

Hepatitis C

Fernando H. Calmet Schwartzmann¹, Fernando H. Calmet Bruhn²

Introducción

El virus de la hepatitis C (VHC) es un virus monocatenario ARN perteneciente al género *Hepacivirus* de la familia Flaviviridae. En la década de 1970, tras el descubrimiento de hepatitis A y B, se hizo claro que había casos de hepatitis post-transfusión que no podían ser explicados por estos virus, llevando a la descripción de hepatitis “no A, no B”. No fue hasta 1989 que se aisló el VHC por primera vez y entre 1990 y 1992 se desarrolló y refinó una prueba de anticuerpos anti-VHC que fue implementado en los bancos de sangre, llevando a una gran reducción de la transmisión de este virus a nivel mundial. Desde entonces ha habido una proliferación de nuevos antivirales directos que han revolucionado el manejo de la hepatitis C, asociados a una eficacia que se aproxima a 100% y con efectos adversos mínimos^(1,2).

Epidemiología

En el mundo hay aproximadamente 178 millones de personas con anticuerpos contra hepatitis C (anti-VHC) y 119 millones con viremia⁽³⁾. Hay 6 genotipos principales y más de 80 subtipos⁽²⁾. A nivel mundial, el genotipo más común es el genotipo 1 (46-49%), seguido por los genotipos 3 (18-22%), 4 (13-17%), 2 (11-13%), 6 (2%) y 5 (1%)^(3,4). En el Perú hay aproximadamente 251,000 adultos infectados, correspondiendo a una seroprevalencia de 1.2%⁽⁴⁾. El genotipo más frecuente es el 1a (74%), seguido por el 1b (12%), 3 (10%) y 2 (2%)⁽⁴⁾. Según el Centro de Hemoterapia y Bancos de Sangre que depende del MINSa entre los años 2008 y 2012 hubo 946,591 donantes de sangre de los cuales 6,928 fueron positivos a anti-VHC (0.73%) (*data no publicada*).

Factores de riesgo

El VHC se transmite principalmente por vía parenteral mediante la exposición a sangre infectada. Esto incluye historia de transfusión de sangre antes de 1992, transfusión de factores de coagulación VIII y IX antes 1987, uso de drogas recreacionales por vía endovenosa, inhalación nasal de cocaína, hemodiálisis, trasplante de órganos sólidos de un donante infectado, perforaciones corporales y tatuajes, compartir máquinas de afeitar y exposición ocupacional^(5,6). También existe un riesgo de transmisión vertical de 6% en madres sin VIH y de 11% en madres con VIH⁽⁷⁾. La vía sexual es una forma de transmisión ineficiente, con un riesgo de 0.07%

por año en parejas heterosexuales monógamas⁽⁸⁾, aunque aumenta con prácticas sexuales de alto riesgo⁽⁹⁾. Entre 25% y 30% de pacientes con VIH tienen coinfección con VHC y esto se asocia a una progresión más rápida a cirrosis y descompensación hepática, así como a un mayor riesgo de hepatotoxicidad por terapia antiretroviral⁽¹⁰⁾. La transmisión por lactancia materna no ha sido documentada. En un tercio de casos no se conoce la forma de transmisión⁽²⁾.

Hepatitis C aguda

La infección aguda es usualmente asintomática. El ARN del VHC es detectable en sangre 7-21 días tras la exposición y los anticuerpos anti-VHC aparecen 20-150 días post-infección. Solo 15% de pacientes desarrollan síntomas y signos de hepatitis C aguda que pueden durar entre 1 y 12 semanas. Estos tienden a ser leves e inespecíficos e incluyen malestar, fatiga, náuseas, dolor leve en hipocondrio derecho, fiebre, artralgias, mialgias e ictericia. Las transaminasas se encuentran elevadas de forma intermitente. El desarrollo de hepatitis fulminante y falla hepática es raro excepto en pacientes con enfermedad hepática previa^(1,11). En 55-90% de pacientes, la infección persiste por más de 6 meses como hepatitis C crónica, luego de lo cual la resolución espontánea es extremadamente rara. La resolución espontánea es más común en mujeres, jóvenes, inmunocompetentes y en aquellos donde la infección aguda es sintomática y con ictericia⁽²⁾.

Hepatitis C crónica

La fase crónica suele ser asintomática. Algunos pacientes desarrollan fatiga y con menor frecuencia, náuseas, mialgias, artralgias, hiporexia, pobre concentración y síndrome sicca. Las enzimas se encuentran elevadas de forma intermitente aunque pueden estar normales la mitad del tiempo. También pueden desarrollar manifestaciones extrahepáticas, incluyendo crioglobulinemia mixta, linfoma no Hodgkin, gammapatía monoclonal de significado incierto, liquen plano, porfiria cutánea tarda, tiroiditis autoinmune, diabetes mellitus, glomerulonefritis membranosa y glomerulonefritis membranoproliferativa^(1,2).

