

Tratamiento de la infección del virus de la hepatitis C: de la terapia con interferón a los antivirales de acción directa

Laura Lopera¹ , Carolina Posada² , Melissa Montoya-Guzmán³ , Daniela Muñoz⁴,
Maria-Cristina Navas⁵

¹ Joven talento Minciencias. Grupo Gastrohepatología. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

² Estudiante de Medicina. Facultad de Medicina. Grupo Gastrohepatología. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

³ Estudiante de MSc CCBB. Grupo Gastrohepatología. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

⁴ Estudiante de Medicina. Facultad de Medicina. Grupo Gastrohepatología. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

⁵ Profesora titular. Facultad de Medicina. Coordinadora Grupo Gastrohepatología. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

INFORMACIÓN ARTÍCULO

Palabras clave

Antivirales;
Interferones;
Respuesta Viroológica Sostenida;
VHC,
Hepatitis C

Recibido: noviembre 23 de 2021

Aceptado: mayo 15 de 2022

Correspondencia:

María Cristina Navas;
maria.navas@udea.edu.co

Cómo citar: Lopera L, Posada C, Montoya-Guzmán M, Muñoz D, Navas MC. Tratamiento de la infección del virus de la hepatitis C: de la terapia con interferón a los antivirales de acción directa. *Iatreia* [Internet]. 2023 Ene-Mar;36(1):51-68. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.183>



Copyright: © 2023
Universidad de Antioquia.

RESUMEN

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es un problema global de salud pública. Se estima que 58 millones de personas tienen infección crónica con riesgo de desarrollar cirrosis o carcinoma hepatocelular. Desde el descubrimiento del VHC en 1989, la búsqueda de un tratamiento para lograr el aclaramiento viral ha sido uno de los principales objetivos de investigación, por lo cual esta revisión se enfoca en los diferentes tratamientos para la infección por VHC. En los años 80 se iniciaron las terapias con interferón alfa, y posteriormente interferón alfa pegilado en monoterapia o en combinación con ribavirina; sin embargo, la respuesta viral sostenida (RVS) solo se lograba en un limitado porcentaje de los pacientes. En 2011 fueron aprobados los antivirales de acción directa (AAD) de primera generación, y en los últimos 10 años se han desarrollado nuevos AAD con tasas RVS superiores al 95 %. Sin embargo, recientemente se han reportado mutaciones asociadas a resistencia a los AAD, especialmente en los genotipos de VHC 1, subgenotipo 1a y 3. Es importante anotar que el aclaramiento viral luego del tratamiento con AAD no elimina el riesgo de carcinoma hepatocelular en pacientes con cirrosis hepática.

Treatment of hepatitis C virus infection: From therapy with interferon to direct-acting antivirals

Laura Lopera¹ , Carolina Posada² , Melissa Montoya-Guzmán³ , Daniela Muñoz⁴,
María-Cristina Navas⁵

¹ Minciencias young talent. Gastrohepatology Group. University of Antioquia. Medellín, Colombia.

² Medical student. School of Medicine. Gastrohepatology Group. University of Antioquia. Medellín, Colombia.

³ MSc CCBB student. Gastrohepatology Group. University of Antioquia. Medellín, Colombia.

⁴ Medical student. School of Medicine. Gastrohepatology Group. University of Antioquia. Medellín, Colombia.

⁵ Associate Professor. School of Medicine. Gastrohepatology Group Coordinator. University of Antioquia. Medellín, Colombia.

ARTICLE INFORMATION

Keywords

Antiviral agents;
HCV;
Interferons;
Sustained Virological Response

Received: November 23, 2021

Accepted: May 15, 2022

Correspondence:

María Cristina Navas;
maria.navas@udea.edu.co

How to cite: Lopera L, Posada C, Montoya-Guzmán M, Muñoz D, Navas MC. Treatment of hepatitis C virus infection: From therapy with interferon to direct-acting antivirals. *Iatreia* [Internet]. 2023 Jan-Mar;36(1):51-38. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.183>



Copyright: © 2023
Universidad de Antioquia.

ABSTRACT

Hepatitis C virus (HCV) infection is a global public health concern. An estimated of 58 million people with chronic HCV infection are at risk of developing cirrhosis or hepatocellular carcinoma. Since the discovery of HCV in 1989, the search for a treatment to achieve viral clearance has been one of the main research goals, which is why this review focuses on the different treatments for HCV infection. In the 80s, therapies with interferon- α and pegylated interferon- α in monotherapy or combination with ribavirin began. However, sustained viral response (SVR) was achieved in a limited percentage of patients. First-generation direct-acting antivirals (DAAs) were approved in 2011, and new DAAs with SVR rates greater than 95% were developed in the last 10 years. However, mutations associated with resistance to DAAs have recently been reported, especially in HCV genotypes 1, subgenotype 1a, and 3. Finally, it is important to note that viral clearance after DAA treatment does not eliminate the risk of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis.

Introducción

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es un problema de salud pública a nivel global. La Organización Mundial de la Salud estima que hay 58 millones de personas con hepatitis C crónica y alrededor de 299.000 muertes por año asociadas a hepatopatías terminales como cirrosis y carcinoma hepatocelular (CHC) (1). Entre el 15 % y el 45 % de las personas infectadas con este virus logra el aclaramiento viral espontáneo; sin embargo, entre el 60 % y el 80 % desarrolla infección crónica. El riesgo de progresión a cirrosis es del 15 % al 30 %, y a CHC del 1 % al 3 % (1).

Antes del descubrimiento del VHC en la década de los 80, la hepatitis C se conocía como hepatitis no-A no-B de transmisión parenteral (2,3). Los avances en el estudio de la estructura viral, el ciclo de replicación, la patogénesis e historia natural de la infección han permitido el progreso en el desarrollo del tratamiento (1,4).

El tratamiento antiviral frente al VHC incluye terapia con interferón (IFN) y antivirales de acción directa (AAD), y su objetivo es la respuesta viral sostenida (RVS) con niveles de ácido ribonucleico (ARN) del VHC indetectables luego de 12 a 24 semanas al final del tratamiento (aclaramiento viral) y con niveles séricos normales de transaminasas (5,6). La respuesta al tratamiento se puede clasificar del siguiente modo (7,8):

- Respuesta viral rápida: ARN viral indetectable en la semana 4 de tratamiento.
- Respuesta viral temprana (RVT): completa (ARN viral indetectable en la semana 12 de tratamiento) o parcial (disminución de la carga viral en más de 2 log en la semana 12 de tratamiento).
- Respuesta viral sostenida: ARN viral indetectable luego de 12 a 24 semanas después de finalizar el esquema del tratamiento.
- Rebrote o *breakthrough*: ARN viral indetectable durante el tratamiento con una reaparición del ARN viral que no es causada por una nueva infección por VHC.
- Recidiva o recaída: ARN viral indetectable al finalizar el tratamiento, pero detectable a las 24 semanas.
- Sin respuesta: ARN viral detectable, sin disminución del nivel sérico de transaminasas durante el tratamiento.

El presente artículo es una revisión de los principales esquemas de tratamiento para la infección por VHC. Se examina su blanco molecular, mecanismo de acción, efectos adversos, resistencia y barreras genéticas.

