

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA SISTEMA DE ESTUDIOS DE
POSGRADO

“RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA EN LOS PACIENTES
PORTADORES DE HEPATITIS C CRÓNICA QUE FUERON
SOMETIDOS AL TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN
DIRECTA EN LOS HOSPITALES SAN JUAN DE DIOS, MÉXICO Y
CALDERÓN GUARDIA EN LOS AÑOS 2017-2018”

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de
Estudios de Posgrado-Gastroenterología y Endoscopia Digestiva- para
optar al grado y título Especialista en Gastroenterología y Endoscopia
Digestiva

CANDIDATO

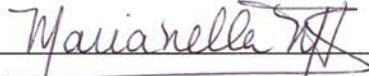
Wagner Enrique Ramírez Quesada

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica 2019

DEDICATORIA

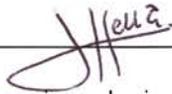
Este trabajo se lo dedico a las personas que me acompañaron de forma incondicional durante la residencia.
Charlie, mi esposo, mi compañero, que día, noche, madrugada y guardia estuviste ahí conmigo, haciéndome compañía, motivándome a creer en mí y a perseguir mis sueños junto a vos y aspirar más alto. Te amo.
Mis padres, ambos apoyándome cada uno a su modo y a su tiempo, cuyas enseñanzas me dieron las armas para llegar hasta donde he podido llegar y me seguirán ayudando a volar más alto.

“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Gastroenterología y Endoscopia Digestiva de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Gastroenterología y Endoscopia Digestiva.”



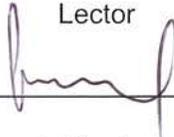
Dra. Marianella Madrigal Borloz

Directora de Tesis



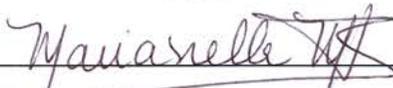
Dr. Francisco Javier Hevia Urrutia

Lector



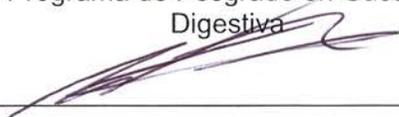
Dr. Ricardo Barahona García

Lector



Dra. Marianella Madrigal Borloz

Coordinadora Nacional Programa de Posgrado en Gastroenterología y Endoscopia Digestiva



Dr. Wagner Enrique Ramírez Quesada

Candidato

Tabla de contenido

PORTADA	i
DEDICATORIA	ii
HOJA DE APROBACIÓN	iii
Resumen	vi
Abstract	vii
Lista de Tablas	viii
Lista de Figuras	ix
Lista de Gráficos	x
Lista de Abreviaturas	xi
Título	1
Antecedentes y justificación	1
Justificación	3
Marco Teórico y Conceptual	4
Epidemiología	4
Virología	5
Transmisión	7
Diagnóstico	7
Presentación clínica	8
Tratamiento	10
Inhibidores de Proteasa o IP	10
Inhibidores de NS5B o inhibidores de Polimerasa	11
Inhibidores de NS5A.....	12
Indicaciones y Contraindicaciones Terapéuticas	12
Regímenes Combinados	14
Ledipasvir/Sofosbuvir	14
Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir y Dasabuvir	14
Velpatasvir/Sofosbuvir.....	15
Perspectiva farmacoeconómica	16
Objetivos	18
Objetivo General	18
Objetivos Específicos	18
Metodología	18
Población y período de estudio	18
Tipo de estudio	19
Variables independientes	19

Criterios de inclusión	21
Criterios de exclusión	21
Método de recolección de información	21
Plan de análisis	22
<i>Resultados</i>	22
<i>Discusión</i>	34
<i>Conclusiones</i>	43
<i>Recomendaciones</i>	44
<i>Bibliografía</i>	45
Anexo 1	52
Anexo 2	53
Anexo 3	54

Resumen

Título: Respuesta viral sostenida en los pacientes portadores de hepatitis C crónica que fueron sometidos al tratamiento con antivirales de acción directa en los hospitales San Juan de Dios, México y Calderón Guardia en los años 2017-2018

Introducción: La hepatitis C crónica era uno de los grandes retos de la hepatología pues las terapias antivirales disponibles hasta hace 4 años presentaban una serie de efectos adversos que hacían difícil su aplicación y con resultados clínicos subóptimos. Con el advenimiento de los antivirales de acción directa de segunda y tercera generación ha sido posible alcanzar una "curación virológica" definida por la respuesta viral sostenida de manera más eficaz y segura.

Justificación: Costa Rica es un país con un sistema de salud pública que ha permitido la captación de una gran cantidad de estos pacientes y tratarlos con antivirales de acción directa de última generación. No se han publicado estudios epidemiológicos de estos pacientes ni clínicos que evalúen la respuesta de la población costarricense a estos fármacos.

Materiales y Métodos: Se solicitó una lista a las jefaturas de los servicios de Gastroenterología de los hospitales San Juan de Dios, México y Calderón Guardia de los pacientes que fueron tratados con antivirales de acción directa contra hepatitis C en los años 2017 y 2018. Se documentaron datos epidemiológicos, clínicos, analíticos, virológicos, ultrasonográficos y endoscópicos de los pacientes sometidos al tratamiento y se compararon los resultados al inicio con el final del tratamiento.

Resultados: 139 pacientes fueron reclutados, 3 de ellos fallecieron durante los trámites de inicio de la terapia, 19 no cumplieron los criterios de inclusión pues no se contó con la información suficiente acerca del uso del tratamiento. El análisis fue realizado con 117 pacientes entre los 3 hospitales, con un total de 101, cuya carga viral fue documentable para determinar una respuesta viral sostenida. La mayoría de los pacientes tratados fueron costarricenses nacidos entre 1945-1965, cuyos factores de riesgo para infección por hepatitis C no fueron detectados en la mayoría de los casos, con un predominio de genotipo 1b y no cirróticos. La respuesta viral sostenida fue del 98 % de forma general con la terapia, sin diferencia estadísticamente significativa entre las distintas terapias utilizadas. No hay diferencia de respuesta entre pacientes hepatópatas crónicos y los que no lo fueron. Hubo una disminución estadísticamente significativa de las variables analíticas estudiadas posterior al tratamiento a excepción del conteo plaquetario, pero esto no influyó en la mejoría en los marcadores de severidad.

