

Avances en hepatitis C

Ezequiel Mauro, Sebastián Marciano, Omar Galdame y Adrián Gadano

RESUMEN

La hepatitis C es la principal causa de hepatitis crónica, cirrosis y cáncer de hígado, así como la indicación más común de trasplante hepático en la Argentina y muchos otros países. Aproximadamente el 1,5 a 2,5% de la población adulta se encuentra infectada en nuestro país. Se estima que más de la mitad de las personas infectadas no han sido diagnosticadas.

Identificar a las personas con hepatitis C crónica es fundamental para prevenir el desarrollo de cirrosis y sus complicaciones mediante el tratamiento.

En los últimos años se han desarrollado múltiples antivirales. Al momento de la redacción de este artículo, con el uso de los antivirales aprobados en el país, la curación de la hepatitis C se puede lograr en alrededor del 70% de los pacientes. En un futuro muy cercano, más del 90% de los pacientes podrán curarse. Sin embargo, ciertas poblaciones especiales, como los pacientes con cirrosis descompensada, en hemodiálisis o con otras comorbilidades significativas, podrían presentar desafíos terapéuticos.

Palabras clave: tratamiento, antivirales, cirrosis, sofosbuvir, simeprevir, daclatasvir.

ADVANCES IN HEPATITIS C

ABSTRACT

Hepatitis C is the leading cause of chronic hepatitis, cirrhosis, and liver cancer in Argentina, where from 1.5% to 2.5% of adults are infected. It is estimated that more than half of the infected people are not aware of their infection.

It is of great importance to identify all infected people in order to treat them and prevent disease progression, hepatic decompensation, and hepatocellular carcinoma.

Great advances were achieved the last years in the treatment of Hepatitis C.

By the time this manuscript was submitted, approximately 70% of the patients with chronic Hepatitis C could be cured with the available drugs in Argentina. In the near future, 90% of the infected patients will be cured with new antivirals that are about to be approved. However, difficult-to-treat patients, such as those with decompensated cirrhosis, patients in hemodialysis, and those with other significant co-morbidities, might not be candidates to treatment and their management will remain challenging.

Key words: treatment, antiviral, cirrhosis, sofosbuvir, simeprevir, daclatasvir.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2014; 34(3): 84-89.

VIROLOGÍA

Existen 6 genotipos bien caracterizados del virus de la hepatitis C (VHC), los cuales tienen implicaciones en el esquema y la eficacia del tratamiento.

El ciclo de replicación comienza cuando las partículas víricas circulantes se unen a receptores de la superficie de los hepatocitos generando el ingreso en la célula.

Una vez dentro del citoplasma del hepatocito, el VHC utiliza la maquinaria intracelular para llevar a cabo su propia replicación.

De esta forma, el genoma vírico es traducido y se forma una sola poliproteína de unos 3011 aminoácidos, la cual será segmentada por la acción de proteasas, tanto virales como celulares, en tres proteínas estructurales y siete no estructurales. Las proteínas no estructurales reorganizan

el genoma vírico en un complejo de replicación de ARN, asociado a membranas citoplasmáticas, dando paso a la replicación del ARN vírico gracias a una de las proteínas no estructurales (NS5B).

La proteína NS5B es una ARN polimerasa-ARN dependiente, que produce una hebra de ARN(-), que a su vez servirá de molde para fabricar hebras ARN(+).

Así, los nuevos genomas pueden ser de nuevo replicados y traducidos, o empaquetados para formar nuevas partículas víricas que son liberadas por exocitosis.¹

EPIDEMIOLOGÍA Y VÍAS DE TRANSMISIÓN

Después de la infección aguda, el 75-85% de los pacientes desarrollan enfermedad crónica.²

La hepatitis C crónica en un 25% de los pacientes presenta un curso progresivo que culmina con cirrosis. Por este motivo, es una de las principales causas de trasplante hepático.³

La infección por el VHC ocurre mayormente de forma parenteral. Las situaciones más frecuentes son las transfusiones de sangre, el uso de drogas intravenosas y el uso

Recibido 30/09/2014

Aceptado 4/12/2014

Sección de Hepatología. Hospital Italiano de Buenos Aires
Correspondencia: ezequiel.mauro@hospitalitaliano.org.ar

de material parenteral no adecuadamente esterilizado. Dentro de este último grupo, se encuentra el contagio en las unidades de hemodiálisis, el cual se ha reducido considerablemente en los últimos años, gracias al mejor manejo de los materiales utilizados. El riesgo de contagio aumenta con el tiempo en hemodiálisis.

