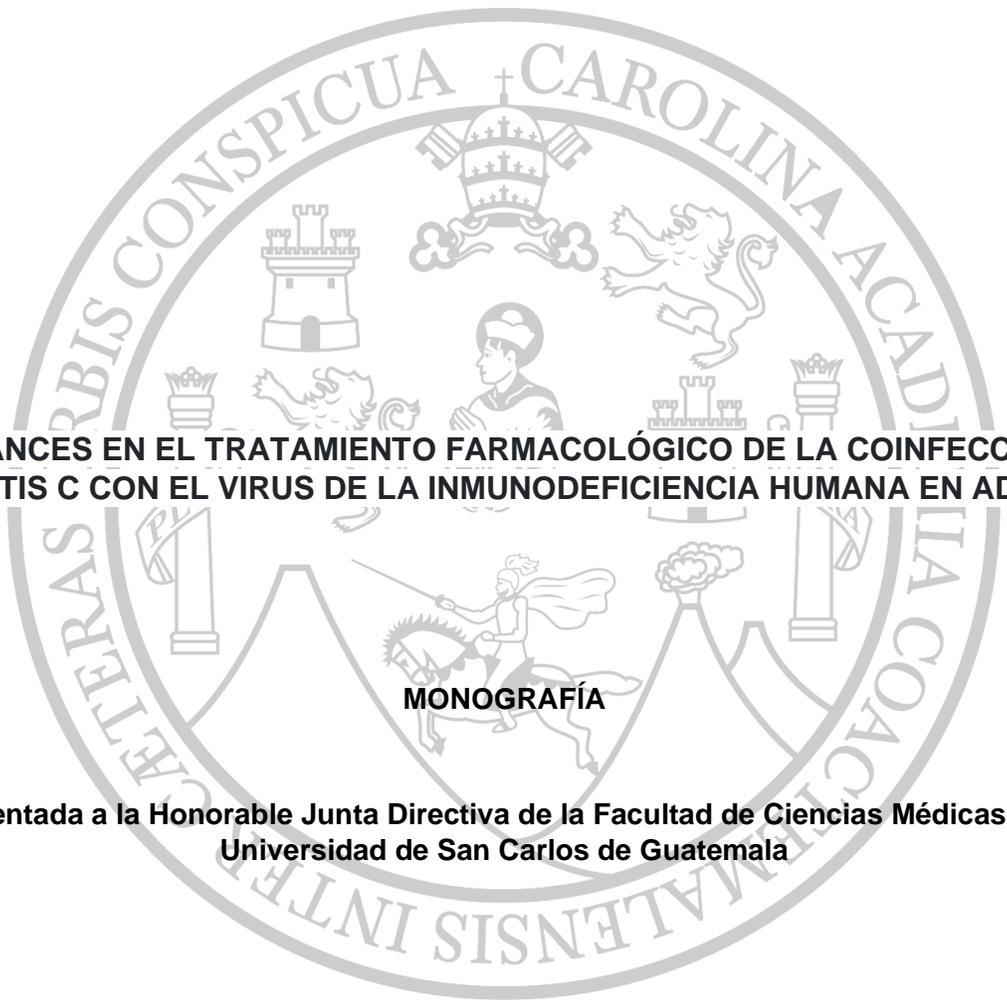


UNIVERSIDAD SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS



**AVANCES EN EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA COINFECCIÓN
HEPATITIS C CON EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA EN ADULTOS**

MONOGRAFÍA

**Presentada a la Honorable Junta Directiva de la Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala**

Brian Gonzalo Orellana Calderón

Luis Armando Villaseñor Alvarez

Médico y Cirujano

Ciudad de Guatemala, agosto de 2022



**COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
-COTRAG-**



El infrascrito Decano y la Coordinadora de la Coordinación de Trabajos de Graduación –COTRAG-, de la **Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala**, hacen constar que los estudiantes:

- 1. BRIAN GONZALO ORELLANA CALDERÓN 201600626 2576249880602
- 2. LUIS ARMANDO VILLASEÑOR ALVAREZ 201600591 3000762310101

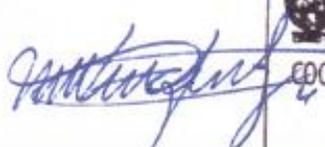
Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, habiendo presentado el trabajo de graduación, en modalidad de monografía titulada:

**AVANCES EN EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO
DE LA COINFECCIÓN HEPATITIS C CON EL VIRUS
DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA EN ADULTOS**

Trabajo asesorado por la Dra. María Fernanda Robles Sierra y, revisado por el Dr. César Oswaldo García García, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el seis de octubre del año dos mil veintidós



 Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora



 Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva
DECANO
Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva. PhD
Decano



USAC
TRICENTENARIA
Universidad de San Carlos de Guatemala
CENTRO UNIVERSITARIO MULTIDISCIPLINARIO - CUM

**COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
-COTRAG-**



La infrascrita Coordinadora de la COTRAG de la **Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala**, HACE CONSTAR que los estudiantes:

- | | | |
|------------------------------------|-----------|---------------|
| 1. BRIAN GONZALO ORELLANA CALDERÓN | 201600626 | 2576249880602 |
| 2. LUIS ARMANDO VILLASEÑOR ALVAREZ | 201600591 | 3000762310101 |

Presentaron el trabajo de graduación en modalidad de monografía, titulada:

**AVANCES EN EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO
DE LA COINFECCIÓN HEPATITIS C CON EL VIRUS
DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA EN ADULTOS**

El cuál ha sido revisado y aprobado por el **Dr. Melvin Fabricio López Santizo**, profesor de la COTRAG y, al establecer que cumple con los requisitos solicitados, se les **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el seis de octubre del año dos mil veintidós.

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"



Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora



COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
-COTRAG-



Guatemala, 6 de octubre del 2022

Doctora
Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora de la COTRAG
Presente

Le informamos que nosotros:

1. BRIAN GONZALO ORELLANA CALDERÓN
2. LUIS ARMANDO VILLASEÑOR ALVAREZ

Presentamos el trabajo de graduación titulado:

**AVANCES EN EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO
DE LA COINFECCIÓN HEPATITIS C CON EL VIRUS
DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA EN ADULTOS**

Del cual la asesora y el revisor se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

Asesor:
Dra. María Fernanda Robles Sierra

Revisor:
Dr. César Oswaldo García García
Registro de personal: 970248



RESPONSABILIDAD DEL TRABAJO DE GRADUACIÓN

El autor o autores es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresadas en el contenido del trabajo de graduación.

Su aprobación en ningún momento o de manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación - COTRAG-, la Facultad de Ciencias Médicas y para la Universidad de San Carlos de Guatemala -USAC-.

Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad, de la Universidad y otras instancias competentes involucradas.

DEDICATORIA

- A Dios** Por darnos salud, amor incondicional, sabiduría, por ser nuestra guía y por todas sus bendiciones. Nada hubiese sido posible sin Él.
- A nuestros padres** Por el amor, esfuerzo y apoyo incondicional. Por estar con nosotros en cada paso de este camino, formándonos con valores y principios y ser nuestros pilares en cada peldaño construido.
- A nuestra familia** A nuestros hermanos, primos, abuelos y tíos por sus oraciones y buenos deseos.
- A nuestros catedráticos** Por formarnos como profesionales, por dedicar tiempo a nuestro aprendizaje y brindarnos sus conocimientos para ayudarnos a cumplir todo lo propuesto.
- A nuestros amigos** Por su apoyo incondicional en tantas noches de desvelo y sacrificio, palabras de aliento y estar presentes en esos momentos difíciles. A nuestros compañeros de medicina por todos esos momentos compartidos durante la carrera.

AGRADECIMIENTOS A

**Universidad de San
Carlos de Guatemala**

Por ser nuestra casa de estudios y formarnos como profesionales.

**Facultad de Ciencias
Médicas**

Por permitirnos formar parte del gremio de profesionales dedicados a la medicina.

**Nuestro revisor Dr. César
García**

Por su compromiso, preocupación y esmero en la elaboración de este trabajo, para que sea un reflejo de la excelencia.

**Nuestra asesora Dra.
María Fernanda Robles**

Por su apoyo, dedicación y consejos brindados para la elaboración de este trabajo.

**Nuestro revisor Dr.
Fabricio López**

Por su paciencia, acompañamiento y ayuda en la elaboración de este trabajo.

ÍNDICE

Prólogo	
Introducción	i
Objetivos	ii
Métodos y técnicas	iii
Contenido temático	
Capítulo 1. Generalidades de la coinfección VHC y VIH.....	1
Capítulo 2. Mecanismos fisiopatológicos implicados en la coinfección del VHC y VIH....	8
Capítulo 3. Eficacia y seguridad de los esquemas terapéuticos empleados en pacientes coinfectados con VHC y VIH.....	21
Capítulo 4. Análisis	27
Conclusiones	31
Recomendaciones	33
Referencias bibliográficas	34
Anexos	45

PRÓLOGO

Esta monografía de compilación se realiza con el objetivo de describir detalladamente los avances en el tratamiento farmacológico de la coinfección por virus de la hepatitis C y virus de la inmunodeficiencia humana en pacientes adultos. Está dividida en 4 capítulos. El capítulo 1 detalla las generalidades de la coinfección proporcionando conceptos generales de importancia y características epidemiológicas relevantes. En el capítulo 2 se explica la fisiopatología de la coinfección por el virus de la hepatitis C y del virus de la inmunodeficiencia humana detallando los eventos que le otorgan importancia clínica a esta infección simultánea. El capítulo 3 hace referencia a la eficacia y seguridad de los esquemas farmacológicos utilizados en la actualidad valorado por medio de la respuesta virológica sostenida a las 12 semanas post tratamiento, efectos adversos e interacciones farmacológicas. Por último, en el capítulo 4 se realiza un análisis para describir la fisiopatología que sustenta la relación entre ambas enfermedades infecciosas, el perfil epidemiológico y el tratamiento idóneo para los pacientes que presentan dichas patologías.

Durante el desarrollo de este documento se llevó a cabo un proceso de revisión de la literatura disponible. La información recabada fue posteriormente analizada y sintetizada con el fin de servir de guía en la toma de decisiones durante la práctica médica diaria. Se tiene el objetivo de que este documento sirva de orientación para los profesionales de la salud dedicados a la atención de pacientes con enfermedades infecciosas para que tengan presente la importante relación que existe entre la infección por el virus de la hepatitis C y el virus de la inmunodeficiencia humana, sus factores de riesgo, fisiopatología y esquemas terapéuticos recomendados.

INTRODUCCIÓN

La infección causada por el virus de la hepatitis C (VHC) en coinfección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un problema de gran magnitud en salud pública por el costo económico del tratamiento, las complicaciones y la mala calidad de vida que tienen estos pacientes al vivir con estas enfermedades que no solo afectan su integridad física, sino también en forma económica, social y psicológica.^{1,2,3}

Ambas patologías están ampliamente relacionadas debido al mecanismo de inoculación de los microorganismos, siendo exposición percutánea y el contacto sexual las más comunes, pero también comparten otras vías de transmisión como el uso de drogas intravenosas y transmisión vertical.⁴ La prevalencia del VHC en pacientes con VIH puede llegar a ser hasta de un 30 % debido a la forma en la que se adquieren ambas patologías. Sumándole a lo antes descrito, el reporte para el año 2021 de la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima un aproximado de 58 millones de personas viviendo con hepatitis C crónica y 37.7 millones con VIH, esto demuestra la importancia de investigar cuál es el mejor esquema terapéutico para estos pacientes, como es el caso del uso de antivirales de acción directa.^{5,6,7,8}

Según el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS), en el año 2021 en Guatemala se notificaron 41,171 casos acumulados de pacientes con VIH, sin embargo, existe poca información epidemiológica con relación al comportamiento de la infección por VHC en nuestro país.^{9,10} Siguiendo las pautas antes descritas se estima que 12,300 de los pacientes que viven con VIH están coinfectados con VHC, lo que equivale al 30 % de esta población.^{11,12}

Existe una correlación importante en la fisiopatología de ambos virus, ya que la progresión del VHC es más rápida en pacientes con seroconversión de VIH. Se han evidenciado cargas virales más altas y un progresivo aumento de la misma con el paso del tiempo de manera inversa a la disminución de los niveles de CD4, en lugar de alcanzar una meseta como en la historia natural de la enfermedad de la mono infección por VHC, aumentando así el daño hepático, la progresión a cirrosis y otras complicaciones como hepatocarcinoma.^{13,14} Sin embargo, el uso temprano de un tratamiento pangenotipo para el VHC parece ser de utilidad para erradicar este microorganismo, en especial los esquemas que contienen antivirales de acción directa como los inhibidores de la proteasa NS3/4, inhibidores nucleósidos y no nucleósidos de la polimerasa NS5B e inhibidores de la glucoproteína NS5A.^{15,16}

Con la llegada de los nuevos esquemas farmacológicos para el tratamiento de la hepatitis C se ha evidenciado que, en los pacientes que viven con el VIH, la respuesta a estas es menor

que en las personas inmunocompetentes tratadas con interferón pegilado y ribavirina. Sin embargo, esto no sucede con los antivirales de acción directa. Además, es importante su estudio detallado por el riesgo de interacciones farmacológicas con los antirretrovirales.^{17,18,19}

Por lo antes descrito surge la pregunta: ¿cuáles son los avances en el tratamiento farmacológico de la infección por el virus de la hepatitis C en coinfección con el virus de la inmunodeficiencia humana en adultos? Este trabajo tiene como objetivo describir los avances en el tratamiento farmacológico, la seguridad y la eficacia de los mismos en estas patologías. Se pretende realizar el aporte de información para el manejo de esta patología y la toma de decisiones con respecto a qué esquema terapéutico elegir tomando en cuenta la individualidad de cada paciente. Asimismo, se hace énfasis en las literaturas basadas en metaanálisis y ensayos clínicos usando diferentes esquemas terapéuticos. Se debe tomar en cuenta las características clínicas y patologías concomitantes, así como el estado de la cirrosis en aquellos pacientes que tengan hepatitis C crónica para poder optar a una terapia de éxito.

Para cumplir con el objetivo principal planteado en este informe se usa el método de monografía de compilación descriptiva, iniciando con la revisión de bibliografía reciente, recopilando la información de artículos, informes de revista, metaanálisis, guías de atención integral de pacientes con VHC, VIH y la coinfección de ambas patologías a nivel nacional e internacional, tesis, publicaciones oficiales de organizaciones de renombre como: ONUSIDA, CDC y OMS, todo esto publicado en los últimos 5 años e información publicada anteriormente. Se decide utilizar buscadores como: Google Scholar, Scielo, Hinari, Pubmed e información brindada por la Biblioteca de la Facultad de Medicina (BIREME). Este informe está conformado por el capítulo 1, en el que se describen las generalidades de esta coinfección; capítulo 2, que aborda el tema de la fisiopatología de ambas enfermedades infecciosas; capítulo 3, en donde se describe la eficacia y seguridad de los esquemas terapéuticos empleados en pacientes coinfectados con VHC y VIH; por último, el capítulo 4 en el que se plasma un análisis de toda la investigación realizada.

OBJETIVOS

General:

Describir los avances en el tratamiento farmacológico de la coinfección por el virus de la hepatitis C y el virus de la inmunodeficiencia humana en adultos.

Específicos:

1. Detallar los mecanismos fisiopatológicos implicados en la coinfección del virus de la hepatitis C y el virus de la inmunodeficiencia humana.
2. Describir la eficacia de los esquemas terapéuticos utilizados en pacientes con hepatitis C coinfectados con el virus de la inmunodeficiencia humana.
3. Describir la seguridad de los esquemas terapéuticos utilizados en pacientes con hepatitis C coinfectados con el virus de la inmunodeficiencia humana.

MÉTODOS Y TÉCNICAS

Se realizó una investigación documental y monografía de compilación descriptiva. Se revisó de manera exhaustiva la información disponible sobre los avances en el tratamiento farmacológico de la hepatitis C en co infección con el virus de la inmunodeficiencia humana en adultos.

Se utilizaron ocho descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) principales: "Hepatitis C", "VIH", "Tratamiento farmacológico", "Adultos", "Terapia farmacológica", "Eficacia", "Seguridad", "Tratamiento", y ocho descriptores del Medical Subject Headings (MeSH), siendo los principales: "HIV", "Hepatitis C", "Drug therapy", "Adults", "Efficacy", "Safety", "Drug interactions", "Physiopathology". Dichos términos se especificaron tanto en idioma inglés como en español; estos descriptores se relacionaron por medio de los operadores lógicos "AND" los cuales son: "HIV AND Hepatitis C"; "HIV AND Hepatitis C AND Drug therapy"; "HIV AND Drug therapy AND Adults"; "Hepatitis C AND Drug therapy AND Adults"; "Hepatitis C AND physiopathology"; "Drug therapy AND HIV AND Hepatitis C"; "HIV AND physiopathology"; "HIV AND Hepatitis C AND Drug therapy AND Drug Interaction"; "HIV AND Hepatitis C AND Drug therapy AND Efficacy AND Safety". (Ver anexos 1 y 2).

