



**Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social
Viceministerio Garantía de la Calidad
Unidad de Coordinación para la Formulación y Elaboración de
Guías de Práctica Clínica y Protocolos de Atención**

PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DE HEPATITIS CRONICA POR VIRUS C

Autoridades

Ministra de Salud Pública y Asistencia Social

Viceministro de Garantía de la Calidad

Viceministro de Salud Colectiva

Viceministra de Planificación y Desarrollo

EQUIPO RESPONSABLE

Grupo Formulator	Dra. Virginia García , Encargada de la Unidad de Hígado del Servicio de Gastroenterología del Hospital Dr. Francisco E. Moscoso Puello . Profesora Titular de Gastroenterología Universidad Autónoma de Santo Domingo (UASD).
Colaboradores	Dr. Plutarco Restituyo , Jefe del Servicio de Gastroenterología del Hospital Dr. Francisco E. Moscoso Puello; profesor titular de la Cátedra de Gastroenterología de la UASD.
	Dra. Polonia Taveras . MA de Gastroenterología del Hospital Dr. Moscoso Puello Dr. Ricardo Corporan . MA de Gastroenterología del Hospital Dr. Moscoso Puello
Revisión	Sociedad Dominicana de Gastroenterología DIRECTIVA 2015
Coordinación de la Unidad para la Formulación y Elaboración de GPC y Protocolos de Atención	Dr. Nelson Rodríguez Monegro . Director de la Unidad para la Formulación y Elaboración de Guías de Práctica Clínica y Protocolos de Atención
Equipo Técnico Asesor Especialista en Elaboración y Adaptación de GPC y Protocolos bajo la Metodología GRADE, OPS/OMS	Dr. José Mordan . Maestro en Salud Publica, Gineco/obstetras.. Dra. Mayra Toribio . Auditora en Salud y Maestra en Salud Publica Dra. Togarma Rodríguez Fisiatra, Bioeticista, PhDc, MA. Dra. Elizabeth Tapia . Maestra en Salud Pública, Esp. VIH/Sida. Dra. Mélida Ortiz . Medica Internista e intensivista Dra. Raiza Santana .Maestra en Salud Pública Dra. Ilda Natera . Maestra en Salud Pública Dra. Rosa Vasallo . Hematóloga Clínica y Oncólogo. Dra. Luz Herrera .Pediatra y Gerencia Moderna de la Salud
Apoyo tecnológico	

INDICE	Páginas
Introducción.....	3
Objetivos.....	2
Evidencias.....	3
Usuarios del protocolo	4
Población diana.....	4
Clasificación clínica.....	5
Mecanismo de transmisión.....	5
Diagnostico.....	5
Tratamiento.....	6
Respuesta virológica sostenida.....	12
Información a pacientes y familiares.....	13
Algoritmos.....	15
Abreviaturas.....	15
Bibliografía.....	15

INTRODUCCION

La hepatitis por virus C(HVC) es una enfermedad causada por un virus RNA del que se conocen 7 genotipos y unos 67 subtipos (3). Puede causar una infección tanto aguda como crónica. Por lo general la infección aguda es asintomática y aproximadamente un 15-30% de las personas infectadas eliminan el virus espontáneamente en un plazo de 6 meses sin necesidad de tratamiento, mientras que el 55-85% restante evolucionan a una infección crónica, de estos un 25% puede evolucionar a cirrosis y un 5% a cáncer de Hígado (4).

La prevalencia mundial es de 170 millones de personas siendo mayor al norte de África, Oriente medio, sur Asia, América Latina y Europa del Este. Egipto tiene la tasa más alta estimada aproximadamente 22%, en los estados Unidos hay unos 7 millones de infectados(5).

Durante el año 2013 en el país se registró una prevalencia de HVC en Bancos de Sangre de 0.19%(6). Mientras que el porcentaje aumenta considerablemente en poblaciones especiales como son los pacientes en hemodiálisis (7), los drogadictos consumidores de heroína (8) y en hepatopatías crónicas con criterios de trasplante (9).