Virus de la hepatitis C

El VHC pertenece al género *Hepacivirus*, familia *Flaviviridae* (4). Es un virus envuelto, con genoma de 9,6 kb de ARN de cadena sencilla y polaridad positiva. El genoma de VHC posee un único marco de lectura abierto (ORF) que codifica para una poliproteína que es procesada por proteasas celulares y virales para generar tres proteínas estructurales y siete no estructurales (4).

Las proteínas estructurales son Core, que es la subunidad estructural de la cápside, y las glicoproteínas de la envoltura E1 y E2, necesarias para la adhesión al receptor celular, la entrada y fusión con la membrana del endosoma (9). Las proteínas no estructurales son: la viroporina P7, la proteasa de serina NS2, la proteasa de serina-NTPasa/RNA helicasa NS3, el cofactor NS4A, NS4B (necesario para la formación del complejo de replicación y de la red membranosa), la fosfoproteína NS5A (que modula la replicación y ensamblaje), y la polimerasa dependiente de ARN NS5B (9) (Tabla 1). Esta

polimerasa viral no tiene actividad correctora, por lo cual es responsable de la variabilidad genética del VHC. Este es uno de los virus ARN con mayor diversidad genética: hasta el momento cuenta con ocho genotipos y más de 100 subgenotipos (4,2).

Tabla 1. Función de las proteínas del VHC

Proteína	Función
Core	Subunidad estructural de la cápside viral
E1	Glicoproteína de la envoltura
E2	Glicoproteína implicada en la unión al receptor
P7	Formación de canales iónicos-viroporina
NS2	Autoproteasa, ensamblaje
NS3	Proteasa y helicasa
NS4A	Cofactor NS3
NS4B	Formación de membranous web
NS5A	Complejo de replicación, ensamblaje
NS5B	Polimerasa dependiente de ARN

Fuente: elaboración propia

Terapia con interferón (IFN)

En los años 80 se inició el manejo de la hepatitis C crónica con IFN- α (10). Sin embargo, la respuesta era transitoria y la RVS se lograba en menos del 20 % de los casos (11,12). Posteriormente, se planteó la terapia con IFN- α o IFN- α pegilado, unido a una molécula ramificada de polietilenglicol (IFN-2a) o a una molécula lineal de polietilenglicol, (IFN-2b) en monoterapia o en combinación con ribavirina. El IFN pegilado tiene una vida media más prolongada y mantiene las concentraciones en suero más estables, lo cual otorgó una gran ventaja a este tratamiento (13,14).

En cuanto a la RVS, el IFN pegilado en monoterapia lograba una tasa de RVS de entre el 6 % y el 16 %, mientras que al combinarse con ribavirina esta aumentaba hasta el 50 % y el 60 %. En la Tabla 2 se presentan los estudios más importantes realizados para evaluar el tratamiento con IFN, IFN pegilado o terapia combinada con ribavirina.

Tabla 2. Estudios con esquemas antivirales de tratamiento con IFN y ribavirina en pacientes con hepatitis C

Tipo de estudio	Tipo de tratamiento	Tipo de población	Resultados	Referencia
Experimental no controlado	IFN α -2b	(n = 10) Hepatitis no A, no B	Hubo disminución de ALT/AST (8/10).	(11)
Clínico controlado aleatorizado multicéntrico	IFN α -2b	(n = 166) Hepatitis C crónica con antecedente transfusional	Hubo disminución del ~50 % de ALT. En algunos casos hubo mejoría histológica.	(16)
Clínico controlado aleatorizado doble ciego	IFN α -2b	(n = 41) Hepatitis C crónica con antecedente transfusional	Hubo disminución del 48 % de ALT y 14 % después de 1 a 2 meses del inicio de la terapia. Hubo una mejoría en el grado de injuria hepática.	(17)
Clínico controlado aleatorizado doble ciego multicéntrico	IFN α -2b +/- ribavirina	(n = 912) Hepatitis C crónica	El tratamiento combinado de IFN más ribavirina fue más eficaz.	(18)

Tabla 2. Estudios con esquemas antivirales de tratamiento con IFN y ribavirina en pacientes con hepatitis C

Tipo de estudio	Tipo de tratamiento	Tipo de población	Resultados	Referencia
Clínico aleatorizado de 3 brazos paralelos	IFN α -2b e IFN-peg	(n = 271) Hepatitis C crónica, con cirrosis o fibrosis F3 sin tratamiento previo	Hubo RVS en la semana 72 en el 8 % (IFN- α), 15 % (80 μ g IFN-peg) y 30 % (180 μ g IFN-peg). ALT normalizadas en el 15 %, 20 % y 34 % y respuesta histológica del 31 %, 44 % y 54 %, respectivamente.	(19)
Clínico, abierto, aleatorizado, multicéntrico	IFN α -2b e IFN-peg	(n = 159) Hepatitis C crónica, sin cirrosis o fibrosis F3, sin tratamiento previo	Hubo RVS con IFN-peg en el 10 % (45 μ g), 30 % (90 μ g), 36 % (180 μ g) y 29 % (270 μ g). 3MU 3veces/semana IFN- α RVS del 3 %.	(20)
Experimental no controlado, abierto, de único brazo	IFN-peg	(n = 34) Hepatitis C crónica sin tratamiento previo en hemodiálisis y enfermedad hepática compensada	Hubo RVS en el 50 % (mayor RVS en el genotipo 3 (80 %) que en el 1 (37,5 %). La anemia fue el principal motivo de interrupción del tratamiento.	(21)
Experimental no controlado, abierto, de único brazo	IFN-peg	(n = 26) Candidatos a trasplante renal con infección por el VHC sin tratamiento previo	Hubo RVS en el 45 %. En los pacientes con genotipo 1 no hubo recaídas. Ninguno de los que respondieron tuvo recidiva después del trasplante.	(22)
Clínico controlado, aleatorizado, multicéntrico	IFN-peg más o IFN α -2b más ribavirina	(n = 1121) Hepatitis C crónica sin tratamiento previo	Hubo una mayor RVS con IFN-peg más ribavirina (56 %) que con IFN α -2b más ribavirina (44 %) o IFN-peg (29 %).	(23)
Clínico abierto, aleatorizado, de 3 brazos paralelos, multicéntrico	IFN-peg más ribavirina o IFN α -2b más ribavirina	(n = 1530) Hepatitis C crónica sin tratamiento previo	Genotipo 1 RVS fueron 42 %, 34 % y 33 % según el esquema. Genotipo 2 y G ~80 %.	(24)
Experimental, no controlado, abierto, prospectivo	IFN-peg más ribavirina	(n = 10) Hepatitis C crónica sin cirrosis, sin tratamiento previo, G1	Hubo RVS en 9/10. El principal efecto secundario fue la anemia.	(25)
Análisis retrospectivo secundario de tres cohortes derivadas de estudios clínicos aleatorizados	IFN-peg más ribavirina o IFN α -2b más ribavirina	Hepatitis C crónica sin tratamiento previo. (n = 1010) con IFN α -2b más ribavirina y (n = 511) con IFN-peg más ribavirina	Hubo RVS con IFN -2b/ribavirina del 52 % y INF-peg/ribavirina del 63 %	(26)
Clínico retrospectivo	IFN-peg más ribavirina	(n = 134) Hepatitis C crónica tratados con IFN-peg/ribavirina	Genotipo 1 (57 %). El 59 % alcanzó la RVS.	(27)
Análisis retrospectivo secundario de dos cohortes derivadas de estudios clínicos aleatorizados	IFN-peg más ribavirina	(n = 350) Hepatitis C crónica sin tratamiento previo. Genotipo 1 (200) o 2 (150)	G1: RVS temprana total del 91,9 % y 45 % y parcial del 21,4 % y 10 % tras 48 y 24 semanas respectivamente. G2: RVS temprana total del 90,9 % y 57,1 % tras 24 y 16 semanas respectivamente.	(28)
Clínico fase 3, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico	IFN-peg más ribavirina	(n = 1311) Hepatitis C crónica sin tratamiento previo. Enfermedad hepática compensada Child-Pugh clase A	Hubo RVS del 63 % en general y del 52 % en pacientes con G1.	(29)
Clínico aleatorizado, doble ciego, multicéntrico	IFN α -2b o IFN-peg más ribavirina	(n = 3070) Hepatitis C crónica con enfermedad hepática compensada, sin tratamiento previo, genotipo 1	Hubo RVS del 39,8 % (dosis estándar IFN-peg), 38 % (dosis bajas IFN-peg), 40,9 % (IFN α -2a). Recaída en el 23,5 %, 20 % y 31,5 % respectivamente. Efectos adversos graves en el 8,6-11,7 % de los pacientes. En pacientes con ARN-VHC indetectable hubo RVS en el 86,2 % y 78,5 % a las 4 y 14 semanas respectivamente.	(30)
Clínico aleatorizado, abierto, de 2 brazos	IFN α -2b o IFN-peg más ribavirina	(n = 447) Hepatitis C crónica, sin tratamiento previo	RVS fue mayor en los pacientes de PegIFN2a (66 %) que en los de PegIFN2b (54 %). 48-32 % (G1 y 4) y 96 -82 % (G2).	(31)

