

Conclusiones del Consenso Argentino Hepatitis C 2007

Eduardo Fassio,¹ Teresa Schroder,² y la Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado

¹ Hospital Nacional Prof Alejandro Posadas, El Palomar, Provincia de Buenos Aires, Argentina

² Hospital Dr Francisco J Muñiz, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Acta Gastroenterol Latinoam 2008;38:56-74

Responsables de los temas

Raquel Abecasis, Cristina Alonso, Estela Álvarez, Beatriz Ameigeiras, Mario Arzeno, Alejandra Avagnina, Horacio Aziz, Juan Carlos Bandi, Javier Benavides, Daniel Berbara, Fernando Bessone, Silvia Borsi, Gustavo Botto, Belén Bouzas, Gustavo Bravslavsky, Carlos Brodersen, Fernando Cairo, Rodolfo Campos, Cristina Cañero Velazco, Mirta Ciocca, Daniel Cocozzella, Luis Colombato, Alejandro Costaguta, Miriam Cuarterolo, José Curciarello, Daniel D'Agostino, Jorge Daruich, Noemi Del Pino, Valeria Descalzi, Nora Domínguez, Mario Eposto, Claudio Estepo, Hugo Fainboim, Fabián Fay, José Luis Fernández, Nora Fernández, Sebastián Ferretti, Jorge Findor, Bernardo Frider, Adrián Gadano, Omar Galdame, M Cristina Galoppo, M Eugenia Garay, Daniel García, Carlos Garrocho Machado, Jorge González, Esteban González Ballera, Carlos Guma, Rogelio Isla Rodríguez, Alejandro Jmelnitzky, Arturo Jorge, Diana Krasniensky, Graciela Landeira, Diana Levi, Oscar Mandó, Estela Manero, Ricardo Mastai, Silvia Mengarelli, Carlos Miguez, Silvia Morise, M Silvina Munné, Alberto Muñoz, Graciela Nardi, Guillermo Ortiz, Silvia Paz, Alejandra Pedreira, Graciela Perelstein, Víctor Pérez, Roberto Pérez Ravier, Leonardo Pinchuk, Daniel Poncino, Jorge Quarleri, Ariel Ramadán, Margarita Ramonet, M Virginia Reggiardo, Jorge Rey, Ezequiel Rídruejo, Beatriz Ríos, Andrés Ruf, Marcelo Silva, Juan Sordá, Adriana Spiraquis, Hugo Tanno, Rubén Terg, Pedro Trigo, Alejandra Villamil, Federico Villamil, Pedro Viudez, Sara Vladimírsky, Germán Welz y Fernanda Zingale.

Correspondencia:

Eduardo Fassio
Hospital Nacional Prof Alejandro Posadas, Av Pte Illia y Marconi,
(CP 1684). El Palomar, Provincia de Buenos Aires, Argentina.
E-mail: efassio@intramed.net

Glosario

Principales abreviaturas y términos utilizados en el texto:

A.A.E.E.H: Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado
AFP o α FP: Alfa feto proteína
ALT: Alanino aminotransferasa
ANMAT: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Anti-HBc: Anti-Core
Anti-HBs: Anticuerpo contra el antígeno de superficie del HBV
Anti-HCV: Anticuerpo contra el virus de hepatitis C
APRI: *Aspartate aminotransferase/platelets ratio index*
AST: Aspartato aminotransferasa
AZT: Zidovudina
C/E: Índice costo-efectividad
CD4+: Linfocitos CD4 positivos
CDC: Centro de Control de Enfermedades de Estados Unidos de América
CM: Crioglobulinemia mixta
CNRL-ANLIS: Centro Nacional de Redes de Laboratorio-Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud
CV: Carga viral
d4T: Estavudina
ddI: Didanosina
HBV-DNA: Ácido desoxiribonucleico del HBV
DVR: Donantes vivos relacionados
EHGNA: Enfermedad del hígado graso no alcohólico
EIE: Enzimoimmunoensayo
ELISA: Enzimoimmunoanálisis
G-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos recombinante
HAART: Terapia antirretroviral de alta eficacia
HBsAg: Antígeno de superficie del HBV
HBV: Virus de la hepatitis B
HCC: Hepatocarcinoma
HCV-RNA: Ácido ribonucleico del virus de la hepatitis C

HCV: Virus de la hepatitis C
 HIV: Virus de la inmunodeficiencia humana
 HSH: Hombres que tienen sexo con hombres
 IFN: Interferón
 IMC: Índice de masa corporal
 IRSS: Inhibidores de la recaptación selectiva de la serotonina
 IRSSN: Inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina y noradrenalina
 LIA: *Linear immunoblotting assay*
 LiPA: *Linear immuno probe assay*
 Log10: Logaritmo en base 10
 MELD: *Model for End Stage Liver Disease*
 MU: Mega-Unidades (o millones de unidades) internacionales.
 NAT: Ensayo de Ácidos Nucléicos
Nested: Anidada
 NR: No respondedores
 PCR: Reacción en cadena de la polimerasa
 PEG-IFN: Interferón peguilado
 RBV: Ribavirina
 RFLP: Polimorfismo de la longitud de los fragmentos de restricción
 RFT: Respuesta de fin de tratamiento
 rH-EPO: Eritropoyetina humana recombinante
 RI: Resistencia a la insulina
 RIBA: *Recombinant immunoblotting assay*
 RMN: Resonancia magnética nuclear
 RT: Transcriptasa reversa
 RVR: Respuesta virológica rápida
 RVS: Respuesta virológica sostenida
 RVT: Respuesta virológica temprana
SCREENING: Tamizaje
 SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
 TAC: Tomografía axial computarizada
 THO: Trasplante hepático ortotópico
 UDIVs: Usuarios de drogas intravenosas
 UI: Unidades Internacionales
 US: Ultrasonografía
 VPN: Valor predictivo negativo
 VPP: Valor predictivo positivo

Introducción

El objetivo del Consenso Argentino Hepatitis C 2007 que tuviera lugar del 27 al 29 de septiembre ha sido la redacción de un documento con el propósito de servir de guía a médicos especialistas y no especialistas, a autoridades locales y nacionales, y a prestadores de salud en general. El documento ha sido elaborado en forma tal que sirva de consulta pa-

ra la atención de pacientes, en prestaciones de servicios de salud y en implementar políticas sanitarias concernientes a la hepatitis C.

Las conclusiones son resultado de la elaboración llevada a cabo previamente a la reunión (preparación de los temas a cargo de ternas de expertos) y durante la misma (exposición de los diversos tópicos y discusión abierta con participación de los asistentes). Los diferentes aspectos relacionados con la hepatitis C han sido organizados en 4 Sesiones: Epidemiología y Profilaxis; Virología y Diagnóstico, Espectro Clínico y Tratamiento.

EPIDEMIOLOGÍA Y PROFILAXIS

Vías de transmisión

La **vía parenteral** es la principal vía de transmisión del virus C. Las personas se exponen a la infección al compartir jeringas, agujas y otros elementos en los casos de drogadicción intravenosa. También constituyen un riesgo para adquirir hepatitis C la exposición accidental a sangre infectada o materiales médicos contaminados, transmisión materno-fetal, sexual y transfusiones sanguíneas y/o hemoderivados.

En nuestro medio, según cifras aportadas por el Laboratorio Nacional de Referencia del Instituto Malbrán, entre los años 1995 y 2002, para una muestra de 2.573 casos de hepatitis crónicas HCV, los principales factores de riesgo para la infección fueron: historia de uso de drogas intravenosas (31.3%), y transfusiones de sangre y hemoderivados (19.4%) -presumiblemente con anterioridad a 1994.

También se registraron casos, aunque en menor proporción en personal de salud, hemodializados, HSH. En 17.7% no se identificó la vía de transmisión.

Se recomienda una mayor recolección de datos, abarcativa de todo el país y actualizada, para poder sacar conclusiones en este aspecto.

Casos nuevos

Si bien en Argentina no existen datos relevantes, según la bibliografía internacional, el principal factor de riesgo para la infección en los casos nuevos es el uso de drogas intravenosas (más del 60%).

Prevalencia

La prevalencia de infección por HCV en la población general ha sido poco estudiada en Argentina y se estima que es cercana al 2%. Sin embargo, existen poblaciones con mayor prevalencia, debido probablemente a situaciones epidemiológicas de riesgo.

En nuestro país la infección HCV en mayores de 50 años (grupo en el que se halló la mayor prevalencia) se ha debido principalmente al uso de material médico no descartable y transfusiones sanguíneas antes del año 1994.

Grupos especiales

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

En **pacientes con hepatitis crónica B**, estudios internacionales han mostrado una prevalencia de 10 a 15%, no existiendo datos de nuestro país. En Argentina, en pacientes con hepatitis crónica C, se halló HBsAg en 1,25% y antiHBc, en 35%.

En **UDIVs**, la prevalencia de infección por HCV no ha sido estudiada exhaustivamente en nuestro país, habiéndose reportado cifras entre 54 a 67%, en diferentes publicaciones.

En **hemodiálisis**, la infección por HCV ha disminuido notoriamente en los últimos años por el cumplimiento estricto de las normas de bioseguridad universal y la implementación de eritropoyetina recombinante humana para suplementar tratamiento de la anemia y disminución del uso de transfusiones. En consecuencia, en el año 2006 se ha reportado una prevalencia de 11 a 24% (comparado con 51% en 1992-1994) y una incidencia anual de 0,05 a 2,7%.

En los pacientes **hemofílicos**, nuestra prevalencia ha disminuido desde 73,2% antes de 1985 a 19%, registrándose en la actualidad casos aislados, debido a los procesos de inactivación viral de los hemoderivados utilizados en estos pacientes.