El genotipo más frecuente es el 1 con 80% de los casos, 18% genotipo 2, los genotipos 3 y 4 en pocos casos. El sexo más frecuente es el femenino (10).

1. OBJETIVO:

Estandarizar el tratamiento de las personas con Hepatitis Crónica por virus C (HVC).

2. EVIDENCIAS:

AASLD 2014-2015: Asociación Americana para estudio del Hígado.

EASL: Asociación Europea para el estudio de Hígado 2015

Literatura Médica Básica: Medline, CCO, Cochcrane, Instrumento Grade
Guideline EASL. Management of Hepatitis C, 2011.

Easl Guideline: Management of Hepatitis C, 2012.

OMS: Junio 2011 Liver Internacional vol 31, Agosto 2011. WHO Junio 2011

AASLD/IDSA, Recommendation for testing, Management , and Treatment HVC 2014.

3. USUARIOS DEL PROTOCOLO

Médicos generales, internistas, familiares, gastroenterólogos, Hepatólogos
infectólogos, hematólogos , nefrólogos.

4. POBLACION DIANA

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

5. INDICACIONES DE TRATAMIENTO :

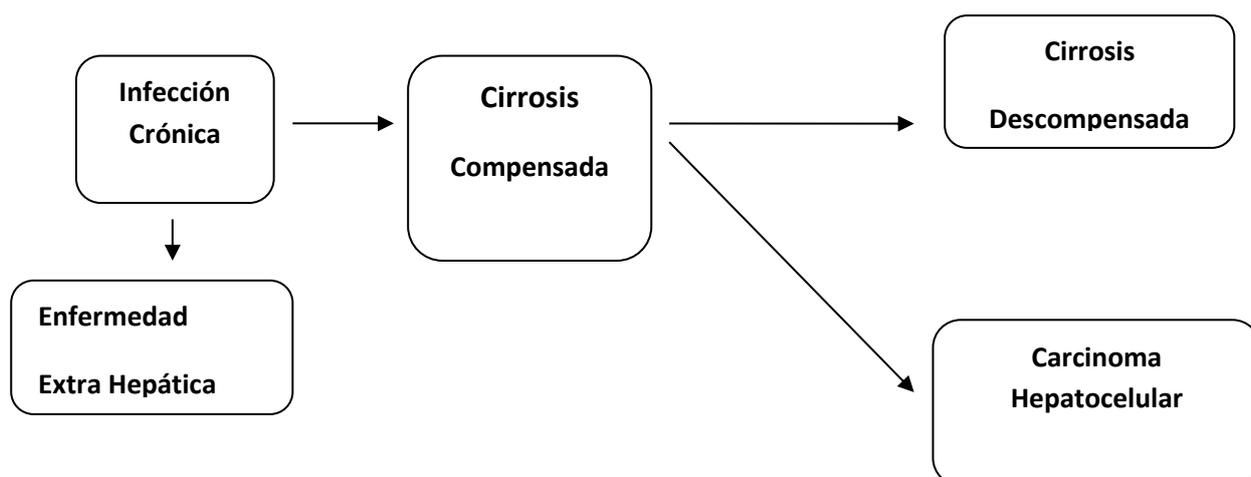
La AASLD en su guía 2014 dice que todos los pacientes con HVC crónica califican para recibir tratamiento.

Según grupos de riesgos:

- a. **MAYOR** prioridad para tratamiento debido a mayor riesgo de complicaciones graves:
 - Fibrosis Avanzada (metavir F3), o cirrosis compensada (metavir F4).
 - Trasplante de órganos.
 - Crioglobulinemia.
 - Síndrome Nefrótico o Glomerulonefritis Membranoproliferativa.

- b. **ALTA** prioridad para el tratamiento debido a los altos riesgo de sufrir complicaciones:
 - Metavir F2
 - Coinfección HIV y Virus Hepatitis B
 - Diabetes Mellitus Tipo 2
 - Otras Enfermedades Hepáticas Coexistentes.
 - Porfiria Cutánea Tarda.