El contagio nosocomial, los procedimientos invasivos (p. ej., cirugías, intervenciones odontológicas, tatuajes, *piercing*), la transmisión sexual y perinatal son vías menos frecuentes de contagio.

Los datos epidemiológicos disponibles en la Argentina reflejan que la mayoría de las personas adquirieron la infección hace aproximadamente 30 a 50 años a través de transfusiones o mediante inyecciones con material inadecuadamente esterilizado.^{4,5}

Un informe de registro del gobierno nacional de 1011 infectados por el VHC evidenció diferencias entre las formas de transmisión dependiendo de la edad de las distintas cohortes.

Entre las personas que nacieron antes del año 1945, los principales factores de riesgo fueron las cirugías previas (34%) y las transfusiones (36%). Para la cohorte nacida después de 1965, el uso de drogas intravenosas fue el principal factor de riesgo.⁶

En la actualidad, la transmisión por transfusiones ha disminuido significativamente y el uso de drogas intravenosas es el principal medio de contagio.⁶⁻⁸

En un estudio con el fin de investigar otras vías de transmisión se determinó que el 9% de los pacientes había adquirido la infección más probablemente a través del consumo de drogas por vía intranasal. En el mismo estudio, el 18% de las mujeres y el 2% de los hombres habían estado probablemente expuestos al VHC a través contacto sexual.⁷ Con respecto a la transmisión perinatal, se estima que el riesgo de contagio del niño nacido de una madre infectada es de aproximadamente el 5%.⁹

En el caso de los trabajadores de salud, que están en riesgo por lesiones cortopunzantes, el riesgo de infección después de un accidente por punción de aguja es de aproximadamente el 1,8%.¹⁰

En la Argentina, la prevalencia estimada en la población general y en los estudios realizados sobre la población de demanda espontánea es del 1,5 al 2,5% en adultos.^{11,12}

Los donantes de sangre en nuestro país representan un grupo selecto. Se trata principalmente de hombres que son en su mayoría sanos y jóvenes y, en consecuencia, no representan la población general. La prevalencia entre los donantes de sangre está disminuyendo: es del 0,78% en un estudio de 444 182 donantes en el año 2000 a 0,43% en otro realizado en 2010 con 462 141 donantes.⁶ Este fenómeno está probablemente asociado con una mejor selección de los donantes, una menor prevalencia en la población más joven y las mejoras en los equipos de diagnóstico, que en los últimos años han contribuido a mejorar la detección, reduciendo así los resultados falsos positivos.

En el caso de pacientes bajo hemodiálisis en la Argentina, según el Registro de Diálisis Crónica, el porcentaje de VHC-ELISA positivo en individuos en hemodiálisis se ha reducido del 2,0% en 2004 al 1,0% en 2011.

DIAGNÓSTICO

En todas las personas enunciadas en la figura 1 se debe sospechar la infección por el VHC.^{5,13,14}

Se recomienda solicitar un ensayo Elisa de tercera generación (anti-VHC). En caso de que el resultado sea positivo, debe ser confirmado por un método de biología molecular (PCR cualitativa o cuantitativa).^{5,14}

En algunos casos particulares, como son los pacientes con sospecha de infección reciente y los inmunocomprometidos, aun con un anti-VHC negativo, debe solicitarse un método de biología molecular para descartar la infección.¹⁴

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento del VHC es erradicar el virus y prevenir las complicaciones de la enfermedad hepática crónica.

El objetivo se logra cuando se consigue respuesta virológica sostenida (RVS), lo cual significa curación. Se considera que un paciente tiene RVS cuando, luego de 24 semanas de finalizado el tratamiento, la viremia es negativa.