Conclusión: Los antivirales de acción directa no solo son seguros sino que también efectivos en la población costarricense, con respuestas virales sostenidas similares a lo reportado en los estudios en vida real. El presente estudio permite generar un perfil clínico e epidemiológico de los pacientes con hepatitis C crónica en Costa Rica, lo que permitirá optimizar la captación, tratamiento y manejo de las complicaciones en esta población.

Abstract

Title: Sustained Viral Response in patients with chronic hepatitis C who were treated with direct acting antivirals in the San Juan de Dios, México and Calderón Guardia hospitals between 2017-2018.

Background: Chronic hepatitis C was one of the biggest challenges in hepatology because of few antiviral therapies available which until 4 years ago presented with a series of adverse effects that hinder their use with suboptimal clinical results. With the emergence of second and third generation direct acting antivirals it has been possible to achieve an effective and safe “virologic cure” defined by sustained viral response.

Justification: Costa Rica is a country with public healthcare system that made possible the detection of a number of these patients and treat them with last generation direct acting antivirals. Nonetheless, there has not been any published epidemiologic studies nor any clinical studies yet that evaluate the response of the costa rican population to these drugs.

Materials and Methods: A list containing all the patients who used direct acting antivirals during 2017-2018 was solicited to the Gastroenterology Departments of the San Juan de Dios, México and Calderón Guardia hospitals. The epidemiological, clinical, laboratory, viral, ultrasonographic and endoscopic data of the patients who were treated was collected and the pre- and post- intervention results were compared.

Results: 139 patients were recruited, 3 passed away during the beginning of therapy, 19 were excluded because they did not fill the inclusion criteria and did not have enough information about the therapy they used in their records. The analysis was made with 117 patients between the 3 hospitals, with a total of 101 whose hepatitis C RNA levels were documented in their records for the determination of their sustained viral response. The majority of patients were costa ricans born between 1945-1965, whose risk factors for hepatitis C infection were not detected in their medical records, with a non-cirrhotic, genotype 1b infections. The all-around sustained viral response was 98% without any significant differences between the different used therapies. There was not any difference of response between cirrhotic and non-cirrhotic patients. There was a significant reduction in the laboratory variables studied with the exception of platelet count, but this did not influence the severity indexes used.

Conclusion: The direct acting antivirals are not only safe but also effective in the costa rican population, with sustained viral responses similar to those reported in real life studies. The present study allows to create a clinical and epidemiological profile of the patients infected with chronic hepatitis C in Costa Rica, which in turn will allow to optimize the patient acquisition, treatment and management of complications in this population.

Lista de Tablas

<i>Número de Tabla</i>	<i>Página</i>
Tabla 1	23
Tabla 2	24
Tabla 3	24
Tabla 4	25
Tabla 5	26
Tabla 6	27
Tabla 7	28
Tabla 8	29
Tabla 9	30
Tabla 10	31
Tabla 11	32
Tabla 12	33
Tabla 13	33

Lista de Figuras

<i>Número de Figura</i>	<i>Página</i>
Figura 1	5
Figura 2	6
Figura 3	23

Lista de Gráficos

<i>Número de Gráfico</i>	<i>Página</i>
Gráfico 1	31

Lista de Abreviaturas

AAD Antivirales de Acción Directa
AASLD Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades del Hígado
ARN Ácido Ribonucleico
CDC *Center for Disease Control*
CHC Carcinoma hepatocelular
CV Carga Viral
D/R/O/P Dasabuvir/Ritonavir/Ombitasvir/Paritaprevir
DCV Daclatasvir
EASL Asociación Europea para Estudios del Hígado
GLE Glecaprevir
IDSA Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas
IN Inhibidores nucleótido
INN Inhibidores no nucleótidos
IP Inhibidores de Proteasa
LDV Ledipasvir
PCR *Polymerase Chain Reaction*
PegIFN Inteferón Pegilado
PIB Pibrentasvir
RBV Ribavirina
SMV Simeprevir
SOF Sofosbuvir
TIPS Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt
VAR Variantes Asociadas a Resistencia
VEL Velpatasvir
VHB Hepatitis B
VHC Hepatitis C
VIH Virus de Inmunodeficiencia Humana
VOX Voxilaprevir

Título

Respuesta viral sostenida en los pacientes portadores de hepatitis C crónica que fueron sometidos al tratamiento con antivirales de acción directa en los hospitales San Juan de Dios, México y Calderón Guardia en los años 2017-2018

Antecedentes y justificación

De acuerdo con la OMS, la hepatitis C (VHC) es una enfermedad crónica, cuya mortalidad ha ido aumentando a lo largo de los años a causa de la enfermedad hepática avanzada y al carcinoma hepatocelular (CHC) (1). Solo en el año 2015, se estima que 71 millones de personas vivían con hepatitis C crónica, con 1.75 millones de casos nuevos, y según esta entidad, la prevalencia global para este mismo año fue del 1 %, con regiones del globo con picos más altos como la mediterránea oriental (2.3 %) y la europea (1.5 %) (1).

Durante muchos años, la única terapia disponible contra esta patología estaba basada en el uso de interferón pegilado (PegIFN) y ribavirina (RBV), ambos fármacos complejos de utilizar, con gran cantidad de efectos secundarios, contraindicaciones y niveles de respuesta subóptimos que los hacían poco prácticos para el manejo de esta infección (2). Para el año 2011, se comercializaron 2 nuevos fármacos, Boceprevir y Telaprevir, ambos clasificados como antivirales de acción directa (AAD). Estas drogas actúan contra una proteasa viral específica del VHC, pero ambos formaban parte de un esquema triasociado con las otras dos drogas previamente descritas y únicamente contaban con actividad contra el genotipo 1. Así que, pese a una mejoría en las tasas de respuesta, también sufrían de las mismas características negativas que los esquemas basados en interferón (2).

No obstante, en el año 2014, hubo un giro sorpresivo en el tratamiento contra la VHC crónica, se empezaron a comercializar AAD de segunda generación así como medicamentos con diferentes blancos terapéuticos virales, que en orden de aparición fueron Sofosbuvir (SOF), Simeprevir (SMV), Daclatasvir (DCV) y Ledipasvir (LDV). Esto permitió, mediante regímenes combinados, utilizar esquemas terapéuticos completos libres de interferón (3).