Las bases de datos que se utilizaron fueron: PubMed, UpToDate, Cochrane y, a través de la biblioteca y centro de documentación de la Facultad de Ciencias Médicas, se utilizó HINARI. También se utilizó el motor de búsqueda Google Académico y Scientific Electronic Library Online (SciELO), con las siguientes palabras clave: VIH, hepatitis C, tratamiento farmacológico, interacciones farmacológicas, eficacia farmacológica y seguridad farmacológica. Para la obtención de información sobre esquemas terapéuticos y guías de atención integral de pacientes con VIH y VHC nacionales se utilizó la página del MSPAS, así como el contacto brindado por la Unidad de Infectología de Adultos del Hospital Roosevelt. (Ver anexo 3).

Para la búsqueda de bibliografía se utilizaron fuentes de información primaria, secundaria y terciaria. Para dicha búsqueda se tomaron en cuenta artículos e informes de revistas científicas, tesis, publicaciones oficiales de organizaciones renombradas como ONUSIDA, CDC y OMS, literatura gris, metaanálisis, entre otros, que exponen los esquemas terapéuticos de la hepatitis C en coinfección con el VIH, e interacciones farmacológicas en adultos alrededor del mundo. Para la revisión de bibliografía se tomaron en cuenta estudios en inglés y español, pero los mismos debieron haber sido publicados entre los años 2012 a 2022.

CAPÍTULO 1. GENERALIDADES DE LA COINFECCIÓN VHC Y VIH

SUMARIO

- Conceptos generales
- Epidemiología de la coinfección VHC/VIH

1.1 Conceptos generales

Los conceptos generales se presentan a continuación:

1.1.1 Virus de la hepatitis C

A continuación se presentan conceptos relacionados con la hepatitis C.

1.1.1.1 Carga viral

La detección y cuantificación del ARN del VHC constituyen herramientas esenciales para el diagnóstico y manejo de los pacientes con infección crónica por dicho virus. Esta tarea es llevada a cabo mediante el uso de ensayos cuantitativos que miden el nivel de ARN viral en unidades internacionales por mililitro. Esta medición se realiza a través de PCR en tiempo real y el rango de detección es de 10 UI/ML a 10 millones de UI/ML. Los ensayos cuantitativos para VHC deben realizarse antes del inicio del tratamiento para obtener niveles basales de ARN de VHC. También se pueden utilizar durante y después del tratamiento para evaluar la respuesta al tratamiento antiviral.²⁰

1.1.1.2 Genotipo viral

El virus de la hepatitis C se caracteriza por poseer una deficiente función de ARN polimerasa, como resultado dicha enzima es incapaz de reparar los errores producidos en su material genético durante la replicación viral. Esto ocasiona que se genere una gran cantidad de cuasiespecies del virus. En la actualidad se han descubierto 7 genotipos del virus de la hepatitis C, y de estos se obtienen 84 subtipos. El genotipo viral es relevante ya que proporciona las pautas para la elección del tratamiento antiviral a utilizar. En la actualidad este hecho ha disminuido su relevancia gracias al descubrimiento de tratamientos pangotipo.^{21,22,23}

1.1.1.3 Cirrosis hepática

La cirrosis hepática representa una etapa tardía de la fibrosis progresiva del hígado. Es una de las principales complicaciones de la infección por VHC y se caracteriza por distorsión de la arquitectura hepática con formación de nódulos regenerativos. Se considera una patología irreversible en sus etapas avanzadas cuya única opción terapéutica es el trasplante hepático.²⁴

1.1.1.4 Carcinoma hepatocelular

El carcinoma hepatocelular es una neoplasia hepática agresiva que ocurre usualmente en el contexto de una enfermedad hepática crónica y cirrosis hepática. Es usualmente diagnosticado en etapas tardías, por lo que la supervivencia es baja. En el contexto de los pacientes infectados con el virus de la hepatitis C, el principal factor de riesgo para desarrollar carcinoma hepatocelular es el desarrollo previo de cirrosis hepática.²⁵

1.1.1.5 Antivirales de acción directa

Gracias a los avances en la comprensión del genoma, proteínas y ciclo replicativo del virus de la hepatitis C, se ha conseguido mejorar la eficacia y seguridad del tratamiento del VHC. Esto ha sido posible mediante el desarrollo de múltiples antivirales de acción directa, que son medicamentos dirigidos a pasos específicos dentro del ciclo de vida del VHC. Estos fármacos se dirigen a proteínas no estructurales del virus y provocan la interrupción de la replicación viral y la infección. Se dividen en cuatro clases: inhibidores de la proteasa NS3/4A, inhibidores nucleósidos de la polimerasa NS5B, inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B e inhibidores de la proteína NS5A.²⁶

1.1.1.6 Respuesta virológica sostenida (RVS)

Se define como la ausencia de ARN de VHC medido por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) después de 12 semanas de finalizado el tratamiento antiviral. La respuesta virológica sostenida brinda un 99 % de probabilidades de presentar pruebas negativas a las mediciones de ARN de VHC a largo plazo, por lo que se considera como la cura de la infección.²⁷ En Guatemala, según el protocolo de manejo de la infección por VHC de la clínica de enfermedades infecciosas del Hospital Roosevelt, RVS se define como una carga viral menor a 50 UI/MI a las 24 semanas de tratamiento.

1.1.1.7 Persistencia viral

Es la detección del ARN del VHC luego de 12 semanas de iniciada la infección que indica un alto riesgo de infección crónica posterior, mientras que un ARN del VHC negativo sugiere una eliminación viral espontánea. La cronificación de la infección por VHC representa entre el 50 y el 85 % de los pacientes infectados.^{28,29}

1.1.2. Virus de la inmunodeficiencia humana

A continuación, se presentan conceptos relacionados con el VIH.

1.1.2.1. Carga viral del VIH

Cantidad de copias virales por mililitro de sangre, parámetro importante de cuantificar al inicio y a lo largo de la terapia antirretroviral para evaluar la efectividad del tratamiento y la supresión viral que este ofrece, por lo que se hace un conteo periódico de esta.^{30,31}

1.1.2.2. Inmunodeficiencia

Estado de supresión de la producción de derivados de las células de la respuesta inmune (Linfocitos B y T) producido por un estado patológico que puede ser de origen primario o secundario.³⁰

1.1.2.3. Linfocito CD4

Derivados de células madre hematopoyéticas en la médula ósea que tienen participación en la inmunidad humoral como presentadoras de antígenos para activación del sistema inmune, de gran importancia para poder estadificar a los pacientes seropositivos y evaluar el riesgo de presentar algunas enfermedades oportunistas y el uso de profilaxis específicas.^{30,31}

1.1.2.4. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)

Fase más grave de la infección por VIH caracterizada por la manifestación de síntomas asociados a microorganismo patógenos oportunistas y un conteo de CD4 menor de 200 células por microlitro.^{30,31}

1.1.2.5. Terapia antirretroviral (TAR)

Combinación de tres o más fármacos utilizados para controlar la infección producida por el VIH, que tiene como objetivo impedir la replicación del virus.³⁰

1.1.2.6. Evasión inmune

Mecanismos usados por el VIH para evadir una respuesta de los anticuerpos neutralizantes producidos por el sistema inmune por la alta variabilidad genética que este tiene.³⁰

1.1.2.7. Provirus

Se le llama así a una forma inactiva del VIH que está integrada a los genes de la célula infectada en donde se replica y es expulsado para infectar a la siguiente célula.³¹

1.1.2.8. Anticuerpos neutralizantes

Son proteínas producidas por el sistema inmune, en especial los linfocitos B, capaces de reconocer a muchas especies de VIH y neutralizar la entrada de este a la célula huésped, pueden también enviar una cascada de señalización para la activación de otras células capaces de destruir a cualquier célula infectada.³¹

1.1.2.9. Genoma

Hace referencia al material genético completo que posee un organismo que incluye el total de sus genes y es la secuencia de bases que se encuentra en los cromosomas, hablando del genoma vírico es la totalidad de bases de su ARN.³¹

1.1.2.10. Transcriptasa reversa

Enzima de suma importancia en el ciclo replicativo del VIH que participa en la conversión del ARN vírico a una molécula de ADN capaz de introducirse al núcleo de la célula y ser integrado al material genético.³¹

1.1.2.11. Tropismo

Capacidad que tiene un microorganismo de unirse a una célula específica mediante receptores por medio de estímulos exteriores. En el caso del VIH existen 2 variantes según su preferencia de uso de correceptores para la entrada a la célula, el virus R5 trópico es afín al correceptor CCR5 y el virus X4 trópico si tiene preferencia por correceptor CXCR4.³¹

1.2 Epidemiología de la coinfección por VHC/VIH

A continuación se explica este importante tema.

1.2.1 Epidemiología de la infección por VIH

El VIH constituye una patología infecciosa de importancia máxima a nivel mundial cuyas características epidemiológicas cambian constantemente. Se estima que para el año 2020, 37.7 millones de personas estaban viviendo con el VIH en el mundo. Durante dicho año, un total de 1.5 millones de personas adquirieron el virus de la inmunodeficiencia humana, y 680 000 pacientes murieron por causas relacionadas a dicho virus en el mismo periodo.⁷

El 62 % de los pacientes que adquirieron la infección en el 2019 correspondieron a las poblaciones clave y sus parejas, incluyendo hombres que tienen sexo con hombres, usuarios de drogas intravenosas, trabajadores del sexo, personas transgénero y privados de libertad.

Aproximadamente 7,000 mujeres adolescentes y mujeres jóvenes (15-24 años de edad) adquieren la infección por VIH cada semana.^{7,32,33}

Para el año 2020 el Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/Sida (ONUSIDA) creó la estrategia 90-90-90 que planteaba alcanzar para el año 2020 las siguientes metas: que el 90 % de las personas infectadas con el VIH estén diagnosticadas, que el 90 % de las personas diagnosticadas tengan acceso a TAR y que el 90 % de estas tengan carga viral indetectable. En el cumplimiento de esta estrategia se estima que, para el año 2020, el 84 % de las personas con VIH estaban diagnosticadas, 87 % de los pacientes diagnosticados tenían acceso al tratamiento y el 90 % de los pacientes tratados tenían una carga viral indetectable.^{7,34}

En la región de las Américas, para el año 2020 se estima que 3 700 000 personas vivían con VIH. Para ese mismo año un total de 150 000 personas adquirieron la infección y 45,000 fallecieron por causas relacionadas con el virus.⁷

En Guatemala la vigilancia epidemiológica de VIH/SIDA se inició en el año 1984. Desde ese año hasta el año 2021 se han notificado un total de 41,171 casos acumulados. De estos, el 63.9 % son hombres y el 36.1 % son mujeres. Por grupos etarios, el 6.3 % corresponde a menores de 15 años de edad, el 20.2 % de 15 a 24 años, el 35.4 % entre los 25 y 34 años, el 20.0 % entre los 35 y 44 años, el 10.3 % de 45 a 54 años y el 7.0 % de 55 años en adelante.^{9,10}

Para el año 2021 en Guatemala se presentaron 2,015 nuevos casos de VIH y VIH avanzado. De estos, los departamentos con mayores tasas por cada 100 000 habitantes fueron: Izabal (37.6), Escuintla (30.8), Petén (19.8), Guatemala (19.8), Retalhuleu (14.3) y Zacapa (12.9).^{9,10}

1.2.2 Epidemiología de la infección por VHC

Se estima que para el año 2019, 58 millones de personas estaban infectadas con el virus de la hepatitis C en el mundo y aproximadamente 1.5 millones de personas adquirieron dicha infección en ese mismo año. En ese periodo las hepatitis virales causaron un total de 1.1 millones de muertes, 96 % de estas fueron causadas por los virus de la hepatitis B y C. La mayoría de esas muertes fueron resultado de enfermedad hepática crónica y cáncer hepático. En el 2019, 290 000 muertes fueron ocasionadas por causas relacionadas a la infección por virus de la hepatitis C.^{7,35}

Los grupos de mayor riesgo para adquirir la infección por VHC son los trabajadores de la salud expuestos a accidentes laborales con agujas, privados de libertad, hombres que tienen sexo

con hombres, habitantes de regiones económicamente desfavorecidas, poblaciones rurales, migrantes y usuarios de drogas intravenosas.⁷

En la región de las Américas, se reportaron aproximadamente 4 800 000 infectados para el año 2019 y un total de 67 000 nuevos casos de hepatitis C. Se estima un total de 31 000 muertes por causas relacionadas con la infección por VHC en ese periodo.⁷

En Guatemala, a diferencia de VIH, no se dispone de muchos datos epidemiológicos sobre hepatitis C. Sin embargo, en el año 2021 se realizaron 184 896 tamizajes para hepatitis C, de los cuales 506 fueron reactivos. De estos, el 80 % eran de sexo masculino y el 20 % de sexo femenino. Por grupo etario, el 24 % correspondió a las de edades de 20 a 24 años, el 49 % de 25 a 49 años y el 11 % a mayores de 50 años.⁹

Los departamentos con tasas más altas por cada 100 000 habitantes fueron Baja Verapaz (7.80), Izabal (6.05), Escuintla (5.98), Quiché (5.36), Retalhuleu (5.31), San Marcos (5.05), Santa Rosa (4.26), Sololá (4.22), Quetzaltenango (4.07) y El Progreso (3.60).⁹

1.2.3 Epidemiología coinfección VIH/VHC

Debido a que ambas infecciones virales comparten vías de transmisión similares, no es extraño que puedan coexistir en un mismo paciente con relativa frecuencia. En un meta-análisis que incluyó más de 780 estudios con pacientes de todo el mundo se observó una prevalencia general de VHC del 6 % de los pacientes que tenían VIH.³⁶ Algunos estudios sugieren que hasta el 30 % de los pacientes con VIH podrían estar coinfectados con VHC.⁴

Debido a que la eficiencia de la transmisión del VHC depende de la ruta por la que se produzca, la secuencia de transmisión también depende de la misma. Por ejemplo, los pacientes usuarios de drogas intravenosas suelen adquirir primero la infección por VHC y luego la infección por VIH. Por otro lado, los hombres que tienen sexo con hombres suelen contraer primero la infección por VIH y luego el VHC.³⁷

1.2.3.1 Exposición percutánea

El uso de drogas inyectables es la principal vía de transmisión del VHC en países desarrollados. En un metaanálisis se determinó un Odds Ratio de 10.11 (IC 95 %, 8.54-11.27), lo cual constituye el uso de drogas inyectables como un importante factor de riesgo para la adquisición de la infección por el VHC.³⁸ Se estima que el 80 % de pacientes con VIH y antecedentes de uso de drogas inyectables presentan coinfección con VHC.³⁶

1.2.3.2 Hombres que tienen sexo con hombres

Se estima que la prevalencia mundial de la coinfección VIH/VHC en hombres que tienen sexo con hombres es del 6.4 %, pero esto varía según la región geográfica.³⁶ En estos pacientes el sexo anal sin protección, el *fisting*, el sexo en grupo y el uso de drogas recreativas están asociados a la adquisición de VHC.³⁹ La infección por VHC no es tan común entre los hombres que tienen sexo con hombres que no tienen infección por VIH. Un estudio en Estados Unidos evidenció un aumento de 6 veces en el riesgo de contagio de VHC en pacientes infectados con VIH en comparación de los que no tienen VIH.⁴⁰

1.2.3.3 Transmisión vertical

Un metaanálisis de 10 estudios evidenció que las probabilidades de transmisión vertical del VHC aumentan hasta en un 90 % en presencia de la infección materna por VIH en comparación con las monoinfectadas por VHC.¹¹

CAPÍTULO 2. MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS IMPLICADOS EN LA COINFECCIÓN DEL VHC Y VIH

SUMARIO

- Fisiopatología de la infección por VHC
- Fisiopatología de la infección por VHC
- Fisiopatología de la coinfección por VHC y VIH

2.1. Fisiopatología de la infección por VHC

Para describir la fisiopatología del VHC, se debe conocer la estructura del microorganismo, variabilidad genética, vías de transmisión, ciclo de replicación, entre otros aspectos que se describen a continuación.

2.1.1. Estructura del VHC

El VHC se clasifica en el género *Hepacivirus* dentro de la familia *Flaviviridae*, tiene una forma esférica de un tamaño de 40 a 100 nm de diámetro.^{21,22} Existen aproximadamente 7 genotipos, dividiéndose en 84 subtipos conocidos hasta el momento, su genoma está compuesto de una cadena de ácido ribonucleico (ARN) de aproximadamente 9600 bases en polaridad positiva en sentido 5'-3'.^{22,41} (Ver anexo 1).