La RVS se asocia con una disminución en la mortalidad por todas las causas, muerte relacionada con complicaciones hepáticas, necesidad de trasplante hepático y hepatocarcinoma.²⁸⁻³⁰

-
- Personas que se han inyectado o inhalado drogas ilícitas al menos una vez en su vida (en este grupo la indicación es testearse anualmente).
 - Personas con condiciones asociadas con una alta prevalencia de infección por el VHC, incluyendo:
 - Personas con infección por el VIH.
 - Personas con hemofilia.
 - Personas que han estado en hemodiálisis.
 - Personas con los niveles de transaminasas anormales.
 - Receptores de transfusiones o trasplantes de órganos antes de 1992.
 - Niños nacidos de madres infectadas con el VHC.
 - Trabajadores de atención de la salud después de una lesión cortopunzante o de la exposición de la mucosa a sangre VHC +.
 - Parejas sexuales actuales de las personas infectadas con el VHC.

Los siguientes grupos de personas podrían beneficiarse de la detección del VHC, aunque no presentan factores de riesgo:

 - Trabajadores de salud.
 - Personas expuestas a las intervenciones médicas invasivas.
 - Personas que han sido sometidos a prácticas de *piercings* o de tatuajes inseguras.
 - Hombres que tienen sexo con hombres.
 - Personas con múltiples parejas sexuales.
 - Contactos familiares de pacientes con VHC.

Figura 1. Personas en las que debe realizarse tamizaje de hepatitis C.

Todo paciente con diagnóstico de VHC debe ser educado sobre cómo evitar una mayor progresión de su hepatopatía. En este sentido, el consumo de alcohol y los factores de riesgo cardiovasculares deben controlarse.³¹⁻³⁷

La coinfección con el virus de la hepatitis B (VHB) y/o el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se asocia con un curso acelerado de la hepatopatía en pacientes con hepatitis C crónica.^{38,39}

Debido a la superposición de los factores de riesgo para dichas infecciones, estas deben siempre ser estudiadas adecuadamente, y eventualmente tratadas.

Todo paciente con hepatitis C debe vacunarse contra hepatitis A y B.⁴⁰

La selección de pacientes para la terapia antiviral se basa en varios factores:

1. Factores del paciente: estadio de fibrosis hepática, la probabilidad de eventos adversos de la terapia y las comorbilidades que puedan impedir o modificar las opciones de tratamiento.

2. Factores virológicos: principalmente genotipo del VHC, el cual determina la estrategia terapéutica, es decir, la selección del fármaco y la duración del tratamiento.

El tratamiento puede considerarse en pacientes con una biopsia o un estudio de fibrosis no invasivo, que demuestre fibrosis moderada (METAVIR F2), y es obligatorio para aquellos con fibrosis avanzada (METAVIR F3-F4) que no presenten contraindicaciones de tratamiento.^{5,14,30}

La evaluación del estadio de fibrosis se puede lograr con la biopsia hepática o con los métodos no invasivos, elastografía (Fibroscan®) o marcadores serológicos de fibrosis. Los métodos no invasivos han demostrado una adecuada correlación con la biopsia, con una menor tasa de complicaciones.

Tratamiento actual en la Argentina

En el momento en que este artículo fue enviado para su publicación, nos encontramos en una etapa de transición en el tratamiento de la hepatitis C en la Argentina.

Hasta el año 2011, todos los pacientes –independientemente del genotipo– recibían el mismo tratamiento, basado en la combinación de interferón pegilado (PEG) y ribavirina (RBV) durante 24 o 48 semanas. Con este esquema, los pacientes infectados con el genotipo 1 del VHC presentan tasas de RVS de aproximadamente el 40-50%. Las tasas de RVS son mayores en los pacientes infectados con los genotipos 2 (80-90%) y 3 (65-70%) tratados con ese mismo esquema.⁴¹

Desde el año 2012 en la Argentina se encuentran disponibles telaprevir y boceprevir. Estos antivirales de acción directa en combinación con PEG y RBV son desde entonces el tratamiento de elección para los pacientes infectados con el genotipo 1 (no para el resto de los genotipos). Combinando uno u otro de los antivirales con PEG-RBV, la tasa de RVS aumenta a 65-75%.^{19,17,18}

Los antivirales de primera generación, si bien mejoraron la tasa de RVS, incrementan notablemente la incidencia de efectos adversos, en particular anemia, prurito y *rash* (exantema). Por otro lado, presentan una alta tasa de interacciones medicamentosas, así como también una baja barrera genética, lo cual significa que desarrollan fácilmente resistencia.