Prevalencia en personal de salud

La prevalencia de la infección por HCV en trabajadores de la salud comunicada en nuestro medio es de 1,8% (0-7%). No existiendo vacuna efectiva disponible, **la mejor manera para prevenir la transmisión ocupacional del virus C es reducir la exposición, cumpliendo en forma estricta las normas de bioseguridad. Es necesario difundir y profundizar el conocimiento de las normas y su implementación. Las acciones propuestas al respecto son: reforzar el programa educativo del personal, formación de equipos interdisciplinarios institucionales para la difusión y vigilancia.**

Transmisión nosocomial

Si bien existen comunicaciones acerca de la transmisión nosocomial, ésta tiene baja ocurrencia, salvo

en los servicios de diálisis. Las prácticas hospitalarias con mayor riesgo son procedimientos invasivos en general. El no cumplimiento de las normas de bioseguridad aumenta el riesgo de adquirir la infección.

Prevalencia en población general

La prevalencia en la población general ha sido poco estudiada en nuestro país y se estima que es de aproximadamente 2%. Algunos estudios realizados en ciudades de las provincias de Buenos Aires, Santa Fe y Córdoba (con diferentes métodos de reclutamiento) demostraron prevalencias entre 2.2 y 5.8%. El único estudio poblacional aleatorizado (realizado en Cruz del Eje, Córdoba) mostró un valor de 5,8%. En todos los estudios, la prevalencia fue significativamente superior en mayores de 60 años. **Es aconsejable la realización de un número mayor de estudios poblacionales aleatorizados.**

Donantes de sangre y hemoderivados

La determinación de anti-HCV es obligatoria en nuestro país y existe cobertura al respecto en las instituciones públicas. La prevalencia de anti-HCV comunicada al ANLIS en donantes de sangre es de 0,79% (0,18-3,11%). Existen recomendaciones internacionales para la obligatoriedad del *screening* de donantes de sangre mediante metodología de ácidos nucleicos (NAT). **En nuestro país no existe normativa al respecto.** La existencia en nuestro medio de NAT (aprobada por la ANMAT) permitiría aumentar la seguridad transfusional disminuyendo el riesgo de transmisión. **Por lo tanto, es recomendable la realización de pruebas de máxima sensibilidad como NAT, para la selección de donantes de sangre y su reconocimiento por las entidades financiadoras del sistema.** La determinación de antígeno del *core* de HCV podría ser una alternativa al NAT, aunque su sensibilidad es técnicamente menor.

Transmisión perinatal

La tasa de transmisión perinatal es de 5-6%. El riesgo aumenta con el nivel de la viremia como ocurre en la coinfección HIV en que puede aumentar hasta 22%. El *screening* en la embarazada no está recomendado, salvo en grupos de riesgo (UDIVs, HIV positivas). No hay evidencias que demuestren que la cesárea programada desempeñe un efecto protector. **La ruptura prematura de membranas por más de 6 horas incrementaría el riesgo de transmisión. En este caso la indicación de cesárea antes de las 6 horas es recomendada.** La lactancia materna no es conside-

rada factor de riesgo y, por lo tanto, no se aconseja la supresión. La existencia de lesiones traumáticas del pezón o periareolar puede indicar la supresión transitoria de la lactancia. **Deben evitarse la amniocentesis y otros procedimientos invasivos obstétricos en madres anti-HCV positivas.**

El seguimiento de los recién nacidos de una madre anti-HCV y/o HCV-RNA positiva, implica el control del niño con HCV-RNA **entre los 2 y 6 meses (en dos oportunidades), y con anticuerpos entre los 18 y 24 meses.**

Transmisión familiar

La transmisión familiar es poco frecuente (4-7%) y puede aumentar cuando coexisten factores de riesgo. **El screening de la pareja y del grupo familiar es recomendable**, puesto que no existen trabajos que indiquen lo contrario basados en criterios de costo-beneficio.

Transmisión sexual y conducta en parejas discordantes

La seroprevalencia en parejas con un caso índice HCV positivo es de alrededor de 3%. La incidencia de nuevos casos en parejas discordantes va de 0,02 a 0,1% anual. Sin embargo, la transmisión sexual es el segundo factor de riesgo reportado en **infecciones agudas**. Dado el bajo riesgo de infección por HCV en parejas monógamas discordantes (que practican sexo no protegido) la recomendación continúa siendo la de **informar el bajo riesgo de transmisión, no aconsejándose específicamente el uso de preservativo**. Más complejo es el caso de parejas recientes que desean discontinuar el uso del preservativo, donde no existen recomendaciones al respecto y la pareja deberá discutir la decisión con la información que puede brindársele hasta el momento. **Cuando existe coinfección con HIV la práctica de sexo seguro es mandatoria**. Con respecto a la posibilidad de procrear de una pareja discordante, siendo el hombre HCV positivo, existen técnicas de separación de espermatozoides para eliminar el riesgo de contagio. Éstas quedarían reservadas para aquellas parejas que no acepten el riesgo comunicado.

Screening de la infección por HCV

Se recomienda la búsqueda de anticuerpos anti-HCV en grupos de alto riesgo para la adquisición de la infección por virus C, que incluyen: UDIVs (aún habiéndose inyectado una sola vez hace muchos años), pacientes en hemodiálisis, receptores de

transfusión de hemoderivados y órganos sólidos antes de 1994, niños de madres HCV positivas, pacientes HIV positivos, personas infectadas con virus de la hepatitis B, pacientes que hayan recibido factores de la coagulación antes de 1987, personal sanitario con antecedente de exposición a fuente conocida HCV positiva, y pacientes en evaluación por aminotransferasas elevadas o con evidencia de hepatopatía crónica. Además, se impone el estudio en donantes de sangre y órganos sólidos.

También **sería conveniente** investigar el anti-HCV en: personas que han recibido tratamiento con jeringas y agujas no descartables, usuarios de drogas inhalatorias, trabajadores sexuales y convivientes con pacientes infectados por HCV.

No se recomienda el *screening* indiscriminado en: población general, contactos familiares que no sean "convivientes" de personas infectadas por el HCV, embarazadas y trabajadores de la salud.

En cuanto a prevención no se han planificado programas adecuados en estos grupos.

Medidas de prevención

Al no existir actualmente una vacuna contra el virus C, las políticas de prevención primaria son las más importantes para reducir el riesgo de esta infección:

- Se debe continuar con la tarea ya implementada en los bancos de sangre.
- Se debe intensificar las tareas de educación en los diferentes niveles de riesgo: UDIVs e inhalatorias, hemodializados, personas con múltiples parejas sexuales, trabajadores de la salud, exposición a heridas punzo-cortantes, acupuntura, odontología, tratamiento con materiales no descartables, tatuajes, podología/manicura, convivientes con personas HCV (+), agentes de seguridad, adolescentes, etc.
- Debe instruirse a pacientes, personal de salud y UDIVs, con respecto al adecuado descarte de agujas y cualquier material punzo-cortante que pueda constituir un riesgo para terceros.
- En UDIVs se deberían implementar programas que permitan la provisión de material descartable (jeringas, algodón, etc.), educación en las prácticas de inyección segura, tratamiento de desintoxicación, detección precoz de la infección HCV y tratamiento específico de quienes se hayan infectado.

Conducta frente al accidente corto-punzante en personal de salud

- Lavado de la herida sólo con agua y jabón si es en

- piel, o con agua si es en mucosa;
- Comunicación y registro confidencial del accidente;
- Estudio de la fuente y el accidentado (anti-HCV y ALT).
- En el seguimiento:
 - ☐ Si la fuente es anti-HCV positiva o desconocida, se deben investigar ALT y anti-HCV a los 3 y 6 meses y HCV-RNA entre la 4ª y 6ª semanas para confirmar la infección. Si esta determinación fuese positiva, se repetirá la misma a las 12 semanas a los fines de comprobar la autolimitación o iniciar tratamiento.
 - ☐ Si la fuente es negativa, se estudiará al accidentado a los 3 y 6 meses con anti-HCV y ALT.
 - ☐ Durante el período de seguimiento el accidentado no debe donar sangre, órganos, tejidos o semen.
- Eventual tratamiento: no es efectivo el uso de gammaglobulina profiláctica.
- No debe restringirse la actividad laboral. Las actividades de educación, difusión, e implementación deben estar a cargo del Estado y de las Aseguradoras de Riesgo del Trabajo (ART).

VIROLOGÍA Y DIAGNÓSTICO

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

El virus de la hepatitis C es un RNA virus de gran variabilidad genómica que involucra diferentes genotipos y que presenta altos niveles de replicación viral, siendo éstos los factores de mayor importancia para el manejo clínico de la enfermedad. El genotipo del virus y la determinación cuali y cuantitativa de la viremia son los parámetros virológicos utilizados a tal fin.

Detección de anticuerpos anti-HCV: ensayo de tamizaje

Los enzimoensayos (EIE) detectan anticuerpos específicos de tipo Ig.G anti-HCV contra varios epitopes de proteínas virales.

Es la prueba de elección para el inicio del diagnós-

tico de infección por HCV.

La sensibilidad y especificidad de los EIE es muy alta en pacientes con evidencia de enfermedad hepática. En cambio, en poblaciones de baja prevalencia (<10%), la frecuencia de falsos positivos puede ser de un 35% (15-60).

Existe un período conocido como período de ventana serológico (variable de un paciente a otro, pudiendo ser de 1 a 6 meses) donde no se detecta el anticuerpo específico.

La determinación de anticuerpos de tipo Ig.M no se utiliza debido a su baja sensibilidad y especificidad.

En pacientes infectados inmunosuprimidos (coinfección por HIV, hemodializados y otros) puede no detectarse anticuerpos anti-HCV.

En el ensayo debe definirse la relación de positividad (RP), para lo cual es imprescindible disponer de equipos de lectura de la absorbancia que permitan calcularlo.

Para cada ensayo comercial se deben definir valores de RP, a partir de los cuales el valor predictivo positivo de un resultado positivo es >95%.

Resultados reactivos con RP superiores a dichos valores de corte (RP altos) suponen verdaderos positivos, mientras que aquellos con RP por debajo de los mencionados cortes (RP bajos) pueden sugerir falsos positivos que deben ser confirmados por otros métodos.