A partir de su aparición, las terapias con SOF se convirtieron en la base del tratamiento combinado, su eficacia fue demostrada en diversos ensayos clínicos. (3)

Por ejemplo, Afdhal y colaboradores mostraron en el ensayo ION 1 la eficacia de la combinación LDV/SOF para pacientes *naïve* para algún tratamiento contra VHC, en esquemas de 12 a 24 semanas según las características del paciente y con respuestas

virales sostenidas (RVS), definida como carga viral indetectable en sangre al menos 12 semanas posterior al tratamiento, de hasta 99 % (4) y en estudios subsecuentes, ION 2, 3 y 4 se han mostrado respuestas virales sostenidas similares en condiciones clínicas varias como lo son esquemas de retratamiento, acortados o en pacientes con co-infección con otros virus.

Pero este monopolio desapareció en el año 2015 con la aparición de la combinación Dasabuvir, Ritonavir, Ombitasvir y Paritraprevir (D/R/O/P) (3), en el estudio internacional SAPPHIRE I dirigido por Feld y colaboradores, se obtiene una RVS de al menos 96 % para pacientes no cirróticos, infectados, sin historia de tratamiento previo tratados con dicha combinación por 12 semanas. (3,5)

Desde su aparición, ha habido un sinfín de estudios a nivel mundial que han mostrado fehacientemente la efectividad de estas drogas en el control de esta patología en diversos escenarios clínicos: infección crónica con y sin enfermedad hepática crónica para todos los genotipos (pangenotípicos), pacientes con reinfección post-trasplante y coinfección con VHB o VIH.

Con el tiempo, han surgido nuevos fármacos que han solventado las debilidades de los esquemas ya mencionados, principalmente los genotipos 2 y 3. Con los ensayos ASTRAL 1, 2 y 3, publicados a finales del año 2015, se mostró la eficacia de la combinación Velpatasvir/Sofosbuvir (VEL/SOF) para infección por genotipos 1,2,3,4,5 y 6 tanto en pacientes cirróticos como no cirróticos, con RVS de hasta el 98 % con un excelente perfil de seguridad, con lo cual se lograron manejar todos los previamente pacientes definidos como difíciles de tratar (6,7).

Tomando en cuenta el reporte de la OMS del 2017, con el advenimiento de estos fármacos, la meta a nivel mundial es la eliminación del virus para el año 2030 (1). Esta meta consiste en una serie de objetivos que deben alcanzarse en 11 años, que incluyen: un 100 % de tamizaje en las donaciones de hemoderivados que confirmen su seguridad, un 0 % de uso inseguro de agujas en prácticas de salud, distribución de al menos 200 agujas y jeringas limpias por año a usuarios de drogas endovenosas, 90 % de diagnóstico de los pacientes infectados por VHC y al menos un 80 % de los pacientes infectados que inicien tratamiento antiviral. Este propósito ha de llevarse a cabo con la ayuda de estrategias como: la optimización del tamizaje dirigido a poblaciones de riesgo (microeliminación), cohortes específicas o incluso a la población general (macroeliminación), asociado a mayor concientización en la proveedores de salud acerca de la potencial curación de esta enfermedad y mejorando el acceso a la prescripción de estos fármacos (8).

En Costa Rica, hasta el período 2016-2017, se cuenta con estos fármacos para su uso clínico. A la fecha no se ha publicado un estudio que determine la prevalencia real de los pacientes con VHC crónica en este país; en la literatura consultada se encuentra un estudio realizado en el año 2013, que determinó la seroprevalencia de VHC, VHB y VIH en una muestra de indigentes del área metropolitana de San José (9), la cual se acercaba al 4 %, de los 100 sujetos estudiados, se debe tomar en cuenta que esta es una población de riesgo y no refleja la prevalencia real de la población general (9).

En el año 2012, Hevia publicó las características de los genotipos de los pacientes infectados con VHC crónica tratados con terapia dual(10) y en el 2015 se realizó un proyecto de investigación que valoraba las condiciones epidemiológicas y genotipos en los pacientes con VHC crónica tratados con PegIFN+RBV en los años 2008 y 2014 en los tres centros hospitalarios principales.(11)

Ahora bien, no hay tampoco estudios nacionales publicados que valoren las características epidemiológicas y clínicas de la población infectada por VHC tratada con AAD. Con la determinación de la epidemiología de los pacientes nacionales infectados por VHC a este tratamiento, se podrá analizar la respuesta de los fármacos utilizados, que pese a su alta efectividad, no fueron probados originalmente en la población costarricense.

Justificación

Entre el grupo de las infecciones virales crónicas, la hepatitis C es una de las primeras en presentar un tratamiento efectivo para dicha afección, en términos de una RVS, la cual ha sido definida como un marcador de curación de la infección en seguimientos prospectivos hasta más de 5 años (12). Esto se ha traducido en la disminución de datos bioquímicos e histológicos de hepatitis, menor progresión a fibrosis, caída en el riesgo de desarrollo de carcinoma hepatocelular, así como control de síntomas y mortalidad por manifestaciones extrahepáticas severas (12).

Lo que antes era un posibilidad cercana al 60 % en el mejor de los escenarios clínicos, luego de someterse a un complicado régimen PegIFN y RBV, con muchos abandonos de tratamiento, respuestas subóptimas y efectos adversos severos, hoy en día, con la aparición de los nuevos AAD, esta terapia se ha convertido en un abordaje farmacológico seguro, corto y altamente efectivo.

Ante el beneficio indiscutible del tratamiento y control de esta infección, es de vital importancia conocer el uso clínico apropiado de estos fármacos y sus potenciales respuestas en nuestra población.

Si bien es cierto, la evidencia médica es contundente con respecto al uso de los AAD, los

estudios que respaldan su uso fueron conducidos en población no costarricense que no necesariamente se adapta a las condiciones epidemiológicas y clínicas de nuestros pacientes.

Debido a la ausencia de una investigación publicada que documente estas características en nuestra población, la conducción de esta es de importancia ya que no solo se logrará documentar la respuesta de aquellos tratados con AAD en los centros clase A de Costa Rica, si no también su perfil demográfico y clínico desde el punto de vista epidemiológico y compararlo con lo descrito en estudios previos. Con el conocimiento aportado por esta investigación será posible dar seguimiento adecuado a los pacientes de nuestro país que se encuentren con infección de novo por VHC, y conocer cuál podría ser el comportamiento clínico y bioquímico al ser sometidos al tratamiento con los AAD disponibles en la institución.

