

Propuesta de investigación:

Fecha de elaboración de la propuesta: 07/01/2014

Título de propuesta de investigación:

***"Respuesta al tratamiento de la infección por virus de la hepatitis B y C en pacientes VIH positivos y con tratamiento antirretroviral en el CAPASITS del Hospital Regional Dr. Luis F. Nachón de la ciudad de Xalapa, Ver."***

Autor:

Dr. Cristian Iván Hernández González

Médico Residente. Especialidad en Medicina Integrada

Universidad Veracruzana - Secretaría de Salud de Veracruz

Hospital cede Regional de Xalapa "Dr. Luís F. Nachón".

Palabras clave: virus de la hepatitis B (VHB); virus de la hepatitis C (VHC); virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

Fecha de inicio: 01/10/2013

Fecha de conclusión: 01/02/2014

Investigadores colaboradores:

- 1) Dr. Jorge Alfredo Cruz García. Médico especialista en Medicina Integrada. Tutor de la especialidad del hospital Regional de Xalapa Dr. Luís F. Nachón.
- 2) Dr. Mauricio Fidel Mendoza González. Médico especialista en Epidemiología. Doctor en investigación clínica. Coordinador de Investigación del hospital Regional de Xalapa Dr. Luís F. Nachón.

Instituciones colaboradoras:

1. Universidad Veracruzana. Campus Xalapa.
2. Secretaria de Salud de Veracruz. Hospital Regional de Xalapa Dr. Luís F. Nachón.

Fecha de revisión y evaluación por la comisión de Investigación, Ética y Bioseguridad:

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_.

## 1. Planteamiento del problema

La enfermedad hepática crónica es muy frecuente entre las personas infectadas con el VIH, incluso se ha convertido en una de las causas más importantes de muerte entre este grupo de personas. La co-infección por VHB y VHC en individuos con VIH, se ha evidenciado en los últimos años por el éxito del tratamiento antirretroviral de alta eficiencia, al permitir una disminución de la morbilidad y mortalidad por enfermedades extra hepáticas, de tal manera que al mejorar la sobrevida, empiezan a aparecer complicaciones crónicas de las co-infecciones por estos virus hepatotropos, que comparten las rutas o vías de transmisión con el VIH.

El VHC puede actuar como un co-factor para la progresión de la infección por VIH por varios mecanismos: 1o la estimulación inmune inespecífica propiciada por la infección crónica de VHC, podría favorecer la replicación de VIH; 2o la infección de células inmunes por el VHC podría favorecer el agotamiento de los linfocitos T CD4 y en parte disminuir la recuperación inmunológica que sigue a la terapia antirretroviral exitosa; y 3o el VHC podría comprometer el beneficio de las drogas antirretrovirales como resultado de toxicidad hepática y tener que discontinuar el tratamiento.

La prevalencia de infección por VHC en personas infectadas con VIH es muy alta en Europa (40%), la cual se incrementa hasta 50 - 90% en áreas urbanas debido a tasas altas de usuarios de drogas intravenosas.

Las mujeres consumen menos drogas que los hombres, sin embargo están más expuestas a repercusiones sanitarias y sociales; su vinculación con el trabajo sexual puede suponer un mayor riesgo para la infección por VIH, y por consiguiente estar relacionada con la ocurrencia de VHB o VHC; además están más expuestas a la marginación y a la violencia lo que incrementa la posibilidad de co-infección.

El VHC es aproximadamente diez veces más infeccioso que el VIH cuando existe exposición a sangre (percutánea), pero su transmisión sexual es menos eficiente. Se ha encontrado una prevalencia del 3% en parejas heterosexuales, comparada contra 3 a 90% en las PVVS; predominando en HSH, personas con hemofilia o en poblaciones en las que el uso de drogas IV es frecuente (50-90%). Finalmente, la transmisión perinatal es también menor para el VHC (2-5%) vs. el VIH (20-30% sin tratamiento). Sin embargo la

coinfección de VIH/VHC incrementa el riesgo de transmisión del VHC por vía sexual así como la vía perinatal.

El VHC se transmite principalmente a través de la transfusión de sangre o sus derivados y por el uso de jeringas contaminadas. En México, la seroprevalencia de anticuerpos anti VHC en población adulta es de 1.4%.