En pacientes con infección crónica, 2-24% desarrollan cirrosis después de 20 años. La progresión a cirrosis es más rápida en pacientes mayores, así como en presencia de coinfección con hepatitis B o VIH, consumo de alcohol, tabaco

¹Fellow de Gastroenterología Universidad de Miami - Jackson Memorial Hospital Miami, Estados Unidos de Norteamérica. ²Médico Gastroenterólogo y Hepatólogo Clínica San Felipe. Profesor Auxiliar, Departamento de Medicina Universidad Peruana Cayetano Heredia. Profesor Asistente Adjunto, Departamento de Medicina Universidad de Miami.

o marihuana, inmunosupresión, obesidad, resistencia a la insulina y mayor actividad necroinflamatoria en la biopsia hepática. En pacientes cirróticos, cada año 3% desarrollan descompensación hepática y 1-4% carcinoma hepatocelular (CHC)⁽²⁾. Con la cura de hepatitis C, se consigue una reducción dramática en el riesgo de descompensación hepática y de CHC⁽¹²⁾.

Diagnóstico

El diagnóstico de hepatitis C se basa en la detección de anticuerpos anti-VHC y se confirma mediante la detección de ARN del VHC. Los anticuerpos anti-VHC se detectan mediante una prueba de inmunoensayo enzimático con una sensibilidad y especificidad de 99%. Sin embargo, este no confirma la presencia del virus y pueden reflejar exposición previa con resolución espontánea. Asimismo, estos pueden estar ausentes en las primeras 8 semanas de infección. Raramente ocurren falsos negativos en pacientes con inmunosupresión severa, agammaglobulinemia o en hemodiálisis^(1,2).

El diagnóstico se confirma con la detección de ARN del VHC mediante PCR. Este examen es altamente sensible con un nivel mínimo de detección de 10-15 unidades internacionales (UI)/mL y es positivo 1-3 semanas tras la infección inicial^(1,2).

El genotipo de VHC (y subtipo en caso del genotipo 1) puede ser determinado mediante pruebas moleculares y es importante para decidir qué tratamiento usar^(13,14).

Antes de comenzar tratamiento, además de determinar el genotipo de VHC, es importante evaluar la presencia de hepatopatías coexistentes, evaluar terapias previas, descartar comorbilidades que puedan influir en el tratamiento y determinar la severidad de la enfermedad hepática.

El nivel de fibrosis hepática se puede evaluar con métodos no invasivos así como mediante la biopsia hepática. Se dispone de la elastografía hepática, así como de marcadores séricos directos (FibroTest® o FibroSure®) e indirectos (AST-to-platelets ratio index [APRI] o FIB-4)⁽¹³⁻¹⁵⁾.

Tratamiento de hepatitis C crónica

Los objetivos del tratamiento son erradicar el virus con el fin de lograr mejoría histológica, disminuir la progresión de la enfermedad, evitar cirrosis y sus complicaciones, evitar las manifestaciones extrahepáticas, disminuir el riesgo de CHC, reducir la mortalidad y disminuir la transmisión de la enfermedad. Se denomina respuesta virológica sostenida (RVS) cuando el ARN del VHC es indetectable a las 12 ó 24 semanas (RVS12 o RVS24) después de terminado el tratamiento y esto equivale a una probabilidad de cura de 99%. En pacientes no cirróticos, y en ausencia de hepatopatías coexistentes, esto conlleva a resolución de la inflamación sin progresión a cirrosis. En pacientes cirróticos, puede haber

reducción del nivel de fibrosis y reducción del riesgo de complicaciones^(13,14).

En la actualidad se cuenta con una serie de antivirales orales directos que inhiben diferentes proteínas no estructurales del VHC (Tablas 1 y 2). Los inhibidores de proteasa inhiben la

Clase	Agente	Dosis (mg/día)
Inhibidores de proteasa (-previr)	Grazoprevir	100
	Paritaprevir	150
	Simeprevir	150
Inhibidores de NS5A (-asvir)	Daclatasvir	60*
	Elbasvir	90
	Ledipasvir	50
	Ombitasvir	25
	Velpatasvir	100
Inhibidores de polimerasa (-buvir)	Dasabuvir	250
	Sofosbuvir	400

*Disminuir a 30 mg/día en presencia de atazanavir/ritonavir y aumentar a 90 mg/día en presencia de efavirenz o etravirina.