Historia Natural de la infección crónica



6. MECANISMO DE TRANSMISION:

Se transmite principalmente por vía parenteral, a través de la piel y de mucosas hacia la sangre y hemoderivados infectados con el virus.

En República Dominicana las principales vía de transmisión son: Procedimientos quirúrgicos y las transfusiones sanguíneas. (11).

La transmisión se ha vinculado con:

- El consumo de drogas inyectables y por vía intranasal.
- Transfusiones de sangre, uso de hemoderivados contaminados.
- Esterilización inadecuada de equipos médicos
- Accidentes biológicos en trabajadores sanitarios , como pinchazos ,con agujas utilizadas en pacientes infectados.
- Tatuajes y piercings, acupuntura, mesoterapia ;hechos sin los controles sanitarios adecuados.
- Transmisión vertical a través de madres infectadas. (lactancia materna , asociada a muy bajo riesgo).
- Vía sexual
- A través de afeitadoras, alicates para las uñas, cepillos de dientes.

Personas con elevado riesgo de transmisión:

- Hombres que tienen sexo con hombres, con prácticas sexuales de alto riesgo
- Usuarios de drogas inyectables
- Usuarios de drogas inhaladas
- Personas con hemodiálisis a largo plazo
- Personas privadas de libertad.

7. DIAGNOSTICO:

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

Se recomienda el examen de las personas en alto riesgo de infección. La detección se realiza mediante un test serológico que basado en los anticuerpos que se producen frente al virus (antiHVC). Un resultado positivo puede indicar la existencia de una infección por HVC activa, aguda o crónica y también una infección pasada ya resuelta. A esta personas anti HVC positivo deben realizarse un HVC RNA (PCR CARGA VIRAL). (12).

8. Determinación del genotipo y Carga Viral:

Además de la carga viral es necesario determinar el genotipo para evaluar el paciente, valorar el pronóstico y decidir tratamiento.

9. Diagnóstico del daño hepático:

Después de diagnosticada la hepatitis por virus C debe valorarse el daño hepático en base a la evaluación del estado de fibrosis, siendo importante para establecer la estrategia terapéutica y el seguimiento de los pacientes.

Esta **valoración** puede hacerse por: Biopsia hepática ,Elastografía (FibroScan) Y Pruebas Serológicas de fibrosis.

- **Biopsia Hepática:**

Determina el grado de fibrosis y la actividad necroinflamatoria. El grado de fibrosis se clasifica por medio de la escala Metavir que comprende 5 estadios: F0 sin fibrosis hasta F4 que indica cirrosis.

- **Elastografía (FIBROSCAN) :**

La misma ofrece información sobre la rigidez hepática, es rápido, no invasivo, no se recomienda para grados de fibrosis intermedia, se reporta en Kpa. La presencia de un valor igual o superior a 13 kpa indica un grado de fibrosis f4.

- **Pruebas serológicos de fibrosis:** las más usadas son el FIB-4 y el APRI.

10. TRATAMIENTO:

10.1 Tratamiento HCV crónica según Genotipos:

Genotipo 1a

Pacientes sin cirrosis

- Primera Linea
 - Elbasvir/Grazoprevir 12 semanas
 - Ledipasvir/Sofosbuvir 12 semanas
 - Sofosbuvir + Simeprevir 12 semanas
 - Sofosbuvir/Velpatasvir 12 semanas
- Alternativa
 - Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirina 16 semanas
 - Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir + Dasabuvir + Ribavirina 12 semanas
 - Sofosbuvir + Daclatasvir 12 semanas

Pacientes con cirrosis compensada

- Primera Linea :
 - Elbasvir/Grazoprevir 12 semanas
 - Ledipasvir/Sofosbuvir 12 semanas
 - Sofosbuvir/Velpatasvir 12 semanas

- Alternativa
 - Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirina 12 semanas en pacientes no respondedores a tratamiento previo, 24 semanas en pacientes intolerantes a Ribavirina
 - Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir + Dasabuvir + Ribavirina 12 semanas en pacientes naive o recaedores, 24 semanas en no respondedores
 - Sofosbuvir + Daclatasvir + Ribavirina 12 semanas
 - Sofosbuvir + Simeprevir + Ribavirina 12 semanas