Fuente: elaboración propia

La ribavirina está contraindicada en mujeres gestantes (15). Como efectos adversos del esquema con IFN e IFN pegilado se describen el síndrome pseudogripal (dolor de cabeza, mialgia, fatiga, fiebre y escalofrío), depresión, insomnio, neutropenia, anemia y trombocitopenia (15). El régimen terapéutico con ribavirina debe evitarse en individuos con insuficiencia renal, enfermedad cardiovascular isquémica y enfermedad cerebrovascular (15). Las contraindicaciones y efectos secundarios de ambos tratamientos se presentan en la Figura 1.

CONTRAINDICACIONES



- Trastorno depresivo grave
- Hepatitis autoinmune
- Hipertiroidismo no tratado
- Embarazo, o no cumplir con la anticoncepción
- Hipertensión arterial severa, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria significativa, diabetes mal controlada, EPOC
- Menores de 3 años de edad
- Hipersensibilidad conocida a IFN o ribavirina



- Enfermedad hepática descompensada
- Trasplante de órganos (exceptuando hígado)
- Anemia severa, neutropenia, trombocitopenia y hemoglobinopatías
- Cardiopatías mal controladas: angina, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias significativas
- Enfermedad cerebrovascular
- Insuficiencia renal avanzada

EFFECTOS ADVERSOS



IFN o PegIFN

- Síndrome pseudogripal
- Leucopenia y trombocitopenia
- Anorexia, náuseas, vómito, diarrea
- Depresión, irritabilidad, dispraxia, problemas de memoria e insomnio
- Irritación o erupción cutánea, alopecia
- Trastornos autoinmunes como disfunción tiroidea
- Pérdida de peso
- Tinnitus e hipoacusia
- Retinopatía
- Hiperglicemia
- Convulsiones
- Enfermedad renal
- Neumonitis

Ribavirina

- Anemia hemolítica, dependiente de dosis
- Tos y disnea
- Erupción cutánea y prurito
- Náuseas
- Sinusitis
- Teratogenicidad

Figura 1. Contraindicaciones y efectos adversos del tratamiento con interferón y ribavirina.

Fuente: elaboración propia.

Antivirales de acción directa (AAD)

El uso de AAD en la última década ha logrado cambios en el tratamiento de la infección por el VHC (32,33). En 2011 fueron aprobados los AAD de primera generación (telaprevir y boceprevir) (34,35), y a partir del 2013 se introdujeron los AAD de segunda generación con algunas ventajas, entre las que se incluye que tienen menos efectos adversos, son de administración oral, son efectivos para todos los genotipos y que pueden ser usados con éxito en pacientes con cirrosis avanzada e hipertensión portal (34).

De acuerdo con su mecanismo de acción, los AAD se clasifican en cuatro grupos (Figura 2): inhibidores de la proteasa (NS3/4A), inhibidores nucleósidos de NS5B, inhibidores no nucleósidos de NS5B e inhibidores de NS5A.

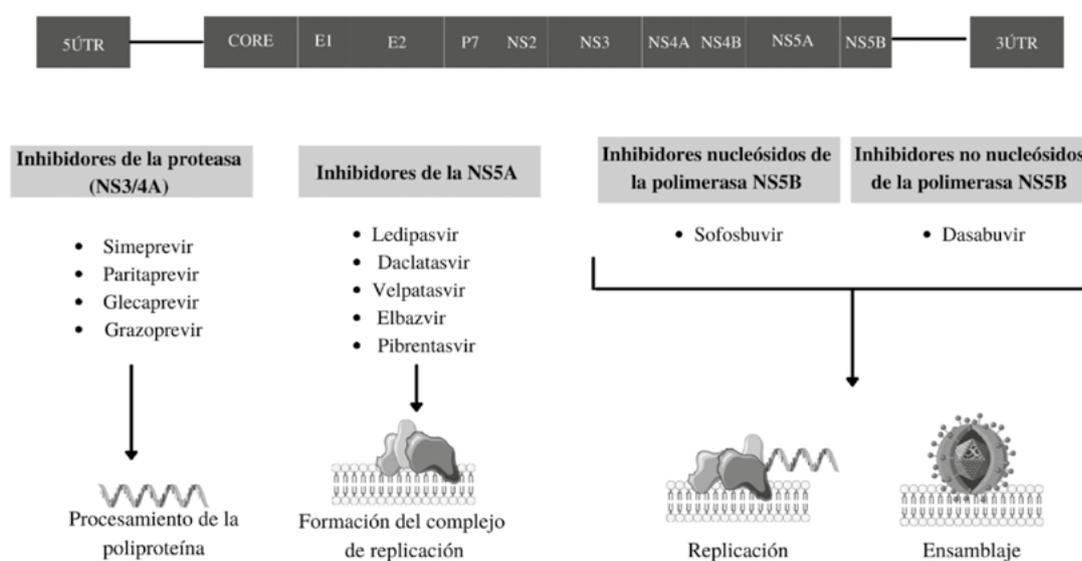


Figura 2. Mecanismo de acción de los AAD y su blanco terapéutico.

Fuente: diseño original por medio de Servier Medical Art.

Inhibidores de proteasa (NS3/NS4A)

Estas moléculas fueron los primeros AAD en ser desarrollados y actúan como inhibidores competitivos uniéndose al sitio catalítico de NS3 (32) y bloqueando la actividad del complejo NS3-NS4A en el procesamiento de la poliproteína del VHC (Tabla 3) (33,34).