El virus consta de una región de lectura abierta ubicada entre la subunidad 5' y 3' que codifican proteínas estructurales y no estructurales de alta importancia en la conformación del virus.²⁸

2.1.1.1. Membrana lipídica

Compuesta por glicoproteínas (E1 y E2), colesterol, ésteres de colesterol, fosfatidilcolina y esfingomielina. Contiene tanto colesterol en su membrana que puede ser confundido con lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y esto mismo lo diferencia de las células humanas.

^{21,22}

2.1.1.2. Cápside o núcleo

Alberga en su interior el ARN vírico que se forma posterior a la ruptura de los polipéptidos en el retículo endoplásmico (RE), proceso iniciado por la interacción del ARN con la proteína E1 de la envoltura, la unión interna de esta estructura al ARN forma a su vez la nucleocápside.²²

2.1.1.3. Región 5'

Esta región no traducida del genoma vírico consta de 4 dominios que forman el sitio de entrada ribosomal interno (IRES) que participa en la unión del ARN vírico al ribosoma de la célula huésped, lo cual ayuda a iniciar la traducción de la región de lectura abierta y así iniciar con el proceso de codificación de proteínas estructurales y no estructurales.^{22,42}

2.1.1.4. Región 3'

Esta consta del componente 3'X o cola X, clave en el cambio de traducción a transcripción regulando la producción de E1 y E2.^{21,22} A continuación se describen las proteínas codificadas por la región de lectura abierta.

2.1.1.5. Proteínas estructurales

Son las siguientes:

2.1.1.5.1. Proteína Core

Esta se agrupa para formar la cápside y proteger al ARN viral, es una de las primeras proteínas traducidas por el genoma e inicia la unión del ARN a la membrana lipídica obtenida de las células huésped.^{21,22}

2.1.1.5.2. Glicoproteína de envoltura E1 y E2

La primera participa principalmente en la fusión con la célula huésped y la segunda ayuda en la unión con el CD81 y el receptor *Stavanger* clase B tipo 1, favoreciendo la endocitosis. Son altamente glicosiladas y constituyen la región con mayor variabilidad genética.^{22,28,42}

2.1.1.5.3. Péptido de membrana o P7

Proteína de transmembrana que participa en la liberación de viriones infecciosos, puede aglomerarse en hexámeros para formar canales iónicos llamados viroporinas.^{22,28,29}

2.1.1.6. Proteínas no estructurales

NS2 cuenta con función de proteasa y cofactor de la NS3 en el proceso de ensamblaje. NS3 es una proteína bifuncional con actividad proteasa y helicasa, está encargada de la mayoría de escisiones para la formación de proteínas no estructurales y es diana de los tratamientos antivirales de acción directa. NS4A juega un papel importante en el ensamblaje del virus al ser un cofactor para la NS3 en su actividad de helicasa. NS4B es componente esencial para la formación de la red membranosa que se usa para la replicación viral, también se une a otras proteínas para formar el complejo viral de replicación. NS5A interactúa con otros componentes

del virus y proteínas de las células hospederas y así formar las vesículas de doble membrana que facilitan la replicación en el RE, y la NS5B es la única polimerasa dependiente de ARN que cataliza la formación de ribonucleósidos trifosfatos durante la replicación del ARN viral, es de suma importancia ya que existen inhibidores nucleotídicos y no nucleotídicos que interrumpen la formación del producto final.^{22,28,42,29}

2.1.1.7. Variabilidad genética

Aunque el genoma viral de los genotipos del VHC posee una homogeneidad de más del 98 %, posee una sección hipervariable en la glucoproteína E2 correspondiente a una secuencia de 29 bases, esto da una alta producción de cuasiespecies, atribuido a la deficiente función de la ARN polimerasa que no es capaz de corregir los errores producidos en la replicación viral y la alta tasa de replicación viral que puede ser mayor a la del VIH (*fitness viral*).^{28,44}

Cuando la homología del genoma se aproxima al 70 %, o la variabilidad es mayor del 30 %, se habla de un genotipo, y cuando entre estos hay homología de más del 80 % o variabilidad del 20 % se habla de un subtipo.^{28,41,44} Estos datos brindan en los análisis filogenéticos la existencia de 7 genotipos de los cuales se obtienen 84 subtipos conocidos actualmente.^{21,22,23} A los genotipos se les designa un número ordinal que va del 1 al 7 y a su vez se les adjunta una letra minúscula en orden alfabético según su descubrimiento para evidenciar que es una subespecie perteneciente a este.²³

Esto ayuda a clasificar la prevalencia de genotipos usando una distribución geográfica: genotipo 1, prevalente en Latinoamérica y América; genotipo 2, distribuido en Asia y centro de África; genotipo 3, con predominio en India y Pakistán; genotipo 4, prevalente en Jordania, Egipto y partes del Medio Oriente; genotipo 5-6, encontrado mayormente en Sudáfrica y Australia; genotipo 7, predominante en Etiopia.^{28,41,43}

2.1.2. Historia natural de la enfermedad

La infección por VHC es considerada la causa principal de cirrosis y hepatocarcinoma a nivel mundial, reportando más muertes que el VIH en el año 2007 en Estados Unidos. La historia natural de esta enfermedad es difícil de establecer por ser en su mayoría una enfermedad asintomática y no conocer con exactitud el momento del contagio, sin embargo, hay seguridad en algunos aspectos, como que cursa con un periodo de incubación de 2 semanas, periodo en el que se detectan copias de ARN vírico en la sangre, pero puede prolongarse hasta 6 meses, así mismo cuenta con una fase aguda y una fase crónica que se describe posteriormente.^{28,47,49}

2.1.2.1. Vía de transmisión

Aunque la vía de transmisión del VHC es muy variable, sí está claro que la exposición a sangre contaminada es la causa principal.⁴⁴ La forma de inoculación varía dependiendo del desarrollo del país, siendo el uso de drogas por vía parenteral (UDVP) la causa más frecuente y prevalente en países desarrollados en la actualidad, por exposiciones de alto riesgo al compartir jeringas.^{28,41,42}

En la vía de transmisión del VHC se destaca la parenteral, en la que se incluye métodos como transfusiones y trasplantes, que, aunque ahora el riesgo es casi inexistente, aún hay casos reportados de personas sometidas a estos procedimientos antes de 1992, año en el que se empieza con la regularización y el uso de análisis estandarizados de personas donantes. Además también se puede transmitir mediante el proceso de hemodiálisis, que depende de la cantidad de procedimientos y tiempo de exposición de los mismos, representando hasta 20 % de infecciones en pacientes hemodializados; accidentes laborales, que representan un riesgo de transmisión del 1 % en personal de salud; otras vías parenterales, aquí se incluyen tatuajes, acupuntura, *piercing* y uso compartido de objetos personales como: monitores de glucosa, máquinas de afeitar, cortaúñas, cepillos dentales y otros elementos expuestos a sangre contaminada, aunque esta sea imperceptible a la vista.^{28,45,46}

En las vías no parenterales se encuentra la vertical, esta es más frecuente cuando hay elevada carga viral del VHC en la madre, como en el caso de las pacientes coinfectadas con VIH en las que el riesgo de transmisión vertical representa el 20 %, en comparación con el 5 % en las mono infectadas por VHC. Vía sexual, aunque se considera un mecanismo poco frecuente en parejas heterosexuales estables, es prevalente en HSH y aumenta la incidencia cuando en estos existe coinfección con VIH por factores de riesgo identificados como la carga baja de CD4 y relaciones sexuales sin protección. Otro mecanismo poco estudiado pero representativo es el uso de drogas intranasales, más común la cocaína y su relación con el uso de pajillas para su inhalación.^{28,42,45,46}

2.1.2.2. Ciclo vital del VHC

Es una serie de pasos que tienen como fin la creación de copias virales infectivas, esto inicia con la inoculación del virus en el torrente sanguíneo, en donde circula en forma de virión hasta llegar a la célula diana, siendo esta principalmente el hepatocito.^{21,23} Aquí inicia el proceso de infección por medio de la unión del virus usando la glicoproteína E2, que es afín al CD81 de la célula huésped promoviendo la endocitosis por su interacción con la claudina 1 formando al

endosoma con pH ácido en el interior que promueve la fusión de la membrana viral y de la célula huésped, permitiendo la liberación del ARN del VHC al citoplasma.²²

El proceso de la traducción inicia con la unión del ribosoma a la cadena de ARN del VHC en el RE, aquí es en donde se crea una sola poliproteína larga que por medio de proteólisis da lugar a las proteínas estructurales (Core, glicoproteínas E1/E2 y P7) y no estructurales (NS2, NS3, NS4 y NS5), dando como resultado 10 proteínas maduras. Estas proteínas forman la red membranosa que es el inicio de la replicación del ARN viral por medio de la polimerasa, este se obtiene en sentido negativo denominado plantilla y se utiliza para crear copias de ARN en sentido positivo. Estas copias nuevas son utilizadas para la traducción y la replicación del ARN viral por medio de las proteínas no estructurales que forman el complejo de replicación.^{22,42}

Finalmente se produce el ensamblaje de la nucleocápside de proteínas estructurales que forma una capa protectora alrededor del ARN del VHC, se introduce al aparato de Golgi en donde es madurado a una partícula lipoviral de baja densidad y es secretada en forma de vesículas que se unen a la membrana de la célula huésped, esto libera a los viriones infectivos por medio de exocitosis produciendo una viremia de aproximadamente 3.5 millones de copias/mL que tiene un recambio de 99 % por día.^{22,23,42}

2.1.2.3. Infección aguda

Aunque esta fase de la enfermedad puede ser asintomática hasta en un 80 % de las infecciones, puede cursar con síntomas generales como los de cualquier hepatitis (dolor en el hipocondrio derecho, fiebre, astenia, adinamia, anorexia, náuseas y malestar general) después de dos semanas tras la exposición, que coincide con el aumento de la viremia. La ausencia de anticuerpos anti-VHC y la detección del ARN viral confirma esta fase.^{28,48,49}

Existen marcadores específicos que caracterizan a esta fase como la detención del ARN de manera intermitente aproximadamente dos semanas tras la exposición, seguido de una viremia marcada que puede durar diez días, una fase de estabilización de la carga viral en sangre que puede durar 60 días y una última fase en la que se empieza una formación de anticuerpos contra el ARN.²⁹

2.1.2.4. Infección crónica

Esta se define como la detección de ARN del VHC por más de 6 meses (persistencia viral) junto con la aparición de anticuerpos anti-VHC, el paso desde la infección aguda a crónica puede permanecer asintomático y esto determina la alta cronicidad de esta patología. Hasta un 80 % de los pacientes infectados progresan a esta fase por la falta de un diagnóstico temprano, aunque

existe un 30 % de los pacientes en esta fase que no progresan a fibrosis o la progresión es mínima en los 20 años posteriores. Aunque es rara la resolución espontánea de la infección en esta etapa, podría ocurrir la normalización de las transaminasas que precede al aclaramiento de la viremia en sangre.^{28,29}

En esta fase las personas pueden no presentar síntomas más que fatiga, debilidad, pérdida de peso y aumento de los niveles de alanina aminotransferasa (ALT), y por esa razón suele diagnosticarse principalmente en controles de rutina y esto determina el diagnóstico tardío. Una infección crónica por VHC es de las principales indicaciones para la realización de trasplante hepático.^{28,49}

2.1.3. Complicaciones de la infección por VHC

Estas se evidencian tras la falta de diagnóstico posterior a 20 años con persistencia viral, exceptuando pacientes con VIH que son capaces de presentar una progresión de la enfermedad en menos de 20 años. La complicación más común es la cirrosis hepática en un 20-30 % de los pacientes infectados, también puede ocasionar descompensación hepática en 6 % y hasta un 4 % de los casos presentan hepatocarcinoma.^{28,42,48}

Se estima un promedio de 22 años para la progresión a cirrosis tomando en cuenta una secuencia de cuatro fases de fibrosis según la clasificación de METAVIR (0= ausencia de fibrosis, 1= fibrosis leve, 2= fibrosis moderada, 3= fibrosis severa y 4= cirrosis). Esta se produce por una alteración nodular en la estructura del hígado de forma permanente, que se clasifica según la escala de severidad *Child Pugh* que cuenta con parámetros clínicos (encefalopatía y ascitis) y parámetros de laboratorio en los que se toman en cuenta la albumina, protrombina y bilirrubina; a estos se les asigna un valor de entre 3 puntos con los que se acumulan 5 a 15 puntos para encasillarlo en una clase entre A, B y C.^{28,50,51}

El carcinoma hepatocelular es una de las complicaciones más observadas en los pacientes con progresión de la enfermedad y persistencia de la carga viral. Siendo esta la neoplasia de hígado más frecuente, posicionándose como la quinta neoplasia más común a nivel mundial.²⁸

2.2. Fisiopatología de la infección por VIH

La fisiopatología de la infección por VIH está estrechamente relacionada con la estructura y genómica del virus y puede manifestarse en fases. Este virus pertenece a la familia *Retroviridae* del género *lentivirus*, se observa como viriones esféricos que contienen ARN monocatenario intermediario del ADN dentro de una nucleocápside y en su exterior posee una bicapa lipídica

con glicoproteínas de superficie como la gp120.^{30,52,53} La infección por este patógeno puede estar dada por uno o ambos tipos de virus (VIH1 y VIH2).⁵⁴

2.2.2. Historia natural de la enfermedad

Desde el momento de la inoculación del microorganismo pueden pasar hasta 10 años antes de presentar algún cuadro clínico dependiendo del estado de inmunosupresión profunda producido por el ataque del VIH a los linfocitos T subclase CD4+. Generalmente es de progresión lenta, no existen síntomas concretos que definan la infección por VIH. Si la infección no se diagnostica y no se trata tempranamente evoluciona hasta predisponer al huésped a infecciones por microorganismos oportunistas.^{55,56}

2.2.2.1. Vía de transmisión

La vía de acceso del VIH al torrente sanguíneo es por el contacto directo con líquidos altamente infectivos como sangre, semen, secreciones vaginales, líquido cefalorraquídeo y en ocasiones la leche materna en personas que contienen altas cantidades de carga viral.⁵⁶

El contacto con estos líquidos puede darse por vía sexual, al exponerse directamente a secreciones vaginales o semen, siendo aún más fácil la contaminación al no usar métodos de barrera y por la falta de síntomas en las personas infectadas; vía parenteral, al compartir agujas o jeringas que han estado en contacto con sangre contaminada, al compartir cuchillas de afeitar y al usar instrumentos para perforar la piel contaminados; vía vertical, las mujeres con VIH pueden transmitir el virus a sus hijos durante todo el embarazo, al momento del parto o incluso durante la lactancia materna.^{56,57}

2.2.2.2. Ciclo vital del VIH

El ciclo inicia al momento del ingreso del microorganismo al torrente sanguíneo en donde se trasporta hasta encontrar una célula que exprese el receptor CD4 en su superficie (linfocitos T CD4, macrófagos y células dendríticas), uniéndose a este por medio de la glicoproteína de superficie gp120 y luego por sus correceptores CCR5 o CXCR4 creando un cambio conformacional en la pared celular permitiendo la fusión de la envoltura vírica a esta para su posterior internalización y liberación de su ARN y enzimas virales en el citoplasma.^{30,52,53,59,60}

En este momento inicia un proceso para convertir el ARN viral del VIH en ADN mediante la transcriptasa reversa y la ribonucleasa H, que permite la degradación del ARN para formar la segunda cadena de ADN, proceso que facilita la entrada del ADN al núcleo de la célula huésped en donde se integra al genoma por medio de la enzima integrasa del VIH. Seguido de esto, la polimerasa inicia la síntesis de transcriptores necesarios para la replicación, de estos los que son

iguales al genoma humano salen con facilidad del núcleo y los que no (gag y gag-pol) pasan por un proceso de corte y empalme antes de traducirse en el ribosoma a proteínas virales importantes como la transcriptasa inversa, integrasa, proteasa y proteínas de la cápside viral.^{30,52,53,59,60}

En el último paso de la replicación viral, se ensambla un virión inactivo que se expulsa por medio de gemación, en este momento la proteasa escinde la cadena de poliproteínas del virus inmaduro para convertirlo en un microorganismo infeccioso.^{30,52,53,59,60}

2.2.2.3. Fase precoz o infección aguda por VIH

En esta fase la replicación viral está en su punto máximo y la transmisión es aún más efectiva, se produce en las primeras 10 semanas posterior a la infección y se puede manifestar el síndrome retroviral agudo con síntomas generales como en cualquier infección viral, que pueden ser: fiebre, cefalea, adenomegalia, erupciones cutáneas diseminadas, enantema y odinofagia. Estos desaparecen tras 2 semanas debido al establecimiento de una respuesta inmune y la disminución de la carga viral.^{55,56,58}

2.2.2.4. Fase intermitente o infección crónica por VIH

Puede denominarse fase de latencia clínica o fase asintomática. Regularmente esta puede durar de 10 a 12 años, pero en algunas personas la progresión se da de forma más rápida hasta llegar a la etapa final, esto sucede por la destrucción de los linfocitos CD4 hasta que el sistema hematopoyético no es lo suficientemente rápido para producir el recambio necesario y por esta razón aparecen infecciones oportunistas como diarreas persistentes, neumonías atípicas, tuberculosis y algunos linfomas.^{56,58}

2.2.2.5. Fase avanzada o síndrome de inmunodeficiencia adquirida

El sistema inmune se encuentra tan suprimido por la destrucción de los linfocitos que se considera la etapa final, en esta las manifestaciones clínicas dependen de la infección oportunista que se presente y entre estas encontramos neumonías causadas por *Pneumocystis spp*, tuberculosis diseminada, sarcoma de Kaposi y síndrome de desgaste. La infección avanzada se define como un conteo de linfocitos CD4 <200 y/o un evento definitorio de SIDA (cualquier patología de las descritas en la etapa C de la clasificación del Centro para Control y Prevención de Enfermedades) (Anexo 5).^{56,58}

2.3 Fisiopatología de la coinfección por VHC y VIH

La coinfección por VHC/VIH tiene implicaciones clínicas importantes que plantean la necesidad de comprender adecuadamente la historia natural de la enfermedad hepática en el

escenario de los pacientes que viven con VIH para ofrecer un manejo adecuado. Por este motivo se profundiza en la historia natural de la enfermedad en estos pacientes.