La coinfección VIH/VHC condiciona un riesgo mayor de progresión a cirrosis que en los mono infectados por VHC (un riesgo 3 veces mayor de progresión a cirrosis); otros factores asociados a progresión y que se observan con mayor frecuencia en la coinfección VIH/VHC son carga viral alta, el genotipo 1 de la hepatitis C, presencia elevada de cuasiespecies y conteo bajo de CD4. Adicionalmente, existe menor probabilidad de respuesta virológica con el tratamiento en los sujetos coinfectados comparado con los mono infectados con VHC.

El impacto del VHC sobre la infección del VIH y el SIDA es controversial, aunque la mayoría de los estudios concluyen en que la coinfección del VHC no influye en el diagnóstico, evolución, presencia de enfermedades oportunistas, respuesta al TARAA y mortalidad relacionada al VIH.

En cuanto a la infección por VHB se ha estimado que más de 400 millones de personas viven con la infección por virus de la hepatitis B a nivel mundial, lo que corresponde aproximadamente al 5% de la población total y en Norteamérica de un 10% en relación con el VIH. En México, se reporta una seroprevalencia en población adulta de 0.21% de AgVHBs, de acuerdo a resultados de la Encuesta Nacional de Salud 2000. Sin embargo, la prevalencia acumulada ha alcanzado el 27% en los grupos de riesgo de VIH.

El VHB es transmitido eficazmente por exposición sexual y percutánea, por lo que la coinfección del VIH/VHB llega a ocurrir en el 50% de los casos en poblaciones que alto riesgo (ej. usuarios de drogas IV).

La coinfección VIH/VHB modifica la evolución de ambos procesos infecciosos, en estos individuos existe una tasa más alta de cronicidad de la infección por VHB (hasta 20%), con niveles más altos de replicación viral, tasas menores de pérdida espontánea de Ags-HB y de seroconversión a ac. anti-AgsHB y anti-AgeHB. En consecuencia, existe un

aumento en la frecuencia de cirrosis y la mortalidad relacionada a enfermedad hepática en coinfectados de VIH/VHB (14.2/1000 personas-año) comparado con sujetos mono infectados con VHB (0.8/1000 personas-año).

Debido a esto, el manejo integral de los pacientes con VIH-SIDA incluye el diagnóstico y tratamiento de la coinfección por VIH - VHB, VHC. Estas medidas se han llevado a la práctica gracias a la existencia de los CAPASITS en donde se otorga atención integral a estos pacientes facilitando el acceso universal a los TARAA y las comorbilidades del VIH; sin embargo en la existencia del CAPASITS del hospital regional Dr. Luis F. Nachon no se tiene experiencia con la implementación de los esquemas terapéuticos anti hepatitis viral B y C así como se desconoce la respuesta al tratamiento en la población atendida y que requiere iniciar tratamiento para disminuir la morbilidad y mortalidad por causas de enfermedad hepáticas misma que se encuentra entre las diez principales causas de mortalidad en México. Este acceso gratuito a los esquemas terapéuticos en el programa VIH-SIDA en México motiva la investigación para conocer que respuesta al tratamiento se obtiene en esta población ya que el coste de los medicamentos, determinación de cargas virales, etc. Es muy elevado e impacta en los costos globales de atención en los CAPASITS. Diferentes estudios han hecho referencia a los esquemas de tratamiento tanto para la infección por virus de hepatitis B como VHC sin embargo, los resultados tienen enormes variaciones en la respuesta favorable o no, por ejemplo, una serie reportó una respuesta favorable al tratamiento para la infección por virus de la hepatitis C con genotipo 1 (el más frecuente en México) con interferón pegilado más Ribavirina en población latina y no no-latina cuyos resultados fueron menores en población latina (34%) que en población blanca no-latina (49%) demostrando que la población latina tiene una menor respuesta al tratamiento.