Tabla 3. Mecanismo de acción de los AAD

AAD	Fármaco	Mecanismo de acción
Inhibidores de la proteasa NS3/NS4A	Simeprevir Paritaprevir Glecaprevir Grazoprevir	Inhiben el complejo NS3-NS4A e impiden que puedan escindir la poliproteína del VHC. Al inhibir la proteasa, la helicasa se bloquea y evita su interacción para el proceso de replicación. Inhiben el ensamblaje del virus. Mejoran la respuesta inmune innata al inhibir la replicación del virus.
Inhibidores nucleósidos de la polimerasa NS5B	Sofosbuvir	Se unen a la cadena de ARN viral al impedir la polimerización y actuando como terminadores de cadena.
Inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B	Dasabuvir	Inhibe de manera no competitiva al unirse al sitio alostérico. Causan un cambio conformacional en la polimerasa, y bloquean la síntesis de ARN.
Inhibidores de NS5A	Ledipasvir Daclatasvir Ombitasvir Velpatasvir Elbasvir Pibrentasvir	No está determinado por completo el mecanismo de acción de estos antivirales de acción directa. Bloquean funciones de la NS5A al inhibir la fosforilación y formación de cuerpos membranosos necesarios para la replicación del VHC. Se unen al dominio D1 e inhiben posibles cambios configuracionales.

Fuente: elaboración propia

El telaprevir (TVR) y el boceprevir (BOC) fueron los inhibidores de proteasa de primera generación de tipo cetamida-lineal recomendados para el tratamiento en combinación con IFN y ribavirina, debido a la baja barrera a la resistencia si se utilizaban en monoterapia (32,35). Este tratamiento debe ser administrado cada 8 horas, sumado al IFN y a la ribavirina, lo que dificulta la adherencia al tratamiento (33-35).

Posteriormente, fueron autorizados los compuestos macrocíclicos simeprevir (SMV) y asunaprevir (ASV) (32). Con el objetivo de mejorar la barrera genética de los AAD y su eficacia con diferentes genotipos del VHC, se desarrollan los AAD de segunda generación como paritaprevir (PTV), grazoprevir (GZR), glecaprevir (GLE), y voxilaprevir (VOX) (32,36). El GZR y el GLE son fármacos pan-genotípicos y son recomendados por varias guías en combinación con otros AAD (Tabla 4) (37-39).

Tabla 4. Esquemas de tratamiento para el VHC

Esquemas de tratamiento				
Pacientes	Tratamiento previo	Esquema	Duración (semanas)	Genotipo
Sin cirrosis o con cirrosis compensada (Child-Pugh A)	Naive	GLE/PIB	8	Pangenotípica
		SOF/VEL	12	Pangenotípica
		DCV/SOF	12	1, 2, 3
Con cirrosis descompensada (Child-Pugh B o C)	Naive	SOF/LDV/Ribavirina	12	1, 4, 5, 6
		SOF/LDV	24	1, 4, 5, 6
		SOF/VEL/Ribavirina	12	Pangenotípica
		SOF/VEL	24	Pangenotípica
Sin cirrosis o con cirrosis compensada (Child-Pugh A)	Falla terapéutica	SOF/VEL/VOX	12	Pangenotípica
Con cirrosis descompensada (Child-Pugh B o C)	Falla terapéutica	SOF/VEL/Ribavirina	24	Pangenotípica
Múltiples predictores de respuesta pobre al tratamiento	Falla terapéutica	SOF/GLE/PIB	12	Pangenotípica

Fuente: adaptado de González-Grande *et al.* (61)

Inhibidores de la NS5A

La fosfoproteína NS5A es una proteína pleiotrópica que participa en la replicación del genoma viral, ensamblaje y salida de la partícula viral (2,32). La proteína NS5A presenta una hélice alfa que se une a las membranas intracelulares, como la del retículo endoplasmático (RE), y tres dominios (D1-D3) (2,32). D1 es un dominio de unión al RNA, mientras que D2 y D3 son dominios involucrados en la replicación viral que interactúan con factores celulares y virales (32,40).

Entre los medicamentos pertenecientes a este grupo se encuentran el daclatasvir (DCV), ledipasvir (LDV), ombitasvir (OMV), elbasvir (ELB), velpatasvir (VEL), y pibrentasvir (PIB) (33-35) (Figura 2). Aunque el mecanismo de acción no ha sido completamente dilucidado, estos AAD se unen al dominio D1 e inhiben cambios configuracionales y, adicionalmente, pueden inhibir su función de fosforilación y la formación de los cuerpos membranosos necesarios en la replicación del VHC (41,42).

Estos medicamentos se caracterizan por ser eficaces y pangenotípicos; sin embargo, poseen una baja barrera a la acumulación de mutaciones y se han descrito diferentes variantes asociadas a la resistencia (VAR), como cambios de metionina por alanina, glicina o treonina en la posición 28 (M28A/G/T); en la posición 30 de glutamina por ácido aspártico, ácido glutámico, entre otros (Q30D/E/G/H/K/L/R); en la posición 31 de leucina por fenilalanina, metionina o valina (L31F/M/V) en la región entre el N-terminal y la hélice alfa; y cambio en la posición 93 de tirosina por cisteína, histidina, asparagina o serina (Y93C/H/N/S) en el D1, que da como resultado una disminución en la eficacia del tratamiento (32).

El LDV, disponible desde el 2014 en terapia combinada con sofosbuvir (SOF), es uno de los esquemas más utilizados alrededor del mundo, dado que tiene pocos efectos adversos, buena

tolerancia y presenta una tasa de RVS superior al 95 % (35,39,43). El esquema SOF/LDV puede utilizarse en casos con o sin diagnóstico de cirrosis, con trasplante hepático y con falla terapéutica previa (35,39,43,44).

El DCV, al igual que el LDV, suele usarse en combinación con SOF y está disponible desde el 2015. Se han reportado VAR en pacientes infectados con VHC genotipo 3, así como respuesta disminuida en casos con VHC subgenotipo 1a, por lo que el esquema de tratamiento puede variar entre 12 a 24 semanas (35).

El ELB y el VEL son inhibidores de NS5A, incorporados desde 2016. El primero se utiliza en combinación con GZR, con una duración de 12 semanas; sin embargo, las VAR reportadas pueden afectar la eficacia de la terapia (33,34). ELB está indicado en casos con o sin tratamiento previo, con cirrosis compensada o sin cirrosis, y con coinfección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y VHC (33,34). Debe evitarse en pacientes con enfermedad hepática descompensada, debido a que puede provocar un aumento en el nivel de transaminasas (45).

VEL se caracteriza por ser pangentotípico y suele usarse con SOF y SOF/VOX (34). En ensayos clínicos el tratamiento con SOF/VEL presentó una RVS a las 12 semanas del 95 % al 99 % en pacientes sin cirrosis o con cirrosis compensada (46,47), del 83 % al 86 % con cirrosis descompensada y del 94 % en casos con terapia con adición de ribavirina (48).