Genotipo 1b

Pacientes sin cirrosis

- Primera Linea
 - Elbasvir/Grazoprevir 12 semanas
 - Ledipasvir/Sofosbuvir 12 semanas
 - Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir + Dasabuvir 12 semanas
 - Sofosbuvir + Daclatasvir 12 semanas
 - Sofosbuvir+ Simeprevir 12 semanas
 - Sofosbuvir/Velpatasvir 12 semanas

Pacientes con cirrosis compensada

- Primera Linea
 - Elbasvir/Grazoprevir 12 semanas
 - Ledipasvir/Sofosbuvir 12 semanas
 - Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir + Dasabuvir 12 semanas
 - Sofosbuvir/Velpatasvir 12 semanas

- Alternativa
- Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirina 12 semanas en pacientes no respondedores a tratamiento previo, 24 semanas en pacientes intolerantes a Ribavirina
- Sofosbuvir + Daclatasvir + Ribavirina 12 semanas
- Sofosbuvir + Simeprevir + Ribavirina 12 semanas

Pacientes con genotipo 1a o 1b con fallo a telaprevir o boceprevir

- Primera Linea
- Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirina 12 semanas , 16 semanas en pacientes con factores desfavorables de respuesta
- Ledipasvir/Sofosbuvir +/- Ribavirina 12 semanas , 24 semanas en pacientes intolerantes a Ribavirina
- Sofosbuvir/Velpatasvir 12 semanas

Genotipo 2

Pacientes sin cirrosis

- Primera Linea
- Sofosbuvir/Velpatasvir 12 semanas
- Alternativa
- Sofosbuvir + Daclatasvir 12 semanas
- Sofosbuvir + Ribavirina 12 semanas

Pacientes con cirrosis compensada

- Primera Linea
- Sofosbuvir/Velpatasvir 12 semanas
- Alternativa
- Sofosbuvir + Daclatasvir 12 semanas
- Sofosbuvir + Ribavirina 16 semanas

No respondedores a interferon Pegilado+Ribavirina o Sofosbuvir + Ribavirina

- Sofosbuvir/Velpatasvir 12 semanas

Genotipo 3

Pacientes sin cirrosis

- Primera Linea
 - Sofosbuvir + Daclatasvir 12 semanas
 - Sofosbuvir/Velpatasvir 12 semanas

Pacientes con cirrosis compensada

- Primera Linea
 - Sofosbuvir/Velpatasvir 12 semanas
- Alternativa
 - Sofosbuvir + Daclatasvir + Ribavirina 12 semanas
 - Sofosbuvir + Daclatasvir +/- Ribavirina 24 semanas

Pacientes con fracaso previo a Sofosbuvir + Daclatasvir o Sofosbuvir/Velpatasvir

- Sofosbuvir + Peg-interferon + Ribavirina 12 semanas, incluidos pacientes con cirrosis sin contraindicaciones para recibir Peginterferon

Genotipo 4

Pacientes sin cirrosis

- Primera Linea
 - Elbasvir/Grazoprevir 12 semanas
 - Elbasvir/Grazoprevir+ Ribavirina 16 semanas
 - Ledipasvir/Sofosbuvir 12 semanas
 - Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir + Ribavirina 12 semanas
 - Sofosbuvir + Daclatasvir +/- Ribavirina 12 semanas
 - Sofosbuvir + Simeprevir 12 semanas
 - Sofosbuvir/Velpatasvir 12 semanas

Pacientes con cirrosis compensada

- Primera Linea
 - Elbasvir/Grazoprevir 12 semanas
 - Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirina 16 semanas
 - Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirina 12 semanas
 - Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir + Ribavirina 12 semanas
 - Sofosbuvir + Daclatasvir + Ribavirina 12 semanas, 24 semanas en pacientes intolerantes a Ribavirina
 - Sofosbuvir + Simeprevir + Ribavirina 12 semanas
 - Sofosbuvir/Velpatasvir 12 semanas