2.3.1 Virología

A continuación se explica la virología.

2.3.1.1 Carga viral

En el contexto de la infección combinada por VHC/VIH, contrario a lo que ocurre en la mono infección por VHC, los niveles de ARN de dicho virus aumentan significativamente después de la seroconversión del VIH y los mismos continúan aumentando en el tiempo en lugar de alcanzar una meseta. En una gran cantidad de estudios, el nivel de viremia del VHC es inversamente correlacionado con el nivel de Linfocitos T CD4 y puede aumentar transitoriamente con el inicio de TAR o el consumo excesivo de alcohol.^{61,62}

2.3.1.2 Reservorios virales

Existe evidencia científica escasa de que la replicación del VHC puede producirse, además de en el tejido hepático, en las células mononucleares de sangre periférica en pacientes con coinfección por VHC/VIH, pero no en aquellos infectados solo con VHC. (63,64) El VHC también se ha aislado en muestras de lavado cervicovaginal en mujeres con VIH, pero no en mujeres solo con VHC. Dicha evidencia podría explicar las tasas más altas de transmisión vertical del VHC en el contexto de las pacientes seropositivas a VIH.^{13,14}

2.3.1.3 Heterogeneidad genética

Como se mencionó en incisos anteriores, ambos virus tienen alta tasa de errores en la replicación que conducen a la formación de variantes virales genéticamente distintas (cuasiespecies). Sin embargo, en la coinfección VHC/VIH este efecto se ve potenciado debido a una mayor mutación de la región hipervariable en el genoma del VHC.⁶⁵

2.3.2 Progresión de la enfermedad hepática

Los pacientes con coinfección VHC/VIH tienen tasas aceleradas de progresión a fibrosis hepática en comparación con los pacientes mono infectados con VHC. Dicho proceso no se comprende del todo, pero existen diversas explicaciones que favorecen su comprensión.⁶⁶

2.3.2.1 Respuestas inmunitarias celulares

La progresión acelerada de la fibrosis hepática puede estar relacionada con respuestas inmunitarias celulares debilitadas a los antígenos del VHC a causa de la infección por VIH, ya que

los pacientes con recuentos totales bajos de linfocitos T CD4 tienen una respuesta disminuida de linfocitos T CD8 específicos del VHC. Esta observación podría proporcionar un vínculo entre la inmunosupresión avanzada y la progresión de la enfermedad hepática, ya que la respuesta de las células T CD8 se considera de gran importancia en la respuesta inmunitaria hacia la infección por VHC.⁶⁷

2.3.2.2 Activación inmunitaria asociada al VIH

Otra hipótesis sugiere que la progresión acelerada de la fibrosis hepática puede estar influida por el aumento de la circulación de citocinas proinflamatorias secundaria a la activación inmunitaria crónica causada por el VIH. Dicha activación inmunitaria crónica puede ser causada por traslocación de productos microbianos a causa de la depleción de células T CD4 en el tejido linfoide asociado a intestinos.^{68,69} El desarrollo de fibrosis hepática podría estar relacionado con la depleción de células de Kupffer, que está directamente asociada a la disminución de las células T CD4.⁷⁰

2.3.2.3 Activación de células estrelladas hepáticas

Las células estrelladas hepáticas están relacionadas con la formación de colágeno en la fibrosis hepática secundaria al VHC. Se ha evidenciado que la activación de las células estrelladas hepáticas está relacionada directamente con la activación inmunitaria de las células T CD4 y T CD8 y una mayor expresión del gen de la interleucina 15, lo cual también evidencia un papel patogénico para la interleucina 15 en la progresión a fibrosis hepática en pacientes coinfectados con VHC/VIH.⁷¹

2.3.2.4 VIH y apoptosis

Se ha descrito que las glicoproteínas del VIH pueden sensibilizar a los hepatocitos para sufrir apoptosis por medio de regulación positiva mediada por el ligando inductor de apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral. Este ligando promueve la muerte celular programada de los hepatocitos y su actividad aumenta durante la infección por VHC.⁷²

2.3.2.5 Citocinas proinflamatoria asociadas al VHC

Por sí misma, la infección por VHC induce vías proinflamatorias e inmunorreguladoras que contribuyen a la fibrosis hepática. Estas mismas citocinas pueden generar un efecto negativo sobre la enfermedad del VIH.⁷¹

2.3.3 Efecto del VIH en la historia natural del VHC

Los pacientes coinfectados con VHC/VIH tienen menos probabilidades de eliminar naturalmente la infección por VHC, tasas más rápidas de progresión a fibrosis hepática y mayor riesgo de descompensación hepática que los pacientes con mono infección por VHC. El inicio temprano del TAR efectivo se asocia a mejores resultados clínicos en pacientes coinfectados.⁶⁶

2.3.3.1 Tasa de progresión de la fibrosis

Los pacientes coinfectados con VHC/VIH tienen tasas de progresión a cirrosis más rápidas que los pacientes con VHC solo.⁷³ A modo de ejemplo, en un estudio de 122 pacientes infectados con VHC/VIH y 122 pacientes mono infectados por VHC, la prevalencia de fibrosis hepática extensa en la biopsia fue mayor entre los pacientes con ambas patologías (54 %) que en los mono infectados (30 %).⁷⁴ Este tipo de estudios también se han realizado utilizando evaluaciones no invasivas de la fibrosis hepática observando resultados similares a los descritos anteriormente.⁷⁵

2.3.3.2.1 Factores de riesgo a progresión

Ciertas características clínicas como la edad avanzada, el consumo de alcohol, la diabetes, el índice elevado de masa corporal, la esteatosis hepática y los niveles séricos elevados de ALT, se han asociado a la progresión de la fibrosis hepática entre los pacientes coinfectados con VIH/VHC. La esteatosis hepática parece ser más común entre estos pacientes. Esto puede estar relacionado con diversos factores como la infección por el genotipo 3 del VHC, el TAR o factores metabólicos como la obesidad visceral y la resistencia a la insulina.^{73,74,75}

2.3.3.2 Carcinoma hepatocelular

Datos provenientes de Estados Unidos y Europa sugieren que el carcinoma hepatocelular ocurre a edades más tempranas y se asocia a una supervivencia más corta en pacientes coinfectados por VHC/VIH.⁷⁶ Un estudio multicéntrico realizado en Estados Unidos y Canadá evidenció que la progresión a carcinoma hepatocelular fue más rápida en pacientes con la coinfección VHC/VIH (26 años) que en los pacientes mono infectados con VHC (34 años).⁷⁷ En estudios más recientes, esta brecha ha disminuido posiblemente gracias a la implementación de nuevos y más eficaces esquemas de TAR.⁷⁸

2.3.3.3 Descompensación hepática

La infección concomitante de VHC y VIH también se asocia a mayor riesgo de descompensación hepática, incluso en los pacientes que tienen esquemas efectivos de TAR.⁷⁹

En un estudio retrospectivo de más de 10,000 participantes estadounidenses se evaluó el efecto de la coinfección VHC/VIH en la tasa de descompensación hepática, utilizando ascitis, peritonitis bacteriana espontánea o hemorragia por varices esofágicas como definición de la misma. Se determinó que la descompensación fue significativamente más frecuente en los pacientes coinfectados (7.4 %) que en los infectados solo con VHC (4.8 %).⁸⁰

2.3.3.4 Mortalidad

A causa de las tasas elevadas de progresión de la fibrosis y enfermedad hepática descompensada, la mortalidad relacionada con complicaciones hepáticas es más alta en los pacientes coinfectados. Diversos estudios han encontrado una fuerte asociación entre la mortalidad por enfermedad hepática por el VHC y la inmunosupresión avanzada. Por ejemplo, en un estudio de más de 23,000 pacientes con VIH se determinó que el 14.5 % de todas las muertes estuvieron relacionadas con la hepatitis viral crónica.^{81,82}

2.3.3.5 Efecto del TAR en la progresión del VHC

Algunos estudios han sugerido que la introducción del TAR efectivo se asocia a una disminución de la mortalidad relacionada con patología hepática y tasas más lentas de progresión a fibrosis en pacientes con VHC/VIH. Posiblemente debido a la reconstitución inmunitaria generada por el TAR.⁸³

En un estudio de más de 10,000 hombres coinfectados por VHC/VIH, el uso de TAR se asoció a una disminución del 28 % en la probabilidad de descompensación hepática.⁸⁴ Otro estudio demostró que las tasas de progresión a fibrosis fueron más lentas en pacientes que lograron la supresión de la carga viral de VIH con TAR en comparación con los que tenían viremia detectable con la terapia.⁸⁵

2.3.4 Efecto del VHC en la historia natural del VIH

Varios estudios han evaluado los posibles efectos sobre la historia natural del VIH en la coinfección con el VHC. Sin embargo, los resultados de los mismos son contradictorios. Por ejemplo, en un estudio de 1,955 pacientes no se detectó ninguna diferencia con relación a la mortalidad o el riesgo de adquirir una enfermedad definitiva de SIDA en los pacientes coinfectados.⁸⁶ Por el contrario, en otro estudio de 3,111 pacientes la coinfección con VHC fue un factor de riesgo para la progresión a un evento definitivo de SIDA o la muerte.⁸⁵

Se cree que esta diversidad de resultados podría deberse a la carga viral de VHC. La replicación del VHC puede desencadenar una activación inmunitaria generalizada que puede asociarse a supervivencia reducida en pacientes con VIH. Algunos estudios han evidenciado que

una mayor carga viral de VHC se asocia a un mayor riesgo de progresión clínica a SIDA y aumento de la tasa de mortalidad.⁸⁷

2.3.4.1 Otras comorbilidades

Se ha observado un mayor riesgo de complicaciones no hepáticas en los pacientes coinfectados con VHC/VIH, estas complicaciones incluyen osteoporosis y enfermedad renal crónica.^{88,89} Algunos estudios sugieren un mayor riesgo cardiovascular en estos pacientes, sin embargo, la evidencia aún no es suficiente para determinarlo.⁹⁰

CAPÍTULO 3. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS ESQUEMAS TERAPÉUTICOS EMPLEADOS EN PACIENTES COINFECTADOS CON VHC Y VIH

SUMARIO

- **Eficacia**
- **Seguridad**

3.1. Eficacia

Con el advenimiento de los agentes antivirales de acción directa (AAD) para el tratamiento de la hepatitis C, se ha evidenciado en múltiples estudios un incremento abrupto de la eficacia para lograr elevadas tasas de respuesta virológica sostenida en comparación con los pacientes tratados en el pasado con interferón en el escenario de un individuo viviendo con el VIH que presenta coinfección con el VHC.^{15,91,92,93,94}

En pacientes que no han iniciado un régimen de TAR es importante su pronto inicio, de preferencia 4 a 6 semanas antes del inicio de los AAD para evaluar su tolerabilidad y efectos adversos. En la era del interferón se evidenció que el inicio de TAR antes del tratamiento para el VHC mejoró la eficacia de estos esquemas terapéuticos.¹⁵

3.1.1. Esquemas terapéuticos utilizados actualmente

En la actualidad se cuenta con una gran cantidad de estudios que han evaluado la eficacia de distintos regímenes de AAD para el tratamiento del VHC. Históricamente la selección del régimen de AAD se basa en el genotipo del VHC, el régimen de TAR y la presencia de cirrosis hepática u otras comorbilidades que contraindiquen ciertos regímenes de AAD.^{15, 91, 92} Para la elección del régimen AAD se pueden dividir los esquemas en dos grandes grupos según el genotipo: sin genotipo 3 y pangentipo.¹⁵

3.1.1.1. Sin genotipo 3

Los esquemas terapéuticos recomendados para los pacientes con estas características y que no han tenido exposición previa a AAD son los siguientes:¹⁵

- Sofosbuvir (400 mg) / ledipasvir (90 mg) por una duración de 12 semanas
- Elbasvir (50 mg) / grazoprevir (100 mg) por una duración de 12 semanas

3.1.1.2. Pangenotipo

Los fármacos pangenotipo se examinan a continuación.

3.1.1.2.1. Tratamiento simplificado para pacientes sin cirrosis

Los esquemas terapéuticos recomendados para los pacientes con estas características y que no han tenido exposición previa a AAD son los siguientes:^{15,95}

- Glecaprevir (300mg) / pibrentasvir (120 mg) por una duración de 8 semanas, o
- Sofosbuvir (400 mg) / velpatasvir (100 mg) por una duración de 12 semanas

3.1.1.2.2. Tratamiento simplificado para pacientes con cirrosis compensada

Los esquemas terapéuticos recomendados para los pacientes con estas características y que no han tenido exposición previa a AAD son los siguientes:^{15, 95}

- Glecaprevir (300 mg) / pibrentasvir (120mg) para una duración de 12 semanas
- Sofosbuvir (400 mg) / velpatasvir (100 mg) para una duración de 12 semanas

3.1.1.3. Pacientes con falla previa a AAD

El esquema terapéutico recomendado para estos pacientes es una combinación de 3 AAD:^{15,95}

- Sofosbuvir (400 mg) / velpatasvir (100 mg) / voxilaprevir (100 mg) para una duración de 12 semanas.

3.1.2. Respuesta virológica sostenida

Para la evaluación de la eficacia de los regímenes de tratamiento para VHC se evalúa la respuesta virológica sostenida midiendo la cantidad de ARN del VHC 12 semanas después de finalizar el tratamiento. Un nivel indetectable de ARN a 12 semanas de haber completado el tratamiento se conoce como RVS12, lo cual se traduce como una cura a largo plazo de la infección por VHC. Algunos expertos recomiendan medir el nivel de ARN del VHC 24 semanas después de completar el tratamiento en pacientes seleccionados, como aquellos que tienen cirrosis para asegurar la cura a largo plazo.⁹⁵

Diversos estudios han evaluado la respuesta virológica sostenida de los esquemas más utilizados actualmente. Estos esquemas son: Sofosbuvir/ledipasvir, Elbasvir/grazoprevir, Glecaprevir/pibrentasvir y Sofosbuvir/veltapasvir.^{15,95}

3.1.2.1. Sofosbuvir/ledipasvir

La eficacia de este régimen para el tratamiento de la coinfección VHC/VIH ha sido evaluada en múltiples estudios y se ha evidenciado que logra una respuesta virológica sostenida de hasta 96-98 %. La mayoría de estos estudios han incluido principalmente el genotipo 1. Para los genotipos 4, 5 y 6 la evidencia es escasa pero un pequeño estudio demostró buena eficacia.^{15,95,96,97}

3.1.2.2. Elbasvir/grazoprevir

El estudio *C-EDGE CO-INFECTION*, que incluyó pacientes sin tratamiento previo que presentaban coinfección VHC/VIH de genotipo 1, 4 y 6, logró una respuesta virológica sostenida del 96 % en un régimen de tratamiento de 12 semanas.^{15,95,98}

3.1.2.3. Glecaprevir/pibrentasvir

En el estudio multicéntrico *EXPEDITION-2* se probó la eficacia de este régimen incluyendo pacientes en coinfección VHC/VIH de genotipos 1, 2, 3, 4 o 6. Con un régimen de tratamiento de 8 semanas en pacientes sin cirrosis y 12 semanas en pacientes con cirrosis compensada. En dicho estudio se obtuvo una respuesta virológica sostenida del 98 %.^{15,95,99}

3.1.2.4. Sofosbuvir/velpatasvir

El ensayo *ASTRAL-5* evaluó la eficacia de este régimen de 12 semanas de duración en pacientes coinfectados con VHC/VIH, incluyendo los genotipos 1, 2, 3 y 4. Se evidenció una respuesta virológica sostenida de hasta el 95 %.^{15,95,100}

3.1.3. Manejo de pacientes con fallo previo a AAD

Se recomienda un régimen con sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir en pacientes coinfectados con VHC/VIH que tienen antecedente de fallo al tratamiento previo con AAD. El estudio *RESOLVE* evaluó la eficacia de este régimen terapéutico en pacientes con antecedente de fallo y evidenció una RVS12 del 82 %. Sin embargo, dicho estudio contó con la participación de únicamente 18 pacientes, y se necesita más evidencia científica para recomendar su uso.^{15,95,101}

3.2. Seguridad

Existen actualmente múltiples estudios que evalúan la seguridad de los AAD en el tratamiento de la infección por VHC en coinfección con VIH. En el presente trabajo se describen los hallazgos más recientes con relación a la seguridad de los cinco esquemas terapéuticos detallados en el apartado anterior.