Elaboración del informe del ensayo de tamizaje: debe indicarse el método utilizado, el resultado, RP de la muestra analizada y el valor de corte del ensayo para definir RP alto o bajo.

En el caso de resultados positivos con RP por debajo de ese valor, debería agregarse una nota indicando la necesidad de pruebas suplementarias para definir el resultado.

Detección de anticuerpos anti-HCV: ensayo suplementario (RIBA o LIA)

Es un ensayo suplementario al de tamizaje que permite discriminar anticuerpos contra diferentes antígenos virales específicos, blancos de la respuesta inmunológica detectada en dicho ensayo.

En nuestro país se encuentran comercialmente disponibles dos: RIBA 3.0 y LIA HCV.

Los resultados obtenidos en los ensayos serológicos suplementarios son interpretados como positivo, negativo o indeterminado.

Un **resultado positivo** confirma la presencia de anticuerpos anti-HCV, pero no distingue una infección pasada de una presente.

Un **resultado negativo** indica un falso positivo del ensayo de tamizaje.

Un **resultado indeterminado** puede observarse en individuos recientemente infectados, ocasionalmente en pacientes crónicos o en falsos positivos del ensayo de tamizaje, especialmente en individuos con bajo riesgo de infección por HCV. En estos casos está recomendado el seguimiento.

Su aplicación en la práctica clínica es limitada. Su utilidad consiste en confirmar resultados de baja relación de positividad o resultados anti-HCV positivo con HCV-RNA (NAT o PCR cualitativa) no detectable en dos muestras repetidas dentro del término de 6 meses.

Un resultado RIBA o LIA positivo con al menos 2 determinaciones de HCV-RNA por PCR cualitativa no detectables dentro del término de 6 meses, sugiere fuertemente una infección por HCV resuelta.

Elaboración del informe: debe incluir el método comercial utilizado, el resultado, el detalle de los anticuerpos detectados y el criterio de positividad de la prueba para definir el resultado.

Detección de antígeno core de HCV

Es un EIE capaz de detectar y cuantificar antígeno *core* del HCV.

Su utilización en el diagnóstico clínico es limitada. Su aplicación actual es en el banco de sangre con el objetivo de disminuir el período de ventana serológico.

La menor sensibilidad para detectar la infección en el período de ventana con respecto a las pruebas de biología molecular específicas para banco de sangre (NAT) hace que su uso quede restringido a bancos sin acceso a dichas técnicas.

Detección cualitativa de HCV-RNA en suero o plasma

Consiste en determinar la existencia de RNA del HCV en suero o plasma.

Métodos: reacción en cadena de la polimerasa clásica luego de transcripción reversa (RT-PCR), en tiempo real (*real-time* PCR) o mediada por transcritos de amplificación (TMA).

Deben utilizarse sólo métodos comerciales que garanticen una sensibilidad, especificidad y diseño estandarizados.

El ensayo sólo arroja resultado Positivo o No detectable.

Debe informarse la sensibilidad (límite inferior de detección) del ensayo contra un estándar internacional de HCV-RNA.

Los métodos comerciales actuales tienen sensibilidades ≤ 50 UI/ml.

Aplicaciones:

- Determinar la viremia en pacientes con anticuerpos anti-HCV positivo.
- Diagnóstico de infección por HCV en hepatitis agudas durante el período de ventana.
- Diagnóstico de infección por HCV en pacientes inmunosuprimidos anti-HCV negativos.
- Diagnóstico de transmisión vertical del HCV en hijos de madres seropositivas.
- Descarte de sangre y hemoderivados por infección con HCV (prueba NAT específico para banco de sangre).
- Confirmar replicación viral antes del inicio del tratamiento antiviral.
- Evaluar respuesta virológica al tratamiento antiviral: RVR, RFT, RVS.

Determinación del genotipo de HCV

Para la definición del genotipo del HCV predominante en el paciente infectado se utiliza la clasificación de Simmonds.

Su determinación tiene aplicación clínica fundamentalmente en pacientes que serán sometidos a terapia antiviral, ya que es un factor predictivo de respuesta al tratamiento y define parámetros del mismo.

Para ello es imprescindible realizar esta determinación en el paciente antes de iniciar el tratamiento antiviral.

Los ensayos comerciales disponibles en Argentina son LiPA y *Linear Immuno Array* basados en el análisis de la región 5' NC del genoma viral.

Rara vez se detectan infecciones mixtas (más de un genotipo presente: 1-4% de los ensayos realizados).

Debe informarse el método utilizado y el genotipo y subtipo hallados.

Determinación de carga viral de HCV-RNA

Consiste en la cuantificación de la cantidad de virus circulante en sangre del paciente infectado.

Sólo son utilizables métodos comerciales validados internacionalmente que expresen sus resultados en UI/ml contra el estándar de OMS.

En la Argentina se encuentran habilitados por ANMAT los siguientes métodos: Versant Quanti-

plex HCV-RNA v. 3.0 (Bayer Diagnostics®), (rango de detección: 615-7.700.000 UI/ml); Monitor HCV Amplicor v. 2.0 (Roche Diagnostics®), (rango de detección: 600-500.000 UI/ml); Cobas Taqman HCV Test (Roche Diagnostics®), (rango de detección: 10-100.000.000 UI/ml) y NASBA HCV cuantitativo (Biomérieux®) solo aprobado en Argentina, (rango de detección: 280-28.000.000 UI/ml).

Informe de resultados: debe indicar el método utilizado, el valor hallado y el rango de medición del método.

La importancia del valor de la carga viral obliga a realizar las diluciones necesarias hasta llegar al valor específico de dicha viremia. No deben expresarse los resultados de viremia como mayor al límite máximo de detección, ya que este tipo de informe no permite la comparación con el nivel hallado en la semana 12 del tratamiento.

La comparación entre métodos presenta discrepancias, por lo que se sugiere utilizar siempre el mismo método si se plantea su uso para el monitoreo intra-tratamiento.

Se recomienda que el médico prescriptor del análisis indique la metodología a utilizar y el motivo de su solicitud (cuantificación pre-tratamiento o intra-tratamiento).

La negatividad de la carga viral no implica la ausencia de viremia, ya que pueden existir pacientes con viremia no cuantificable por esta metodología pero detectable por los ensayos cualitativos de mayor sensibilidad.

Su determinación sólo es aplicable en pacientes que serán sometidos a tratamiento antiviral.

Se aplica en la determinación basal pre-tratamiento y como herramienta de evaluación de respuesta virológica temprana a la semana 12 del mismo.

Aspectos importantes a considerar en los ensayos de laboratorio

Las muestras utilizadas requieren una estricta y correcta manipulación en la etapa pre-analítica para evitar situaciones que invaliden su procesamiento y garanticen la confiabilidad e interpretación del resultado de la prueba realizada (ejemplos: evitar contaminación entre muestras, contaminación microbiana, degradación, mantener condiciones de temperatura, etc.)

Los requisitos para esta etapa pre-analítica deben estar claramente establecidos, documentados y comprendidos, tanto para el laboratorio que toma y envía la muestra como para el laboratorio receptor de las mismas.

Se recomienda la acreditación de los laboratorios que realizan este tipo de ensayos y la implementación por parte de los mismos del uso de controles de calidad que garanticen la reproducibilidad, sensibilidad y especificidad de los ensayos.

Condiciones para el envío de muestras a centros donde se realizan las técnicas moleculares para el RNA del HCV:

- La sangre debe recogerse en tubo estéril sin anticoagulante (para obtener suero) o con EDTA (para obtener plasma). La sangre entera, conservada entre 2 y 25° C, debe procesarse para separar el suero o plasma dentro de las 4 horas de extraída. Esta separación implica centrifugar y transferir el suero o plasma a tubos estériles de polipropileno con buen cierre.
- Todo el material empleado para este procedimiento debe ser descartable y de uso individual para cada muestra (pipetas, separadores, puntas de pipetas automáticas con filtro) evitándose aerosoles, salpicaduras y derrames.
- No deben utilizarse guantes de látex con talco.
- Las muestras pueden mantenerse y enviarse refrigeradas entre 2 y 8° C si arriban al centro de procesamiento dentro de las 72 horas de obtenidas.
- En caso de que esto no ocurra, deben conservarse congeladas a -20° C o menos. Las muestras son estables hasta 30 días a -20°C. Si se las guarda en ultrafreezer (-60 a -80°C), este tiempo se extiende a 6 meses.
- Una vez congeladas, las muestras solo deben ser descongeladas para la realización de los ensayos, por lo que, en estos casos, es obligatorio el transporte con hielo seco.
- Las muestras deben estar claramente identificadas de tal forma que no existan errores vinculados a la identificación de la misma.
- El transporte eficiente de materiales infecciosos y muestras de diagnóstico implica la planificación del envío, basada en una buena coordinación y comunicación entre el remitente, la compañía de transporte y el destinatario.
- Siempre deben tenerse en cuenta los principios de transporte seguro porque no debe existir ninguna posibilidad de escape del material bajo las circunstancias normales de transporte. El transporte seguro de materiales peligrosos compete a todas las personas involucradas en el proceso: profesionales, personal de laboratorio y personal de empresas de transporte terrestre o aéreo. Es imperativo que las personas que transportan ma-

teriales biológicos dentro o fuera de la institución conozcan los riesgos inherentes a los mismos.

- Cuando se transportan muestras de una institución a otra, sea corta o larga distancia, se deben utilizar los envases que cumplan con las especificaciones pertinentes. El sistema de transporte utilizado es el de triple envase para cada muestra individual.
- Toda la información o documentación requerida en papel debe estar convenientemente separada de las muestras.
- La falta de cumplimiento de las condiciones óptimas de envío implica el rechazo de las muestras para su procesamiento.