Producto	Composición
Daklinza™	Daclatasvir 30 mg, 60 mg, 90 mg
Epclusa®	Sofosbuvir 400 mg/Velpatasvir 100 mg
Harvoni®	Sofosbuvir 400 mg/Ledipasvir 90 mg
Olysio®	Simeprevir 150 mg
Sovaldi®	Sofosbuvir 400 mg
Technivie™*	Ombitasvir 12.5 mg/Paritaprevir 75 mg/Ritonavir 50 mg
Viekira Pak®†	Ombitasvir 12.5 mg/Paritaprevir 75 mg/Ritonavir 50 mg+ Dasabuvir 250 mg
Viekira XR™‡	Ombitasvir 8.33 mg/Paritaprevir 50 mg/Ritonavir 33.33 mg/Dasabuvir 200 mg
Zepatier™	Grazoprevir 100 mg/Elbasvir 50 mg

*Technivie™ dosis de 2 tabletas una vez al día. †Viekira Pak® incluye tabletas de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (dosis de 2 tabletas una vez al día) y tabletas de dasabuvir (dosis de 1 tableta dos veces al día). ‡Viekira XR™ es una combinación similar a la de Viekira Pak®, aunque de liberación prolongada. La dosis es 3 tabletas una vez al día.

proteína no estructural NS3/4 que tiene como rol el procesamiento proteolítico de la poliproteína del VHC. Los inhibidores de NS5A previenen que esta cumpla la función de modular la replicación y facilitar el ensamblaje del virus. Finalmente, los inhibidores de polimerasa tienen como diana la proteína NS5B encargada de replicar el ARN del VHC⁽¹⁶⁾. Al combinar drogas de diferentes clases, se logran regímenes altamente eficaces y muy bien tolerados.

Además de los antivirales orales directos, la ribavirina todavía tiene un rol en algunos regímenes modernos donde se dosifica de acuerdo al peso del paciente. La dosis en pacientes <75 kg es 1000 mg/día (2 cápsulas de 200 mg en la mañana y 3 en la tarde) mientras que en pacientes ≥75 kg es de 1200 mg/día (3 cápsulas de 200 mg en la mañana y 3 en la tarde)^(13,14).

Al seleccionar el mejor régimen a usar, es necesario considerar el genotipo a tratar, la carga viral, la presencia y severidad de fibrosis/cirrosis, la falla a tratamientos previos, comorbilidades que limiten el uso de una droga, e interacciones con otras drogas. Sofosbuvir se elimina por vía renal y su uso no es aconsejable cuando la tasa de filtración glomerular (TFG) es menor a 30 mL/min. Su uso está contraindicado en presencia de amiodarona. Los inhibidores de proteasa (simeprevir, paritaprevir, grazoprevir) deben también evitarse en cirrosis Child-Turcotte-Pugh B o C pues conllevan un riesgo de causar descompensación hepática^(13,14). La ribavirina está contraindicada durante el embarazo y en parejas sexuales de mujeres embarazadas. Asimismo, uno debe evitar el embarazo por 6 meses tras completar tratamiento en pacientes mujeres así como en las parejas de pacientes hombres.

Tratamiento de pacientes con VHC genotipo 1

Sofosbuvir/Ledipasvir (SOF/LDV). En pacientes nunca tratados y en pacientes previamente tratados pero no cirróticos, esta combinación se da por 12 semanas. En pacientes cirróticos que fallaron terapia previa, se debe agregar ribavirina (RBV) o, como alternativa, extender el tratamiento a 24 semanas⁽¹³⁾.

Esta combinación fue evaluada por 12 semanas en pacientes nunca tratados en el estudio ION-1 donde se obtuvo una RVS12 de 94%⁽¹⁷⁾. En el estudio ION-2 en pacientes que fallaron terapia previa, esta combinación dada por 12 semanas en no cirróticos obtuvo una RVS de 95-100%, mientras que dada por 24 semanas en cirróticos obtuvo una RVS de 99%⁽¹⁸⁾. Finalmente en el estudio SIRIUS, en pacientes cirróticos que fallaron terapia previa, SOF/LDV por 12 semanas con RBV y por 24 semanas sin RBV obtuvieron una eficacia similar de 96 y 97%, respectivamente⁽¹⁹⁾. Basado en un análisis *post hoc*, el tratamiento se podría acortar a 8 semanas con eficacia similar en pacientes no cirróticos nunca tratados y con una carga viral menor de 6 millones UI/mL. Sin embargo, es controversial si esta recomendación puede generalizarse. En pacientes que han fallado a un régimen basado en SOF anteriormente, se puede dar SOF/LED con RBV por 12 semanas en no cirróticos y por 24 semanas en cirróticos⁽¹³⁾.