### **1.1 Pregunta de investigación:**

*¿Qué respuesta al tratamiento de la infección por virus de la hepatitis B y C tienen los pacientes coinfectados por VIH y que reciben tratamiento antirretroviral de la población del CAPASITS del Hospital Dr. Luís F. Nachón?*

### **2. Fundamentos teóricos:**

Existen diversos estudios referentes al tratamiento del virus e e la hepatitis viral tanto B como C en los cuales se han tenido resultados variables de acuerdo a la población estudiada incluyendo en coinfección por el VIH. La respuesta Viroológica

sostenida (en la que el genoma viral no es detectable tras el tratamiento), en el caso del virus de la hepatitis C más VIH va desde sólo un 14% hasta 73% de los casos con genotipo 1 del VHC a diferencia de los casos con Infección por VHC sin VIH los casos los porcentajes de respuesta Viroológica sostenida es mayor (46 a 76%) todos bajo el esquema de tratamiento de peginterferón más Ribavirina por 48 semanas, periodo recomendado por todas las guías de tratamiento actuales. Maribel Rodriguez-Torres y cols. en 2009 en su estudio comparativo de respuesta al tratamiento de VHC con peginterferón más Ribavirina en pacientes latinos vs pacientes blancos no latinos, incluyeron 269 y 300 pacientes respectivamente donde se demostró una respuesta Viroológica sostenida mayor en la población blanca no latina vs latina (49% vs 34% respectivamente) ambas poblaciones infectadas con el genotipo 1 de VHC y tratamiento por 48 semanas. Otro estudio en 2004 por Raymond T. Chung y cols. Compararon la eficacia del tratamiento de peginterferon más Ribavirina vs interferón más Ribavirina; comprobaron que el esquema de peginterferon y Ribavirina es superior en cuanto a la respuesta Viroológica sostenida que interferón con Ribavirina. Así mismo en 2006 John G. McHutchison y cols. Compararon la respuesta Viroológica sostenida en 3,070 pacientes tras el tratamiento con tres esquemas mismos que se administraron a tres grupos; peginterferon alfa2a, peginterferon alfa2b en dosis estándar y peginterferon alfa2b a dosis bajas, todos reforzados con Ribavirina y concluyeron que no existe diferencia significativa estadísticamente ya que la variación entre los tres esquemas fue de sólo 1.9% en el espectro más amplio; es decir, la respuesta al peginterferon alfa2b a dosis bajas fue de 38%, para peginterferon alfa2b a dosis estándar 39.8% y para peginterferon alfa2a fue de 40.9%. Sin embargo la muestra de los pacientes no incluyeron coinfección por VIH y observamos que la respuesta favorable al tratamiento es menor al 50% de los pacientes. Las guías europeas, norteamericanas y mexicanas actuales recomiendan usar peginterferon alfa2a o alfa2b más Ribavirina por 48 semanas en la coinfección por VIH y genotipo 1 del VHC; por este motivo que se indicó en nuestro estudio peginterferon alfa2a a dosis de 180mg por semana más Ribavirina 1000mg/día (recomendaciones van de 800 a 1200mg/día sin importante variación estadística a la respuesta al tratamiento pero si en los efectos indeseables por lo que no se inició manejo a dosis tope).

En el caso del tratamiento contra la infección por VHB, Ting-Tsung Chang y cols. en 2006 en un ensayo doble ciego en fase tres, compararon la respuesta al tratamiento con Entecavir vs Lamivudina en la cual se demostró una mayor eficacia al mantener la respuesta Viroológica sostenida; mejor tolerancia y menores efectos secundarios (menor

toxicidad mitocondrial) con 72% de respuesta favorable (carga viral de VHB indetectable tras 48 semanas de tratamiento) con Entecavir vs 62% con Lamivudina. En este aspecto las guías europeas, norteamericanas y mexicanas actuales recomiendan el uso de Emtricitabina, tenofovir, Lamivudina o Entecavir, cabe mencionar que el esquema ARV indicado más utilizado incluye o debe incluir dos ITRAN de los cuales Lamivudina, Emtricitabina y tenofovir tienen efectos tanto antirretrovirales como anti hepatitis B y se recomienda la indicación de dos medicamentos con efecto anti hepatitis B; de estos medicamentos se ha estudiado y comprobado que el Entecavir a dosis de 0.5 a 1mg/día tiene menor efecto tóxico y efectos secundarios indeseables, la capacidad de mantener una respuesta Viroológica sostenida mayor o al menos igual, que los demás ITRAN es por este motivo que se indicó manejo con Entecavir a todos los pacientes de nuestro estudio y con otro medicamento con efecto antiVHB en el BackBone.