Genotipo 5 , 6

Pacientes con y sin cirrosis

- Primera Linea
 - Ledipasvir/Sofosbuvir 12 semanas
 - Sofosbuvir/Velpatasvir 12 semanas
- Alternativa
 - Sofosbuvir + Daclatasvir 12 semanas

Pacientes en lista de espera de trasplante hepatico

- Cirrosis Compensada
 - Las pautas recomendadas para cada genotipo

- Cirrosis descompensada

Primera linea

Genotipo 1 o 4

- *Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirina 12 semanas*
- En intolerancia a Ribavirina: *Ledipasvir/Sofosbuvir 24 semanas*

Genotipo 1-6

- *Sofosbuvir+ Daclatasvir+Ribavirina* semanas
En intolerancia a Ribavirina : *Sofosbuvir+ Daclatasvir 24 semanas*
- *Sofosbuvir/Velpatasvira + Ribavirina 12 semanas* .
En intolerancia a Ribavirina: *Sofosbuvir/Velpatasvir 24 semanas*

Alternativa:

- *Sofosbuvir + Ribavirina 48 semanas* (todos los genotipos)

*No se recomienda terapia basada en Interferon

Pacientes Trasplantados Genotipo 2:

- Sofosbuvir y Ribavirina por 24 semanas

Tratamiento Poblaciones especiales:

a. HVC e Insuficiencia Renal.

Pacientes con leve a moderada enfermedad renal crónica :
(CrCl > 30- 80 ml / min).

No se requiere ajuste de dosis.

SOF+ LED: 12 semanas.

SOF+DCV : 12 semanas

VEL/SOF: 12 semanas

Viekira : 12 semanas

SOF + SMV : 12 semanas

GLV/EBV : 12 semanas .

Según genotipo

Genotipos : 2/5/6 no data

Genotipo 3 : SOF+ DCV

Pacientes con Enfermedad renal crónica severa

(CrCl < 30 ml/ min) o en estadio terminal .

Genotipo 1 y 4

Antes trasplante: a-- GZV/EBV 12 semanas.

Alternativo: b- Viekira + RBV por 12 semanas para G1a , sin RBV para G1b.

Genotipos 2,3,4,5 CrCl < 30 ml/min con urgencia de tratar antes de trasplante hacerlo con Peg IFN + RBV (200 mgs diarios.

Fuente : AASLD 2016

Pacientes co-infectados HVC e HIV:

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

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

Tratamiento Coinfectados HVC-HBV:

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

Forma de presentación de los medicamentos:

- **Interferón** alfa 2a, inyectable conteniendo 180, 135, 90g, inyección subcutánea una vez por semana.
- **Ribavirina** tabletas de 200 mgs. 15 mgs por kilogramo de peso
- **Sofosbuvir** 400 mgs, una vez al día (mañana).
- **Sofosbuvir/Declatasvir**(Harvoni):contiene 400 mgs sofosbuvir y 90 mgs ledipasvir. Un comprimido una vez al día (mañana).
- **Simeprevir**: 150 mgs. Un comprimido una vez al día (mañana).
- **3D (Viekira Pak)**: Paritaprevir 12.5 mgs/ ritonavir 50 mgs/ombitasvir 75mgs en una tableta (2 tabletas una vez al día con alimentos), y Dasabuvir 250mgs (una tableta 2 veces al día).
- **Daclatasvir** conteniendo 30-60 mgs. Un comprimido una vez al día (por la mañana)
- **Elbasvir y Grazoprevir (Zepatier)** : 50 y 100 mg diaria con o sin alimento.
- **Velpatasvir mas Sofosbuvir (Epclusa)** : comprimidos de 100 y 400 mg diari con o sin alimento .

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

A las 12-24 semanas después de finalizado el tratamiento se realiza una carga viral para virus C (ARN del virus C), si esta es negativa se llama RVS y se considera curado de la enfermedad. En pacientes con cirrosis compensada es necesario realizar las pruebas para vigilancia epidemiológica para el diagnóstico precoz de HCC.