Sofosbuvir/Velpatasvir (SOF/VEL). Esta combinación se da por 12 semanas⁽¹³⁾. En el estudio ASTRAL-1 que incluyó pacientes con genotipos 1, 2, 4, 5 y 6, así como pacientes cirróticos y que fallaron terapia previa, la RVS12 en pacientes con VHC genotipo 1 fue de 98%⁽²⁰⁾.

Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir + Dasabuvir (PrOD). Este régimen se recomienda solo en pacientes nunca tratados con antivirales directos orales. En pacientes con genotipo 1b, se da por 12 semanas sin RBV. En pacientes con genotipo 1a, se recomienda con RBV por 12 semanas en no cirróticos y por 24 semanas en cirróticos⁽¹³⁾.

En el estudio SAPPHERE-I PrOD con RBV por 12 semanas resultó en un RVS12 de 95 y 98% para genotipos 1a y 1b, respectivamente⁽²¹⁾. En el estudio PEARL-III, pacientes con genotipo 1b, no cirróticos, nunca tratados, PrOD por 12 semanas sin RBV logró un RVS12 de 99%⁽²²⁾. En el estudio PEARL-IV simultáneo con pacientes similares con genotipo 1a, la eficacia de este régimen sin RBV cayó a 90% comparado a 97% con RBV por 12 semanas⁽²²⁾.

En cuanto a pacientes tratados previamente con regímenes basados en IFN, el estudio SAPPHERE-II trató pacientes no cirróticos con PrOD por 12 semanas con RBV consiguiendo un RVS12 de 96 y 97% en genotipos 1a y 1b, respectivamente⁽²³⁾. Asimismo, en el estudio PEARL-II, pacientes con genotipo 1b no cirróticos, expuestos previamente a IFN, fueron tratados con PrOD por 12 semanas sin RBV logrando un RVS12 de 100%⁽²⁴⁾.

Finalmente, el estudio TURQUOISE-II incluyó pacientes cirróticos compensados que fueron tratados con PrOD con RBV por 12-24 semanas. En aquellos con genotipo 1b, se logró un RVS12 de 99 y 100% tras 12 y 24 semanas de tratamiento, respectivamente. En contraste, en aquellos con genotipo 1a tratados por 12 semanas la eficacia cayó a 89% comparado a 94% en aquellos tratados por 24 semanas⁽²⁵⁾.

Grazoprevir/Elbasvir (GZR/EBR). Este régimen se recomienda por 12 semanas⁽¹³⁾. En el estudio C-EDGE en pacientes nunca tratados y que incluyó pacientes cirróticos, este régimen logró un RVS12 de 92% en pacientes con genotipo 1a y de 99% en pacientes con genotipo 1b⁽²⁶⁾. En un estudio siguiente, C-EDGE-TE, el mismo régimen en pacientes cirróticos consiguió un RVS12 de 92 y 100% en pacientes con genotipos 1a y 1b, respectivamente⁽²⁷⁾.

En pacientes con genotipo 1a, la presencia de variantes asociadas a resistencia (VARs) en NS5A es el mayor predictor de falla a tratamiento con el régimen estándar, aunque estas pueden ser superadas con mayor duración de tratamiento y agregando RBV.

Otra consideración con GZR/EBR es en pacientes previamente tratados con el inhibidor de proteasa boceprevir, telaprevir o simeprevir. En estos casos, incluyendo genotipos 1a y 1b se recomienda agregar RBV⁽¹³⁾.

Sofosbuvir/Daclatasvir (SOF/DCV). Este régimen se recomienda por 12 semanas en pacientes no cirróticos y puede usarse en pacientes cirróticos por 24 semanas con o sin RBV⁽¹³⁾. En el estudio ALLY-2, pacientes no cirróticos coinfectados con VIH fueron tratados por 12 semanas obteniendo una RVS12 de 98%⁽²⁸⁾. En el estudio ALLY-1 se trató a un pequeño número de pacientes cirróticos monoinfectados con SOF/DCV con RBV por 12 semanas logrando una RVS12 de 100% en genotipo 1b, pero solo 76% en genotipo 1a⁽²⁹⁾.