## 2.2. Hipótesis:

- Sin hipótesis

## 3. Objetivos:

### 3.1. General:

Conocer la respuesta al tratamiento de la infecciones por VHB y VHC determinado por la carga viral en pacientes coinfectados por VIH y que reciben tratamiento antirretroviral en pacientes del CAPASITS del hospital regional Dr. Luís F. Nachón.

### 3.2. Específicos:

3.2. Objetivos específicos		3.3. Metas asociadas	
I	Determinar nivel de carga viral de VHB y/o VHC expresada en copias por mililitro antes del tratamiento y a las 4,12,24,36,48 semanas de inicio del esquema.	I	Conocer la disminución, persistencia o aumento de la carga viral del VHB o VHC y determinar la respuesta favorable o no, en relación a la disminución de las copias por mililitro durante y posterior al tratamiento antihepatitis.
II	Determinar la disminución logarítmica de la carga viral antes del tratamiento y a las 4,12,24,36,48 semanas de inicio del esquema.	II	Conocer la respuesta al tratamiento dependiente de la disminución del valor logarítmico inicial y durante el tratamiento en las semanas especificadas.

3.2. Objetivos específicos		3.3. Metas asociadas	
III	Determinar nivel de CD4 y carga viral de VIH antes del tratamiento y posterior al tratamiento antihepatitis viral.	III	Conocer el tipo de influencia negativa, positiva o neutra en relación al control de la infección por VIH.
IV	Conocer el esquema antirretroviral con el cual el paciente concomitantemente sigue el tratamiento Antihepatitis	IV	Conocer el tipo de influencia que genera el esquema ARV en el tratamiento antihepatitis.

#### 4.1 Metodología:

##### 4.1 Tipo de Estudio:

Estudio prospectivo, descriptivo, observacional, longitudinal, cuantitativo, descriptivo y analítico.

##### 4.2 Definición / descripción de la población objeto:

La población objeto del estudio es un grupo de pacientes con infección por VIH que reciben tratamiento antirretroviral en el CAPASITS del Hospital Dr. Luís F. Nachón de la ciudad de Xalapa, Veracruz y que se diagnosticó con la infección por virus de la hepatitis B y/o C sin que hayan recibido tratamiento previo para VHB o VHC.

Al momento consta de seis pacientes con diagnóstico confirmado de VHB y uno con infección de VHC.

Son pacientes adultos, mayores de 18 años de edad en términos legales, con aceptación del tratamiento para VHB y/o VHC junto con su esquema ARV indicado.

##### 4.3 Criterios de inclusión:

4.3.1. Inclusión	4.3.2. Exclusión	4.3.3. Eliminación
Pacientes adultos mayores de 18 años	Menores de 18 años.	Abandono de tratamiento ARV o antihepatitis.
infección por VIH	Sin tratamiento ARV	Baja del programa VIH-SIDA
Que reciben tratamiento ARV	Insuficiencia hepática clínica	

4.3.1. Inclusión	4.3.2. Exclusión	4.3.3. Eliminación
Pacientes registrados en el CAPASITS del Hospital Regional Dr. Luís f. Nachón de la ciudad de Xalapa, Ver.	No aceptantes de tratamiento antihepatitis	
Carga viral de VIH y conteo de CD4 variable.	Mal apego a tratamiento ARV	

#### 4.4. Ubicación Espacio-Temporal:

El estudio se llevará acabo dentro del hospital Regional Dr. Luís F. Nachón de la ciudad de Xalapa, Veracruz en el periodo comprendido de octubre de 2012 a enero de 2014.

#### 4.5. Definición operacional de la entidad nosológica:

Virus de la Hepatitis B (VHB): hepadnavirus de 42nm con cobertura superficial externa (HBsAg), núcleo de nucleocápside interna (HBcAg), polimerasa de DNA y genoma de DNA bicatenario parcial de 3,200 nucleótidos con gran variedad de serio tipos y heterogenicidad genética.