En los ensayos clínicos, un 10 a 12% de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a efectos adversos, y el 36 a 45% desarrolló anemia significativa (<10 g / dL).¹⁶⁻¹⁹ Por otro lado, estos fármacos presentan dificultad para tratar a ciertos grupos de pacientes, como los cirróticos. En el estudio CUPIC del programa francés de uso compasivo (estudio de la vida real), utilizando la triple terapia en pacientes cirróticos, ya sea con telaprevir o boceprevir junto con PEG y RBV, la tasa global de RVS entre los 2 tratamientos fue: 40% para telaprevir y 41% para boceprevir, pero son menores que la de los estudios de registro.^{19,42} El principal mensaje de este estudio es que se debe tener precaución en pacientes con recuentos de plaquetas < 100 000 y un nivel de albúmina < 3,5/dL. La existencia de ambos parámetros, tanto albúmina baja como hipertensión portal, demostrada por trombocitopenia, hace que la tasas de efectos adversos graves sea cercana al 50%.

En pocos meses estarán disponibles en la Argentina los antivirales de acción directa de segunda generación, los cuales desplazarán a los de primera generación, ya que presentan escasos eventos adversos y mayor tasa de RVS. Algunos de los regímenes que incorporan estos nuevos antivirales, dependiendo de las características del paciente y del virus, pueden utilizarse por períodos tan reducidos como 12 semanas, y sin PEG, y lograr tasas de RVS tan elevadas como del 90%.

En las figuras 2 y 3 se enuncian las indicaciones y contraindicaciones del tratamiento.⁵

Describiremos inicialmente el tratamiento actual y luego los esquemas con antivirales de segunda generación, que próximamente estarán disponibles en nuestro país.

Tratamiento de pacientes infectados por el genotipo 1 del VHC

Los pacientes con infección por el genotipo 1 deben ser tratados con PEG, RBV, más boceprevir o telaprevir.⁵

La triple terapia se indica tanto en pacientes no tratados previamente, así como también para los pacientes que no han presentado RVS con esquemas previos.

A pesar de que la combinación boceprevir o telaprevir + PEG-RBV no ha sido formalmente aprobada para su uso en algunos pacientes con infección por genotipo 1, tales como los coinfectados con VHB y/o VIH y receptores de trasplante hepático, estos podrían beneficiarse de ella.^{44,45}

Por otro lado, en pacientes con cirrosis descompensada, en hemodiálisis, o con otras comorbilidades significativas, tales esquemas terapéuticos están contraindicados.

1. Todos los pacientes con hepatitis crónica por VHC (incluidos coinfectados HBV y/o HIV y pacientes trasplantados hepáticos) y que no presenten contraindicaciones pueden ser considerados candidatos a recibir tratamiento.
2. La decisión se definirá de acuerdo con cada paciente de manera individual, considerando la severidad de la enfermedad, las comorbilidades, la probabilidad de respuesta virológica, el tipo de respuesta y tolerancia a tratamientos previos.
3. El tratamiento debe iniciarse en los pacientes con enfermedad hepática avanzada (*score* de fibrosis METAVIR F3) y cirrosis compensada.
4. En los pacientes con enfermedad hepática leve y moderada (F0, F1, F2), los riesgos y beneficios del tratamiento deben ser valorados en forma individual, teniendo en cuenta la expectativa de vida del paciente y la futura disponibilidad de los nuevos antivirales orales.
5. También deben considerarse los pacientes que presenten manifestaciones extrahepáticas vinculadas con el HCV y que pueden mejorarlas con la erradicación viral, independientemente del grado de compromiso hepático.
6. Los pacientes que presenten hepatitis aguda por HCV deben ser considerados candidatos a recibir tratamiento.

Figura 2. Indicaciones de tratamiento de la hepatitis C.

- Depresión severa, psicosis, ideación o intento de suicidio.
- Epilepsia no controlada.
- Patologías concurrentes, tales como enfermedad cardiovascular grave, diabetes descompensada y EPOC severa.
- Trasplantados de riñón, corazón o pulmón.
- Enfermedades autoinmunitarias no controladas, incluida la hepatitis autoinmunitaria.
- Retinopatía.
- Hemoglobinopatías graves, como la talasemia mayor y otras anemias hemolíticas.
- Embarazo o imposibilidad de sostener anticoncepción. La concepción debe ser evitada durante el tratamiento y por al menos 6 meses después de que este haya finalizado (incluye tratamiento en pacientes de ambos sexos).
- Trombocitopenia (< 50000 plaquetas/mL).
- Neutropenia (< 1000 células/ml).