Marco Teórico y Conceptual

Epidemiología

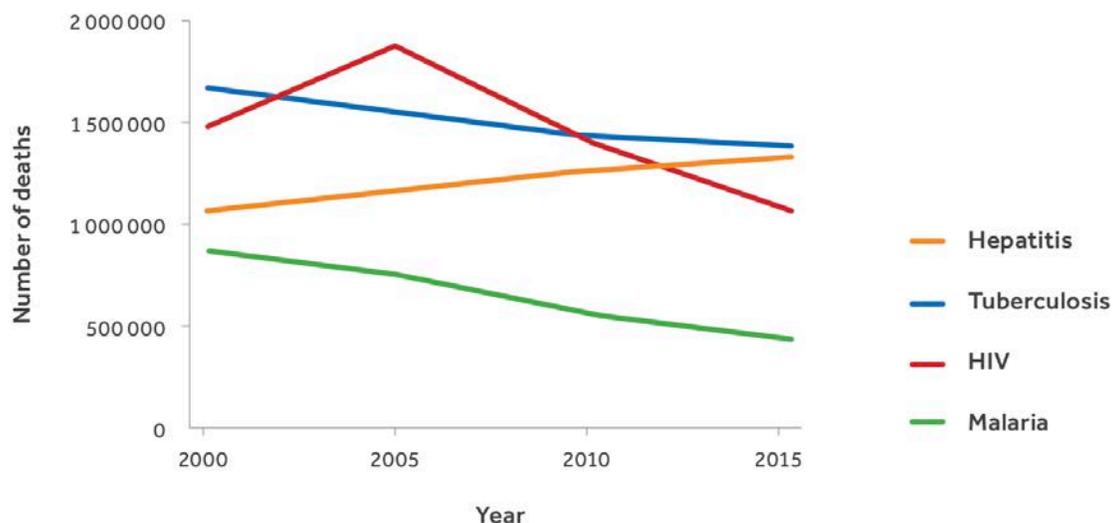
Según el reporte global de hepatitis del 2017 por la OMS, la incidencia de la infección por VHC ha caído desde la segunda mitad del siglo XX por varios factores, entre ellos, la inversión de pirámide poblacional con disminución de los grupos etáreos considerados de riesgo como los *baby boomers*, personas nacidas entre 1945-1965 quienes por características socioculturales tuvieron mayor exposición al VHC, además de la vigilancia por VHC aguda, programas de detección y, por último, mejoría en los seguridad de uso de agujas y jeringas en servicios de salud y en poblaciones usuarias de drogas IV (1).

No obstante, pese a esta tendencia epidemiológica, la incidencia global es de 23.7 por 100.000 personas, lo cual es perpetuado por prácticas en salud no seguras y uso de drogas endovenosas que son las formas de transmisión más importantes (1). Fuera de los métodos no percutáneos de transmisión, las prácticas sexuales de riesgo como lo son aquellos hombres que tienen prácticas sexuales no seguras con otros hombres, también se encuentran como causantes de nuevos casos en Europa, Australia y EEUU. En vista de que comparten mecanismos de transmisión similares, la coinfección VIH/VHC no es infrecuente, con 2.3 millones del total de 36.7 millones de pacientes VIH positivos, con evidencia de infección pasada o presente por VHC. Esta coinfección duplica el riesgo de transmisión vertical de VHC, y se asocia a menor aclaramiento espontáneo del VHC, mayores cargas virales y progresión acelerada de la hepatopatía.

La OMS califica a la infección como un problema de salud pública, ya que han existido intervenciones a gran escala que han provocado que otras infecciones como VIH,

tuberculosis y malaria disminuyan su mortalidad mientras que las de las hepatitis virales, ha ido en aumento, hasta alcanzar 1.34 millones de muertes en el año 2015. Esto equivale a un aumento del 22 % en 5 años y cuyo crecimiento supera el de las otras infecciones mencionadas (Figura 1)(1). El 96 % de esas muertes es causado por las complicaciones de la cirrosis y el desarrollo de carcinoma hepatocelular, y de esta neoplasia, hasta un 30 % es causado específicamente por VHC. Este porcentaje de mortalidad asociada a las complicaciones del VHC es particularmente importante ya que el 75-85 % de las personas expuestas al virus van a presentar una infección crónica (13). Se estima que la mortalidad crezca aún más en los años venideros a menos que la detección y el tratamiento aumente de forma importante ya que el número de personas tratadas el día de hoy es muy pequeño como para influenciar la tendencia global.

Figura 1. Mortalidad global anual para hepatitis virales, VIH, tuberculosis y malaria, 2000-2015: a diferencia de VIH, tuberculosis y malaria, la tendencia en mortalidad por hepatitis virales ha ido en aumento. Fuente: WHO *Global Hepatitis Report*, 2017

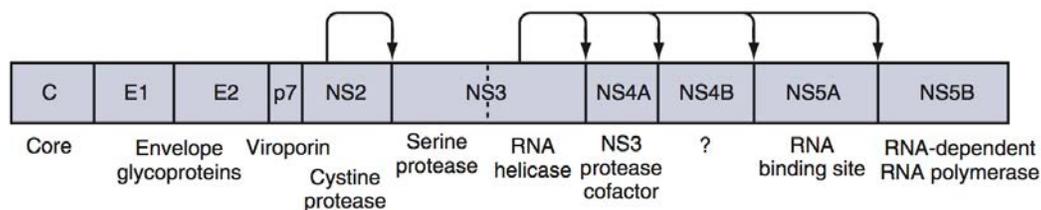


Virología

La VHC es un virus ARN, de hebra única, perteneciente a la familia de los Flavivirus. Su ciclo de vida inicia cuando hay contacto de la cápside viral con el hepatocito. Este penetra la célula y ocurre traducción del ARN viral con posterior producción de proteínas con la ayuda de los ribosomas del huésped (13). El virus crea una poliproteína que luego es cortada en componentes estructurales, que incluyen las proteínas core y proteínas de envoltura E1 y E2, así como las no estructurales (NS) (Figura 2). Las proteínas NS son de

gran importancia ya que algunas de ellas son los blancos terapéuticos de los AAD; estas son las NS3/4A, NS4B, NS5A y NS5B, las cuales forman una molécula responsable de la proliferación viral. Las proteínas p7 y NS2 no se incorporan en los nuevos virus pero apoyan la replicación (13).