Infección por VHB: Los criterios para establecer la infección crónica por VHB son: 1) HBsAg + por más de 6 meses, 2) carga viral ( $\geq 20,000$  UI/ ml (105 copias/ml), valores más bajos 2,000 - 20,000 UI/ml (104 – 105 copias/ml) son observados en HBeAg negativos, 3) Niveles de ALT/AST persistentemente o intermitentemente elevados y 4) Biopsia hepática con hepatitis crónica con moderada o severa necroinflamación. Los criterios para establecer el estado de portador inactivo HBsAg son: 1) HBsAg + por más de 6 meses; 2) HBeAg -, anti HBe +; 3) carga viral  $\leq 2,000$  UI/ml; 4) Niveles ALT/AST persistentemente normales; 5) La biopsia hepática confirma ausencia de hepatitis significativa. Los criterios para establecer hepatitis B resuelta son: 1) Historia previa conocida de hepatitis B aguda o crónica o la presencia de anti HBc, anti HBs; 2) HBsAg negativo; 3) DNA VHB indetectable; 4) Niveles de ALT normales. La detección de carga viral (DNA del VHB) en ausencia de HBsAg, con o sin la presencia de anticuerpos anti-VHB fuera del período de ventana de la fase aguda, define infección oculta por VHB. La infección crónica por el VHB, tiene cuatro fases, de acuerdo a la presencia o ausencia del HBeAg, carga viral, nivel de ALT y hallazgos histológicos. Las fases de la infección crónica por VHB son: a)

Inmunotolerancia, b) Inmunoeliminación, c) Portador inactivo y d) Hepatitis crónica HBeAg negativa.

Virus de la Hepatitis C (VHC): Virus semejante a los flavivirus de alrededor de 55nm de diámetro, con genoma RNA con más de 9,000 nucleótidos, con gran heterogenicidad genética.

VIH-SIDA: síndrome clínico de deterioro inmunológico causado por la infección del VIH tipo 1 o 2.

#### **4.6. Definición de las unidades o sujetos de estudio:**

- Paciente VIH positivo: paciente con diagnóstico confirmatorio de infección por VIH.
- Paciente VHB positivo: paciente con diagnóstico confirmado de infección por VHB.
- Paciente VHC positivo: paciente con diagnóstico confirmado de infección por VHC.
- TARV: tratamiento antirretroviral.
- TARAA: tratamiento antirretroviral altamente activo.
- BackBone: estructura o esquema básico de tratamiento ARV generalmente compuesto por dos ITRAN más un ITRnAN o un IP reforzado con Ritonavir.
- Respondedor rápido: paciente con infección por VHB o VHC en quién el tratamiento antihepatitis genera una disminución igual o mayor a 2 logaritmos de la carga viral a las 4 semanas de tratamiento o disminución igual o mayor al 50% del número de copias virales por mililitro. O quien tras 12 semanas de tratamiento tiene una carga viral indetectable.
- Respondedor lento: paciente con infección por VHB o VHC en quién el tratamiento antihepatitis no genera una disminución igual o mayor a 2 logaritmos de la carga viral a las 4 semanas de tratamiento o disminución igual o mayor al 50% del número de copias virales por mililitro. Pero que tras 12 semanas de tratamiento tiene una carga viral indetectable.
- No respondedor: paciente con infección por VHB o VHC en quién el tratamiento antihepatitis no genera disminución de la carga viral tras 12 o 24 semanas de tratamiento.

#### **4.7. Procedimiento de la forma de obtención de las unidades y medición respectiva.**

Se realiza un formato de recolección de datos el cual se adjunta (anexo 1) donde

se recaban las variables al inicio de tratamiento y durante el tiempo de tratamiento de los pacientes.