Figura 3. Contraindicaciones de tratamiento de la hepatitis C.

La duración del tratamiento varía entre 24 y 48 semanas, dependiendo de las características del paciente (grado de fibrosis, tipo de falla terapéutica en tratamientos previos, etc.). En los estudios de la vida real se informan tasas de abandono de tratamiento del 6-12%, relacionadas con eventos adversos.^{46,43}

Tratamiento de pacientes infectados por los genotipos 2 y 3 del VHC

Al momento del envío del presente trabajo, el tratamiento con PEG-RBV por 24 semanas continúa siendo el único disponible en la Argentina para este grupo de pacientes. Dependiendo del tipo de respuesta virológica durante el tratamiento, y particularmente para los pacientes infectados por el genotipo 3, la duración podría extenderse a 48 semanas, con el objetivo de incrementar la tasa de RVS.

Tratamientos próximos a estar disponibles en la Argentina

En la tabla 1 se enumeran los esquemas terapéuticos que próximamente estarán disponibles en la Argentina.^{14,30} Estos esquemas incluyen sofosbuvir, simeprevir, daclatasvir y asunaprevir, los cuales pueden combinarse de distintas formas y administrarse con o sin PEG o RBV. Algunos de estos esquemas tienen actividad frente a todos los genotipos, otros son activos únicamente frente a algunos de ellos. Estos nuevos fármacos marcan un hito en el tratamiento del VHC, ya que presentan una alta eficacia asociada a una baja incidencia de efectos adversos. Además, las pautas de dosificación son tan simples como de 2 comprimidos por día, lo cual se contraponen notablemente con los 18 comprimidos más PEG que reciben los pacientes tratados, por ejemplo, con boceprevir. No está definido aún cuál esquema es el que se posicionará como el tratamiento de primera línea en nuestro país.

SITIOS DE ACCIÓN Y NUEVOS ANTIVIRALES

Inhibidores de proteasa NS3/4A

Están actualmente disponibles en la Argentina boceprevir y telaprevir, que se indican como terapia de elección, para el tratamiento de genotipo 1, asociados a PEG y RBV, al momento de la redacción de este artículo.^{15,16,19} Simeprevir y asunaprevir son inhibidores de proteasa de segunda generación. Se espera que estén disponibles en la Argentina en el transcurso del año 2015. Ambos ofrecen ventajas frente a los de primera generación, dado que presentan menores tasas de interacciones medicamentosas y efectos adversos, pero—al igual que los anteriores—proporcionan una baja barrera genética, lo cual se traduce en riesgo de desarrollo de resistencia.²⁰ Se utilizan siempre en combinación con otros fármacos, en esquemas con PEG o sin PEG, y únicamente para el tratamiento del genotipo 1 del VHC.^{14,21} Se encuentran en fase de investigación otros inhibidores de proteasa de segunda generación, como el ABT-450 y el faldaprevir.²²

Inhibidores de la proteína NS5A

Se incluyen en este grupo el daclatasvir y el ledipasvir, entre otros. Son antivirales que mediante su interacción con la proteína NS5A inhiben el complejo de replicación asociado a membranas. Son potentes y eficaces no solo para el genotipo 1 del VHC, sino también para los genotipos 2 y 3. Si bien pueden desarrollar resistencia, el riesgo es significativamente menor que para los inhibidores de proteasa. Se administran en esquemas con PEG o sin él, y combinados o no con otros antivirales de acción directa. El daclatasvir se espera que esté disponible en la Argentina en el transcurso del año 2015.

Inhibidores de la polimerasa NS5B

Dentro de este grupo se encuentra el sofosbuvir, el cual actualmente se comercializa en Estados Unidos y ciertos

Tabla 1. Esquemas terapéuticos que incluyen antivirales de segunda generación y que ya se encuentran aprobados en distintas partes del mundo (no en la Argentina).