Situación actual ante la accesibilidad de las pruebas de laboratorio

La situación del país respecto a este punto es muy heterogénea, reconociéndose distintas realidades en diferentes lugares del país.

Se pueden analizar cuatro aspectos diferentes: recursos edilicios, recursos de equipamiento, disponibilidad de insumos y de recursos humanos capacitados y disponibles. En cada uno de ellos se reconocen diferentes situaciones que debieran mejorarse.

Estudio histológico

La biopsia hepática es el método de elección para definir el grado de inflamación y el estadio de fibrosis en pacientes con hepatitis C. Discrimina los distintos tipos de fibrosis y el grado de actividad inflamatoria. Es el único método para evaluar esteatosis, esteatohepatitis, depósito de hierro o daño por alcohol; todos co-factores que modifican la historia natural de la hepatitis C y la respuesta al tratamiento. Se trata de un método invasivo, sujeto a errores de muestreo y variabilidad inter-observador. La seguridad diagnóstica mejora de acuerdo a la experiencia del patólogo, la simplificación de los modelos de estadificación y al incremento en el tamaño de la muestra (se recomiendan muestras de al menos 15mm de longitud y que contengan 11 espacios porta).

Valor de los métodos no invasivos

Su aplicación estaría dirigida hacia la determinación aproximada del grado de fibrosis. Su desarrollo futuro podría limitar la indicación de la biopsia hepática, sin embargo su principal falla estaría en no poder discriminar los estadios intermedios de fibrosis. Los métodos no invasivos se dividen en:

Métodos serológicos:

1. Marcadores directos: ácido hialurónico, laminina, colágeno, metaloproteinasas (MMP) y su inhibidor tisular (TIMP).
2. Marcadores indirectos: haptoglobina, alfa2macroglobulina, apolipoproteína A, AST, ALT, GGT, plaquetas, bilirrubina.

La combinación de marcadores es mucho más sensible y específica que un marcador individual. Estos *scores* pueden incluir determinaciones de laboratorio accesibles como el APRI (AST, plaquetas), Forns (plaquetas, GGT, colesterol) o más costosas, menos accesibles y que requieren estandarización, como las incluidas en el Fibrotest®.

Métodos imagenológicos:

1. Elastografía: Mide la rigidez hepática (Fibroscan®).

Con respecto a la aplicabilidad de los métodos no invasivos en nuestro país sostenemos que no existe un acuerdo general con respecto a su aplicación, si bien en algunos países de la Comunidad Europea estos métodos son utilizados rutinariamente. Aún son necesarios más estudios para definir su validez.

Criterios prácticos para el uso de los métodos diagnósticos

HEPATITIS C AGUDA

Criterios diagnósticos de la infección aguda

La infección aguda puede cursar en **forma asintomática** y en algunos casos puede manifestarse como una **hepatitis clínica**. Ante estas dos posibles situaciones deben considerarse los siguientes aspectos para un diagnóstico correcto:

- Exposición conocida o sospechada en los 4 meses precedentes.
- Seroconversión del anticuerpo anti-HCV.
- ALT > 20 veces por encima del rango normal, con valores normales documentados durante el año anterior (el alto rango exigido permite excluir pacientes con hepatitis crónica).
- HCV-RNA positivo por PCR (método cualitativo).

Aplicación de los métodos diagnósticos

Anti-HCV: es útil para documentar la seroconversión de un paciente previamente negativo. No es útil para el diagnóstico precoz, ya que este anticuerpo puede ser negativo hasta 3 a 8 semanas después del comienzo de los síntomas.

PCR cualitativa para el RNA viral: sirve para confirmar la infección y para monitorear la resolución es-

pontánea de la enfermedad, ya que en 7 a 35% de los casos se observa el *clearance* espontáneo del virus. **La confirmación de esta evolución favorable requiere la repetición de la PCR cualitativa con resultado negativo en al menos 2 oportunidades separadas por 6 meses.**

Si la infección no se resuelve a las 12 semanas, debe iniciarse tratamiento antiviral (ver *infra*).

HEPATITIS C CRÓNICA

Test de laboratorio

El primer *test* utilizado en la práctica clínica es la búsqueda del anti-HCV y luego la determinación del RNA viral para certificar la infección (**PCR cualitativa**). Los *tests* de RIBA o LIA tienen pocas aplicaciones clínicas, serían útiles para distinguir entre un falso positivo y la hepatitis C resuelta. En algunas instancias un *test* de anti-HCV negativo no excluye la infección por HCV (coinfección con HIV, hemodiálisis crónica, inmunodeprimidos).

La cuantificación de la viremia y la determinación del genotipo son herramientas imprescindibles para establecer la estrategia terapéutica. El genotipo solo debe repetirse en pacientes con conductas de riesgo.

Puede prescindirse de la determinación de genotipo y carga viral en aquellos pacientes que no serán tratados.

Biopsia hepática

Continúa siendo el método de elección para la estadificación de la hepatitis crónica por virus C. El grado de fibrosis informado por este método es fundamental para definir la terapéutica según el criterio del médico.

Debido a la alta eficacia del tratamiento se podría prescindir de la biopsia en pacientes con genotipos 2 y 3.

CIRROSIS HEPÁTICA

El laboratorio general y especializado, los métodos de imágenes, la endoscopia, la biopsia hepática y el estudio hemodinámico son útiles para determinar la presencia de cirrosis.

En pacientes con hallazgos imagenológicos inequívocos se podría prescindir de la biopsia hepática, salvo que hubiera sospecha de otras etiologías concurrentes.

Dificultades en el acceso al diagnóstico

Es de destacar que una proporción elevada de pacientes infectados por HCV están *insuficientemente diagnosticados debido al carácter asintomático de la infección y a fallas en la captación de la misma.*

Papel de la atención primaria.

Estudios realizados en diversos países parten del principio según el cual los médicos de atención primaria se encuentran en una situación privilegiada con respecto a la captación por estar en contacto estrecho con la mayoría de la población infectada. Sin embargo, se han detectado diversas fallas en el sistema.

Disponibilidad de la metodología

La *detección de anticuerpos específicos* en el suero de los pacientes, primer paso del diagnóstico virológico, resulta ampliamente disponible a nivel nacional, tanto en los laboratorios asistenciales como en los bancos de sangre.

Los *estudios de carga viral y genotipificación* (imprescindibles para establecer la estrategia terapéutica) **son inaccesibles para la mayoría de los pacientes en el sector público**, mientras que en el sector privado se cuenta con este tipo de determinaciones ya que las obras sociales generalmente los financian.

ESPECTRO CLÍNICO

Historia natural de la hepatitis C

La historia natural de la infección por el virus de la hepatitis C es difícil de caracterizar dado que su curso silente y asintomático impide establecer el momento preciso de la infección. El HCV produce habitualmente una hepatitis crónica, la cual a su vez puede evolucionar a la cirrosis, insuficiencia hepática y carcinoma hepatocelular en una proporción variable de los casos.

Evolución a cronicidad y factores determinantes

Luego de padecer una infección aguda la posibilidad de eliminar espontáneamente el HCV es baja (7-35%), presentando en la mayoría de los casos viremia persistente. El HCV presenta la habilidad de evadir y antagonizar la respuesta inmune del huésped, perpetuando la infección. Los factores de riesgo asociados a una mayor tasa de progresión a la cronicidad son: edad > 25 años al momento de la infección, ausencia de ictericia en el episodio agudo, sexo masculino y raza negra, así como también la co-infección con el HIV o algún otro estado de inmunosupresión.

Evolución a la cirrosis y sus factores determinantes

La progresión a la cirrosis es reportada en una proporción muy variada de los pacientes en función de las características de la población estudiada. El rango oscila entre 0.4-51%. El tiempo requerido apro-

ximado es de al menos 20 años en la población de pacientes inmuno-competentes.

Los factores propuestos como promotores de la progresión de la fibrosis hepática son: el consumo de alcohol (>50 gr./d), la obesidad, la edad al momento de la infección (> 50 años), el sexo masculino, grupo étnico, la forma de adquisición, los valores de aminotransferasas séricas, la coinfección con HIV y el grado de actividad inflamatoria y el estadio histológico. El consumo de alcohol en forma continua se asocia con una más rápida progresión a la cirrosis teniendo no solo efecto aditivo, sino también sinérgico. Se observa peor evolución en hombres que en mujeres. Mientras que en la coinfección por HBV no siempre se pudo demostrar riesgo incrementado de cirrosis, la asociación con HIV sí lo ha hecho de manera sistemática.

Evolución a cirrosis descompensada, HCC y sus factores determinantes

Los factores determinantes de la progresión a una cirrosis descompensada son los mismos que los que influyen en el desarrollo de la fibrosis hepática. La progresión de la cirrosis es característicamente silenciosa hasta que los pacientes desarrollan complicaciones: ascitis, hemorragia digestiva asociada a hipertensión portal, encefalopatía hepática, insuficiencia renal y los síndromes hepato-pulmonar y porto-pulmonar. La tasa acumulada de descompensación de una cirrosis es de 5% al año y de 30% a los 10 años. Una vez que las complicaciones ocurren, la sobrevida a 5 años cae al 50%.

En los pacientes con HCV el HCC ocurre casi exclusivamente en aquellos con cirrosis claramente establecida o al menos con fibrosis avanzada, por lo que es de aparición tardía en el curso de la enfermedad. Aunque se cree que el HCV no es oncogénico *per se*, su diagnóstico en casos de pacientes no cirróticos pone en duda dicha afirmación. El tiempo medio transcurrido desde el inicio de la hepatitis al diagnóstico de HCC es de aproximadamente 28 años. Aunque el impacto es tardío, el riesgo de desarrollar HCC está incrementado 17 veces en los portadores del HCV cuando se lo compara con la población control HCV negativa. Dicho riesgo disminuye en los pacientes tratados, sobre todo en aquellos respondedores cuando todavía están en estadio pre-cirrótico.