Sofosbuvir/Simeprevir (SOF/SIM). En pacientes con genotipo 1b, este régimen se recomienda por 12 semanas en no cirróticos y por 24 semanas en cirróticos considerando el uso de RBV. En pacientes con genotipo 1a, este régimen solo se recomienda en pacientes nunca tratados con antivirales directos orales. En aquellos no cirróticos se recomienda por 12 semanas. En aquellos con cirrosis, se recomienda un examen para evaluar la presencia del polimorfismo Q80K. Si este no está presente, se recomienda tratar por 24 semanas considerando el uso de RBV. En aquellos que cuentan con el polimorfismo, se recomienda usar un régimen alterno⁽¹³⁾.

En el estudio COSMOS, pacientes con genotipo 1, incluyendo cirróticos y previamente expuestos a IFN, fueron tratados con SOF/SIM con y sin RBV por 12-24 semanas. Se consiguió una RVS12 de 92%, independiente de la duración de tratamiento, el uso de RBV, así como de la presencia de cirrosis⁽³⁰⁾. En el estudio OPTIMIST-1, pacientes no cirróticos, incluyendo pacientes tratados previamente, el régimen de SOF/SIM por 12 semanas consiguió un RVS12 de 97%⁽³¹⁾. En el estudio OPTIMIST-2, pacientes cirróticos fueron tratados con el mismo régimen, aunque logrando un RVS12 de solo 83%. De interés, en aquellos con genotipo 1a, la presencia del polimorfismo Q80K se asociaba a un RVS12 de 74% mientras que la ausencia del mismo confiere un RVS12 de 92%⁽³²⁾.

Tratamiento de pacientes con VHC genotipo 2

Sofosbuvir/Velpatasvir (SOF/VEL). Esta combinación se da por 12 semanas⁽¹³⁾. En el estudio ASTRAL-1, pacientes con genotipo 2 (incluyendo pacientes cirróticos y que fallaron terapia previa) recibieron 12 semanas de SOF/VEL, obteniendo una RVS12 de 100%⁽²⁰⁾. Un segundo estudio, el ASTRAL-2 consiguió una RVS12 de 99% con el mismo régimen⁽³³⁾.

Sofosbuvir/Daclatasvir (SOF/DCV). Este régimen se recomienda por 12 semanas en pacientes no cirróticos y por 16-24 semanas en cirróticos. En aquellos que han sido expuestos previamente a SOF, se recomienda tratar por 24 semanas en combinación con RBV⁽¹³⁾.

Existe poca data disponible para esta combinación en pacientes con genotipo 2. En el estudio ALLY-2, 13 pacientes sin cirrosis fueron tratados por 12 semanas con una RVS12 de 100%⁽²⁸⁾, mientras que en el estudio ALLY-1, 5 pacientes con cirrosis recibieron el mismo régimen con una RVS12 de 80%⁽²⁹⁾. Finalmente, un estudio con 26 pacientes con genotipo 2

coinfectados con VIH, SOF/DCV por 12 semanas logró una RVS12 de 92%⁽³⁴⁾.

Tratamiento de pacientes con VHC genotipo 3

Sofosbuvir/Velpatasvir (SOF/VEL). Esta combinación se da por 12 semanas. En pacientes con VAR NS5A (mutación Y93H), se debe agregar RBV. Asimismo, en pacientes cirróticos y con falla a terapia previa, así como en cualquier paciente previamente expuesto a SOF, se recomienda 24 semanas con RBV⁽¹³⁾.

En el estudio ASTRAL-3, pacientes con genotipo 3 (incluyendo pacientes cirróticos y que fallaron terapia previa) recibieron 12 semanas de SOF/VEL, obteniendo una RVS12 de 95%⁽³³⁾. De importancia, el subgrupo con cirrosis y falla terapéutica previa tuvo una RVS12 fue 89%. Asimismo, pacientes con la variante Y93H tuvieron una RVS12 de 84%⁽³³⁾.

Sofosbuvir/Daclatasvir (SOF/DCV). Este régimen se recomienda por 12 semanas en pacientes no cirróticos. En pacientes cirróticos o previamente expuestos a SOF, se recomienda tratar por 24 semanas en combinación con RBV⁽¹³⁾.

En el estudio ALLY-3, se trataron pacientes con VHC genotipo 3, incluyendo cirróticos y pacientes con falla a terapia previa. En pacientes nunca tratados previamente y sin cirrosis, se logró una RVS12 de 97%. Sin embargo, la RVS12 cayó a 86% en pacientes que habían fallado a terapia previa, y fue de 63% en pacientes con cirrosis⁽³⁵⁾. En un siguiente estudio, el ALLY-3+, se incluyeron 50 pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis compensada. El tratamiento con SOF/DCV con RBV por 12 ó 16 semanas logró una RVS12 de 90%, aunque la duración de tratamiento no pareció afectar la eficacia⁽³⁶⁾.