En pacientes que se encuentran bajo TAR y que tienen buena supresión viral del VIH se puede iniciar de inmediato el tratamiento contra el VHC, siempre que no existan interacciones farmacológicas potenciales entre dichos regímenes. Si este es el caso, se debe modificar el régimen de TAR y esperar de 4 a 6 semanas antes del inicio de AAD para evaluar la tolerabilidad al tratamiento contra el VIH.¹⁵

3.2.1. Efectos adversos

3.2.1.1. Sofosbuvir/ledipasvir

En la evidencia existente no se ha documentado la ocurrencia de eventos adversos graves ni muertes. Los efectos adversos encontrados son cefalea de leve a moderada (25 %), fatiga (21 %), diarrea (11 %), náusea (10 %) y artralgias (7 %). Dichos síntomas desaparecieron durante el periodo de tratamiento.^{15,96,97}

3.2.1.2. Elbasvir/grazoprevir

Esta combinación es generalmente bien tolerada. En el estudio *C-EDGE CO-INFECTION* se evidenció que el 74 % de los pacientes presentaron por lo menos un efecto adverso y en el 1 % se trató de efectos adversos graves, los cuales no estuvieron relacionados con el esquema terapéutico. Los efectos adversos más comunes relacionados con la droga fueron fatiga (13 %), cefalea leve a moderada (12 %) y náusea (9 %).^{15,98}

3.2.1.3. Glecaprevir/pibrentasvir

En el estudio *EXPEDITION-2* se observó que la mayoría de los efectos adversos fueron de severidad moderada, siendo los mismos fatiga (13 %), náusea (9 %), cefalea (9 %) y rinofaringitis (9 %). En total 4 pacientes presentaron efectos adversos severos, los cuales no estuvieron relacionados con glecaprevir/pibrentasvir.^{15,99}

3.2.1.4. Sofosbuvir/velpatasvir

En el estudio *ASTRAL-1* se reportó que el 71 % de los pacientes presentó por lo menos un efecto adverso, la mayoría de los cuales fueron de severidad moderada. Los efectos adversos más comunes fueron fatiga (25 %), cefalea (13 %), infecciones del tracto respiratorio superior (8 %), artralgias (8 %), diarrea (8 %), insomnio (7 %) y náusea (7 %). Dos pacientes tuvieron efectos adversos graves, pero se determinó que no fueron secundarios al tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir.^{15,100}

3.2.1.5. Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

En el estudio *RESOLVE* se determinó que los efectos adversos a este régimen terapéutico más comunes son fatiga (27.3 %), cefalea (24.7 %), diarrea (20.8 %), dolor abdominal (9 %), náusea (9 %) y constipación (6.4 %). Se presentaron 5 efectos adversos graves, de los cuales ninguno estuvo relacionado con el esquema terapéutico.^{15,101}

3.2.2. Interacciones farmacológicas

Las interacciones farmacológicas entre el régimen de TAR y los AAD son un problema importante a tomar en cuenta cuando se plantea la necesidad de iniciar la terapia contra el VHC. Como se mencionó anteriormente, en los pacientes que no tienen tratamiento contra el VIH, es importante iniciar el TAR cuanto antes y retrasar el inicio de los AAD de 4 a 6 semanas para evaluar la tolerabilidad y posibles efectos adversos de los antirretrovirales. A continuación se detallan las potenciales interacciones farmacológicas entre estos dos grupos de fármacos.¹⁵

3.2.2.1. Sofosbuvir/ledipasvir

Se recomienda precaución con los pacientes que reciben tenofovir disoproxil fumarato en su régimen de TAR, ya que con el uso de sofosbuvir / ledipasvir se ha observado un incremento significativo en la exposición a este fármaco antirretroviral. Este incremento no se ha visto en los regímenes con tenofovir alafenamida fumarato.^{15,102}

3.2.2.2. Elbasvir/grazoprevir

Debe evitarse el uso efavirenz y etravirina, ya que se ha evidenciado que conducen a una disminución de los niveles plasmáticos de elbasvir (54 %) y de grazoprevir (83 %). Además, está contraindicado el uso de inhibidores de la proteasa como TAR, ya que se han reportado casos con un aumento significativo en los niveles de grazoprevir (650 % a 1186 %).^{15,102}

3.2.2.3. Glecaprevir/pibrentasvir

El uso de este régimen terapéutico debe evitarse en los pacientes que usan inhibidores de la proteasa como TAR, ya que dicha familia de fármacos antirretrovirales aumenta significativamente los niveles plasmáticos de glecaprevir/pibrentasvir. También debe evitarse el uso concomitante de este régimen con efavirenz, etravirina o nevirapina, ya que dicha combinación resulta en una disminución significativa en la concentración plasmática de glecaprevir/pibrentasvir.^{15,102,103}

3.2.2.4. Sofosbuvir/velpatasvir

Con el uso de este régimen y tenofovir disoproxil fumarato se ha observado un leve aumento en los niveles plasmáticos (40 %) de este último fármaco, se recomienda precaución principalmente en los pacientes con lesión renal. No se recomienda el uso de sofosbuvir/velpatasvir con nevirapina, efavirenz o etravirina, ya que como resultado de esta combinación se presenta una reducción significativa de los niveles plasmáticos de velpatasvir.^{15,102,104}

3.2.2.5. Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

No se recomienda su uso en combinación con fármacos inductores enzimáticos como efavirenz, nevirapina y etravirina, debido al riesgo de disminución de los niveles plasmáticos del régimen de AAD. No se debe combinar voxilaprevir con atazanavir boosteado con ritonavir debido al incremento en los niveles de voxilaprevir (>331 %).^{15,102}

CAPÍTULO 4. ANÁLISIS

La infección por el VIH representa un problema grave para la salud pública en todo el mundo, causando más de 1.5 millones de nuevos casos cada año y más de medio millón de muertes derivadas de complicaciones asociadas a este virus. De igual manera, el VHC constituye un reto importante para la salud pública mundial. Se estima que para el año 2019 más de 50 millones de personas presentaban infección por el VHC.⁷

El surgimiento de las nuevas terapias antivirales de acción directa contra el VHC representa un gran avance en el control de dicha infección, ya que se ha evidenciado que los pacientes tienen mejores tasas de curación en comparación con los regímenes de tratamiento antiguos como el interferón y la ribavirina.^{17,18,19}

Sin embargo, en el contexto de los pacientes coinfectados con VHC/VIH, es importante conocer la influencia que ejerce un virus sobre el otro en la historia natural de la enfermedad. Por lo tanto, es importante describir la eficacia y seguridad de los fármacos antivirales de acción directa contra el VHC para instaurar un régimen terapéutico adecuado en estos pacientes.

La relación entre el VIH y el VHC es compleja de establecer. Se sabe que estos pacientes coinfectados tienen menos probabilidades de eliminar naturalmente la infección por VHC y, por lo tanto, menos probabilidades de curación espontánea, tasas más rápidas de progresión a fibrosis hepática y mayor riesgo de descompensación hepática que los pacientes mono infectados por VHC.⁶⁶

Se cree que la rápida progresión a fibrosis hepática está mediada por una combinación de diversos factores que se favorecen por la coinfección por VHC/VIH, como una respuesta inmunitaria celular debilitada a causa del VIH, la depleción de las células de Kupffer asociada directamente a la disminución de las células T CD4, una mayor activación de las células estrelladas hepáticas productoras de colágeno y una mayor susceptibilidad de los hepatocitos a la apoptosis.^{67,68,69,70,71,72}

Además, existen diversos factores de riesgo que favorecen la rápida progresión de la fibrosis hepática en los pacientes coinfectados con VHC/VIH como la edad avanzada, el consumo de alcohol, la diabetes, un índice de masa corporal elevado, la esteatosis hepática y niveles elevados de ALT.^{73,74,75}

Como resultado de los procesos apresurados de fibrosis hepática, estos pacientes están predispuestos a mayores tasas de cirrosis hepática, descompensación hepática y carcinoma hepatocelular; debido a esto es importante la instauración rápida de una terapia farmacológica

efectiva para el tratamiento del VHC en los pacientes coinfectados con VIH. Esto se ha demostrado en estudios recientes que muestran una disminución de estas complicaciones posiblemente favorecida por la implementación de TAR y AAD más efectivas que favorecen mejores resultados clínicos en estos pacientes coinfectados.^{77,78,80,83,84,85}

Existe evidencia científica limitada con relación a la eficacia y seguridad de los antivirales de acción directa utilizados en el tratamiento de la hepatitis C en pacientes coinfectados con VIH. Esta familia de fármacos antivirales consta de 4 clases: inhibidores de la proteasa NS3/4A, inhibidores nucleósidos de la polimerasa NS5B, inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B e inhibidores de la proteína NS5A.²⁶

Los fármacos antivirales de acción directa utilizados en la actualidad son:^{15,26}

- Sofosbuvir, el cual es un fármaco perteneciente a la clase de inhibidores nucleósidos de la polimerasa NS5B, utilizado en combinación con otros antivirales de acción directa a una dosis de 400 mg cada 24 horas.
- Ledipasvir, perteneciente a la clase de inhibidores de la proteína NS5A, administrado usualmente en combinación con sofosbuvir a una dosis de 90 mg cada 24 horas.
- Elbasvir, de la clase de los inhibidores de la proteína NS5A, a una dosis de 50 mg cada 24 horas, disponible únicamente en combinación con grazoprevir.
- Grazoprevir, potente inhibidor de la proteasa NS3/4A a una dosis de 100 mg cada 24 horas, disponible únicamente en combinación con elbasvir.
- Glecaprevir, potente inhibidor de la proteasa NS3/4A a una dosis de 300 mg cada 24 horas, disponible únicamente en combinación con pibrentasvir.
- Pibrentasvir, inhibidor de la proteína NS5A a una dosis de 120 mg cada 24 horas, disponible únicamente en combinación con glecaprevir.
- Velpatasvir, inhibidor de la proteína NS5A a una dosis de 100 mg cada 24 horas, disponible únicamente en combinación con sofosbuvir.
- Voxilaprevir, inhibidor de la proteasa NS3/4A a una dosis de 100 mg cada 24 horas, disponible únicamente en combinación con sofosbuvir y velpatasvir.^{15,26}

Estos fármacos antivirales de acción directa se han estudiado para el tratamiento del VHC en pacientes coinfectados con VIH en sus combinaciones recomendadas: sofosbuvir-ledipasvir, elbasvir-grazoprevir, glecaprevir-pibrentasvir, sofosbuvir-velpatasvir y sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir.¹⁵

La evidencia existente muestra que el inicio temprano de la terapia antirretroviral es importante para mejorar la eficacia del tratamiento antiviral de acción directa contra el virus de la

hepatitis C. Se sugiere que se espere de 4 a 6 semanas después del inicio de TAR para evaluar su tolerabilidad antes de iniciar el tratamiento contra el VHC. En pacientes que se encuentran bajo TAR y que tienen buena supresión viral del VIH se puede iniciar de inmediato el tratamiento contra el VHC, siempre que no existan interacciones farmacológicas potenciales entre ambos regímenes.¹⁵

La elección del tratamiento para el VHC depende de diversos factores como el régimen actual de TAR, la presencia de cirrosis hepática u otras comorbilidades que contraindiquen ciertos regímenes de AAD y antiguamente el genotipo del virus. Actualmente el genotipo no es del todo relevante gracias a la reciente creación de fármacos pangenotipo.^{15,91,92}

La eficacia de los esquemas antes mencionados en pacientes coinfectados con VHC/VIH ha sido estudiada en diversos ensayos clínicos por medio de la respuesta virológica sostenida a las 12 semanas de finalizado el tratamiento. Todos los esquemas mencionados anteriormente tienen buenas tasas de respuesta virológica sostenida, sofosbuvir/ledipasvir (96-98 %), elbasvir/grazoprevir (96 %), glecaprevir/pibrentasvir (98 %), sofosbuvir/velpatasvir (95 %).^{97,98,99,100}

En el caso de los pacientes tratados y que fallaron anteriormente a antivirales de acción directa se ha estudiado el uso de un esquema triple, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, cuya tasa de respuesta virológica sostenida fue del 82 %. Sin embargo, la evidencia científica que respalda el uso de este esquema en pacientes coinfectados con VHC/VIH se limita a un estudio de 18 pacientes, y se necesita más evidencia para determinar adecuadamente su eficacia y seguridad.^{95,101}

Por otro lado, la seguridad de los esquemas de fármacos antivirales de acción directa también ha sido estudiada en varios ensayos clínicos. Se ha observado que todos los esquemas son bien tolerados y que no se han relacionado efectos adversos graves o muertes derivados directamente de su uso. Con el esquema de sofosbuvir/ledipasvir los efectos adversos más frecuentes fueron cefalea (25 %), fatiga (21 %) y diarrea (11 %).^{96,97}

Con el uso de elbasvir/grazoprevir los principales efectos adversos fueron fatiga (13 %), cefalea (12 %) y náusea (9 %). En el caso de utilizar glecaprevir/pibrentasvir los efectos adversos reportados con mayor frecuencia son fatiga (13 %), náusea (9 %) y cefalea (9 %). En los pacientes tratados con sofosbuvir/velpatasvir los efectos adversos más comunes fueron fatiga (25 %) y cefalea (13 %). Por último, con el uso de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir los efectos adversos más frecuentes son fatiga (27.3 %), cefalea (24.7 %) y diarrea (20.8 %).^{98,99,100,101}

Uno de los factores más importantes a tomar en cuenta para la elección del esquema antiviral a utilizar para el tratamiento del VHC en pacientes coinfectados con VIH son las interacciones farmacológicas con los medicamentos antirretrovirales. En el caso del esquema sofosbuvir/ledipasvir, no se recomienda su uso combinado con tenofovir disoproxil fumarato, ya que se ha observado un incremento significativo en los niveles plasmáticos de dicho fármaco antirretroviral, lo cual cobra especial importancia en los pacientes con falla renal.¹⁰²

Con el esquema elbasvir/grazoprevir debe evitarse el uso de efavirenz y etravirina, ya que disminuyen los niveles plasmáticos de ambos AAD. Tampoco debe utilizarse con inhibidores de la proteasa del VIH ya que dicha combinación aumenta en gran manera los niveles de grazoprevir. Además, con los pacientes bajo tratamiento con glecaprevir/pibrentasvir también se desaconseja el uso combinado con efavirenz, etravirina o nevirapina, ya que ocasiona una disminución significativa en las concentraciones plasmáticas de glecaprevir y pibrentasvir. El uso conjunto con inhibidores de la proteasa está contraindicado, ya que aumenta significativamente los niveles plasmáticos de glecaprevir/pibrentasvir.^{102, 103}

Para los pacientes que utilizan sofosbuvir/velpatasvir se recomienda precaución en el uso combinado con tenofovir disoproxil fumarato, principalmente en pacientes con falla renal, ya que aumenta levemente los niveles de este último, también se desaconseja su uso combinado con efavirenz, nevirapina o etravirina, ya que disminuye a niveles plasmáticos subterapéuticos al velpatasvir.^{102,103}

Por último, en los pacientes que tuvieron falla previa al uso de antivirales de acción directa que usan el esquema de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir se desaconseja el uso combinado con efavirenz, nevirapina y etravirina, ya que disminuyen los niveles plasmáticos de dicho esquema AAD. No se debe combinar voxilaprevir con atazanavir boosteado con ritonavir debido al incremento importante en los niveles de voxilaprevir.¹⁰²

CONCLUSIONES

Aunque no existe suficiente evidencia científica para la determinación de la simbiosis que se genera entre ambos virus, sí es posible determinar los factores que favorecen la rápida progresión de las complicaciones derivadas de la coinfección del VHC/VIH. Se sabe que, al presentar ambas patologías, la capacidad del huésped para poder eliminar de manera espontánea el VHC se ve disminuida y a causa de esto se produce un aumento de la carga viral. Además, se genera una imposibilidad de controlar la carga viral por parte del sistema inmune, aumentando cada vez más en la fase latente sin poder llegar a una meseta. Esto da como resultado una rápida progresión de la infección, pudiendo desarrollar complicaciones como cirrosis, hepatocarcinoma y descompensación hepática en un periodo menor a 10 años.