Historia natural de la infección por HCV en pediatría

La infección con el HCV en la infancia tiene un

curso predominantemente asintomático. Excepcionalmente puede manifestarse con síntomas inespecíficos como decaimiento y anorexia. Los niveles de aminotransferasas suelen estar normales o discretamente elevados. Diferentes estudios en pacientes pediátricos demostraron una alta prevalencia de casos con aminotransferasas normales y con fibrosis leve y baja evolución a la cirrosis. Sin embargo, hay datos publicados donde se requirió trasplante hepático en niños entre 4 y 11 años de edad por presentar cirrosis descompensada.

La resolución espontánea de la infección HCV en niños, parece ser poco frecuente. Los niños con infección HCV post-transfusional tienen mayores chances de resolución que aquellos infectados verticalmente. Debido a las características de la infección crónica clínicamente silenciosa y con repercusión bioquímica leve, la realización de biopsia hepática es un recurso muy valioso para conocer el curso de la infección en esta etapa de la vida. Su evolución es menos agresiva que en el adulto, con menor desarrollo de fibrosis en el mismo período de tiempo. Sin embargo, un compromiso hepático de mayor severidad puede anticiparse en presencia de condiciones comórbidas tales como talasemia, sobrecarga de hierro, enfermedades oncológicas y autoinmunidad.

Insulino-Resistencia y esteatosis asociados a la hepatitis C

Consideraciones epidemiológicas

Se estima que la prevalencia de esteatosis hepática en la hepatitis C es de 30-70%, mucho más elevada que la observada en otras enfermedades hepáticas crónicas y en población general. La esteatosis hepática está descripta en todos los genotipos del HCV.

Factores asociados con la esteatosis hepática en HCV

La aparición de la esteatosis podría ser **genotipo dependiente**. En pacientes infectados con **genotipo 3** la esteatosis es más frecuente y severa; parecería ser debida a una acción citopática directa del virus.

En pacientes infectados con **genotipo 1** la esteatosis es menos frecuente y severa; parecería ser debida principalmente a factores metabólicos del huésped como RI, edad, elevado índice de masa corporal, obesidad central.

Influencia del HCV sobre el desarrollo de RI y esteatosis hepática

Varios estudios demostraron que el HCV puede inducir RI, aún en etapas tempranas de la enferme-

dad, precediendo a la esteatosis. No se conoce el preciso mecanismo por el cual el virus induce RI.

Rol de la esteatosis hepática y de la resistencia a la insulina en la evolución de la hepatitis C

Existe una clara relación entre esteatosis y severidad de la fibrosis en hepatitis C, independientemente del genotipo, y es probable que la asociación de las dos entidades acelere la progresión de la fibrosis.

Se desconoce si la esteatosis *per se* es un factor predictor independiente de fibrosis o si la RI, a través del desarrollo de esteatosis, es la que favorece la progresión de la fibrosis. Se ha postulado que: 1-La **esteatosis** a través del *stress* oxidativo activa las células estelares hepáticas; 2-La **hiperinsulinemia**, consecuencia de la RI, estimula la proliferación de las células estelares hepáticas y del factor de crecimiento del tejido colágeno; 3-El **virus** directamente puede causar estimulación de la fibrogénesis.

IR y esteatosis hepática: influencia en el tratamiento del HCV

En pacientes con genotipo 1, la esteatosis tiene un efecto negativo sobre el tratamiento, disminuyendo la probabilidad de alcanzar una respuesta virológica sostenida. La dieta y el ejercicio son las propuestas actuales para mejorar la esteatosis en este genotipo

En pacientes con genotipo 3, la esteatosis no afecta la respuesta al tratamiento, ésta desaparece o disminuye en los pacientes con RVS, y prácticamente no se modifica en los no respondedores.

Rol del HCV en el HCC en nuestro medio

La incidencia del HCC ha aumentado a nivel mundial (más de 500.000 muertes anuales). Es la lesión maligna primaria más común del hígado, siendo la cirrosis por HCV una de las causas principales del aumento de la incidencia. En Occidente, la infección crónica por virus C es considerada el principal factor etiológico asociado.

En Argentina, no existen datos en relación a la incidencia del HCC. Según datos provenientes de una encuesta de la A.A.E.E.H., sobre 541 pacientes con HCC, 31% correspondieron a virus C (como único factor etiológico presente) y 8% presentaban infección HCV asociada a otros factores. La incidencia del HCC aumenta cuando se asocia HCV con alcoholismo crónico, coinfección con HBV o HIV.

Propuestas de detección precoz en el paciente mono y coinfectado

La sobrevida a 5 años en pacientes con HCC sin

tratamiento no llega al 10%. El diagnóstico temprano es fundamental para poder acceder a una terapéutica apropiada. Con ese objetivo se han implementado programas de detección precoz. **Se recomienda la determinación de AFP y ecografía abdominal cada 6 meses en pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis por HCV.**

Criterios diagnósticos

Las manifestaciones clínicas se observan tardíamente. Debe sospecharse en pacientes cirróticos con un rápido deterioro clínico. La AFP tiene una sensibilidad para el diagnóstico de 60%. Un aumento progresivo y rápido o una cifra superior a 200 ng/ml son elementos altamente sugestivos de HCC.

La ecografía abdominal habitualmente detecta la lesión. El diagnóstico se confirma por medio de la tomografía axial computarizada (TAC) helicoidal trifásica y/o la resonancia nuclear magnética (RNM) con gadolinio, que muestran el comportamiento vascular característico de la lesión (hipervascularización arterial con rápido *wash out* venoso) y/o por criterios cito/histológicos. El diagnóstico de HCC se puede alcanzar con alguna de las siguientes posibilidades:

- Criterios cito-histológicos.
- Hepatopatía crónica más lesión focal hepática más α -feto proteína ≥ 200 ng/ml.
- Hepatopatía crónica más lesión focal hepática con refuerzo en el tiempo arterial en 2 estudios por imágenes (TAC trifásica, RNM o US con contraste).
- Hepatopatía crónica más lesión focal hepática > 2 cm con refuerzo en el tiempo arterial y *wash out* en la fase portal/venosa en un solo estudio por imágenes (TAC trifásica, RNM o US con contraste).

Rol de la hepatitis C en la indicación de trasplante en la Argentina

La cirrosis descompensada y el desarrollo de hepatocarcinoma como consecuencia de la infección crónica por HCV constituyen la indicación más frecuente de trasplante hepático en el mundo occidental y también en la Argentina.

En Argentina, el 25% de los candidatos en lista de espera para trasplante hepático por enfermedades crónicas tienen el diagnóstico de infección por HCV.

En nuestro país, con la introducción del modelo MELD en la distribución de órganos a partir de julio de 2005, se incrementó notablemente el número

de pacientes con HCC en lista de espera y trasplantados como consecuencia del puntaje especial (de 22 puntos) que se les asigna. Durante el primer año de la aplicación del MELD en Argentina, el 16% del total de trasplantes hepáticos en pacientes adultos con enfermedad crónica fue por HCC. Entre los candidatos listados para trasplante hepático por HCC, aproximadamente 60% presentan infección por HCV.

Historia natural de la infección HCV en el post-trasplante

La recurrencia de la infección por HCV post-trasplante es universal, inmediata y actualmente no puede prevenirse.

Si bien la evolución de la recurrencia histológica post-trasplante es variable, globalmente la progresión es más acelerada que en los pacientes inmunocompetentes. Entre 20 a 40% de los casos evolucionan a cirrosis dentro de los 5 años que siguen al trasplante.

Numerosas variables han sido asociadas con una mayor severidad de la recurrencia. Dentro de los factores establecidos como de mal pronóstico se encuentran la raza del receptor diferente a la blanca, la edad del donante mayor de 50 años, el menor tiempo a la recurrencia, el tratamiento del rechazo con OKT3 o bolos de esteroides, carga viral elevada pre-trasplante o post-trasplante inmediato y a la infección post-trasplante por citomegalovirus.

La tasa de progresión de cirrosis compensada a descompensada, como así también la mortalidad, son significativamente mayores en los pacientes trasplantados en comparación con los no trasplantados.

La sobrevida (a mediano y largo plazo) tanto del paciente como del injerto es significativamente menor en los receptores HCV positivos en comparación a los HCV negativos.

El re-trasplante por disfunción del injerto en la recurrencia HCV se asocia con peores resultados que el re-trasplante por otras causas en pacientes HCV negativos.

Historia natural de la coinfección HCV-HIV

La infección por el HIV modifica la historia natural de la hepatitis C a través de diferentes mecanismos: incrementando los niveles de viremia del HCV (favoreciendo así su transmisión) y acelerando la progresión de la fibrosis, con el consiguiente desarrollo de cirrosis, enfermedad hepática terminal (EHT) y aparición de HCC.

Sin embargo, se debe distinguir entre los pacientes que no reciben o reciben terapia antirretroviral de alta eficacia (HAART).

Pacientes sin HAART

En las infecciones agudas: la resolución espontánea es menor que en la población HIV negativa, observándose sólo en 0-25% de los coinfectados.

En las infecciones crónicas: los factores asociados a una rápida progresión de la fibrosis son: recuento de CD4+ ≤ 200 células/mm³, ingesta alcohólica >50 g/día y edad de adquisición de la infección HCV >25 años. Sin embargo, también se ha observado rápida evolución de la fibrosis en ausencia de estos cofactores. A su vez, en esta población, el intervalo de tiempo entre la adquisición de la infección y el desarrollo de cirrosis, EHT y HCC es significativamente menor comparada con los mono infectados con HCV.

Pacientes con HAART

Aquellos pacientes que se encuentran en tratamiento HAART y logran un aumento significativo en el recuento de CD4+ asociado a un tiempo prolongado de carga viral de HIV no detectable presentan menor progresión de la fibrosis. Esto origina menor incidencia de descompensación y mortalidad hepática. En esta población la esteatosis representa un factor independiente de progresión de la fibrosis.

