm>, acceso 20 de agosto 2021).
  225. Pandor A, Kaltenthaler E, Higgins A, et al. Sexual health risk reduction interventions for people with severe mental illness: a systematic review. *BMC Public Health* 2015; 15: 138.
  226. Rovira C, Picagua E, Martínez C, Ferreira L, Granado E, Giménez V et al. Hepatitis B: antígeno de superficie y anticuerpos post vacunales en mujeres del Hospital Psiquiátrico de Asunción, Paraguay. *Mem.Inst.Investig.Cienc.Salud* 2011;9(2):57-63.
  227. Plan Nacional de Salud Mental 2020-2027. Ministerio de Salud Pública. Uruguay. (<https://www.gub.uy/institucion-nacional-derechos-humanos-uruguay/sites/institucion-nacional-derechos-humanos-uruguay/files/documentos/noticias/Plan%20Nacional%20de%20Salud%20Mental%20%202020-2027%20aprobado.pdf>, acceso 20 de agosto 2021).
  228. Maral I, Dogruman-Al F, Bakar C, Necmi M, Yalinay-Cirak M, Ali Bumin M. Hepatitis B virus and hepatitis C virus seroprevalence in the elderly living in nursing homes. *J Investig Med*

- 2009; 57(6): 717-19.
229. Berlanga-Fernández S, González-López N, Carreriro-Alonso M, Casas-Thomsen A, Arnorós-Molina A, Sarret-Vilá S, Echevarría-Bayas M. Cobertura vacunales de residentes en centros geriátricos. *Gerokirnos* 2018;29(3):117-22.
230. Kemp L, Clare K, Brennan P, Dillon J. New horizons in hepatitis B and C in the older adult. *Age Ageing* 2019; 1;48(1):32-7.
231. Aranco N, Sorio R. Envejecimiento y atención a la dependencia en Uruguay. Banco Interamericano del Desarrollo. División de Protección Social y Salud. 2019. (<https://publications.iadb.org/es/envejecimiento-y-atencion-la-dependencia-en-uruguay>., acceso 20 de agosto 2021).
232. Regulación de los establecimientos de larga estadía para personas mayores (ELEPEM). Ministerio de Salud Pública. Uruguay. 2019. (<http://dspace.mides.gub.uy:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/1541/Regulaci%C3%B3n%20de%20los%20establecimientos%20de%20larga%20estad%C3%ADa.pdf?sequence=3&isAllowed=y>, acceso 20 de agosto 2021).

Apoya



# OPS

**Dirección**

Avda. 18 de Julio 1892.  
Montevideo, Uruguay

**Teléfono**

1934



[msp.gub.uy](http://msp.gub.uy)