Monitoreo y seguimiento

Se debe hacer un seguimiento clínico con visitas al consultorio y llamadas telefónicas para asegurar adherencia al tratamiento y tolerancia. La eficacia del tratamiento se determina midiendo el ARN del VHC cuantitativo al final de tratamiento. Este se repite 12-24 semanas tras terminar el tratamiento para confirmar una RVS que equivale a cura. Se puede opcionalmente medir el ARN del VHC a las 2-4 semanas de tratamiento para confirmar adherencia a los antivirales. Se recomienda usar análisis de ARN del VHC con niveles de detección mínimos de 15 UI/mL. Se recomiendan controles básicos (hemograma, creatinina, pruebas hepáticas completas e INR) a las 4 semanas de tratamiento. Una elevación de las enzimas hepáticas más de 10 veces el nivel basal, o elevaciones menores con síntomas y signos de descompensación hepática, deben llevar a la discontinuación del tratamiento. Elevaciones menores asintomáticas deben ser monitorizadas a las 6 y 8 semanas. Si estas elevaciones persisten o se asocian a descompensación hepática, se recomienda discontinuar el tratamiento. En los estudios clínicos 0.8% de pacientes usando GZR/EBR desarrollaron una elevación asintomática de las

Tabla 3		
Regímenes aprobados en pacientes sin cirrosis o con cirrosis		
Gt	Régimen	Comentarios
1	SOF/LDV	Duración: 12 semanas Tratamiento previo y cirrosis → 12 semanas con RBV o 24 semanas Sofosbuvir previo → 12 semanas con RBV Sofosbuvir previo y cirrosis → 24 semanas con RBV
	SOF/VEL	Duración: 12 semanas
	PrOD	Genotipo 1b → 12 semanas Genotipo 1a sin cirrosis → 12 semanas con RBV Genotipo 1a con cirrosis → 24 semanas con RBV Tratamiento previo con antivirales directos orales → Usar otro régimen
	GZR/EBR	Duración: 12 semanas Uso de inhibidor de proteasa previo → 12 semanas con RBV Genotipo 1a y presencia de VARs NS5A → 16 semanas con RBV
	SOF/DCV	No cirrosis → 12 semanas Cirrosis → 24 semanas ± RBV
	SOF/SIM	No cirrosis → 12 semanas Genotipo 1b con cirrosis → 24 semanas ± RBV Genotipo 1a con cirrosis sin polimorfismo Q80K → 24 semanas ± RBV Genotipo 1a con cirrosis con polimorfismo Q80K → Usar otro régimen Tratamiento previo con antivirales directos orales → Usar otro régimen
2	SOF/VEL	Duración: 12 semanas Sofosbuvir previo → 12 semanas con RBV
	SOF/DCV	No cirrosis → 12 semanas Cirrosis → 16 - 24 semanas Sofosbuvir previo → 24 semanas con RBV
3	SOF/VEL	Duración: 12 semanas Cirrótico nunca tratado o no cirrótico expuesto a IFN → examen VAR NS5A Variante Y93H presente → 12 semanas con RBV Tratamiento previo y cirrosis → 24 semanas con RBV Sofosbuvir previo → 24 semanas con RBV
	SOF/DCV	Duración: 12 semanas Sofosbuvir previo o cirrosis → 24 semanas con RBV
4	SOF/VEL	Duración: 12 semanas
	SOF/LDV	Duración: 12 semanas Tratamiento previo y cirrosis → 12 semanas con RBV o 24 semanas
	PrO	Duración: 12 semanas con RBV

	GZR/EBR	Duración: 12 semanas Falla virológica previa durante IFN → 16 semanas con RBV
	SOF/DCV	Nunca tratado → 12 semanas Tratamiento previo → 12 semanas con RBV o 24 semanas
	SOF/SIM	Nunca tratado → 12 semanas Tratamiento previo → 12 semanas con RBV o 24 semanas
5 - 6	SOF/VEL	Duración: 12 semanas
	SOF/LDV	Duración: 12 semanas
	SOF/DCV	Nunca tratado → 12 semanas Tratamiento previo → 12 semanas con RBV o 24 semanas

enzimas hepáticas por lo que se recomienda repetir el panel hepático a las 8 semanas (y a las 12 semanas si tratando por 16 semanas)^(13,14).

En pacientes que no logran una RVS, se requiere un seguimiento crónico con exámenes clínicos y de laboratorio con hemograma, panel hepático completo e INR. Asimismo se debe evaluar la posibilidad de tratamiento con un régimen diferente o esperar a que se aprueben nuevos regímenes^(13,14).