Finalmente, se observó en estos pacientes, debido a la mayor sobrevida, la emergencia del HCC, detectado a edades más tempranas y con un menor lapso de tiempo de infección por HCV.

Historia natural de la coinfección HCV-HBV

La coinfección con los virus HCV y HBV puede ocurrir debido a que comparten las mismas vías de transmisión. Los pacientes coinfectados representan un grupo diverso con varios perfiles de replicación viral y respuesta inmune.

Interacciones entre ambos virus

Se ha demostrado que el HCV y el HBV interactúan entre sí y eso afectaría la respuesta inmune. La infección HCV puede suprimir la replicación del HBV. La infección HBV puede inhibir la replicación del HCV. La evidencia actual demuestra que ambos virus pueden inhibirse recíprocamente. La cronología de la infección determinará cual será el virus dominante; y tanto el HCV como el HBV pueden alternar su dominancia. Sin embargo, lo

más frecuente es la inhibición que provoca el HCV sobre el HBV.

Escenarios clínicos

Se han descrito diferentes escenarios de la coinfección HCV-HBV:

- a) **Hepatitis aguda** (coinfección, sobreinfección por HCV, sobreinfección por HBV): en estas tres situaciones clínicas existe un riesgo incrementado para el desarrollo de enfermedad hepática más severa y hepatitis fulminante.
- b) **Hepatitis crónica**: en esta situación existen cuatro escenarios diferentes: 1- Replicación activa de ambos virus (viremia detectable de ambos virus); 2- Supresión del HCV sobre el HBV; 3- Supresión del HBV sobre el HCV; y 4- Hepatitis crónica HCV e infección oculta HBV.
- c) **Cirrosis**: el riesgo de desarrollar esta complicación es mayor en pacientes coinfectados que en monoinfectados por HCV y HBV.
- d) **Hepatocarcinoma**: en la coinfección existe un riesgo incrementado para el desarrollo de HCC comparado con los monoinfectados HCV y HBV.

TRATAMIENTO

El tratamiento actualmente recomendado es la combinación de PEG-interferón más ribavirina. Este esquema puede obtener la erradicación viral en 46-52% de los pacientes *naïve* monoinfectados con genotipo 1 y en 76-82% de los pacientes *naïve* monoinfectados con genotipos 2 ó 3.

Sin embargo, para optimizar la eficacia del tratamiento es importante tratar de evitar las reducciones de dosis o interrupciones del mismo (generalmente secundarias a la aparición de efectos adversos como anemia o neutropenia). Para ello es recomendable tener a disponibilidad opciones como la eritropoyetina humana recombinante o factores estimulantes de colonias de granulocitos que deben ser asegurados por el mismo proveedor del tratamiento.

Objetivo del tratamiento

El objetivo primario es erradicar la infección por el HCV. Ello redundará en una mejoría de la lesión histológica, evitando la progresión de la enfermedad (de hepatitis crónica a cirrosis, de cirrosis compensada a descompensada o a hepatocarcinoma).

Indicaciones del tratamiento

Todos los pacientes con hepatitis crónica C tanto

si tienen aminotransferasas elevadas como normales y en ausencia de contraindicaciones son candidatos potenciales a ser tratados, particularmente aquellos casos con fibrosis hepática avanzada (METAVIR $\geq$ 2, Ishak $\geq$ 3) o con mayor probabilidad de progresar a la cirrosis. Algunos pacientes presentan manifestaciones extrahepáticas vinculadas a la infección crónica por HCV que pueden mejorar si el virus es erradicado. En esas circunstancias el tratamiento es requerido más por la condición asociada que por la enfermedad hepática.

También tienen indicación de tratamiento los pacientes con **hepatitis aguda C** que no se resuelve espontáneamente a las 12 semanas debido a su alta probabilidad de pasar a la cronicidad.

Contraindicaciones del tratamiento

Existen contraindicaciones absolutas y relativas para el uso de la terapia combinada, algunas vinculadas con el IFN y otras con la RBV. Es de destacar que algunas contraindicaciones históricamente consideradas como absolutas hoy son estimadas como relativas, como por ejemplo, depresión.

Las principales son:

- Depresión severa, psicosis, ideación o intento de suicidio.
- Epilepsia no controlada.
- Patologías concurrentes tales como enfermedad cardiovascular grave, diabetes descompensada, EPOC severo.
- Trasplantados de riñón, corazón o pulmón.
- Enfermedades autoinmunes, incluyendo la hepatitis autoinmune.
- Retinopatía.
- Hemoglobinopatías graves, como la talasemia mayor y otras anemias hemolíticas, las cuales son contraindicaciones relacionadas con el uso de la RBV (en estas circunstancias se puede indicar monoterapia con PEG-IFN).
- Embarazo o imposibilidad de sostener anticoncepción. La concepción debe ser evitada durante el tratamiento y por al menos 6 meses después de finalizado el mismo (incluye tratamiento en pacientes de ambos sexos).
- Trombocitopenia (<50.000 plaquetas/ml).
- Neutropenia (<1.000 células/ml).
- Anemia (hemoglobina < 10 gr/dl).

Definiciones de los criterios de respuesta

Respuesta virológica rápida (RVR): HCV-RNA no detectable en la semana 4 de tratamiento por

método cuali/cuantitativo con límite de detección ≤ 50 UI/ml.

Respuesta virológica temprana (RVT): HCV-RNA no detectable (completa) o descenso de al menos 2 log¹⁰ con relación al valor basal (parcial), en la semana 12 de tratamiento por el mismo método cuantitativo utilizado inicialmente.

Respuesta virológica de fin de tratamiento (RFT): HCV-RNA no detectable al finalizar el período de tratamiento evaluada por método cualitativo (límite de detección ≤ 50 UI/ml).

Respuesta virológica sostenida (RVS): HCV-RNA no detectable por método cualitativo a las 24 semanas de finalizado el tratamiento (límite de detección ≤ 50 UI/ml).

Monitoreo de la cinética viral pre-tratamiento y durante el mismo

La carga viral debe ser analizada **antes de comenzar** el tratamiento en todos los genotipos debiéndose informar el valor absoluto en UI/ml y en log. **En la semana 12** de tratamiento se debe repetir el estudio de la CV por el mismo método que el utilizado basalmente en pacientes con genotipos 1 ó 4 para determinar si presentan o no una RVT. La ausencia de RVT implica un valor predictivo negativo de 97-100% con respecto a la obtención del objetivo primario (RVS) y permite considerar la interrupción del mismo.

Recientemente se ha demostrado que la rapidez de la caída de la carga viral en las **primeras 4 semanas** de tratamiento tiene relación directa con una mayor probabilidad de RVS. Si la viremia resulta indetectable en la semana 4 (RVR), se obtiene dicha RVS en aproximadamente 90% de los casos (VPP), independientemente del genotipo. Así también, la presencia o ausencia de RVR permitiría contemplar cambios en la duración del tratamiento.

Esquemas de tratamiento en pacientes sin tratamiento previo

Pacientes con genotipos 1 y 4.

Se debe contar con el estudio de la carga viral pre-tratamiento. Durante el curso del mismo el monitoreo de la respuesta virológica se debe hacer en las semanas 12, 24, al final del tratamiento y 24 semanas después del mismo. Además, es recomendable analizar la respuesta en la semana 4 por medio de una PCR cuali/cuantitativa (límite de detección ≤ 50 UI/ml).

Esquemas:

PEG-interferon alfa-2a 180 ug/semana o PEG-

interferon alfa-2b 1.5 ug/kg peso/semana durante 48 semanas asociado a RBV según peso corporal (800-1400 mg/día), de manera de asegurar una dosis no menor a 10.6 mg/kg/día (idealmente entre 11 y 15 mg/kg/día).

En los pacientes con viremia basal ≤ 600.000 UI/ml sin fibrosis avanzada y que presenten RVR podría acortarse la duración del tratamiento a 24 semanas.

En pacientes con ausencia de RVR o con RVT parcial (HCV-RNA detectable en la semana 12 pero con descenso ≥ 2 log con respecto a la CV basal) y que muestran HCV-RNA no detectable en la semana 24 (respondedores lentos), el tratamiento podría ser extendido a 72 semanas.

Pacientes con genotipos 2 y 3:

Se debe contar con el estudio de la carga viral pre-tratamiento.

Es recomendable analizar la respuesta en la semana 4 por medio de una PCR cuali/cuantitativa (límite de detección ≤ 50 UI/ml).

Esquemas:

PEG-IFN alfa-2a 180 ug/sem o PEG-IFN alfa-2b 1.5 ug/kg peso/sem durante 24 semanas asociado a RBV 800 mg/día.

En los pacientes con baja viremia basal y que presentan RVR es posible que se alcance la misma RVS con esquemas de menor duración (16 semanas).

En los pacientes que no alcanzan la RVR (especialmente con genotipo 3) la RVS es baja si se mantiene el esquema de 24 semanas. La prolongación de la terapia a 48 semanas podría mejorar la eficacia terapéutica.

Tratamiento en no respondedores

Los factores que han sido asociados a la no respuesta son: genotipos 1 ó 4, viremia basal elevada, edad, fibrosis avanzada, obesidad, coinfecciones con HBV o HIV, resistencia a la insulina/esteatosis hepática, ingesta de alcohol en actividad.

La eficacia del re-tratamiento con PEG-IFN asociado a ribavirina en no respondedores a IFN convencional asociado a ribavirina oscila entre 12 y 21%.

El re-tratamiento en pacientes no respondedores a tratamiento previo con PEG-IFN más ribavirina, adecuadamente realizado, no demostró resultados favorables.

Actualmente se encuentran en fases de investigación nuevas drogas, tales como inhibidores de la polimerasa o de proteasas del HCV, etc, o interferones

modificados, que podrían en el futuro tener algún rol en esta población.

En los pacientes con fibrosis avanzada (META-VIR F3/F4) que no hayan obtenido la erradicación viral con la terapia convencional, el tratamiento a largo plazo con PEG-IFN a bajas dosis es una opción, en estudio, tendiente a prevenir la progresión de la fibrosis o el desarrollo de complicaciones de la cirrosis.