Aunque a lo largo del tiempo se han implementado diferentes esquemas terapéuticos en pacientes coinfectados con VHC/VIH como el interferón y la ribavirina, no se obtenían adecuadas tasas de eficacia evaluada por medio de la respuesta virológica sostenida a las 12 semanas post tratamiento. Por esta razón se ha optado por el uso de antivirales de acción directa combinados como sofosbuvir/ledipasvir, elbasvir/grazoprevir, glecaprevir/pibrentasvir, sofosbuvir/velpatasvir sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, los cuales tienen las siguientes tasas de eficacia: 96 %, 96 %, 98 %, 95 % y 82 %, respectivamente, siendo el esquema triple el utilizado en terapia de rescate, por lo que presenta una tasa de eficacia más baja pero considerable.

Aunque los esquemas terapéuticos utilizados en la actualidad en los pacientes coinfectados con VHC/VIH son bien tolerados y en ningún estudio se ha descrito que causen efectos adversos graves o la muerte, sí se han observado efectos adversos comunes en todos los esquemas como cefalea y fatiga. También existen efectos adversos específicos de cada esquema terapéutico como al usar los esquemas que contienen sofosbuvir/ledipasvir y sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir se ha evidenciado que causan diarrea hasta en el 11 % y 20.8 % de los pacientes, respectivamente, y este último también puede llegar a causar dolor abdominal en el 9 %; sofosbuvir/velpatasvir, que causa artralgias en 8 % de los pacientes e insomnio en un 7 %; glecaprevir/pibrentasvir, reportando hasta un 9 % de rinofaringitis en los casos en los que es utilizado.

Haciendo mención de las interacciones farmacológicas, no debe utilizarse sofosbuvir/ledipasvir y sofosbuvir/velpatasvir con tenofovir disoproxil fumarato porque aumentan los niveles plasmáticos de este último; elbasvir/grazoprevir y glecaprevir/pibrentasvir no se deben combinar con efavirenz, etravirina y nevirapina como TAR, ya que disminuyen los niveles plasmáticos de estos dos esquemas. Además, está contraindicado el uso de los medicamentos inhibidores de la proteasa por el aumento de grazoprevir, glecaprevir y pibrentasvir.

Por último, no se recomienda el uso de sofosbuvir/velpatasvir/voxilepravir con efavirenz, nevirapina y etravirina, ya que disminuyen los niveles plasmáticos de los fármacos que componen este esquema triple. También se debe evitar el uso de atazanavir boosteado con ritonavir debido al incremento de los niveles plasmáticos de voxilepravir. Tomando en cuenta los efectos adversos antes mencionados y la posibilidad de individualizar el esquema de TAR, se concluye que todos los esquemas son seguros para su uso en pacientes coinfectados con VHC/VIH.

RECOMENDACIONES

Llevar a cabo estudios investigativos que aborden la temática de la coinfección VHC/VIH en Guatemala, ya que no existen datos suficientes que permitan analizar si la prevalencia y factores de riesgo de la concomitancia de estas patologías infecciosas son comparables con las que reportan los estudios en otros países del mundo.

Establecer, con los resultados obtenidos tras un profundo análisis de la información disponible en relación a la eficacia y seguridad de los esquemas de tratamiento para la coinfección VHC/VIH, un protocolo clínico para el manejo de estos pacientes en Guatemala, con el fin de optimizar la atención médica y brindar una mejor calidad de vida a largo plazo a estos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vélez Möller P. Estado actual de la epidemiología, diagnóstico, tratamiento y control de la hepatitis C. Rev Cien Tec Sal [en línea]. 2017 [citado 06 Jun 2022]; 4(1): 87-111. doi: <https://doi.org/10.36829/63CTS.v4i1.251>
2. Cahuapaza Churasacari YW. Características epidemiológicas relacionadas a la hospitalización de pacientes con VIH/SIDA, Hospital III Goyeneche, 2012-2017 [tesis Médico Cirujano en línea]. Perú: Universidad Nacional de San Agustín, Facultad de Medicina; 2018. Disponible en: <http://repositorio.unsa.edu.pe/bitstream/handle/UNSA/5584/MDcachyw.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
3. Mallolas J, Ahumada A, Ampuero J, Blanco JR, Hidalgo A, Londoño MC, et al. Calidad de vida en pacientes con hepatitis C.: Importancia del tratamiento. J Gastroenterol Hepatol [en línea]. 2019 [citado 06 Jun 2022]; 42(1): 20-25. doi: [https://doi.org/10.1016/S0210-5705\(20\)30184-9](https://doi.org/10.1016/S0210-5705(20)30184-9)
4. Berenguer J, Rivero A, Jarrín I, Núñez MJ, Vivancos MJ, Crespo M, et al. Human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfection in Spain: Prevalence and patient characteristics. Open Forum Infect Dis [en línea]. 2016 Mar [citado 06 Jun 2022]; 3(2): 1-9. doi: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofw059>
5. Sanjiv C, Sanjeev A. Screening and diagnosis of chronic hepatitis C virus infection [en línea]. Waltham, MA: Uptodate; 2022 [citado 22 Jun 2022]; [aprox. 2 pant.]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/screening-and-diagnosis-of-chronic-hepatitis-c-virus-infection>
6. Guatemala: Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Memoria de labores 2020 [en línea]. Guatemala: MSPAS; 2020 [citado 16 Jun 2022]: 553-571. Disponible en: <http://epidemiologia.mspas.gob.gt/files/2020/memoria/memoria-labores-2020.pdf>
7. Organización Mundial de la Salud. Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021 [en línea]. Geneva; OMS; 2021 [citado 06 Jun 2022]: 1-112. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240027077>
8. Y Kim A. Epidemiology, natural history, and diagnosis of hepatitis C in patients with HIV [en línea]. Waltham, MA: Uptodate; 2019 [citado 22 Jun 2022]; [aprox. 2 pant.]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-natural-history-and-diagnosis-of-hepatitis-c-in-patients-with-hiv>
9. Guatemala: Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Datos epidemiológicos de VIH y Hepatitis C. Guatemala: MSPAS; 2021.
10. Programa conjunto de las naciones unidas sobre el VIH/SIDA. Informe GAM Guatemala Monitoreo global del sida, 2019 [en línea]. Guatemala: ONUSIDA; 2019 [citado 06 Jun 2022]: 1-101. Disponible en:

https://www.unaids.org/sites/default/files/country/documents/GTM_2020_countryreport.pdf

11. Polis CB, Shah SN, Johnson KE, Gupta A. Impact of maternal HIV coinfection on the vertical transmission of hepatitis C virus: a meta-analysis. *Clin Microbiol Infect Dis* [en línea]. Abr 2007 [citado 10 Jun 2022]; 44(8): 1123-1131. doi: <https://doi.org/10.1086/512815>
12. Oliva Venereo DC, Rodríguez Benavides V, Viñas Martínez AL, Valdéz Fuster JL, Camilo Cuellar YA. Características clínicas de pacientes con virus de inmunodeficiencia humana. Hospital General docente "Enrique Cabrera". *Rev haban cienc méd* [en línea]. 2018 [citado 06 Jun 2022]; 18(3): 403-413. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2019000300403&lng=es
13. Minosse C, Calcaterra S, Abbate I, Selleri M, Zaniratti MS, Capobianchi M. Possible compartmentalization of hepatitis C viral replication in the genital tract of HIV-1-coinfected women. *J Infect Dis* [en línea]. Dic 2006 [citado 10 Jun 2022]. 194(11): 1529-1536. doi: <https://doi.org/10.1086/508889>
14. Nowicki MJ, Laskus T, Nikolopoulou G, Radkowski M, Wilkinson J, Du WB, et al. Presence of hepatitis C virus (HCV) RNA in the genital tracts of HCV/HIV-1-coinfected women. *J Infect Dis* [en línea]. Nov 2005 [citado 10 Jun 2022]; 192(9):1557-65. doi: <https://doi.org/10.1086/491742>
15. Laiwathanapaisan R, Sirinawasatien A. Current treatment for hepatitis C virus/human immunodeficiency virus coinfection in adults. *World J Clin Cases* [en línea]. 2021 [citado 19 Jul 2022]. 9 (18): 4491-4499. doi: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i18.4491>
16. Pockros PJ. Direct-acting antivirals for the treatment of hepatitis C virus infection [en línea]. Waltham, MA: Uptodate; 2021 [citado 22 Jun 2022]; [aprox. 2 pant.]. Disponible en : <https://www.uptodate.com/contents/direct-acting-antivirals-for-the-treatment-of-hepatitis-c-virus-infection>
17. Rockstroh JK. Treatment of chronic hepatitis C virus infection in the patient with HIV [en línea]. Waltham, MA: Uptodate; 2021 [citado 22 Jun 2022]; [aprox. 2 pant.]. Disponible en : <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-chronic-hepatitis-c-virus-infection-in-the-patient-with-hiv>
18. Chopra S, Pockros PJ. Overview of the management of chronic hepatitis C virus infection [en línea]. Waltham, MA: Uptodate; 2022 [citado 22 Jun 2022]; [aprox. 2 pant.]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-chronic-hepatitis-c-virus-infection>
19. Guatemala: Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Guía de atención integral a personas con hepatitis B y personas con hepatitis C. Guatemala: MSPAS; 2021.

20. Chopra S, Arora S. Screening and diagnosis of chronic hepatitis C virus infection [en línea]. Waltham, MA: Uptodate; 2022 [citado 22 Jun 2022]; [aprox. 2 pant.]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/screening-and-diagnosis-of-chronic-hepatitis-c-virus-infection>
21. Salvatierra K. Epidemiología molecular del virus de la hepatitis C. Infectio [en línea]. 2016 [citado 20 Jul 2022]; 117-122. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/inf/v21n2/0123-9392-inf-21-02-00117.pdf>
22. Hepatitis C online [en línea]. Washington: Speech D, Dim H; CDC: 2022 [actualizado 2022; citado 16 Jun 2022]; Hepatitis C Virus Biology; [aprox. 11 pant.] Disponible en: <https://www.hepatitisc.uw.edu/biology/proteins>
23. Dueñas Carrera S, Acosta Rivero N, Morales Grillo J, Garcia Ferrero WO. Biología molecular del virus de la hepatitis C. Rev Med Int Méx [en línea]. 2018 [citado 20 Jul 2022]; 34 (3): 435-442. doi: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i3.1903>
24. Goldberg E, Chopra S. Cirrhosis in adults: etiologies, clinical manifestations, and diagnosis [en línea]. Waltham, MA: Uptodate; 2021 [citado 22 Jun 2022]; [aprox. 2 pant.]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/cirrhosis-in-adults-etiological-clinical-manifestations-and-diagnosis>
25. Schwartz JM, Carithers RL, Sirlin CB. Clinical features and diagnosis of hepatocellular carcinoma [en línea]. Waltham, MA: Uptodate; 2021 [citado 22 Jun 2022]; [aprox. 2 pant.]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-hepatocellular-carcinoma>
26. Pockros PJ. Direct-acting antivirals for the treatment of hepatitis C virus infection [en línea]. Waltham, MA: Uptodate; 2021 [citado 19 Jun 2022]; [aprox. 2 pant.]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/direct-acting-antivirals-for-the-treatment-of-hepatitis-c-virus-infection>
27. Chopra S, Pockros PJ. Overview of the management of chronic hepatitis C virus infection [en línea]. Waltham, MA: Uptodate; 2021 [citado 19 Jun 2022]; [aprox. 2 pant.]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-chronic-hepatitis-c-virus-infection>
28. Ocete Mochón MD, Ortega González E. Factores virales en la respuesta al tratamiento con los antivirales de acción directa en la infección crónica por el virus de la hepatitis C. [tesis Doctoral en línea]. Valencia: Universidad de Valencia, Facultad de Medicina y Odontología; 2020 [citado 20 Jul 2022]. Disponible en: <https://www.educacion.gob.es/teseo/imprimirFicheroTesis.do?idFichero=TNKq1cl12MI%3D>
29. Sánchez Orosco LV, Fernández Galindo DA, Bueno Topete M, Armendáriz Borunda J. Bases moleculares de la hepatitis C [en línea]. Madrid: McGraw Hill; 2019 [citado 20 Jul 2022]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1473§ionid=10274533>

30. Andrade Causil SA, Maestre Atencio IJ, Mejía Acuña I. Mecanismo de evasión inmune del virus de la inmunodeficiencia humana [en línea]. Barranquilla: Universidad del Norte; 2021 [citado 21 Jul 2022]. Disponible en: <https://manglar.uninorte.edu.co/bitstream/handle/10584/9788/Tesis%201002998494.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
31. Clinical info. Glossary of HIV/AIDS-related terms [en línea]. Washington: HIVinfo; 2021 [citado 22 Jul 2022]; Disponible en: https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/glossary/Glossary-English_HIVinfo.pdf
32. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA. Prevailing against pandemics by putting people at the centre [en línea]. Ginebra: ONUSIDA; 2020 [citado 26 Jul 2022]: 1-92. Disponible en: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/prevailing-against-pandemics_en.pdf
33. ONUSIDA. [en línea]. Ginebra: UNAIDS; 2021. [actualizado 5 Jul 2021; citado 26 Jul 2022]. Igualdad de género [aprox. 2 pant.]. Disponible en: <https://www.unaids.org/es/topic/gender>
34. -----.. 90-90-90: Un ambicioso objetivo de tratamiento para contribuir al fin de la epidemia de sida [en línea]. Ginebra: UNAIDS; 2015. [citado 26 Jul 2022]: 1-39. Disponible en: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/90_90_90_es.pdf
35. Organización Mundial de la Salud. Global hepatitis report, 2017 [en línea]. Ginebra: OMS; 2017 [citado 26 Jul 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565455>
36. Platt L, Easterbrook P, Gower E, McDonald B, Sabin K, McGowan C, et al. Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* [en línea]. 2016 [citado 26 Jul 2022]; 16(7):797-808. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00485-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00485-5)
37. Garfein RS, Vlahov D, Galai N, Doherty MC, Nelson KE. Viral infections in short-term injection drug users: the prevalence of the hepatitis C, hepatitis B, human immunodeficiency, and human T-lymphotropic viruses. *Am J Public Health* [en línea]. 1996 [citado 26 Jul 2022]; 86(5):655-61. Disponible en: <https://ajph.aphapublications.org/doi/epdf/10.2105/AJPH.86.5.655>
38. Zhou B, Feng Cai GF, Kun Lv HK, Fei Xu SF, Ting Wang ZT, Gang Jiang ZG et al. Factors correlating to the development of hepatitis C virus infection among drug users-findings from a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* [en línea]. 2019 [citado 26 Jul 2022]; 16 (13): 1-17. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph16132345>
39. Vanhommerig JW, Lambers FA, Schinkel J, Geskus RB, Arends JE, van de Laar TJW, et al. Risk factors for sexual transmission of hepatitis C virus among human immunodeficiency virus-infected men who have sex with men: A case-control study. *Open Forum Infect Dis* [en línea]. 2015 [citado 26 Jul 2022]; 2(3):1-11. doi: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofv115>