Genotipo	Recomendaciones	Comentarios	
1	SOF ¹ + RBV ² + PEG ³ 12 semanas	La elección del esquema dependerá de la disponibilidad de fármacos, tipo de respuesta a tratamientos previos y características del paciente y del virus	
	SMV ⁴ + RBV + PEG 24 semanas		
	DAC ⁵ + RBV + PEG 24 semanas		
	DAC + ASN ⁶ + RBV + PEG 24 semanas	El esquema de DAC + ASN solo está indicado en pacientes infectados por el genotipo 1b	
	<i>Sin PEG</i>		
	SOF + SMV +/- RBV 12 semanas		
	SOF + DAC 12 semanas		
	SOF + RBV 24 semanas		
	DAC + ASN 24 semanas		
	2	SOF + RBV 12 semanas	En cirróticos y con falla terapéutica previa, se extenderá a 16-20 semanas.
		3	
3	SOF + RBV 24 semanas	Se elige un esquema u otro dependiendo la posibilidad del paciente para recibir PEG o no	
	SOF + RBV + PEG 12 semanas		

¹SOF: sofosbuvir, ²RBV: ribavirina (ajustada a peso), ³PEG: interferón pegilado, ⁴SMV: simeprevir, ⁵DAC: daclatasvir, ⁶ASN: asunaprevir.

países de Europa. Presenta moderada-alta eficacia en los seis genotipos, con una muy alta barrera genética (mínimo riesgo de desarrollar resistencia).

Se administra siempre asociado a otros agentes antivirales, en esquemas con PEG o sin él. Se espera que esté disponible en la Argentina en el transcurso del año 2015.

CONCLUSIONES

La hepatitis C es un importante problema de salud en la Argentina, donde se estima que un 1-2% de la población general se encuentra infectada. Ciertas poblaciones especiales, como los usuarios de drogas intravenosas, los trabajadores sexuales y los pacientes en hemodiálisis presentan una prevalencia mayor, la cual oscila entre 2 y 7%. El principal problema es que la mayoría de los pacientes

infectados no han sido diagnosticados y que el 25% de ellos desarrollarán cirrosis si no reciben tratamiento.

El mundo actualmente experimenta un momento histórico en el desarrollo de nuevos fármacos contra el VHC. Con el uso de ellos se obtiene la curación hasta en un 90% de los casos. Estas nuevas drogas presentan pautas de dosificación simples y carecen de efectos adversos importantes. Existe una gran expectativa por la aprobación en la Argentina de los nuevos tratamientos, los cuales se estima que estarán disponibles en el transcurso del año 2015.

Los desafíos actuales son diagnosticar a todas las personas infectadas y paralelamente optimizar el empleo de estos fármacos, basándose en estrategias costo-efectivas, que tiendan a determinar qué grupo de pacientes es el que debe tratarse, y en qué etapa de la enfermedad.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de intereses.