En el 2017 se introdujo la combinación GLE/PIB en los esquemas de terapia pangentotípicos. En pacientes que recibieron GLE/PIB durante 8 semanas, las tasas de RVS fueron del 98 % y del 93 % en casos de infección con el VHC genotipo 2 y genotipos 4, 5 o 6, respectivamente (49). Estos resultados son similares a los obtenidos con 12 semanas de terapia: 99,5 % y 99 % respectivamente (49). Este esquema puede usarse en pacientes sin tratamiento previo o con falla a otro tratamiento y en pacientes sin cirrosis o con cirrosis compensada, aunque tiene contraindicaciones en casos con cirrosis Child-Pugh B o C (49,50).

Inhibidores de la polimerasa NS5B

Este grupo de medicamentos corresponde a inhibidores de la polimerasa, nucleósidos (IN) o no nucleósidos (INN) (32). Los IN compiten con los trifosfatos de ribonucleósido (rNTPs) y son incorporados en el ARN viral durante la síntesis por actividad de la polimerasa viral. Esta incorporación interrumpe la síntesis por impedimento estérico (32). Los INN son inhibidores no competitivos que se unen al sitio alostérico de la polimerasa viral, lo cual induce un cambio estructural en la proteína y afecta su función (Figura 2) (32,35).

Dado que la función de la polimerasa viral es indispensable en el ciclo de replicación del VHC, las mutaciones en la secuencia suelen afectar negativamente el *fitness* de estas variantes (32), por lo cual NS5B suele ser una proteína muy conservada entre los diferentes genotipos, y por tanto los inhibidores de NS5B generalmente son pangentotípicos (51).

Inhibidores nucleósidos

El SOF es un análogo de uridina, con una alta barrera a la resistencia, por lo cual está recomendado como tratamiento de primera línea. Como se ha mencionado, el SOF suele usarse en combinación con otros AAD. Su administración es oral, una vez al día, lo que facilita la adherencia a la terapia (52,53).

Entre los efectos secundarios de este fármaco se describe fatiga, náuseas, cefalea e insomnio. Se debe tener precaución en pacientes con enfermedad renal en estado terminal, especialmente si este se suministra con un betabloqueador, debido a que el SOF es de eliminación renal y existe riesgo de bradicardia grave y paro cardíaco (52,54).

Inhibidores no nucleósidos

El dasabuvir (DSV) es un derivado de aril-dihidouracilo, de la clase de pirimidona que tiene como blanco un dominio de la NS5B (55). Se trata de un fármaco que está indicado para el tratamiento de pacientes infectados con genotipo 1, que en combinación con otros AAD como ombitasvir, paritaprevir, ritonavir, y en algunos casos adicionalmente ribavirina, presenta tasas altas de RVS (95 %) (55).

El DSV es de administración oral dos veces al día (35). Las características farmacocinéticas de DSV no se ven afectadas de forma significativa en pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática leve; sin embargo, no debe usarse en casos de cirrosis descompensada (Child-Pugh B o C) (56).

Manejo de la infección aguda por VHC

El diagnóstico de una hepatitis C aguda sintomática es un escenario poco común. En este grupo de pacientes se puede presentar fatiga, cefalea y manifestaciones gastrointestinales. La falla hepática aguda se presenta en menos del 1 % de los casos; cerca del 80 % de los individuos que se infectan son asintomáticos (57).

De acuerdo con la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades del Hígado (AASLD), el criterio para definir hepatitis C aguda es la detección de ARN viral y de anticuerpos anti-VHC negativos. Los niveles de ARN viral comienzan a ser detectables a las 2 a 3 semanas, mientras que los anticuerpos tardan de 2 a 3 meses. Otra posibilidad es evidenciar seroconversión, es decir, tener una prueba de anti-VHC negativa y que en el seguimiento se haga positiva.

Las principales guías para el manejo de la hepatitis C no recomiendan realizar una profilaxis previa o posterior a una exposición de riesgo. En general, el esquema de tratamiento para la infección aguda es el mismo que se usa en la hepatitis C crónica (ver más adelante). Es importante realizar seguimiento a las 12 y 24 semanas postratamiento para evidenciar la RVS y verificar que no se presenten recaídas (58).

Manejo de la infección crónica por VHC

Alrededor del 60 % al 80 % de las personas que se infectan con VHC desarrollan infección crónica con riesgo de cirrosis y CHC (1). Previo al inicio de la terapia con AAD se debe considerar:

- Evaluar el grado de fibrosis hepática, idealmente con Fibroscan o Fibrotest. Si estas herramientas no están disponibles se puede calcular el APRI (*AST to Platelet Ratio Index*) o el FIB 4 (Fibrosis 4) (59,59,60).
- Realizar hemograma, aminotransferasas (ALT, AST), bilirrubinas, albúmina, INR (índice internacional normalizado), tiempos de coagulación (TP, TPT), creatinina, nitrógeno ureico (BUN) y estimar la tasa de filtración glomerular (TFG).
- Marcadores para infección por VIH y virus de la hepatitis B (VHB).
- Indagar por factores que puedan afectar la adherencia al tratamiento (red de apoyo, consumo de sustancias psicoactivas, situación de calle, trastornos psiquiátricos, antecedente de poca adherencia a otros tratamientos).
- Evaluar la medicación del paciente, debido a que los AAD presentan interacciones con algunos medicamentos como carbamazepina, fenitoína y fenobarbital.
- Educar al paciente sobre su enfermedad, tratamiento, efectos adversos y prevención de conductas de riesgo.

Esquemas de tratamiento

Para definir la combinación de AAD y duración del tratamiento se debe clasificar a los pacientes de acuerdo con sus características clínicas y comorbilidades (Tabla 4).

Terapia en pacientes sin tratamiento previo, sin cirrosis o con cirrosis compensada (Child-Pugh A)

Puede usarse la combinación GLE/PIB durante 8 semanas y SOF/VEL por 12 semanas (39,43). La combinación DCV/SOF por 12 semanas también se encuentra en la guía del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia para la infección por VHC genotipos 1, 2 y 3 (38). Otras opciones menos usadas, debido a que son específicas del genotipo, son SOF/LDV (1a, 1b, 4, 5, 6), ELB/GRZ (1a, 1b, 4) y PTV/OMV/DSV (1a y 1b) (39,43).

Terapia en pacientes sin tratamiento previo con cirrosis descompensada (Child-Pugh B o C)

Algunos AAD, como los inhibidores de proteasa, están contraindicados, dado que suponen un riesgo de descompensación de la enfermedad hepática subyacente (62-64). Los esquemas más utilizados para estos pacientes son: SOF/LDV por 24 semanas o más ribavirina durante 12 semanas para los genotipos 1, 4, 5 o 6 (38,39,43). Como tratamiento pangénotípico se recomienda SOF/VEL por 24 semanas o más ribavirina por 12 semanas (38,39,43).

Terapia en pacientes con falla previa al tratamiento

Las VAR pueden afectar la efectividad de los AAD. Si el paciente fue tratado previamente con un inhibidor de proteasa o con un inhibidor de la NS5A y el tratamiento no fue efectivo, se sugiere SOF/VEL/VOX durante 12 semanas en casos sin cirrosis o con cirrosis compensada. En pacientes con cirrosis descompensada se sugiere SOF/VEL más ribavirina durante 24 semanas (38,39,43). En pacientes con enfermedad hepática avanzada, VAR en NS5A y fallas terapéuticas con varios regímenes de AAD, se sugiere SOF/GLE/PIB y ribavirina por 12-24 semanas (38,39,43).