40. Witt MD, Seaberg EC, Darilay A, Young S, Badri S, Rinaldo CR, et al. Incident hepatitis C virus infection in men who have sex with men: a prospective cohort analysis, 1984-2011. *Clin Microbiol Infect Dis* [en línea]. 2013 [citado 26 Jul 2022]; 57(1):77-84. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/cit197>
41. García Deltoro M, Ricart Olmos C. Infección por el virus de la hepatitis C y nuevas estrategias del tratamiento. *Enferm infecc microbiol clin* [en línea]. 2019 [citado 20 Jul 2022]; 37 (1): 15-19. doi: [https://doi.org/10.1016/S0213-005X\(19\)30177-6](https://doi.org/10.1016/S0213-005X(19)30177-6)
42. Estrada Cárdenas AG. Efecto de las proteínas del virus de la hepatitis C en la regulación de la expresión de FOXC1 y SNAI1. [tesis de Maestría en línea]. México: Universidad autónoma de Nuevo León, Facultad de Medicina; 2019 [citado 20 Jul 2022]. Disponible en: <http://eprints.uanl.mx/18679/1/1080289315.pdf>
43. Pierina A, Jaspe RC, Loureiro CL, Gutiérrez C, Zulay Sulbarán M, Sulbarán Y, et al. Desempeño de métodos moleculares para la identificación de subtipos poco comunes del virus de la hepatitis C, genotipo 2. *Rev Biomédica* [en línea]. 2018 [citado 20 Jul 2022]; 38 (1): 282-288. doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i0.3864>
44. Betancour Curutchet GN. Variabilidad genética de la región NS3 del genoma de hepatitis C en pacientes uruguayos. [tesis de Maestría en línea]. Uruguay: Universidad de la Republica de Uruguay, Facultad de Ciencias; 2018 [citado 20 Jul 2022]. Disponible en: <https://www.colibri.udelar.edu.uy/jspui/bitstream/20.500.12008/21455/1/uy24-19133.pdf>
45. Colombia: Ministerio de Salud y Protección Social. Vía clínica para el tratamiento de la hepatitis C crónica [en línea]. Bogotá: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud; 2017 [citado 20 Jul 2022]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/MET/Via-clinica-para-el-tratamiento-de-la-hepatitis-C.pdf>
46. CDC, Hepatitis C [en línea]. Washington: CDC; 2020 [citado 20 Jul 2022]; Disponible en: https://www.cdc.gov/hepatitis/hcv/pdfs/hepcgeneralfactsheet_sp.pdf
47. Álvarez F, Cuarterolo ML, Cioca M. Hepatitis C ¿un virus que podríamos erradicar? *Arch Argent Pediatr* [en línea]. 2021 [citado 20 Jul 2022]; 119(3):208-212. doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.208>
48. Arzúa A, Araneda G, Venegas M, Arancibia JP, Arahm J, Pniachik J. Hepatitis aguda por virus C: reporte de siete casos en centro de referencia en Chile. *Rev Med Chile* [en línea]. 2020 [citado 20 Jul 2022]; 148:1813-1818. doi: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872020001201813>
49. Mora Campos J, Bastos N. Hepatitis virales. *Rev cienc salud* [en línea]. 2019 [citado 20 Jul 2022]; 3(4):18-21. Disponible en: <https://revistacienciaysalud.ac.cr/ojs/index.php/cienciaysalud/article/view/93/163>
50. Uruguay: Fondo Nacional de Recursos. Tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C: Normativa de cobertura [en línea]. Uruguay: FNR; 2017 [citado 20 Jul 2022].

Disponible en:
http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/normativas/medicamentos/n_trat_hepatitisc.pdf

51. Sanhuaza E, Contreras J, Zapata R, Sanhuaza M, Algueta F, López C, et al. Evaluación comparativa entre MELD y Child-Pugh como escalas pronósticas de sobrevida en pacientes con cirrosis hepática en Chile. *Rev Med Chile* [en línea]. 2017 [citado 20 Jul 2022]; 145(1): 17-24. doi: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872017000100003>
52. Roca Sanz M. Factores relacionados con el insuficiente control de la infección por VIH en la Cohorte Española VACH. [tesis doctoral en línea]. España: Universitat Jaume I, Unidad departamental de Medicina; 2017 [citado 20 Jul 2022]. doi: <http://dx.doi.org/10.6035/14103.2017.685662>
53. Chavira Jimenez RN, Tenorio Garcia M. Detección de factores de riesgo para la infección por VIH en la población de estudiantes del CICS-UMA. [tesis Médico Cirujano y Partero en línea]. México: Instituto Politécnico Nacional, Centro interdisciplinario de la salud; 2019 [citado 20 Jul 2022]. Disponible en: <https://tesis.ipn.mx/bitstream/handle/123456789/27282/TESIS%20VIH%202019.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
54. Ceballos JF. El Virus de la inmunodeficiencia humana, abordaje desde enfermería [en línea]. España: Universidad de Cantabria; 2018 [citado 21 Jul 2022]. Disponible en: <https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/14106/FernandezCeballosJ.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
55. Jameson L, Fuci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Loscalzo J. Harrison Manual de Medicina [en línea]. Madrid: McGraw Hill; 2019. Capítulo 5 Infección por VIH y sida [citado 20 Jul 2022]. Disponible en: shorturl.at/bowAD
56. Abdulghani N, González E, Manzardo C, Casanova J, Pericás J. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Síndrome de inmunodeficiencia adquirida. *FMC* [en línea]. 2020 [citado 20 Jul 2022]; 27(3): 63-74. Disponible en: <https://www.fmc.es/es-infeccion-por-el-virus-inmunodeficiencia-articulo-S1134207220300359>
57. Galindo M, Font R, Toledo J, Camacho A, Arco A, Pérez J, et al. Documento informativo sobre la infección por el VIH [en línea]. Madrid: Sociedad Española Interdisciplinaria del Sida; 2017 [citado 21 Jul 2022]. Disponible en: https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/05/documento_informativo_sobre_infeccion_vih_profesionales.pdf
58. Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades. Acerca del VIH [en línea]. Washington: CDC; 2021 [citado 22 Jul 2022]; Disponible en: <https://www.cdc.gov/hiv/spanish/basics/whatishiv.html>
59. HIV info. Visión general de la infección por VIH [en línea]. Washington: HIVinfo; 2021 [citado 22 Jul 2022]; Disponible en: <https://hivinfo.nih.gov/es/understanding-hiv/fact-sheets/el-ciclo-de-vida-del-vih>
60. Montaldo Brito N. Diagnóstico y caracterización del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 2 circulante en Uruguay (Periodo 2012-2017). [tesina de Licenciatura en Ciencias

Biológicas en línea]. Uruguay: Universidad de la Republica de Uruguay, Facultad de Ciencias Bilógicas; 2019 [citado 22 Jul 2022]. Disponible en: <https://www.colibri.udelar.edu.uy/jspui/bitstream/20.500.12008/22262/1/uy24-19427.pdf>

61. Barreiro P, Labarga P, de Mendoza C, Benítez-Gutiérrez L, Fernandez-Montero JV, Peña JM, et al. High serum HCV RNA in chronic hepatitis C patients coinfecting with HIV despite successful antiretroviral therapy. *Antivir Ther* [en línea]. 2016 [citado 22 Jul 2022]; 21(6): 489-494. doi: <https://doi.org/10.3851/IMP3038>
62. Cooper CL, Cameron DW. Effect of alcohol use and highly active antiretroviral therapy on plasma levels of hepatitis C virus (HCV) in patients coinfecting with HIV and HCV. *Clin Infect Dis* [en línea]. 2005 Jul [citado 22 Jul 2022]; 41(1): 105-109. doi: <https://doi.org/10.1086/429506>
63. Blackard JT, Kemmer N, Sherman KE. Extrahepatic replication of HCV: insights into clinical manifestations and biological consequences. *Hepatology* [en línea]. 2006 Jul [citado 22 Jul 2022]; 44(1): 15-22. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.21283>
64. Laskus T, Radkowski M, Piasek A, Nowicki M, Horban A, Cianciara J, et al. Hepatitis C virus in lymphoid cells of patients coinfecting with human immunodeficiency virus type 1: evidence of active replication in monocytes/macrophages and lymphocytes. *J Infect Dis* [en línea]. 2000 Feb [citado 22 Jul 2022]; 181(2): 442-448. doi: <https://doi.org/10.1086/315283>
65. Sherman KE, Andreatta C, O'Brien J, Gutierrez A, Harris R. Hepatitis C in human immunodeficiency virus-coinfecting patients: increased variability in the hypervariable envelope coding domain. *Hepatology* [en línea]. 1996 Apr [citado 22 Jul 2022]; 23(4): 688-694. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.510230405>
66. Kim AY, Chung RT. Coinfection with HIV-1 and HCV--a one-two punch. *Gastroenterology* [en línea]. 2009 [citado 22 Jul 2022]; 137 (3): 795-814. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.06.040>
67. Kim AY, Lauer GM, Ouchi K, Addo MM, Lucas M, Schulze Zur Wiesch J, et al. The magnitude and breadth of hepatitis C virus-specific CD8+ T cells depend on absolute CD4+ T-cell count in individuals coinfecting with HIV-1. *Blood* [en línea]. 2005 Feb [citado 20 Jul 2022]; 105 (3): 1170-1178. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2004-06-2336>
68. Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, Asher TE, Silvestri G, Rao S, et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med* [en línea]. 2006 Nov [citado 20 Jul 2022]; 12 (12): 1365-1371. doi: <https://doi.org/10.1038/nm1511>
69. Balagopal A, Philp FH, Astemborski J, Block TM, Mehta A, Long R, et al. Human immunodeficiency virus-related microbial translocation and progression of hepatitis C. *Gastroenterology* [en línea]. 2008 Jul [citado 20 Jul 2022]; 135(1): 226-233. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.03.022>

70. Balagopal A, Ray SC, De Oca RM, Sutcliffe CG, Vivekanandan P, Higgins Y, et al. Kupffer cells are depleted with HIV immunodeficiency and partially recovered with antiretroviral immune reconstitution. *AIDS* [en línea]. 2009 Nov [citado 20 Jul 2022]; 23 (18): 2397-2404. doi: <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e3283324344>
71. Allison RD, Katsounas A, Koziol DE, Kleiner DE, Alter HJ, Lempicki RA, et al. Association of interleukin-15-induced peripheral immune activation with hepatic stellate cell activation in persons coinfecting with hepatitis C virus and HIV. *J Infect Dis* [en línea]. 2009 Aug [citado 20 Jul 2022]; 200(4): 619-623. doi: <https://doi.org/10.1086/600107>
72. Babu CK, Suwansrinon K, Bren GD, Badley AD, Rizza SA. HIV induces TRAIL sensitivity in hepatocytes. *PLoS One* [en línea]. 2009 Feb [citado 20 Jul 2022]; 4(2): 1-9. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004623>
73. Fierer DS, Dieterich DT, Fiel MI, Branch AD, Marks KM, Fusco DN, et al. Rapid progression to decompensated cirrhosis, liver transplant, and death in HIV-infected men after primary hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* [en línea]. 2013 Apr [citado 20 Jul 2022]; 56(7): 1038-1043. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/cis1206>
74. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. *Hepatology* [en línea]. 1999 Oct [citado 20 Jul 2022]; 30 (4): 1054-1058. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.510300409>
75. Kirk GD, Mehta SH, Astemborski J, Galai N, Washington J, Higgins Y, et al. HIV, age, and the severity of hepatitis C virus-related liver disease: a cohort study. *Ann Intern Med* [en línea]. 2013 Mayo [citado 20 Jul 2022]; 158(9): 658-666. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-9-201305070-00604>
76. Kramer JR, Kowalkowski MA, Duan Z, Chiao EY. The effect of HIV viral control on the incidence of hepatocellular carcinoma in veterans with hepatitis C and HIV coinfection. *J Acquir Immune Defic Syndr* [en línea]. 2015 Apr [citado 20 Jul 2022]; 68(4): 456-462. doi: <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000494>
77. Bräu N, Fox RK, Xiao P, Marks K, Naqvi Z, Taylor LE, et al. Presentation and outcome of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: a U.S.-Canadian multicenter study. *J Hepatol* [en línea]. 2007 Oct [citado 20 Jul 2022]; 47 (4): 527-537. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.06.010>
78. Salmon-Ceron D, Nahon P, Layese R, Bourcier V, Sogni P, Bani-Sadr F, et al. Human immunodeficiency virus/hepatitis C virus (HCV) co-infected patients with cirrhosis are no longer at higher risk for hepatocellular carcinoma or end-stage liver disease as compared to hcv mono-infected patients. *Hepatology* [en línea]. 2019 [citado 20 Jul 2022]; 70(3): 939-954. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.30400>
79. Graham CS, Baden LR, Yu E, Mrus JM, Carnie J, Heeren T, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* [en línea]. 2001 Aug [citado 20 Jul 2022]; 33(4): 562-569. doi: <https://doi.org/10.1086/321909>

80. Kallan MJ, Tate JP, Localio AR, Lim JK, Goetz MB, Klein MB, et al. Hepatic decompensation in antiretroviral-treated patients co-infected with HIV and hepatitis C virus compared with hepatitis C virus-monoinfected patients: a cohort study. *Ann Intern Med* [en línea]. 2014 Mar [citado 20 Jul 2022]; 160(6): 369-379. doi: <https://doi.org/10.7326/M13-1829>
81. Chen TY, Ding EL, Seage GR, Kim AY. Meta-analysis: increased mortality associated with hepatitis C in HIV-infected persons is unrelated to HIV disease progression. *Clin Infect Dis* [en línea]. 2009 Nov [citado 20 Jul 2022]; 49(10): 1605-1615. doi: <https://doi.org/10.1086/644771>
82. Weber R, Sabin CA, Friis-Møller N, Reiss P, El Sadr WM, Kirk O, et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med* [en línea]. 2006 [citado 20 Jul 2022]; 166 (15): 1632-1641. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.166.15.1632>
83. Bräu N, Salvatore M, Ríos Bedoya CF, Fernández-Carbia A, Paronetto F, Rodríguez-Orengo JF, et al. Slower fibrosis progression in HIV/HCV-coinfected patients with successful HIV suppression using antiretroviral therapy. *J Hepatol* [en línea]. 2006 Jan [citado 20 Jul 2022]; 44 (1): 47-55. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.07.006>
84. Anderson JP, Tchetgen Tchetgen EJ, Tate JP, Williams PL, Seage GR, Horsburgh CR, et al. Antiretroviral therapy reduces the rate of hepatic decompensation among HIV- and hepatitis C virus-coinfected veterans. *Clin Infect Dis* [en línea]. 2014 Mar [citado 20 Jul 2022]; 58(5): 719-727. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/cit779>
85. Greub G, Ledergerber B, Battegay M, Grob P, Perrin L, Furrer H, et al. Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the swiss HIV cohort study. *Lancet* [en línea]. 2000 Nov [citado 20 Jul 2022]; 356(9244): 1800-1805. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)03232-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)03232-3)
86. Sulkowski MS, Moore RD, Mehta SH, Chaisson RE, Thomas DL. Hepatitis C and progression of HIV disease. *JAMA* [en línea]. 2002 Jul [citado 20 Jul 2022]; 288(2): 199-206. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.288.2.199>
87. Kovacs A, Karim R, Mack WJ, Xu J, Chen Z, Operskalski E, et al. Activation of CD8 T cells predicts progression of HIV infection in women coinfected with hepatitis C virus. *J Infect Dis* [en línea]. 2010 Mar [citado 20 Jul 2022]; 201(6): 823-834. doi: <https://doi.org/10.1086/650997>
88. Dong HV, Cortés YI, Shiao S, Yin MT. Osteoporosis and fractures in HIV/hepatitis C virus coinfection: a systematic review and meta-analysis. *AIDS* [en línea]. 2014 [citado 20 Jul 2022]; 28(14): 2119-2131. doi: <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000363>
89. Kovari H, Rauch A, Kouyos R, Rougemont M, Cavassini M, Schmid P, et al. Hepatitis C infection and the risk of non-liver-related morbidity and mortality in HIV-infected persons in the swiss hiv cohort study. *Clin Infect Dis* [en línea]. 2017 Feb [citado 20 Jul 2022]; 64(4):490-497. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw809>