Efectos secundarios e interacciones medicamentosas

Ribavirina puede causar anemia hemolítica, sobre todo con dosis más altas y en pacientes con insuficiencia renal. Esto puede requerir una reducción de la dosis si es severo. Es también teratogénico y tanto hombres como mujeres deben usar anticoncepción durante y 6 meses después de terminar RBV. Otros efectos secundarios menos comunes incluyen tos, faringitis, insomnio, disnea, prurito, rash, náuseas y anorexia^(1,2).

Los antivirales directos orales tienen efectos secundarios que son por lo general leves e infrecuentes. Sofosbuvir debe evitarse en pacientes tomando amiodarona dado un riesgo de bradicardia sintomática y asistolia. Dada la vida media larga de amiodarona, se recomienda esperar por lo menos 3 meses después de discontinuarla antes de comenzar sofosbuvir. La combinación de sofosbuvir y ledipasvir puede causar fatiga y cefalea y la combinación de sofosbuvir y velpatasvir puede causar fatiga, cefalea y náuseas. Tanto ledipasvir como velpatasvir requieren un pH gástrico bajo para ser absorbido y su concentración sérica puede disminuir si se

usan en conjunto con inhibidores de la bomba de protones o antagonistas del receptor H2. La combinación de grazoprevir y elbasvir puede causar fatiga y cefalea y en los estudios clínicos se reportó una elevación asintomática del ALT en 0.8% de pacientes. Antes de elegir un régimen específico, es importante revisar la lista de medicinas tomadas por el paciente para descubrir potenciales interacciones. Una referencia útil para esto es la página web de interacciones medicamentosas de la Universidad de Liverpool (<http://www.hep-druginteractions.org/>)⁽³⁷⁾.

Prevención

La prevención se basa en evitar exposición a productos con sangre contaminada. Debe haber una adecuada educación a nivel comunitario para evitar comportamientos de alto riesgo. Los bancos de sangre deben hacer el adecuado despistaje de sangre contaminada con VHC y las instituciones médicas deben ser estrictas en la aplicación de las precauciones universales. No existen vacunas y no se recomienda profilaxis pre- o post-exposición. Un individuo que ha tenido exposición a VHC debe tener un despistaje inmediato de anticuerpos anti-VHC para excluir infección previa. En caso de ser negativo, este se puede repetir con un panel hepático de forma seriada por los siguientes 6 meses para documentar seroconversión o elevación de las transaminasas. Uno puede también medir el ARN del VHC mediante PCR 4 a 8 semanas post-exposición para detectar viremia. En caso de confirmarse una infección aguda, uno puede aplazar el uso de antivirales para permitir la posibilidad de una resolución espontánea y reservar tratamiento para aquellos que demuestren viremia persistente⁽¹³⁾.

Referencias bibliográficas

1. **Darling JM, Lemon SM, Fried MW.** Hepatitis C. En: Schiff ER, Maddrey WC, Sorrell MF, eds. *Schiff's Diseases of the Liver*. 11ma ed. West Sussex, UK: Wiley; 2012:582-655.
2. **Wedemeyer H.** Hepatitis C. En: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 10ma ed. Saunders; 2015:1332-1352.
3. **Petruzzello A, Marigliano S, Loquercio G, Cozzolino A, Cacciapuoti C.** Global epidemiology of hepatitis C virus infection:

- An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J Gastroenterol.* 2016;22(34):7824-7840. doi:10.3748/wjg.v22.i34.7824.
4. **Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H.** Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2014;61(1 Suppl):S45-57. doi:10.1016/j.jhep.2014.07.027.
 5. **Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease.** *MMWR Recomm Rep.* 1998;47(RR-19):1-39.
 6. **Smith BD, Morgan RL, Beckett GA, et al.** Recommendations for the identification of chronic hepatitis C virus infection among persons born during 1945-1965. *MMWR Recomm Rep.* 2012;61(RR-4):1-32.
 7. **Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ.** Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2014;59(6):765-773. doi:10.1093/cid/ciu447.
 8. **Terrault NA, Dodge JL, Murphy EL, et al.** Sexual transmission of hepatitis C virus among monogamous heterosexual couples: the HCV partners study. *Hepatology.* 2013;57(3):881-889. doi:10.1002/hep.26164.
 9. **Chan DPC, Sun H-Y, Wong HTH, Lee S-S, Hung C-C.** Sexually acquired hepatitis C virus infection: a review. *Int J Infect Dis.* 2016;49:47-58. doi:10.1016/j.ijid.2016.05.030.
 10. **Merwat SN, Vierling JM.** HIV infection and the liver: the importance of HCV-HIV coinfection and drug-induced liver injury. *Clin Liver Dis.* 2011;15(1):131-152. doi:10.1016/j.cld.2010.09.012.
 11. **Maheshwari A, Ray S, Thuluvath PJ.** Acute hepatitis C. *Lancet.* 2008;372(9635):321-332. doi:10.1016/S0140-6736(08)61116-2.
 12. **van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, et al.** Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA.* 2012;308(24):2584-2593. doi:10.1001/jama.2012.144878.
 13. **AASLD, IDSA.** Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. <http://www.hcvguidelines.org>. Accesado 30 de noviembre de 2016.
 14. **EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016.** *J Hepatol.* September 2016. doi:10.1016/j.jhep.2016.09.001.
 15. **EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines:** Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol.* 2015;63(1):237-264. doi:10.1016/j.jhep.2015.04.006.
 16. **Majumdar A, Kitson MT, Roberts SK.** Systematic review: current concepts and challenges for the direct-acting antiviral era in hepatitis C cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(12):1276-1292. doi:10.1111/apt.13633.
 17. **Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al.** Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2014;370(20):1889-1898. doi:10.1056/NEJMoa1402454.
 18. **Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, et al.** Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2014;370(16):1483-1493. doi:10.1056/NEJMoa1316366.
 19. **Bourliere M, Bronowicki J-P, de Ledinghen V, et al.** Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: a randomised, double-blind, phase 2 trial (SIRIUS). *Lancet Infect Dis.* 2015;15(4):397-404. doi:10.1016/S1473-3099(15)70050-2.
 20. **Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C, et al.** Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *N Engl J Med.* 2015;373(27):2599-2607. doi:10.1056/NEJMoa1512610.
 21. **Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, et al.** Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med.* 2014;370(17):1594-1603. doi:10.1056/NEJMoa1315722.
 22. **Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, et al.** ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med.* 2014;370(21):1983-1992. doi:10.1056/NEJMoa1402338.
 23. **Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, et al.** Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med.* 2014;370(17):1604-1614. doi:10.1056/NEJMoa1401561.
 24. **Andreone P, Colombo MG, Enejsa J V, et al.** ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology.* 2014;147(2):359-365.e1. doi:10.1053/j.gastro.2014.04.045.
 25. **Poordad F, Hezode C, Trinh R, et al.** ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med.* 2014;370(21):1973-1982. doi:10.1056/NEJMoa1402869.
 26. **Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, et al.** Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naive Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2015;163(1):1-13. doi:10.7326/M15-0785.
 27. **Kwo P, Gane E, Peng C-Y, et al.** Effectiveness of Elbasvir and Grazoprevir Combination, With or Without Ribavirin, for Treatment-Experienced Patients With Chronic Hepatitis C Infection. *Gastroenterology.* October 2016. doi:10.1053/j.gastro.2016.09.045.
 28. **Wyles DL, Ruane PJ, Sulkowski MS, et al.** Daclatasvir plus sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. *N Engl J Med.* 2015;373(8):714-725. doi:10.1056/NEJMoa1503153.
 29. **Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, et al.** Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence. *Hepatology.* 2016;63(5):1493-1505. doi:10.1002/hep.28446.
 30. **Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, et al.** Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study. *Lancet.* 2014;384(9956):1756-1765. doi:10.1016/S0140-6736(14)61036-9.
 31. **Kwo P, Gitlin N, Nahass R, et al.** Simeprevir plus sofosbuvir (12 and 8 weeks) in hepatitis C virus genotype 1-infected patients without cirrhosis: OPTIMIST-1, a phase 3, randomized study. *Hepatology.* 2016;64(2):370-380. doi:10.1002/hep.28467.
 32. **Lawitz E, Matusow G, DeJesus E, et al.** Simeprevir plus sofosbuvir in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection and cirrhosis: A phase 3 study (OPTIMIST-2). *Hepatology.* 2016;64(2):360-369. doi:10.1002/hep.28422.
 33. **Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, et al.** Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *N Engl J Med.* 2015;373(27):2608-2617. doi:10.1056/NEJMoa1512612.
 34. **Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, et al.** Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med.* 2014;370(3):211-221. doi:10.1056/NEJMoa1306218.
 35. **Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, et al.** All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology.* 2015;61(4):1127-1135. doi:10.1002/hep.27726.
 36. **Leroy V, Angus P, Bronowicki J-P, et al.** Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin for hepatitis C virus genotype 3 and advanced liver disease: A randomized phase III study (ALLY-3+). *Hepatology.* 2016;63(5):1430-1441. doi:10.1002/hep.28473.
 37. **HEP Drug Interactions.** University of Liverpool. <http://www.hep-druginteractions.org/>. Accesado 30 de noviembre de 2016.