Tratamiento en grupos especiales

Pacientes con enfermedad renal crónica

Tasa de filtración glomerular (TFG) menor a 30 mL/min/1,73 m²: acorde a las recomendaciones de EASL y AASLD no se necesita modificar el esquema. Aunque SOF es de eliminación renal, fue aprobado por la FDA en 2019 para su uso en este grupo de pacientes (65). Para este grupo se sugiere ELB/GRZ durante 12 semanas (58).

Pacientes coinfectados con VIH

En este grupo se debe verificar si hay interacciones con los fármacos antirretrovirales, principalmente los inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos (39,43).

Pacientes coinfectados con VHB

En este grupo existe el riesgo de reactivación de la infección por VHB (66,67). Las recomendaciones de tratamiento para estos pacientes son las mismas que para mono infectados con VHC; sin embargo, los individuos HBsAg positivos deben recibir profilaxis para el VHB por lo menos 12 semanas después de finalizado el tratamiento con AAD, y en los HBsAg negativos/anti-HBc positivos debe vigilarse continuamente los niveles de transaminasas para evitar una reactivación de la enfermedad (39,43).

Seguimiento después del tratamiento

Para confirmar la RVS debe medirse la carga viral a las 12 a 24 semanas después de completar el tratamiento. Si es inferior a 15 UI/mL o menor a 1000 UI/mL (método cualitativo), entonces se define como RVS (38,39,43). Es importante realizar un perfil hepático para comprobar niveles normales de transaminasas (38,39,43). Los pacientes que tengan conductas de alto riesgo de reinfección deben evaluarse con paraclínicos cada 6 meses o al menos cada año (43). En los casos en que no hay RVS se debe evaluar la posibilidad de un nuevo tratamiento y continuar con el seguimiento cada 6 meses (38,39,43).

Riesgo de hepatopatías crónicas después del tratamiento

La infección por VHC es una de las principales etiologías de cirrosis y CHC en el mundo (68). La introducción de los AAD como tratamiento principal ha demostrado regresión de fibrosis en una parte de los pacientes. Sin embargo, en los últimos años han surgido reportes donde se evidencia que en algunos casos se puede presentar progresión de la fibrosis y desarrollo de CHC, aun después de lograr RVS (69,70).

La tasa de progresión de fibrosis está entre el 1 % y el 14 %. Varios estudios mostraron que no hay diferencia cuando se compara si se logró una RVS gracias al tratamiento con AAD o con IFN (68,71). Adicionalmente, se han descrito algunos factores de riesgo para que esta progresión pos-RVS ocurra: el consumo de alcohol, la fibrosis establecida pretratamiento y la esteatohepatitis no alcohólica (69,72).

Los mecanismos implicados no están claramente dilucidados. No obstante, algunos de los cambios que genera la infección por VHC en el tejido hepático y que persisten después del aclaramiento viral parecen ser responsables, en parte, de este proceso. Dentro de estas alteraciones se encuentran las modificaciones epigenéticas. El VHC puede promover la metilación del ADN y hacer modificación de histonas. La principal implicación de la alteración de la epigenética es que no es reversible luego del aclaramiento viral, es decir, el riesgo de los mecanismos oncogénicos continúa presente en ausencia de infección productiva por VHC (73,74).

Otros mecanismos en este proceso son la reducción de la inmunovigilancia que se presenta después del aclaramiento viral, con un menor control de las células neoplásicas. Se ha evidenciado que sustancias como el IFN- β y citoquinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1, IL-23, IL-6, y LT- α y LT- β) disminuyen rápidamente luego de la RVS (75). Los factores inmunes y epigenéticos tienen un rol en la progresión de la fibrosis, y quedan aún muchas dudas sobre la fisiopatología de las hepatopatías crónicas en la era de los AAD.

Conclusión

El descubrimiento y estudio de la infección por VHC ha permitido el desarrollo y evaluación de diferentes medicamentos que han sido importantes para el manejo de la enfermedad. El tratamiento actual con AAD ha demostrado tasas de curación superiores al 92 %, lo que representa un avance muy significativo en el manejo y calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, en los últimos años se ha reportado que, a pesar de alcanzar la RVS, el riesgo de desarrollar CHC permanece en algunos casos, además de las VAR asociadas con la falla del tratamiento. La lucha para erradicar el VHC a nivel global no termina con los AAD, por lo que es necesario articular los diferentes actores del sistema de salud y las comunidades para mejorar los sistemas de promoción y prevención de la infección. Son necesarios el tamizaje y la detección oportuna, al igual que estudios que permitan conocer el estado actual de las VAR en Colombia, con el fin de que puedan ser un factor en la efectividad de los tratamientos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses. Esta publicación se realiza en el marco del proyecto de investigación (contrato 760-2017) financiado por Minciencias.

Referencias

1. World Health Organization. Hepatitis C [Internet]. Hepatitis C. 2021. [consultado el 22 de abril del 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
2. Buchanan R, Nash KL. Hepatitis C. *Medicine liver* [Internet]. 2019;47(11):752-7. DOI <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2019.08.002>
3. Simmonds P. The origin of hepatitis C virus. *Curr Top Microbiol Immunol* [Internet]. 2013;369:1-15. https://doi.org/10.1007/978-3-642-27340-7_1
4. Micheloud D. El virus de la Hepatitis C [Internet]. EMEI. [consultado el 18 de abril de 2020]. Disponible en: <https://epidemiologiamolecular.com/virus-hepatitis-vhc/>
5. Swain MG, Lai M-Y, Shiffman ML, Cooksley WGE, Zeuzem S, Dieterich DT, et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology* [Internet]. 2010;139(5):1593-601. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.07.009>
6. Martinot-Peignoux M, Stern C, Maylin S, Ripault MP, Boyer N, Leclere L, et al. Twelve weeks posttreatment follow-up is as relevant as 24 weeks to determine the sustained virologic response in patients with hepatitis C virus receiving pegylated interferon and ribavirin. *Hepatology* [Internet]. 2010;51(4):1122-6. <https://doi.org/10.1002/hep.23444>
7. World Health Organization, Global Hepatitis Programme. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2018 [consultado el 18 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531733/>
8. Poordad F, Reddy KR, Martin P. Rapid virologic response: a new milestone in the management of chronic hepatitis C. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2008;46(1):78-84. <https://doi.org/10.1086/523585>
9. Moradpour D, Penin F. Hepatitis C Virus Proteins: From Structure to Function. En: Bartenschlager R, editor. *Hepatitis C Virus: From Molecular Virology to Antiviral Therapy* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013 [consultado el 15 de diciembre de 2020]. p. 113-42. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-27340-7_5
10. Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB, Rustgi V, Di Bisceglie A, Peters M, et al. Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. A preliminary report. *N Engl J Med* [Internet]. 1986;315(25):1575-8. <https://doi.org/10.1056/NEJM198612183152503>
11. Poynard T, Leroy V, Cohard M, Thevenot T, Mathurin P, Opolon P, et al. Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C: effects of dose and duration. *Hepatology* [Internet]. 1996;24(4):778-89. <https://doi.org/10.1002/hep.510240405>
12. Zeuzem S. Do Differences in Pegylation of Interferon Alfa Matter? *Gastroenterology* [Internet]. 2010;138(1):34-6. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.11.034>
13. Bräu N. Pegylated Interferons and Advances in Therapy for Chronic Hepatitis C. [Internet] 2002. [consultado el 15 de diciembre de 2020] Disponible en: https://www.medscape.org/viewarticle/442365_11
14. Chen C-H, Yu ML. Evolution of interferon-based therapy for chronic hepatitis C. *Hepat Res Treat* [Internet]. 2010;2010:140953. <https://doi.org/10.1155/2010/140953>
15. Davis GL, Balart LA, Schiff ER, Lindsay K, Bodenheimer HC, Perrillo RP, et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant α -interferon. A multicentre randomized, controlled trial. *J Hepatol* [Internet]. 1990;11:531-5. <https://doi.org/10.1056/NEJM198911303212203>
16. Di Bisceglie AM, Martin P, Kassianides C, Lisker-Melman M, Murray L, Waggoner J, et al. Recombinant interferon alfa therapy for chronic hepatitis C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* [Internet]. 1989;321(22):1506-10. https://doi.org/10.1136/gut.34.2_suppl.s130

17. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* [Internet]. 1998 Nov;339(21):1485-92. <https://doi.org/10.1056/NEJM199811193392101>
18. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WG, Dusheiko GM, Lee SS, Balart L, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2000 Dec;343(23):1673-80. <https://doi.org/10.1056/NEJM200012073432302>
19. Reddy KR, Wright TL, Pockros PJ, Shiffman M, Everson G, Reindollar R, et al. Efficacy and safety of pegylated (40-kd) interferon alpha-2a compared with interferon alpha-2a in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* [Internet]. 2001 Feb;33(2):433-8. <https://doi.org/10.1053/jhep.2001.21747>
20. Tan SS, Abu Hassan MR, Abdullah A, Ooi BP, Korompis T, Merican MI. Safety and efficacy of an escalating dose regimen of pegylated interferon alpha-2b in the treatment of haemodialysis patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* [Internet]. 2010 Jun;17(6):410-8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2009.01191>
21. Werner T, Aqel B, Balan V, Byrne T, Carey E, Douglas D, et al. Treatment of Hepatitis C in Renal Transplantation Candidates: A Single-Center Experience. *Transplantation* [Internet]. 2010;90(4):407-11. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3181e72837>
22. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçalves FL, et al. Peginterferon Alfa-2a plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J Med* [Internet]. 2002 Sep;347(13):975-82. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020047>
23. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet (Lond Engl)* [Internet]. 2001;358(9286):958-65. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(01\)06102-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(01)06102-5)
24. Lindahl K, Stahle L, Bruchfeld A, Schvarcz R. High-dose ribavirin in combination with standard dose peginterferon for treatment of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* [Internet]. 2005 Feb;41(2):275-9. <https://doi.org/10.1002/hep.20563>
25. McHutchison JG, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay KL, Trepo C, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* [Internet]. 2002 Oct;123(4):1061-9. <https://doi.org/10.1053/gast.2002.35950>
26. Pattullo V, Ravindran NC, Mazzulli T, Wong DKH, Heathcote EJ. Pegylated interferon plus optimized weight-based ribavirin dosing negate the influence of weight and body mass index on early viral kinetics and sustained virological response in chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* [Internet]. 2010;17(12):834-8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2010.01248.x>
27. Huang CF, Yang JF, Huang JF, Dai CY, Chiu CF, Hou NJ, et al. Early identification of achieving a sustained virological response in chronic hepatitis C patients without a rapid virological response. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2010;25(4):758-65. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2009.06148>
28. Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* [Internet]. 2004;140(5):346-55. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-140-5-200403020-00010>
29. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* [Internet]. 2009;361(6):580-93. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808010>
30. Rumi MG, Aghemo A, Prati GM, D'Ambrosio R, Donato MF, Soffredini R, et al. Randomized study of peginterferon-alpha2a plus ribavirin vs peginterferon-alpha2b plus ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* [Internet]. 2010;138(1):108-15. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.08.071>
31. Li DK, Chung RT. Overview of Direct-Acting Antiviral Drugs and Drug Resistance of Hepatitis C Virus. En: Law M, editor. *Hepatitis C Virus Protocols* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2019 [consultado el 15 de diciembre de 2020]. p. 3-32. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-8976-8_1
32. Pockros PJ. New direct-acting antivirals in the development for hepatitis C virus infection. *Therap Adv Gastroenterol* [Internet]. 2010;3(3):191-202. <https://doi.org/10.1177/1756283X10363055>

33. Pockros PJ. Direct-acting antivirals for the treatment of hepatitis C virus infection [Internet]. UpToDate. 2019. [Consultado el 15 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/direct-acting-antivirals-for-the-treatment-of-hepatitis-c-virus-infection#H2261794757>
34. Jameson JL, Fauci A, Kasper DL, Hauser S, Longo D, Loscalzo J. Harrison principios de medicina interna. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana de España; 2015.
35. Lenz O, Verbinnen T, Fevery B, Tambuyzer L, Vijgen L, Peeters M, et al. Virology analyses of HCV isolates from genotype 1-infected patients treated with simeprevir plus peginterferon/ribavirin in Phase IIb/III studies. *J Hepatol* [Internet]. 2015 May;62(5):1008-14. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.11.032>
36. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. Paris, 26-28, February 1999, Consensus Statement. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* [Internet]. 1999;30(5):956-61. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10365827/>
37. Ministerio de Salud y Protección Social, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Vía clínica para el tratamiento de hepatitis C. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social; 2017. Disponible en: <https://www.iets.org.co/Archivos/69/V%C3%ADa%20cl%C3%ADnica%20para%20el%20tratamiento%20de%20la%20hepatitis%20C%20-%20versi%C3%B3n%20completa%2028062017.pdf>
38. Ghany MG, Morgan TR. Hepatitis C Guidance 2019 Update: American Association for the Study of Liver Diseases–Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Hepatology* [Internet]. 2020;71(2):686-721. <https://doi.org/10.1002/hep.31060>
39. de Chasse B, Navratil V, Tafforeau L, Hiet MS, Aublin-Gex A, Agaugué S, et al. Hepatitis C virus infection protein network. *Mol Syst Biol* [Internet]. 2008;4:230. <https://doi.org/10.1038/msb.2008.66>
40. Berger C, Romero-Brey I, Radujkovic D, Terreux R, Zayas M, Paul D, et al. Daclatasvir-like inhibitors of NS5A block early biogenesis of hepatitis C virus-induced membranous replication factories, independent of RNA replication. *Gastroenterology* [Internet]. 2014 Nov;147(5):1094-1105.e25. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.07.019>
41. Fridell RA, Qiu D, Wang C, Valera L, Gao M. Resistance analysis of the hepatitis C virus NS5A inhibitor BMS-790052 in an in vitro replicon system. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2010 Sep;54(9):3641-50. <https://doi.org/10.1128/AAC.00556-10>
42. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol* [Internet]. 2018;69(2):461-511. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>
43. Sugawara Y, Hibi T. Direct-acting agents for hepatitis C virus before and after liver transplantation. *Biosci Trends* [Internet]. 2018;11(6):606-11. <https://doi.org/10.5582/bst.2017.01293>
44. Cada DJ, Kim AP, Baker DE. Elbasvir/Grazoprevir. *Hosp Pharm* [Internet]. 2016;51(8):665-86. <https://doi.org/10.1310/hpj5108-665>
45. Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;373(27):2599-607. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1512610>
46. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Bräu N, Gane EJ, Pianko S, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;373(27):2608-17. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1512612>
47. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;373(27):2618-28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1512614>
48. Asselah T, Kowdley KV, Zadeikis N, Wang S, Hassanein T, Horsmans Y, et al. Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 2, 4, 5, or 6 Infection Without Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2018;16(3):417-26. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.09.027>
49. Zeuzem S, Foster GR, Wang S, Asatryan A, Gane E, Feld JJ, et al. Glecaprevir–Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in HCV Genotype 1 or 3 Infection. *N Engl J Med* [Internet]. 2018;378(4):354-69. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1702417>
50. Kamal SM. Hepatitis C Treatment in the Era of Direct-Acting Antiviral Agents: Challenges in Developing Countries [Internet]. En: Kamal SM, editor. *Hepatitis C in Developing Countries* Academic Press; 2018