Figura 2. Representación esquemática de la poliproteína de VHC. Las proteínas estructurales C (core), E1 y E2 (envoltura) se liberan de la poliproteína por la peptidasa del huésped. p7, una viroporina, es liberada por la peptidasa del retículo endoplásmico y forma un canal de iones esencial para el ensamblaje y liberación de viriones infecciosos. La NS2 es una cistein proteasa con efecto autocatalítico que hace que se libere de la poliproteína. La proteasa NS3 libera el resto de proteínas NS: NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B. Fuente: O’Leary J, Davis G.L. Hepatitis C. En: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. *Sleisenger and Fordtran’s Gastrointestinal and Liver Disease*. 10th ed. 2015. Philadelphia, PA: Saunders



Cada una de estas proteínas cuenta con una función distinta que permite la replicación del virus y perpetúa su ciclo de vida. La proteína NS3 es una proteasa que tiene actividad multifuncional como helicasa y NTPasa y está unida no covalentemente a la NS4A. Este complejo proteico corta la proteína precursora del VHC en cuatro posiciones distintas que separa muchas proteínas no estructurales que son importantes para la replicación (14).

La NS5A es una proteína multifuncional que está involucrada en la replicación y ensamblaje pero que carece de actividad enzimática y la NS5B es la ARN polimerasa dependiente de ARN utiliza el genoma viral para la síntesis de nuevo material genético sin necesidad de un primer (14).

Debido a la alta tasa de mutación de este virus, en parte secundaria a la ausencia de actividad de corrección de la ARN polimerasa dependiente de ARN, pueden llegar a ocurrir 1 error por cada 10^4 a 10^5 nucleótidos copiados, y esto tiene como consecuencia la aparición de diversos genotipos del mismo virus e incluso quasiespecies dentro de estos, lo que ha evitado el desarrollo de vacunas. Estos genotipos se enumeran del 1-6, con una variabilidad del genoma de aproximadamente 34 % entre sí (13). La relevancia de los

distintos genotipos radica en la respuesta clínica al tratamiento, tanto para las terapias antiguas basadas en interferón así como los tratamientos con AAD.

Transmisión

Los modos de transmisión se pueden clasificar como percutáneos (transfusión de hemoderivados e inoculación con agujas contaminadas) y no percutáneos (relaciones sexuales de riesgo o exposición perinatal) (15).

De acuerdo con los estudios epidemiológicos, la transmisión percutánea es la ruta más importante y frecuente, siendo el uso de drogas IV la de mayor representación de casos nuevos en EEUU. Con los programas de cribado a los hemoderivados, la infección por esta ruta ha caído importantemente (12,15).

Por otro lado, la transmisión no percutánea no es tan eficiente, con un riesgo menor al 6 % en exposición perinatal y menor en caso de prácticas sexuales de bajo riesgo (15).

Diagnóstico

Muchas guías internacionales e instituciones como la CDC dan una serie de guías para identificar a la población de mayor riesgo de infección por VHC. Entre estos grupos de mayor riesgo se encuentran: las personas nacidas entre 1945-1965 por el efecto de los *baby boomers* ya mencionado, usuarios de drogas intravenosas o intranasales, hijos de madres portadoras de VHC, receptores de hemoderivados o trasplante de órganos antes de 1992, usuarios de productos de la coagulación antes de 1987, privados de libertad o personas con conductas sexuales de riesgo (12,13,16). No obstante, un gran impedimento para la eliminación del VHC es la importante proporción de infectados crónicos que no conocen su estado patológico, lo cual es bastante variable según países, regiones y las poblaciones de riesgo ya descritas, por tanto se recomienda que las estrategias de cribado se definan según la epidemiología local(16). Esto se puede lograr mediante el estudio de solo estas poblaciones de riesgo, diagnóstico perinatal, estudios a la población general en áreas de alta seroprevalencia ($\geq 2-5\%$), etc. (16)

Existen diversas formas para realizar estudios de cribado en los pacientes, ya sea técnicas de inmunoensayo enzimático o por quimioluminiscencia en búsqueda de anticuerpos contra VHC, tanto en sangre capilar como sangre venosa (13). De presentarse como positivo este análisis, se recomienda un estudio de PCR cuanti- o cualitativo para la detección de viriones en sangre para corroborar infección activa ya que pueden confundirse con pacientes que presentaron aclaramiento espontáneo de la infección(12,13,16). Dentro de las pruebas aprobadas por la FDA, la Abbott VHC EIA 2.0, manufacturada por Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA, es utilizada por el Laboratorio de Biología Molecular de Hospital San

Juan de Dios, lo cual detecta un mínimo de 12 UI/ml de sangre (12); no obstante, la gran mayoría de los pacientes con indicación de tratamiento van a tener niveles superiores a los 50.000 UI/mL.

El antígeno core del VHC también es un marcador serológico o plasmático de replicación de VHC, y este puede ser utilizado en lugar de la detección de ARN viral para diagnosticar tanto infección aguda como crónica, no obstante, este es menos sensible con un límite de detección equivalente a 500-3000 UI/mL de ARN viral (16).

Para realizar el diagnóstico de una hepatitis aguda por VHC se requiere la documentación de la seroconversión reciente a los anti-VHC, ya que no existe un marcador serológico que defina fidedignamente la infección en su fase aguda. Por tanto se deben buscar los signos, síntomas y hallazgos analíticos sugestivos de una infección aguda, en ausencia de historia de hepatopatía crónica o alguna otra causa de hepatitis aguda y/o si una fuente de transmisión reciente es identificable (12,16). En todos los casos el ARN viral o, en su defecto, el antígeno core puede ser detectado durante la fase aguda, aunque sus niveles pueden variar de forma errática y tornarse indetectables por períodos de hasta semanas, lo que hace importante que aquellos pacientes con CV o core negativos deberían ser estudiados nuevamente 12 a 24 semanas luego del resultado negativo para documentar o descartar el aclaramiento espontáneo (12,16).

El diagnóstico de VHC crónica se basa en la detección de anti-VHC y ARN viral o antígeno core luego de un período de 4 a 6 meses luego de una infección adquirida de novo, ya que la tasa de aclaramiento espontáneo es bastante baja luego de este tiempo (16).

Presentación clínica

La infección por VHC puede manifestarse como una hepatitis aguda o crónica. La presentación aguda usualmente es asintomática o con síntomas inespecíficos como fatiga, anorexia, dolor abdominal, febrícula, náuseas y vómitos, elevación de ALT > 10 veces su valor normal, siendo aproximadamente el 75 % de los casos anictéricos y con una tasa de progresión muy baja a falla hepática aguda o subaguda (12,17).

Vale la pena recalcar que la verdadera incidencia de la hepatitis aguda por VHC es difícil de estimar por su presentación clínica tan inespecífica y no se cuenta con estadística nacional acerca de esta entidad. No obstante, fuera de Costa Rica, es interesante que, según un estudio retrospectivo publicado por Zibbell, la documentación de la incidencia anual en EEUU incrementó considerablemente en un período de 10 años de 0.3 casos por 100.000 a 0.7 casos por cada 100.000 (2004-2014), esto asociado al incremento en el uso de drogas endovenosas, entre ellas los opiodes (18).