Tratamiento de la hepatitis aguda

Aquellos pacientes que *desarrollaron cuadro clínico de hepatitis aguda* tienen indicación de tratamiento si persisten virémicos a las 12 semanas del comienzo de los síntomas o de la elevación de la ALT.

Por el contrario, aquellos pacientes en los cuales se ha demostrado una infección aguda por HCV (ej., trabajadores de la salud con historia de accidente corto-punzante con aguja) que *no desarrollan cuadro clínico de hepatitis aguda* tienen una muy baja probabilidad de curación espontánea. En estos casos, el tratamiento debe indicarse si hay persistencia de la viremia luego de 12 semanas de la infección.

El tratamiento recomendado en la actualidad es la monoterapia con PEG-IFN en dosis habituales, por un plazo de 24 semanas, obteniéndose RVS de más del 90%, independientemente del genotipo. El agregado de ribavirina no mejora la respuesta.

Tratamiento en niños

El tratamiento con IFN está recomendado para los niños que cumplan con las siguientes condiciones:

- Edad entre 2 y 18 años con anti-HCV positivo, aminotransferasas normales o aumentadas.
- HCV-RNA positivo por técnica de PCR, genotipificación del virus.
- La realización de la biopsia hepática es recomendable (diagnóstico y pronóstico).

Dosis de IFN convencional: 3 MU/m² de superficie corporal, tres veces por semana, por vía subcutánea durante 12 meses. A las 12 semanas evaluar respuesta virológica temprana (RVT), a las 48 semanas respuesta de fin de tratamiento (RFT) y a las 24 semanas de finalizado el mismo, la respuesta virológica sostenida (RVS).

El tratamiento debe ser realizado por hepatólogos pediatras y dentro de protocolos consensuados de acuerdo a las pautas internacionales para el tratamiento de niños con hepatitis C.

Se encuentra en marcha un protocolo de investigación internacional a los efectos de validar en niños la asociación del tratamiento con PEG-IFN y ribavirina. No hay datos publicados sobre re-tratamiento en niños con hepatitis C crónica.

Tratamiento en la coinfección con HIV

El tratamiento está indicado en pacientes con infección HIV estable, se encuentren o no en tratamiento con HAART.

La mayor eficacia terapéutica se ha obtenido con el empleo de PEG-IFN asociado a RBV. Las dosis de PEG-IFN y RBV son las mismas a las utilizadas en el paciente mono infectado. La duración del tratamiento no debe ser menor a 48 semanas, independientemente del genotipo. Los pacientes con una respuesta virológica lenta y/o fibrosis hepática avanzada pudieran beneficiarse con 72 semanas de tratamiento. El monitoreo de la respuesta viral rápida, temprana y al final de tratamiento es igual al utilizado en la mono infección.

Interacciones: El uso de ddi se encuentra contraindicado debido al riesgo aumentado de toxicidad mitocondrial y acidosis láctica. El uso de AZT y D4T es desaconsejado porque pueden potenciar la anemia que induce la RBV. Por otro lado, recientes estudios parecen demostrar que el abacavir influye negativamente en la obtención de una RVS, por lo tanto, sería recomendable evitar su uso hasta que se disponga de nuevos estudios.

Los pacientes que aún no tienen indicación de tratamiento HAART debieran comenzar primero la terapia de la hepatitis C, ya que, de obtenerse la erradicación viral, tendrán luego un menor riesgo de toxicidad hepática por los antirretrovirales.

Tratamiento de la coinfección con HBV

La coinfección HBV-HCV es frecuente en sujetos con factores de riesgo para infecciones parenterales e incrementa la probabilidad de desarrollo de cirrosis y hepatocarcinoma. Se han demostrado interacciones inhibitorias entre ambos virus y en la mayoría de los casos la replicación del HCV predomina sobre la del HBV. Antes de indicar tratamiento se debe analizar cuál de los virus está teniendo un rol dominante (por medio del estudio de HBeAg, anti-HBe, cargas virales de HBV-DNA y de HCV-RNA). En la situación de predominio del HCV, el esquema elegido sería PEG-IFN más RBV, en las dosis habituales. Cuando el HBV es el dominante, se adoptaría la terapia indicada de acuerdo a las particula-

ridades de la hepatitis B.

Durante el tratamiento de estos pacientes, se debe además controlar al virus inactivo y si se produce su reactivación, administrar la droga que corresponda para tal caso.

Tratamiento de la hepatitis C con manifestaciones extra-hepáticas

Actualmente se toma en cuenta una nueva clasificación de manifestaciones extrahepáticas asociadas al HCV, que las divide en: A) Antígeno específico, B) Antígeno no específico/estimulación de células B, C) Antígeno no específico/mecanismo desconocido, y D) Otros. **La asociación de PEG-interferón más RBV demostró ser superior al IFN convencional más RBV en el tratamiento de la crioglobulinemia mixta y de la glomerulonefritis membranoproliferativa**, con una tasa de RVS de entre 44 y 88%. No existe consenso con respecto a la duración del tratamiento. Sin embargo, la mayoría de los estudios utilizaron 1 año independientemente del genotipo.

En linfomas no Hodgkin asociados a HCV y CM el uso de PEG-IFN más RBV mostró resultados favorables con respuesta hematológica y RVS de entre 60 y 80%, a pesar de una baja desaparición de la clonalidad de células B.

Tratamiento de la hepatitis C en insuficiencia renal crónica

Los pacientes con insuficiencia renal crónica en etapa pre-dialítica pueden tratarse con PEG-IFN más RBV, teniendo precaución en las dosis de ambas drogas cuando la depuración de creatinina es menor a 50 ml/min.

Los pacientes hemodializados con enfermedad renal de buen pronóstico y aquellos en lista para trasplante renal son candidatos a tratamiento. Previamente a la indicación del trasplante renal se debiera contar con histología hepática debido a que un grado avanzado de fibrosis puede plantear la indicación de doble trasplante hepático y renal. **Los estudios existentes han demostrado que la RVS con PEG-IFN monoterapia es similar a la observada con IFN monoterapia.** El uso de RBV esta desaconsejado debido a la producción de hemólisis y el consiguiente agravamiento y dificultad en el manejo de la anemia ya presente en estos pacientes.

Manejo de los efectos adversos del tratamiento:

- La terapéutica combinada de PEG-IFN más RBV puede provocar eventos adversos y/o exacerbar enfermedades preexistentes.

Los efectos adversos más frecuentes son: reacción local en el sitio de aplicación, síndrome pseudogripal, hematológicos, tiroideos, autoinmunes, dermatológicos, oftalmológicos, respiratorios, cardiológicos y neuropsiquiátricos. Debido a esto deberían incluirse en la evaluación previa al tratamiento:

- Interrogatorio completo que incluya el uso de otros medicamentos.
- Laboratorio completo de rutina.
- Perfil tiroideo.
- Autoanticuerpos (anticuerpos antinucleares, anti-músculo liso).
- *Test* de embarazo.
- Evaluación cardiológica en mayores de 40 años o con antecedentes de riesgo cardiovascular.
- Evaluación oftalmológica.
- Evaluación respiratoria.
- Evaluación psiquiátrica de acuerdo a los antecedentes y factores de riesgo.

Habitualmente los efectos adversos son leves a moderados y se resuelven en la mayoría de los casos con el tratamiento correspondiente o con reducción de la dosis. **Sin embargo, las reducciones de dosis disminuyen la eficacia terapéutica.** En los casos de **depresión** es recomendable la atención conjunta con el psiquiatra y se aconseja la utilización de los inhibidores de la recaptación selectiva de la serotonina y/o noradrenalina. **En los casos extremos, con aparición de ideas suicidas, el tratamiento debe ser suspendido y el paciente debe recibir atención psiquiátrica inmediata.**

La **anemia** mejora habitualmente con la reducción de la dosis o con la suspensión de RBV. Sin embargo, esta conducta compromete la efectividad del tratamiento. Por ello, **en esta circunstancia debe utilizarse eritropoyetina recombinante humana para mantener la dosis óptima del mismo.**

La **neutropenia** mejora habitualmente con la reducción de la dosis o con la suspensión del PEG-IFN. Sin embargo, esta conducta compromete la efectividad del tratamiento. **Por ello, en esta situación clínica debe utilizarse factores estimulantes de colonias para mantener la dosis óptima del mismo.**

El tratamiento de sostén hematológico con factores de estimulación hematopoyéticos debe mantenerse durante el tiempo que el paciente lo requiera, ya que la elevación de los niveles de hemoglobina y de neutrófilos solo se mantiene en niveles aceptables para mantener la dosis de tratamiento con el uso continuado de los mismos.

La **trombocitopenia** puede mejorarse con la disminución de dosis, pero como ya se ha expresado, esta conducta compromete la respuesta. Sin embargo, por el momento las alternativas farmacológicas son limitadas. En recientes estudios, un agonista de la trombopoyetina, el eltrombopag, se muestra como una posibilidad terapéutica.

Por el potencial **teratogénico** de la RBV se **debe instruir al paciente y a su pareja sobre la necesidad de utilizar un método anticonceptivo**.

Durante el tratamiento deben efectuarse **controles clínico-humorales periódicos**: en forma semanal o quincenal durante el primer mes, y luego mensualmente hasta la finalización del mismo o bien ante la aparición de efectos adversos.

Debido a la complejidad de los posibles eventos adversos, los pacientes deben ser seguidos o supervisados por médicos hepatólogos con experiencia en el manejo del tratamiento.