REFERENCIAS

- Lindenbach BD, Rice CM. Unravelling hepatitis C virus replication from genome to function. *Nature*. 2005;436(7053):933-8.
- Afdhal NH. The natural history of hepatitis C. *Semin Liver Dis*. 2004;24 Suppl 2:3-8.
- Chen SL, Morgan TR. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *Int J Med Sci*. 2006;3(2):47-52.
- Golemba MD, Di Lello FA, Bessone F, et al. High prevalence of hepatitis C virus genotype 1b infection in a small town of Argentina. Phylogenetic and Bayesian coalescent analysis. *PLoS One*. 2010;5(1):e8751.
- Reggiardo MV, Tanno F, Mendizábal M, et al. Consenso argentino de hepatitis C 2013. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2014;44(2):154-73.
- Fay O, Rey J, Vladimirov S. Epidemiología del HCV en la Argentina. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2006;36 Suppl 1:S10-2; discusión S74-82.
- Fassio E, Landeira G, Longo C, et al. Risk factors for infection in chronic hepatitis C: a high prevalence of sexual exposure among human immunodeficiency virus-coinfected women. *Hepatology*. 2011;54(1):379.
- Weissenbacher M, Rossi D, Radulich G, et al. High seroprevalence of bloodborne viruses among street-recruited injection drug users from Buenos Aires, Argentina. *Clin Infect Dis*. 2003;37 Suppl 5:S348-52.
- Ohto H, Terazawa S, Sasaki N, et al. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. The Vertical Transmission of Hepatitis C Virus Collaborative Study Group. *N Engl J Med*. 1994;330(11):744-50.
- Preboth M; United States Public Health Service. PHS guidelines for management of occupational exposure to HBV, HCV and HIV: HIV postexposure prophylaxis regimens. *Am Fam Physician*. 2002;65(2):322, 324-5.
- Fassio E, Schroder T; Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado. Conclusiones del Consenso Argentino Hepatitis C 2007. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2008;38(1):56-74.
- Kershenovich D, Razavi HA, Sánchez-Avila JF, et al. Trends and projections of hepatitis C virus epidemiology in Latin America. *Liver Int*. 2011;31 Suppl 2:18-29.
- Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*. 2009;49(4):1335-74.
- AASLD/IDSA/IAS-USA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C: full report [Internet]. [Consulta: 19/01/2015]. Disponible en: <http://www.hcvguidelines.org/fullreport15>.
- Gaite LA, Marciano S, Galdame OA, et al. Hepatitis C in Argentina: epidemiology and treatment. *Hepat Med*. 2014;6:35-43.
- Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011;364(13):1195-206.
- Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011;364(25):2405-16.
- Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med*. 2011;364(25):2417-28.
- Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011;364(13):1207-17.
- Hunt D, Pockros P. What are the promising new therapies in the field of chronic hepatitis C after the first-generation direct-acting antivirals? *Curr Gastroenterol Rep*. 2013;15(1):303.
- European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2014;60(2):392-420. Errata en: *J Hepatol*. 2014;61(1):183-4.
- Poordad F, Hezode C, Trinh R, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014;370(21):1973-82.
- Gao M, Nettles RE, Belema M, et al. Chemical genetics strategy identifies an HCV NS5A inhibitor with a potent clinical effect. *Nature*. 2010;465(7294):96-100.
- Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014;370(20):1879-88.
- Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med*. 2014;370(3):211-21. Errata en: *N Engl J Med*. 2014;370(15):1469.
- Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med*. 2013;368(20):1867-77.
- Poordad F, Lawitz E, Kowdley KV, et al. Exploratory study of oral combination antiviral therapy for hepatitis C. *N Engl J Med*. 2013;368(1):45-53.
- Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, et al. A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(6):509-516.e1.
- Cardoso AC, Moucari R, Figueiredo-Mendes C, et al. Impact of peginterferon and ribavirin therapy on hepatocellular carcinoma: incidence and survival in hepatitis C patients with advanced fibrosis. *J Hepatol*. 2010;52(5):652-7.
- European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2014. *J Hepatol*. 2014;61(2):373-95.
- Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet*. 1997;349(9055):825-32.
- Harris DR, Gonin R, Alter HJ, et al. The relationship of acute transfusion-associated hepatitis to the development of cirrhosis in the presence of alcohol abuse. *Ann Intern Med*. 2001;134(2):120-4.
- Safdar K, Schiff ER. Alcohol and hepatitis C. *Semin Liver Dis*. 2004;24(3):305-15.
- Hourigan LF, Macdonald GA, Purdie D, et al. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. *Hepatology*. 1999;29(4):1215-9.
- Musso G, Gambino R, Cassader M, et al. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;52(1):79-104.
- Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, et al. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD003817.
- Ortiz V, Berenguer M, Rayón JM, et al. Contribution of obesity to hepatitis C-related fibrosis progression. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(9):2408-14.
- Thein HH, Yi Q, Dore GJ, et al. Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. *AIDS*. 2008;22(15):1979-91.
- Zarski JP, Bohn B, Bastie A, et al. Characteristics of patients with dual infection by hepatitis B and C viruses. *J Hepatol*. 1998;28(1):27-33.
- Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force*. Screening for HIV: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2013;159(1):51-60.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2011;55(2):245-64.
- De Meyer S, Dierynck I, Ghys A, et al. Characterization of telaprevir treatment outcomes and resistance in patients with prior treatment failure: results from the REALIZE trial. *Hepatology*. 2012;56(6):2106-15.
- Hezode C, Fontaine H, Dorival C, et al. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO20-CUPIC) - NCT01514890. *J Hepatol*. 2013;59(3):434-41.
- Sulkowski MS. HCV therapy in HIV-infected patients. *Liver Int*. 2013;33 Suppl 1:63-7.
- Coilly A, Roche B, Dumortier J, et al. Safety and efficacy of protease inhibitors to treat hepatitis C after liver transplantation: a multicenter experience. *J Hepatol*. 2014;60(1):78-86.
- D'Ambrosio R, Colombo M. Safety of direct antiviral agents in real life. *Dig Liver Dis*. 2013;45 Suppl 5:S363-6.