Aproximadamente el 20-50 % de los pacientes presentarán un aclaramiento espontáneo de su infección, y en dos terceras partes de los pacientes esto ocurrirá en los primeros 6 meses del diagnóstico; únicamente un 11 % de los pacientes que se mantienen con viremias positivas a los 6 meses podrá aclararlos de forma espontánea. Por tanto, se considera que aquellos pacientes que mantengan ARN viral detectable a los 6 meses serán los que van a necesitar terapia contra VHC (12). Existen diversas variables clínicas, analíticas y bioquímicas asociadas a un aclaramiento espontáneo en la fase aguda, entre ellas: ictericia, elevación de ALT, antígeno de superficie de VBH positivo (HBsAg), sexo femenino, pacientes jóvenes, genotipo 1 y la presencia del polimorfismo del IL28B no CC (12,17).

Por otro lado, la gran mayoría de los pacientes progresarán a una infección crónica, con lo cual la tasa de aclaramiento viral espontáneo cae de forma importante. Esta situación es permitida por una serie de mecanismos virales que entorpecen una respuesta inmunológica innata vigorosa. Esto porque la respuesta de las células NK se altera por la proteína E2, y hay interferencia con la producción de IFN por parte de la NS3/4, proteína core y NS5A (15).

Todos estos mecanismos de evasión viral a la respuesta innata producen una respuesta adaptativa inadecuada, lo que perpetúa la infección como tal (15). Aproximadamente, una quinta parte de los pacientes con VHC crónica desarrollarán cirrosis en un período de 10-30 años; la velocidad de esta progresión será influenciada por una serie de factores como la adquisición del virus luego de los 40 años, sexo masculino, coinfección VIH y/o VHB, IMC elevado, presencia de esteatosis hepática y consumo de alcohol (17).

Con el advenimiento de la cirrosis, los pacientes son propensos a la descompensación por sus complicaciones conocidas, como lo son la hipertensión portal que se asocia a ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, várices esofágicas y hemorragia digestiva, encefalopatía hepática, coma y síndrome hepatorenal (17).

Fuera de las complicaciones propias de cualquier hepatopatía avanzada, la infección crónica por VHC puede asociar manifestaciones extrahepáticas como crioglobulinemia tipo II y III, porfiria cutánea tarda, artralgias, glomerulonefritis membranoproliferativa, síndrome de Sjögren, síndrome de Raynaud, púrpura trombocitopénica idiopática, diabetes mellitus tipo 2 y linfoma no Hodgkin, las cuales pueden complicar la evolución de los pacientes ya de por sí afectados por su hepatopatía (15,17).

Aquellos pacientes cirróticos tienen un riesgo de 1-4 % por año de desarrollar un carcinoma hepatocelular, lo cual, en conjunto con la descompensación de su cirrosis, son los causantes de gran parte de la mortalidad atribuida a esta patología (17). Las tasas de

sobrevida caen importantemente una vez que se sobrepasa el umbral de la descompensación, pues en pacientes cirróticos compensados la sobrevida a 5 años es hasta de un 90 % y un 50 % para aquellos descompensados (17).

Tratamiento

Previo al advenimiento de los AAD, el tratamiento estándar consistía en PegIFN alfa y RBV (19); el primero, con múltiples mecanismos de acción sugeridos como el estímulo al sistema inmune y la inmunomodulación lo cual propiciaría el aclaramiento del virus (15) mientras que, en el contexto de la RBV, se ha sugerido que esta actúa sobre la ARN polimerasa dependiente de ARN pero esto no ha logrado elucidarse de forma exitosa lo que ha evitado que se clasifique como un AAD (19).

Durante el tiempo en que fueron utilizados, el PegIFN y RBV mostraron aumentar las tasas de respuesta viral sostenida (RVS), definida como aviremia a las 24 semanas luego de la terapia (19), lo cual se convirtió en el equivalente a aclaramiento viral y se ha asociado a mejoría en calidad de vida, disminución en la progresión de la hepatopatía crónica y en aquellos pacientes con fibrosis avanzada y cirrosis reduce las tasas de descompensación y el riesgo de CHC, sin anularlo del todo (15,16). No obstante, como se ha mencionado previamente, esta terapia dual asociaba a múltiples efectos adversos con los regímenes de 48 semanas, y en algunos casos debía extenderse hasta 72 semanas. Esto hacía que el seguimiento fuera complicado para el paciente y el clínico, además que las RVS eran dependientes del genotipo, no obstante, en el mejor de los casos 80 % pero que comúnmente rondaban los 40-60 % (15). Este escenario llevó que se instara a la investigación y formulación de nuevos fármacos con mejores perfiles, y con esto vino la creación de los AAD, entre los cuales figuran: los inhibidores de proteasa, inhibidores de NS5B o polimerasa de tipo no nucleótidos y tipo nucleótidos y los inhibidores de NS5A. (14,15,19).

Inhibidores de Proteasa o IP

Estos agentes actúan en el complejo NS3/NS4A, que como se mencionó con anterioridad, tiene función dual de proteasa y helicasa, con un papel primordial en la separación de las proteínas no estructurales que son necesarias para la replicación viral (14).

La primera generación de IP, boceprevir y telaprevir, representaban un avance importante en el tratamiento contra la hepatitis C, como parte de un esquema que forzosamente debía ser triasociado con PegIFN y RBV; y de la misma forma presentaban grandes limitantes como una especificidad genotípica estrecha y pobre barrera de resistencia (14). Ya para la

última generación, fármacos como el grazoprevir han sobresalido en el tratamiento y supresión de virus salvajes y mutantes (14).

Apartando su efecto en la replicación viral, se ha propuesto que los IP tienen un efecto adicional indirecto sobre el VHC, ya que la NS3/4A también actúa sobre las proteínas del huésped TICAM1 y MAVS que participan en las sinapsis inmunológicas con los receptores tipo TOLL 3 o TLR3 y DDX58. El efecto de la proteasa sobre estas induce un truncamiento en la transmisión de señales lo que culmina con disminución en la producción de interferón β (14). Si bien es cierto se requiere altas concentraciones de IP para promover la restauración de la función inmunológica, es un pilar terapéutico nada despreciable para futuras terapias que usen esquemas con IP que vayan a tener menor duración.