#### 4.8. Factores de Confusión:

- No aplica

#### 4.9. Definición Operacional y Escalas de Medición de las variables:

4.9.1. Variable	4.9.2. Definición operacional	4.9.3. Unidad de Medida	4.9.4. Instrumento	4.9.5. Valores	4.9.6. Escalas
Carga viral de VHB	Presencia del DNA viral sérico	Número de Copias por mililitro de sangre y/o valor logarítmico	Determinación de carga viral de VHB en laboratorio	Mayor o igual a cero	
Carga viral de VHC	Presencia del RNA viral sérico	Número de Copias por mililitro de sangre y/o Valor logarítmico	Determinación de carga viral de VHB en laboratorio	Mayor o igual a cero	
Carga viral de VIH	Presencia del DNA viral sérico	Número de copias por mililitro de sangre y/o valor logarítmico	Determinación de carga viral de VIH en laboratorio	Mayor o igual a cero	
Células CD4	Presencia de células tipo CD4 en suero	Numero de células por mililitro de sangre	Determinación de niveles de CD4 sérico en laboratorio	Mayor o igual a cero	

#### 4.10. Procedimiento de la forma de medición de las variables y la aplicación de las maniobras a las unidades de estudio.

Se determinarán por laboratorio los niveles séricos de carga viral de VHB o VHC al inicio del tratamiento y a las 4,12, 24, 36 y 48 semanas y se analizará la respuesta al tratamiento en relación a la disminución, persistencia o aumento de las mediciones.

#### 4.11. Muestra:

Consta al momento de siete pacientes en total; seis con diagnóstico de infección por VHB y uno con diagnóstico de infección por VHC a los cuales se les dará seguimiento al tratamiento hasta las 48 semanas, tiempo recomendado por las guías de tratamiento.

Se elaborará gráficas para representar los niveles de carga viral medidos durante el tiempo especificado y se analizará la respuesta favorable o no.

## **5. Análisis estadístico:**

### **5.1. Criterios descriptivos del análisis estadístico propuesto o análisis teórico social.**

Se realizará un análisis estadístico de las mediciones de carga viral de VHB y VHC antes del inicio del tratamiento, a las 4,12,24,36 y 48 semanas de tratamiento para determinar la respuesta se obtuvo con el esquema de tratamiento implementado y después se realizará un análisis teórico que relacione la disminución, persistencia o aumento de los niveles virales séricos respecto al esquema de tratamiento antirretroviral del paciente, nivel de carga viral de VIH y conteo de CD4 como factores que influyen en la respuesta al tratamiento.

## **6. Recursos/costos:**

Tanto los esquemas de tratamiento antirretroviral y esquema antihepatitis así como los estudios de laboratorio serán costeados por el programa de VIH-SIDA de la secretaría de salud que respalda al CAPASITS del hospital Dr. Luís f. Nachón.

No se requerirá de personal extraordinario para la realización del estudio. El médico tratante es el Dr. Jorge Alfredo Cruz García médico adscrito al CAPASITS del hospital Dr. Luís F. Nachón.

## **7. Ética de la investigación:**

Los esquemas de tratamiento implementados a los pacientes son bajo consentimiento informado y no se experimentará con algún tratamiento empírico o no aprobado para el manejo de la infección por virus de la hepatitis B o C y VIH, bajo ninguna manera se acepta la influencia de empresas privadas en el estudio; se mantendrá siempre la confidencialidad de los pacientes.

## **8. Logística: (Cronograma de actividades)**

Se dará seguimiento en la consulta externa del CAPASITS de manera mensual los días citados para los pacientes y se recabará los datos durante y posterior a la consulta

médica hasta el término de las 48 semanas, el seguimiento será individual para cada paciente. Al concluir los tratamiento se procederá al análisis estadístico y teórico.

## **9. Aspectos descriptivos que sustentan el trabajo de investigación propuesto:**

### 9.1. Factibilidad del proyecto:

La presente investigación intenta describir los resultados obtenidos de los esquemas de tratamiento implementados para la infección por VHB y VHC en coinfección por el VIH para lo cual se revisaron las guías clínicas internacionales y nacional que sustentan la aplicación de dichos esquemas y mismos que el programa de VIH-SIDA de la Secretaría de Salud de México otorga de manera gratuita con el acceso universal a los medicamentos para las personas con infección por VIH por lo que con la debido justificación de la indicación de los tratamientos antes descritos, el programa se encarga de proveer los medicamentos y costear los estudios correspondientes para la(s) patología(s) en cuestión, lo que facilita la implementación y aplicación de los tratamiento y su seguimiento hasta el término de los mismos sin generar gastos adicionales al hospital Dr. Luís F. Nachón.