- [citado 23 de abril de 2021]. p. 209-46. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128032336000175>
51. Brunton LL, Knollmann BC, Hilal-Dandan R, editores. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 13th ed. New York: McGraw Hill Medical; 2018. 1419 p.
 52. de Ávila-Machado MA, de Moura CS, Klein M, Winthrop K, Carleton B, Abrahamowicz M, et al. Direct-Acting Antivirals for Hepatitis C: Predictors of Early Discontinuation in the Real World. *J Manag Care Spec Pharm* [Internet]. 2019;25(6):697-704. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2019.25.6.697>
 53. Li T, Qu Y, Guo Y, Wang Y, Wang L. Efficacy and safety of direct-acting antivirals-based antiviral therapies for hepatitis C virus patients with stage 4-5 chronic kidney disease: a meta-analysis. *Liver Int* [Internet]. 2017;37(7):974-81. <https://doi.org/10.1111/liv.13336>
 54. Gentile I, Buonomo AR, Borgia G. Dasabuvir: A Non-Nucleoside Inhibitor of NS5B for the Treatment of Hepatitis C Virus Infection. *Rev Recent Clin Trials* [Internet]. 2014;9(2):115-23. <https://doi.org/10.2174/1574887109666140529222602>
 55. King JR, Zha J, Khatri A, Dutta S, Menon RM. Clinical Pharmacokinetics of Dasabuvir. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 2017;56(10):1115-24. <https://doi.org/10.1007/s40262-017-0519-3>
 56. World Health Organization. Hepatitis C [Internet]. Hepatitis C. 2019. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
 57. Pawlowsky J-M, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, et al. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol* [Internet]. 2018;69(2):461-511. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>
 58. Lin Z-H, Xin Y-N, Dong Q-J, Wang Q, Jiang X-J, Zhan S-H, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: An updated meta-analysis. *Hepatology* [Internet]. 2011;53(3):726-36. <https://doi.org/10.1002/hep.24105>
 59. Martínez SM, Crespo G, Navasa M, Forns X. Noninvasive assessment of liver fibrosis. *Hepatology* [Internet]. 2011;53(1):325-35. <https://doi.org/10.1002/hep.24013>
 60. González-Grande R, Jiménez-Pérez M, González-Arjona C, Mostazo-Torres J. New approaches in the treatment of hepatitis C. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2016;22(4):1421-32. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i4.1421>
 61. Lawitz E, Poordad F, Gutierrez JA, Kakuda TN, Picchio G, Beets G, et al. Simeprevir, daclatasvir and sofosbuvir for hepatitis C virus-infected patients with decompensated liver disease. *J Viral Hepat* [Internet]. 2017;24(4):287-94. <https://doi.org/10.1111/jvh.12645>
 62. Jacobson IM, Poordad F, Firpi-Morell R, Everson GT, Verna EC, Bhanja S, et al. Elbasvir/Grazoprevir in People With Hepatitis C Genotype 1 Infection and Child-Pugh Class B Cirrhosis: The C-SALT Study. *Clin Transl Gastroenterol* [Internet]. 2019;10(4):e00007. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000007>
 63. Wedemeyer H, Craxí A, Zuckerman E, Dieterich D, Flisiak R, Roberts SK, et al. Real-world effectiveness of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir±dasabuvir±ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 infection: A meta-analysis. *J Viral Hepat* [Internet]. 2017;24(11):936-43. <https://doi.org/10.1111/jvh.12722>
 64. Highlights of prescribing information [Internet]. Foster City: Gilead Sciences, Inc; 2019. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/212480s000lbl.pdf
 65. Potthoff A, Berg T, Wedemeyer H. Late hepatitis B virus relapse in patients co-infected with hepatitis B virus and hepatitis C virus after antiviral treatment with pegylated interferon-a2b and ribavirin. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 2009;44(12):1487-90. <https://doi.org/10.3109/00365520903329585>
 66. Wang C, Ji D, Chen J, Shao Q, Li B, Liu J, et al. Hepatitis due to Reactivation of Hepatitis B Virus in Endemic Areas Among Patients With Hepatitis C Treated With Direct-acting Antiviral Agents. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2017;15(1):132-6. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.06.023>
 67. Axley P, Ahmed Z, Ravi S, Singal AK. Hepatitis C Virus and Hepatocellular Carcinoma: A Narrative Review. *J Clin Transl Hepatol* [Internet]. 2018;6(1):79-84. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2017.00067>
 68. Lee YA, Friedman SL. Reversal, maintenance or progression: What happens to the liver after a virologic cure of hepatitis C? *Antiviral Res* [Internet]. 2014;107:23-30. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2014.03.012>

69. Grandhe S, Frenette CT. Occurrence and Recurrence of Hepatocellular Carcinoma After Successful Direct-Acting Antiviral Therapy for Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Gastroenterol Hepatol [Internet]*. 2017;13(7):421-5. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/28867970>
70. Su F, Ioannou GN. Hepatocellular Carcinoma Risk After Direct-Acting Antiviral Therapy. *Clin Liver Dis [Internet]*. 2019;13(1):6-12. <https://doi.org/10.1002/cld.781>
71. Nahon P, Vo Quang E, Ganne-Carrié N. Stratification of Hepatocellular Carcinoma Risk Following HCV Eradication or HBV Control. *J Clin Med [Internet]*. 2021;10(2):353. <https://doi.org/10.3390/jcm10020353>
72. Kubota N, Fujiwara N, Hoshida Y. Clinical and Molecular Prediction of Hepatocellular Carcinoma Risk. *J Clin Med [Internet]*. 2020;9(12):3843. <https://doi.org/10.3390/jcm9123843>
73. Rinaldi L, Nevola R, Franci G, Perrella A, Corvino G, Marrone A, et al. Risk of hepatocellular carcinoma after HCV clearance by direct-acting antivirals treatment predictive factors and role of epigenetics. *Cancers (Basel) [Internet]*. 2020;12(6):1351. <https://doi.org/10.3390/cancers12061351>
74. Hayes CN, Zhang P, Zhang Y, Chayama K. Molecular Mechanisms of Hepatocarcinogenesis Following Sustained Virological Response in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Viruses [Internet]*. 2018;10(10):531. <https://doi.org/10.3390/v10100531>