Con su uso clínico, se evidenció que estos fármacos presentaban la particularidad de la inducción de resistencia por parte del virus, a los cuales se les denominó variantes asociadas a resistencia (VAR) que al estar presentes podrían inducir, dependiendo del fármaco utilizado, caídas de la RVS hasta un 50 % (14).

Ante la presencia de este fenómeno, se ha intentado vencer la barrera genética, definida como el número y naturaleza de cambios en los nucleótidos necesarios para conferir resistencia, con la combinación de distintos AAD con alta barrera a resistencia o múltiples drogas con perfiles más bajos de resistencia, así como su prescripción con RBV (14).

Inhibidores de NS5B o inhibidores de Polimerasa

La NS5B es una ARN polimerasa que utiliza el genoma del VHC como plantilla para la síntesis de nuevo material genético sin la necesidad de un primer; los inhibidores farmacológicos se clasifican en inhibidores no nucleótidos (INN) y nucleótidos (IN) (14).

Los NNI son químicamente muy diversos y actúan antes o en el momento en que se inicia el proceso de síntesis de ARN, e interfieren, al unirse de forma no competitiva, con las dinámicas conformacionales de la polimerasa entre la iniciación hacia la elongación de la hebra (14). Diferentes clases químicas de INN pueden unirse en distintas regiones de la polimerasa, estas son conocidas como *thumb site I*, *thumb site II* o *palm site* con inhibidores distintos como beclabuvir, radialbuvir o dasabuvir respectivamente (14). Estos fármacos tienen una barrera genética muy pobre y por tanto se consideran como "terceros" en los regímenes clásicos, ya que las VAR son relativamente fuertes, por tanto, su utilidad radica como agentes adyuvantes en esquemas contra genotipo 1 (14).

Por otro lado, los NI compiten con los trifosfatos de nucleósidos por el sitio de unión e incorporación en la hebra en síntesis. Estos se administran como prodrogas y requieren la activación metabólica a trifosfato y eventualmente serán acomodadas en el sitio de unión

de nucleótidos del NS5B. Entre ellos cabe mencionar al SOF, el cual es utilizado en muchos de los esquemas terapéuticos actualmente (14). Los IN, a diferencia de los INN, tienen una actividad pangenotípica con alta barrera genética a la resistencia lo que los hace ideales para su uso en esquemas combinados, su única limitante es su potencial toxicidad, ya que pese a que han sido diseñados para actuar contra la polimerasa viral, estas pueden incorporarse en las polimerasas humanas provocando grados variables de toxicidad. En el contexto del SOF, se han reportados datos de hepatotoxicidad en pacientes con cirrosis descompensada así como su potencial efecto cardiotoxico asociado al uso concomitante de amiodarona(14).

Inhibidores de NS5A

La NS5A es una proteína multifuncional involucrada en la replicación y ensamblaje viral pero muchos de sus detalles aún no han sido descritos (14). Al carecer de actividad enzimática y el desconocimiento de mucha de la biología de la proteína, el desarrollo de inhibidores de esta ha sido una difícil tarea. Con fármacos como el daclatasvir, el primero en su clase, se ha logrado evidenciar la alta utilidad por lo que se ha continuado con la confección de otras moléculas como LDV y ombitasvir (14).

Se considera que estos son los AAD más potentes presuntamente por su acción de inhibir la red lipídica que produce el virus como sitio de anclaje para la replicación (14). Esto ha hecho que se encuentren en casi todas las formulaciones combinadas y se presentan con excelentes perfiles de seguridad y eficacia (14).

No obstante, las VAR de esta clase son muy resistentes y se pueden encontrar hasta de forma basal lo que ha hecho que países como Japón incluyan el estudio por estas VAR de base previo al inicio de terapia con AAD. Sin embargo, la mayoría de las sociedades científicas no lo considera necesario al día de hoy (16). Con el advenimiento de los inhibidores de NS5A de segunda generación, como el VEL, se ha logrado incrementar la barrera genética así como la cobertura genotípica (14).

Indicaciones y Contraindicaciones Terapéuticas

Tanto la Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas (AASLD) y la Asociación Europea para el Estudio del Hígado o EASL sugieren que todos los pacientes, tanto naïve como experimentados, con una infección activa por VHC, que deseen ser tratados y no cuenten con contraindicaciones para la terapia deben ser tratados (12,16).

Se hace mayor énfasis en el tratamiento con AAD en aquellos pacientes con fibrosis significativa y cirrosis compensada y descompensada, así como con manifestaciones extrahepáticas significativas, recurrencia luego de trasplante hepático o alguna condición

que predisponga a una progresión rápida de la enfermedad y aquellas personas con riesgo alto de transmisión del virus. (12,16)

Por otro lado, las contraindicaciones para el uso de AAD son pocas, entre ellas el uso de drogas que sean fuertes inductoras de CYP450 como la carbamazepina y fenitoína, ya que ante cualquiera de estos regímenes existe el riesgo de concentraciones reducidas de AAD y por tanto la ocurrencia de falla virológica. Por otro lado, el uso de inhibidores de proteasa no debería indicarse en el contexto de pacientes con cirrosis descompensada con estadios Child B o C por el riesgo de aumento en las concentraciones séricas e incremento en el riesgo de toxicidad, así como el uso de SOF en condiciones con aclaramiento endógeno de creatinina $< 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ por riesgo de acumulación (12,16). Por último, ambas sociedades sugieren que si el paciente presenta una condición clínica, derivada o no de su enfermedad hepática y sus complicaciones, que reduzca su expectativa de vida a menos de 6 meses pese a terapia con AAD, trasplante hepático o condición específica, el inicio del tratamiento contra el virus no se recomienda (12,16).

Por último, aunque no se haya definido como contraindicación propiamente, la presencia de CHC ha sido un punto controversial acerca de cuándo iniciar el tratamiento como tal o si más bien el uso de los AAD aumenta la incidencia o recurrencia de dicha neoplasia. A la fecha, las sociedades internacionales recomiendan hacer énfasis en la terapia definitiva contra el CHC, ya sea trasplante hepático o terapia local, ya que algunos estudios han arrojado que las RVS son menores en pacientes con una neoplasia activa (16,20), quizás por ser potencial reservorio de virus. No obstante, estas entidades declaran que el tratamiento posterior a la terapia definitiva alcanza RVS adecuadas (16) y que cada caso debe individualizarse ya que la realidad clínica de cada país y la disponibilidad de órganos para donación varía de forma importante.