90. Osibogun O, Ogunmoroti O, Michos ED, Spatz ES, Olubajo B, Nasir K, et al. HIV/HCV coinfection and the risk of cardiovascular disease: A meta-analysis. *J Viral Hepat* [en línea]. 2017 Nov [citado 20 Jul 2022]; 24(11): 998-1004. doi: <https://doi.org/10.1111/jvh.12725>
91. Bagwell A, Chastain CA. Hepatitis C treatment in hiv coinfection: approaches, challenges, and future opportunities. *Curr Treat Options Infect Dis* [en línea]. 2016 Oct [citado 19 Jul 2022]; 8(4): 379-399. doi: <https://doi.org/10.1007/s40506-016-0097-1>
92. Zheng YX, Ma SJ, Xiong YH, Fan XG. Efficacy and safety of direct acting antiviral regimens for hepatitis C virus and human immunodeficiency virus co-infection: systematic review and network meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* [en línea]. 2020 Abr [citado 19 Jul 2022]; 35(9): 1477-1487. doi: <https://doi.org/10.1111/jgh.15051>
93. Gayam V, Hossain MR, Khalid M, Chakaraborty S, Mukhtar O, Dahal S, et al. Real-world clinical efficacy and tolerability of direct-acting antivirals in hepatitis c monoinfection compared to hepatitis c/human immunodeficiency virus coinfection in a community care setting. *Gut Liver* [en línea]. 2018 Nov [citado 19 Jul 2022]; 12 (6): 694-703. doi: <https://doi.org/10.5009/gnl18004>
94. Navarro J, Laguno M, Vilchez HH, Guardiola JM, Carrion JA, Force L, et al. Efficacy and safety of direct antiviral agents in a cohort of cirrhotic HCV/HIV-coinfected patients. *J Antimicrob Chemother* [en línea]. 2017 Jul [citado 19 Jul 2022]; 72 (10): 2850-2856. doi: <https://doi.org/10.1093/jac/dkx223>
95. Hepatitis C online [en línea]. Washington: Spach DH, Kim HN; 2022 [actualizado 2022; citado 19 Jul 2022] HCV Medications [aprox. 3 pant.]. Disponible en: www.hepatitisc.uw.edu/page/treatment/drugs
96. Naggie S, Cooper C, Saag M, Workowski K, Ruane P, Towner WJ, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for HCV in patients coinfecting with HIV-1. *N Engl J Med* [en línea]. 2015 Ago [citado 19 Jul 2022]; 373 (8): 705-713. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501315>
97. He X, Hopkins L, Everett G, Carter WM, SchroppDyce C, Abusaada K, et al. Safety and efficacy of ledipasvir/sofosbuvir on hepatitis C eradication in hepatitis C virus/human immunodeficiency virus co-infected patients. *World J Hepatol* [en línea]. 2017 Oct [citado 19 Jul 2022]; 9(30): 1190-1196. doi: <https://doi.org/10.4254/wjh.v9.i30.1190>
98. Rockstroh JK, Nelson M, Katlama C, Lalezari J, Mallolas J, Bloch M, et al. Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE CO-INFECTION): a non-randomised, open-label trial. *Lancet HIV* [en línea]. 2015 Jul [citado 19 Jul 2022]; 2 (8): 319-327. doi: [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(15\)00114-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(15)00114-9)
99. Rockstroh JK, Lacombe K, Viani RM, Orkin C, Wyles D, Luetkemeyer AF, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus Type 1: The EXPEDITION-2 Study. *Clin Infect Dis* [en línea]. 2018 Mar [citado 27 Jul 2022]; 67(7): 1010-1017. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciy220>

100. Younossi ZM, Stepanova M, Sulkowski M, Wyles D, Kottlilil S, Hunt S. Patient-reported outcomes in patients co-infected with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus treated with sofosbuvir and velpatasvir: The ASTRAL-5 study. *Liver Int* [en línea]. 2017 Mayo [citado 20 Jul 2022]; 37 (12): 1796-1804. doi: <https://doi.org/10.1111/liv.13462>
101. Wilson E, Covert E, Hoffmann J, Comstock E, Emmanuel B, Tang L, et al. A pilot study of safety and efficacy of HCV retreatment with sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir in patients with or without HIV (RESOLVE STUDY). *J Hepatol* [en línea]. 2019 Jun [citado 20 Jul 2022]; 71(3): 498-504. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.05.021>
102. Garrison KL, German P, Mogalian E, Mathias A. The drug-drug interaction potential of antiviral agents for the treatment of chronic hepatitis C infection. *Drug Metab Dispos* [en línea]. 2018 Ago [citado 20 Jul 2022]; 46(8): 1212-1225. doi: <https://doi.org/10.1124/dmd.117.079038>
103. Kosloski MP, Oberoi R, Wang S, Viani RM, Asatryan A, Hu B, et al. Drug-drug interactions of glecaprevir and pibrentasvir coadministered with human immunodeficiency virus antiretrovirals. *J Infect Dis* [en línea]. 2020 Ene [citado 20 Jul 2022]; 221(2): 223-231. doi: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz439>
104. Mogalian E, Stamm LM, Osinusi A, Brainard DM, Shen G, Ling KHJ, et al. Drug-drug interaction studies between hepatitis C virus antivirals sofosbuvir/velpatasvir and boosted and unboosted human immunodeficiency virus antiretroviral regimens in healthy volunteers. *Clin Infect Dis* [en línea]. 2018 Mar [citado 27 Jul 2022]; 67(6): 934-940. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciy201>

ANEXOS

Anexo 1. Matriz de datos de términos utilizados

DeCs	MeSH	Calificadores	Conceptos relacionados	Operadores lógicos
"Hepatitis C", "VIH", "Tratamiento farmacológico", "Adultos", "Terapia farmacológica", "Tratamiento" "Eficacia", "Seguridad".	"HIV", "Hepatitis C", "Drug therapy", "Adults", "Drug interactions", "Physiopathology", "Efficacy", "Safety".	Hepatitis C, VIH, Virus de la inmunodeficiencia humana, Tratamiento farmacológico, Tratamiento antirretroviral	"Inmunosupresión", "Inmunocompromiso adquirido", "Flaviivirus", "Tratamiento de hepatitis", "Tratamiento del VIH".	"HIV AND Hepatitis C"; "HIV AND Hepatitis C AND Drug therapy"; "HIV AND Drug therapy AND Adults"; "Hepatitis C AND Drug therapy AND Adults"; "Hepatitis C AND physiopathology"; "Drug therapy AND HIV AND Hepatitis C"; "HIV AND physiopathology"; "HIV AND Hepatitis C AND Drug therapy AND Drug Interaction"; "HIV AND Hepatitis C AND Drug therapy AND Efficacy AND Safety".

Fuente: elaboración propia, con base en guía de formato y estilo COTRAG, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad San Carlos de Guatemala.

Anexo 2. Matriz consolidativa de datos de buscadores, descriptores y operadores lógicos

Buscadores	Términos Utilizados y operadores lógicos	
PubMed	Inglés	Español
	HIV AND Hepatitis C	
	HIV AND Hepatitis C AND Drug therapy	
	HIV AND Drug therapy AND Adults	
	Hepatitis C AND Drug therapy AND Adults	
	Hepatitis C AND physiopathology	
	Drug therapy AND HIV AND Hepatitis C	
	HIV AND physiopathology	
	HIV AND Hepatitis C AND Drug therapy AND Drug Interaction	
	HIV AND Hepatitis C AND Drug therapy AND Efficacy AND Safety	
Cochrane	HIV AND Hepatitis C	
	HIV AND Hepatitis C AND Drug therapy	
	HIV AND Drug therapy AND Adults	
	Hepatitis C AND Drug therapy AND Adults	
	Hepatitis C AND physiopathology	
	Drug therapy AND HIV AND Hepatitis C	
	HIV AND physiopathology	
	HIV AND Hepatitis C AND Drug therapy AND Drug Interaction	
	HIV AND Hepatitis C AND Drug therapy AND Efficacy AND Safety	

	HIV AND Hepatitis C	VIH AND Hepatitis C
	HIV AND Hepatitis C AND Drug therapy	VIH AND Hepatitis C AND Tratamiento
Google Scholar	HIV AND Drug therapy AND Adults	VIH AND Tratamiento AND Adultos
	Hepatitis C AND Drug therapy AND Adults	Hepatitis C AND Tratamiento AND Adultos
	Hepatitis C AND physiopathology	Hepatitis C AND Fisiopatología
	Drug therapy AND HIV AND Hepatitis C	Tratamiento farmacológico AND VIH AND Hepatitis C
	HIV AND physiopathology	VIH AND Fisiopatología
	HIV AND Hepatitis C AND Drug therapy AND Drug Interaction	VIH AND Hepatitis C AND Terapia farmacológica AND Interacciones
	HIV AND Hepatitis C AND Drug therapy AND Efficacy AND Safety	VIH AND Hepatitis C AND Terapia farmacológica AND Eficacia AND Seguridad
SCIELO		VIH AND Hepatitis C
		VIH AND Hepatitis C AND Tratamiento
		VIH AND Tratamiento AND Adultos
		Hepatitis C AND Tratamiento AND Adultos
		Hepatitis C AND Fisiopatología
		Tratamiento farmacológico AND VIH AND Hepatitis C
		VIH AND Fisiopatología
		VIH AND Hepatitis C AND Terapia farmacológica AND Interacciones
		VIH AND Hepatitis C AND Epidemiología
HINARI	HIV AND Hepatitis C	VIH AND Hepatitis C
	HIV AND Hepatitis C AND Drug therapy	VIH AND Hepatitis C AND Tratamiento

	HIV AND Drug therapy AND Adults	VIH AND Tratamiento AND Adultos
	Hepatitis C AND Drug therapy AND Adults	Hepatitis C AND Tratamiento AND Adultos
	Hepatitis C AND physiopathology	Hepatitis C AND Fisiopatología
	Drug therapy AND HIV AND Hepatitis C	Tratamiento farmacológico AND VIH AND Hepatitis C
	HIV AND physiopathology	VIH AND Fisiopatología
	HIV AND Hepatitis C AND Drug therapy AND Drug Interaction	VIH AND Hepatitis C AND Terapia farmacológica AND Interacciones
	HIV AND Hepatitis C AND Drug therapy AND Efficacy AND Safety	VIH AND Hepatitis C AND Terapia farmacológica AND Eficacia AND Seguridad
UpToDate	HIV AND Hepatitis C	
	HIV AND Hepatitis C AND Drug therapy	
	HIV AND Drug therapy AND Adults	
	Hepatitis C AND Drug therapy AND Adults	
	Hepatitis C AND physiopathology	
	Drug therapy AND HIV AND Hepatitis C	
	HIV AND physiopathology	
	HIV AND Hepatitis C AND Drug therapy AND Drug Interaction	
	HIV AND Hepatitis C AND Drug therapy AND Efficacy AND Safety	

Fuente: elaboración propia, con base en guía de formato y estilo COTRAG, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad San Carlos de Guatemala.

Anexo 3. Matriz consolidativa de artículos utilizados según tipo de estudio

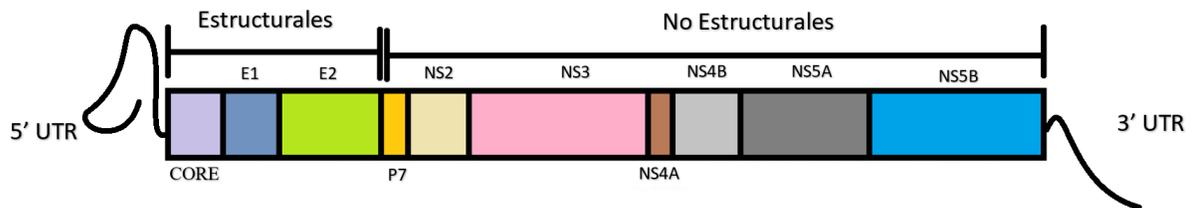
TIPO DE ESTUDIO	TÉRMINO UTILIZADO	NÚMERO
METAANÁLISIS	MeSH	
	HIV AND Hepatitis C	65
	HIV AND Hepatitis C AND Drug therapy	19
	HIV AND Drug therapy AND Adults	158
	Hepatitis C AND Drug therapy AND Adults	38
	Hepatitis C AND physiopathology	7
	Drug therapy AND HIV AND Hepatitis C	19
	HIV AND physiopathology	23
	HIV AND Hepatitis C AND Drug therapy AND Drug Interaction	19
	HIV AND Hepatitis C AND Drug therapy AND Efficacy AND Safety	5
ENSAYOS CLÍNICOS	MeSH	
	HIV AND Hepatitis C	122
	HIV AND Hepatitis C AND Drug therapy	72
	HIV AND Drug therapy AND Adults	365
	Hepatitis C AND Drug therapy AND Adults	36
	Hepatitis C AND physiopathology	20
	Drug therapy AND HIV AND Hepatitis C	65
	HIV AND physiopathology	91
	HIV AND Hepatitis C AND Drug therapy AND Drug Interaction	7
	HIV AND Hepatitis C AND Drug therapy AND Efficacy AND Safety	30
	DeSC	

ARTÍCULOS DE REVISIÓN	VIH AND Hepatitis C	21
	VIH AND Hepatitis C AND Tratamiento	10
	VIH AND Tratamiento AND Adultos	9
	Hepatitis C AND Tratamiento AND Adultos	1
	Tratamiento farmacológico AND VIH AND Hepatitis C	6
	VIH AND Hepatitis C AND Terapia farmacológica AND Interacción farmacológica	1
	HIV AND Hepatitis C AND Drug therapy AND Efficacy AND Safety	5
ARTÍCULOS DE REVISTA	DeSC	
	VIH AND Hepatitis C	341
	VIH AND Hepatitis C AND Tratamiento	46
	VIH AND Tratamiento AND Adultos	98
	Hepatitis C AND Tratamiento AND Adultos	20
	Tratamiento farmacológico AND VIH AND Hepatitis C	47
	VIH AND Hepatitis C AND Terapia farmacológica AND Interacción Farmacológica	1
REVISIONES SISTEMÁTICAS	MeSH	
	HIV AND Hepatitis C	7
	HIV AND Hepatitis C AND Drug therapy	21
	HIV AND Drug therapy AND Adults	174
	Hepatitis C AND Drug therapy AND Adults	18
	Hepatitis C AND physiopathology	3
	Drug therapy AND HIV AND Hepatitis C	21

	HIV AND physiopathology	20
	HIV AND Hepatitis C AND Drug therapy AND Drug Interaction	2
	HIV AND Hepatitis C AND Drug therapy AND Efficacy AND Safety	4

Fuente: elaboración propia, con base en guía de formato y estilo COTRAG, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad San Carlos de Guatemala.

Anexo 4. Imagen descriptiva del genoma del virus de la inmunodeficiencia humana



Representación del genoma del Virus de la hepatitis C que muestra el lugar en el que se codifican las diferentes proteínas estructurales (a la izquierda) y no estructurales (al lado derecho).

Fuente: elaboración propia.

Anexo 5. Enfermedades según la categoría que estadifica el VIH por la CDC en pacientes adultos

CATEGORÍA A
<ul style="list-style-type: none"> • Síntomas de infección primaria aguda por el VIH • Adenopatías generalizadas persistentes
CATEGORÍA B
<ul style="list-style-type: none"> • Angiomatosis bacilar • Candidiasis bucofaríngea (muguet) • Candidiasis vulvovaginal persistente • Displasia, moderada o grave, o carcinoma in situ del cuello uterino • Síntomas generales, como fiebre o diarrea prolongada • Leucoplasia vellosa oral • Herpes zóster, que puede afectar a más dos dermatomos y que puede ser recidivante • Púrpura trombocitopénica autoinmune

- Listeriosis
- Enfermedad pélvica inflamatoria
- Neuropatía periférica

CATEGORÍA C

- Candidiasis del esófago, los bronquios, la tráquea o los pulmones
- Cáncer de cuello uterino invasivo
- Coccidioidomicosis diseminada o extrapulmonar
- Criptococosis extrapulmonar
- Criptosporidiosis intestinal crónica
- Infección por citomegalovirus, en sitios diferentes al bazo, el hígado o los ganglios linfáticos
- Retinitis por citomegalovirus, con pérdida de la visión
- Encefalopatía relacionada con el VIH
- Herpes simple con úlceras crónicas, bronquitis, neumonitis o esofagitis
- Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar
- Isosporiasis intestinal crónica
- Sarcoma de Kaposi
- Linfoma de Burkitt
- Linfoma inmunoblástico
- Linfoma encefálico primario
- Infección por el complejo *Mycobacterium avium* o por *M. kansasii* diseminada o extrapulmonar
- Infección por *M. tuberculosis* en cualquier sitio, pulmonar o extrapulmonar
- Infección por *Mycobacterium* de otra especie, o de una especie no identificada, diseminada o extrapulmonar
- Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*
- Neumonía recidivante
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva
- Septicemia por *Salmonella* spp. recidivante
- Toxoplasmosis encefálica
- Síndrome de consunción secundario al VIH

Fuente: Abdulghani, N., González, E., Manzardo, C., Casanova, J., Pericás, J. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Rev Extraordin 1 [en línea]. 2020 [citado 20 Jul 2022]; 63-74. Disponible en: <https://www.geuvih.org/wp-content/uploads/2020/10/Infecci%C3%B3n-por-el-virus-de-la-inmunodeficiencia-humana-VIH.-S%C3%ADndrome-de-inmunodeficiencia-adquirida.pdf>

Anexos 6. **Tabla de siglas utilizadas en el informe**

VHC	Virus de la hepatitis C
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
OMS	Organización Mundial de la Salud
MSPAS	Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social
PCR	Reacción de cadena polimerasa
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
TAR	Terapia antirretroviral
ARN	Cadena de ácido ribonucleico
VLDL	Lipoproteínas de muy baja densidad
RE	Retículo endoplásmico
IRES	Sitio de entrada ribosomal interno
UDVP	Uso de drogas por vía parenteral
ALT	Alanina aminotransferasa
AAD	Antivirales de acción directa

Fuente: elaboración propia.