Cirrosis descompensada y trasplante hepático

Los pacientes con cirrosis descompensada por hepatitis C (monoinfectados o coinfectados con HIV) deben ser evaluados para trasplante hepático. Los criterios para considerar el trasplante hepático son: a) *Score* de *Child Pugh* ≥ 7 ; y b) Presencia de encefalopatía, ictericia o ascitis. Los pacientes HIV positivos podrán ser considerados para trasplante hepático cuando cumplan con los siguientes criterios (además de los mencionados *ut supra*): a) Recuento de células CD4+ $> 100/\mu\text{L}$; b) Carga viral de HIV < 50 copias/ml; c) posibilidad de tratamiento antirretroviral efectivo post-trasplante; y d) Ausencia de historia de infecciones oportunistas a excepción de tuberculosis, candidiasis esofágica y neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (antes *P. carinii*), en estos casos se requiere de un recuento de CD4+ > 200 , período de 6 meses libre de complicaciones.

La prioridad para trasplante hepático depende de la severidad de la enfermedad de base (actualmente evaluada por el *score* de MELD/PELD). En los pacientes coinfectados la mortalidad en lista de espera es mayor que en los monoinfectados. Debido a ello, en este grupo de pacientes **deberían evaluarse estrategias dirigidas a reducir el tiempo de espera en lista**. En el marco de una realidad con escasez de donantes y mortalidad significativa en lista de espera, el trasplante con donante vivo relacionado es una estrategia que debe ser considerada en pacientes mono y coinfectados. Asimismo, este **Consenso alienta las políticas dirigidas a aumentar la do-**

nación de órganos.

El tratamiento con PEG-IFN + RBV en este grupo de pacientes está asociado a una significativa morbilidad. La viremia no detectable al momento del trasplante disminuye el riesgo de recurrencia. Por lo tanto, en algunos enfermos bien seleccionados en lista de espera de trasplante podría considerarse esta terapia para reducir la recurrencia de la infección post-trasplante con un estricto monitoreo de los efectos adversos realizado por médicos hepatólogos bajo supervisión del centro de trasplante.

La recurrencia de la infección HCV en el post-trasplante es universal. Debido a que la progresión de la fibrosis es significativamente más rápida en el paciente trasplantado, se recomienda la realización de biopsias hepáticas seriadas. **El tratamiento con PEG-IFN + RBV está recomendado en los pacientes que presentan evidencias de formas severas de recurrencia y en los que se demuestra la presencia de fibrosis**. Debido a que estos pacientes presentan mayor riesgo de desarrollar efectos adversos, se recomienda un monitoreo estricto, realizado por médicos con experiencia en trasplantes.

La duración y la dosis óptima del tratamiento están evaluándose en la actualidad. Por el momento, se sugiere tratar a estos enfermos con esquemas similares a los empleados en el no trasplantado. La indicación de un retrasplante en estos pacientes debe ser evaluada individualmente.

Terapéuticas futuras

El esquema terapéutico actual es efectivo en aproximadamente 50% de los pacientes. La investigación de nuevos fármacos está orientada a la búsqueda de modificaciones de las drogas actuales con el objetivo de minimizar efectos adversos o mejorar el perfil farmacocinético, y al desarrollo de nuevas drogas antivirales que actúen sobre la maquinaria replicativa del HCV.

Entre las variantes de las drogas de uso actual el **interferón unido a la albúmina** (albinterferon o albuferon), es una alternativa para prolongar su vida media. En estudios en fase II y en resultados preliminares de estudios en fase III pareciera tener una eficacia similar a la de los interferones pegilados con la ventaja de poder usarse cada dos semanas.

Entre las **drogas similares a la ribavirina**, la virmidina se asocia a una menor incidencia de anemia en comparación con el compuesto original, pero aparentemente también a una menor eficacia en alcanzar la RVS cuando se la combina con PEG-IFN.

Entre las **drogas inhibidoras de las enzimas del HCV**, se encuentran en estudio las inhibidoras de las proteasas, como la SCH503034 y el telaprevir. El uso de este compuesto se asoció a un significativo descenso de la carga viral del HCV en estudios de fase II. La aparición de mutantes condiciona la eficacia de ambas drogas. Otras drogas que actúan sobre la replicación del HCV son los inhibidores de la RNA polimerasa, como el valopicitabine. A pesar de obtener una reducción significativa de la carga viral, la aparición de efectos adversos ha motivado la discontinuación de estudios en fase III.

Otros fármacos que actúan sobre diferentes pasos de la replicación viral se encuentran en fases iniciales, por lo que los mismos deberán ser discutidos en próximas reuniones de consenso.

Relación costo-eficacia del tratamiento con PEG-interferón combinado con ribavirina en pacientes con hepatitis C

La creciente morbilidad asociada a la hepatitis crónica C, así como el costo y la eficacia limitada del tratamiento con PEG-IFN más ribavirina, tienen un alto impacto económico en el presupuesto de salud. El análisis de costo-efectividad de cualquier estrategia terapéutica constituye un pilar de la medicina basada en la evidencia y una herramienta útil para la administración racional de recursos limitados.

El costo del tratamiento de la hepatitis C debe compararse con los costos de la enfermedad y con los beneficios de la erradicación viral.

El tratamiento con PEG-IFN más ribavirina mejora la expectativa de vida y es costo-efectivo, independientemente del genotipo y del estadio histológico. Los factores y estrategias asociadas a mayor costo-efectividad son: el tratamiento de pacientes con genotipos 2-3; de aquellos con estadios histológicos más avanzados; el uso de dosis de ribavirina ajustadas al peso; la determinación de RVT en genotipo 1 para definir continuidad de tratamiento; y la adherencia al mismo.

Dificultades en la obtención de drogas: situación actual en la República Argentina

Una encuesta nacional realizada con el objetivo de evaluar el acceso a métodos de diagnóstico y al tratamiento para pacientes carenciados, indispensable para una adecuada calidad de atención, reveló múltiples y serias deficiencias. Con respecto a las pruebas de biología molecular, 33 y 44% de los profesionales encuestados carecía del acceso a PCR para el

estudio de HCV-RNA y a la genotipificación del virus, respectivamente. Con respecto a la obtención del tratamiento, 22% tiene un cupo limitado de pacientes a tratar por año y 44% está condicionado al presupuesto de banco de drogas. Esto se refleja en un acceso limitado y heterogéneo con discontinuación y cambios de medicación durante el tratamiento. Todos estos factores impactan negativamente en el control de la enfermedad y atentan contra la adherencia del paciente.

Esta encuesta pone en evidencia las serias deficiencias del sistema actual de salud y la necesidad inmediata de implementar un plan nacional que contemple todos los aspectos relacionados con la problemática de la infección por el virus C.

PROPUESTAS PARA UN PROGRAMA NACIONAL DE HEPATITIS VIRALES

La infección por virus de la hepatitis C (HCV) constituye un severo problema de la salud pública en Argentina. Por lo tanto, es imprescindible crear un **Programa Nacional de Hepatitis Virales** que garantice el acceso de toda la población al diagnóstico y tratamiento adecuado de la hepatitis C.

La ausencia de un **Programa Nacional de Hepatitis Virales** limita el diagnóstico y tratamiento de una población estimada en 720.000 infectados.

El **Programa** debería ser implementado desde el Ministerio de Salud de la Nación con el asesoramiento de la Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado.

La existencia de un **Programa Nacional de Hepatitis Virales** permitirá:

- Tomar decisiones técnicas integradas a través de comités asesores específicos que eviten la dilución de las responsabilidades a los fines de obtener los recursos necesarios y su sustentabilidad.
- Concentrar responsabilidades.
- Administrar racionalmente los recursos.
- Obtener datos unificados que posibiliten un diagnóstico real de situación.
- Diseñar adecuadas estrategias de detección, tratamiento y prevención de la enfermedad.
- Garantizar acceso equitativo al diagnóstico y tratamiento para toda la sociedad, independientemente de estratos y regiones del país con una verdadera visión federal de la salud pública.
- Garantizar la continuidad de una política de salud como responsabilidad del estado.

Entre los aspectos que este programa debería abordar se destacan:

- Realizar campañas de difusión masiva en la población general sobre las vías de transmisión del HCV y sobre cómo prevenir la infección.
- Definir centros de referencia para información personalizada para la población en general.
- Realizar programas destinados a la prevención de la diseminación de la infección HCV en grupos de riesgo.
- Informar a los médicos de atención primaria sobre:
 - ☐ Vías de transmisión.
 - ☐ Formas de prevención.
 - ☐ Grupos de riesgo.
 - ☐ Detección precoz del HCV.
- Reacondicionar en sus aspectos edilicios a los laboratorios, acorde a las técnicas actuales.
- Proveer de equipamiento que incluya servicio técnico de mantenimiento continuo y programado de los mismos.
- Comprar insumos en forma centralizada y programada con pruebas validadas que incluyan programas de control de calidad.
- Disponer de recurso humano con capacitación estratégica y continua del mismo.
- Procurar cobertura capacitada en todas las jurisdicciones del país, enfatizando la capacitación en la atención primaria (ej., confección de guías para detección y diagnóstico).

- Capacitar y seleccionar a los laboratorios para la realización de técnicas de biología molecular.
- Garantizar la continuidad de insumos y control de calidad externo.
- Implementar los recursos humanos, tecnológicos y económicos necesarios para efectuar diagnóstico clínico, bioquímico, virológico e histológico, a los efectos de hacer posible el tratamiento efectivo en todos los pacientes que así lo requieran.
- Proveer las drogas necesarias para el manejo de los efectos adversos asociados.
- Considerar todas las medidas de educación para la población a los efectos de actuar en la prevención y los cuidados a implementar para evitar la diseminación de esta enfermedad.

El **Programa Nacional de Hepatitis Virales** debería incluir la prevención, el diagnóstico y el tratamiento relacionados con todos los virus hepatotropos.

La implementación de un **Programa Nacional de Hepatitis Virales** es una responsabilidad pendiente a cargo del Estado. La verdadera sensibilidad social en materia de salud se ejerce y no se declama.

La A.A.E.E.H. se pone a disposición de las autoridades sanitarias para la asesoría, diseño e implementación del **Programa Nacional de Hepatitis Virales**.