3.2 Contraindicaciones a terapia con IFN y Ribavirina:

Los regímenes de tratamiento que contienen Interferón y Ribavirina están absolutamente contraindicados en los siguientes pacientes:

- Pacientes intolerantes al interferón.
- Depresión no controlada.
- Mujeres embarazadas.
- Enfermedades tiroideas.
- Enfermedad Hepática descompensada.
- Conteo de neutrófilos<1500, plaquetas <90,000 hemoglobina <10grs.
- Hepatitis autoinmune u otras enfermedades autoinmunes.
- Enfermedad de la retina.
- Historia de enfermedad cardíaca preexistente.

1. Prevención:

- Continuar las estrategias de control de Bancos de Sangre.
- Mejorar las condiciones de bioseguridad en Centros de Salud.
- Educación a la población con las estrategias necesarias para evitar su contagio.

2. INFORMACION A PACIENTES Y CUIDADORES:

El HVC no se transmite por estornudar, abrazos o contacto casual. NO comparta objetos personales que pueden tener sangre, tales como cepillo de dientes, artefactos dentales, hilo dental, afeitadoras, alicates de uñas, agujas.

Deseche cuidadosamente elementos que puedan contener sangre o fluidos (pañuelos, algodones, toallas). Cubra las heridas.

El paciente y su pareja deben estar advertidos de la NO procreación en el periodo de tratamiento y hasta 6 meses después de finalizado si se usare RBV.

Consulte su médico antes de tomar medicamentos.

SIGLAS:

HVC: Hepatitis por virus C

WHO: Organización Mundial de la Salud

INF: Interferón

SOF- Sofosbuvir

RBV: Ribavirina

SMV: Simeprevir

LED: Ledipasvir

DCV: Daclatasvir

DSA Dasabuvir

GZR : Grazoprevir

EBR Elbasvir

VEL Velpatasvir

SOF+LED: una sola tableta.

3D: paritaprevir/ritonavir/ombitasvir y Dasabuvir.

RNA: Acido ribonucleico

CRCl: Depuración de creatinina

Q80K: Mutación encontrada en genotipo 1^a que disminuye el % RVS en caso de tratar con SMV. EHN- esteatosis hepática no alcohólica.

Naive: paciente que no ha recibido tratamiento (nuevo)

Relapsers: pacientes con RNA HVC tiempo después de haber estado no detectable.

3. BIBLIOGRAFIA:

1. AASLD 2014-2015: Asociación Americana para estudio del Hígado.
EASL: Asociación Europea para el estudio de Hígado 2015
2. Literatura Médica Básica: Medline, CCO, Cochcrane, Instrumento Grade
3. Guideline EASL. Management of Hepatitis C, 2011.
4. EASL Guideline: Management of Hepatitis C, 2012.
5. OMS: Junio 2011 Liver Internacional vol 31, Agosto 2011. WHO Junio2011.
6. Dirección Nacional Bancos de Sangre. Ministerio Salud Pública, Dr. S. Sosa.
7. Calderón V, Tamayo S., Compre P., Tesis de grado 1991.
8. Consejo Nacional de drogas, Abril 2013. Leopoldo Díaz.
9. Almonte C., Núñez R., García V., Pimente R., Prevalencia HVC en hepatópatas crónicos con criterios de trasplante 2006-2007. Revista Sociedad Dominicana Gastroenterología 2088, vol8: 12-26.
10. García V. Unidad Hígado Hosp. Dr. Moscoso Puello. Presentación oral simposio Hígado, Boca Chica 2013.
11. Libro Hepatitis B y C en Republica Dominicana Dres: Restituyo P, Corporan R. et cols Pag. 91-96..
12. AASLD/IDSA, Recommendation for testing, Managing, and Treatin HVC 2014.
13. www.hvcguidelines.org.
14. Guías AEEH/SEIMC de Manejo de Hepatitis. AEEH 2016