### 9.2. Viabilidad del Proyecto:

Gracias al programa nacional de VIH-SIDA y seguro popular de la secretaría de Salud hace viable esta investigación al ofrecer atención médica y acceso universal a los tratamientos antirretrovirales para las personas que viven con VIH y sus comorbilidades.

### 9.3. Productos esperados:

## 10. Bibliografía:

- S. Saag, Michael; Chambers, Henry; et al. "Guía Sanford para el tratamiento del VIH-SIDA". 2011. Antimicrobial therapy, INC. EE.UU.
- "Guía de Manejo Antirretroviral de las personas con VIH". Quinta edición. Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH-SIDA (CONASIDA). México, Secretaría de Salud, 2012.
- Nieto Cisneros, Leopoldo; Treviño S. "De la A a la Z del tratamiento Antirretroviral en el adulto". Edición Stendhal. México 2011.
- Fauci, Anthony; Braunwald, Eugene; et al. "Harrison. Manual de Medicina". 18a Edición. Editorial McGraw Hill. 2012. Printed China. Pp 600-618; 854-868.
- Katz LH, Goldvaser H, et all. "Tratamiento prolongado con peginterferón más Ribavirina durante 72 semanas frente al tratamiento estándar con peginterferón más Ribavirina durante 48 semanas en pacientes adultos con hepatitis C crónica por el genotipo 1 y con respuesta lenta (revisión)". Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, número 9, Art. No. CD008516.pub2. DOI:10.1002/14651858.
- Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Available at [http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult\\_oi.pdf](http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf). Last Review May. 2013. pp. 227-259.
- Guidelines of European AIDS Clinical Society. Versión 7.0 October 2013. online at [www.eacsociety.org](http://www.eacsociety.org). Pp. 62-74.
- Ting-Tsung Chang, M.D., Robert G. Gish, M.D. Et all. "A Comparison of Entecavir and Lamivudine for HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B". N Engl J Med 2006;354:1001-10.
- Moira A. McMahon, B.S., Benjamin L. Jilek, B.S. Et all. "The HBV Drug Entecavir — Effects on HIV-1 Replication and Resistance". N Engl J Med 2007;356:2614-21.
- Athena P. Kourtis, M.D., Ph.D., M.P.H. Et all. "HIV–HBV Coinfection — A Global Challenge". n engl j med 366;19 nejm.org may 10, 2012.
- Maribel Rodriguez-Torres, M.D., Lennox J. Jeffers, M.D. Et all. "Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin in Latino and Non-Latino Whites with Hepatitis C". N Engl J Med 2009;360:257-67.

- Raymond T. Chung, M.D., Janet Andersen, Sc.D. Et all. "Peginterferon Alfa-2a plus Ribavirin versus Interferon Alfa-2a plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C in HIV-Coinfected Persons". N Engl J Med 2004;351:451-9.
- John G. McHutchison, M.D., Eric J. Lawitz, M.D. Et all. "Peginterferon Alfa-2b or Alfa-2a with Ribavirin for Treatment of Hepatitis C Infection". N Engl J Med 2009;361:580-93.
- Adrian M. Di Bisceglie, M.D., Mitchell L. Shiffman, M.D. Et all. "Prolonged Therapy of Advanced Chronic Hepatitis C with Low-Dose Peginterferon". N Engl J Med 2008;359:2429-41.
- Guía de práctica clínica IMSS-336-10 "diagnóstico y tratamiento de el la hepatitis C". Catálogo maestro de guías de práctica clínica. Consejo de salubridad General. México 2010.
- Guía de práctica clínica IMSS-419-10 "diagnóstico y tratamiento de el la hepatitis B". Catálogo maestro de guías de práctica clínica. Consejo de salubridad General. México 2010.
- Panduro A, Escobedo-Meléndez G, Fierro NA, Ruiz-Madrigal B, Zepeda-Carrillo EA, Román S. "Epidemiología de las hepatitis virales en México". Salud Publica Mex 2011;53 supl 1:S37-S45.