Se han publicado múltiples estudios que alertaron acerca del uso de los AAD y su asociación con el CHC; no obstante, la evidencia de diversos resúmenes sistemáticos ha mostrado que, pese a la controversia de los resultados obtenidos que arrojan incidencias de hasta 7.4 % para CHC de novo, la calidad de dicha evidencia no es muy clara y se requieren más estudios prospectivos para definir dicho riesgo (21). Los datos más recientes arrojan que el uso de los AAD podría más bien reducir el riesgo de CHC (22) y el precepto del riesgo elevado puede deberse a otras causas fuera del efecto de estos fármacos, por lo que se requiere mayor información para dar una recomendación definitiva con respecto a los AAD y esta neoplasia.

Regímenes Combinados

Ledipasvir/Sofosbuvir

En el año 2014 la combinación LDV/SOF 90/400 mg (Harvoni, Gilead Sciences) fue aprobada como una tableta coformulada para el tratamiento contra la VHC genotipo 1 en esquemas de 12 o 24 semanas con o sin ribavirina gracias a los resultados obtenidos en el estudio ION-1. Este fue un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, abierto, que documentó que la RVS era superior al 97 % en todos los subgrupos estudiados que fueron expuestos a LVD/SOF, siendo el esquema de 12 semanas sin RBV el que presentó un mejor perfil de efectos adversos como fatiga, cefalea y náusea e igual efectividad (4,13). El estudio ION-3, otro ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico y abierto, que comparaba un esquema de 8 semanas contra uno de 12 semanas en el contexto de VHC genotipo 1 sin cirrosis demostró la eficacia del esquema acortado en esta población. Quizás el elevado costo de esta terapia fue lo que impulsó a realizar un esquema abreviado, con resultados de RVS del 93 % (23), que aunque parece ser una buena opción terapéutica, no parece ser la más utilizada.

Los otros estudios ION-2 y ION-4 demostraron también la eficacia de este régimen en contextos clínicos especiales: pacientes previamente tratados con PegIFN y RBV con o sin exposición a inhibidores de proteasa de primera generación en el primero y pacientes coinfectados con VIH para el segundo. Las RVS para pacientes experimentados en el tratamiento fueron superior al 94 % en genotipo 1 y para pacientes coinfectados VHC/VIH > 96 % para genotipos 1 y 4 (24,25).

En el contexto de los otros genotipos, los estudios SYNERGY para el genotipo 4, así como los estudios conducidos por Abergel *et al.* y Gane *et al.*, han mostrado la utilidad de LDV/SOF en los genotipos 5 y 6 con RVS > 95 %, no obstante, para los genotipos 2 y 3, esta combinación no ha mostrado ser útil (13). Por último, estos fármacos han mostrado ser efectivos en alcanzar la RVS en pacientes de difícil manejo como lo son los cirróticos descompensados, trasplantados o no, en los estudios SOLAR-1 y SOLAR 2, con resultados de hasta 96 % para esquemas de 24 semanas en pacientes (13,26).

Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir y Dasabuvir

La combinación paritaprevir 150 mg, ritonavir 100 mg y ombitasvir 25 mg se ha combinado con dasabuvir 250 mg (D/R/O/P) y se comercializa como Viekira Pak que utilizaba varias tabletas y Viekira XR, que las combina en una única forma farmacéutica para su uso 3 veces al día (Abbvie, Inc) (13). Como se mencionó con anterioridad, fue el estudio SAPPHERE-I que mostró la eficacia de esta combinación para alcanzar RVS altas, pero ensayos subsecuentes como el PEARL-IV o TURQUOISE-II mostraron la eficacia clínica

de estos en conjunto con RBV en el contexto de infección por genotipo 1a o cirróticos naïve o experimentados con genotipos 1a o 1b (13,27,28). Por otro lado, estudios como el AGATE-I mostraron su eficacia contra el genotipo 4 (13).

Un interés particular de este esquema combinado es su uso en el contexto de pacientes con enfermedad renal crónica estadio IV (tasa de filtración glomerular 15-30 ml/min/1.73 m²) o V (tasa de filtración glomerular < 15 ml/min/1.73 m²) en infección por genotipo 1a y 1b, en vista de que las opciones que contienen SOF no se recomiendan por su acumulación debido a su excreción renal. El ensayo RUBY-1, mostró que los pacientes nefrópatas crónicos se podían beneficiar de este esquema por 12 semanas con RVS > 90 % (29).

Velpatasvir/Sofosbuvir

Con los regímenes anteriores se puso en evidencia la limitante terapéutica hacia los otros genotipos, por tanto se han aprobado el uso de medicamentos con actividad pangénotípica. La combinación VEL/SOF 100/400 mg (Epclusa, Gilead Sciences) se aprobó en 2016 para cualquier genotipo, en esquemas de 12 semanas para pacientes con o sin cirrosis compensada y combinado con RBV en cirrosis descompensada (13).

El ensayo clínico ASTRAL-1 fue el estudio pivote que logró el aval de VEL/SOF en el contexto de infección por todos los genotipos exceptuando el 3, con un esquema de 12 semanas con RVS del 99 % (6). El estudio ASTRAL-2 fue el que consiguió demostrar su eficacia contra el genotipo 3 al alcanzar RVS del 95 %, así como otros ensayos han demostrado su utilidad en escenarios difíciles similares a los ensayos ION: cirrosis descompensada y coinfección con VIH, con lo cual se han obtenido resultados de RVS > 94 % (7,30,31).

El advenimiento de combinaciones con actividad pangénotípica ha logrado hacer una simplificación en el manejo de la infección por genotipos no 1, por lo que las guías de sociedades internacionales como la EASL, recomiendan que, de no contar con alguna forma de determinar el genotipo del VHC, se puede iniciar con esquemas como estos de forma empírica, gracias a su alta efectividad y seguridad (16).

Existen nuevas combinaciones de medicamentos que también han mostrado ser útiles en el tratamiento de la infección crónica por VHC como lo son: Elbasvir/Grazoprevir (Zepatier, Merck), Daclatasvir/Sofosbuvir (Darvoni, Beacon), Simeprevir/Sofosbuvir, Sofosbuvir/Voxilaprevir/Velpatasvir (Vosevi, Gilead Sciences) y más recientemente Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret, AbbVie); cada uno de ellos con RVS altas, algunos con actividad pangénotípica y otros de utilidad en enfermedad renal crónica, lo que ha hecho

que el tratamiento de la enfermedad se pueda ajustar al escenario específico distinto en cada paciente.

Perspectiva farmacoeconómica

Vale la pena mencionar que el desarrollo de estos fármacos ha venido a cambiar el paradigma en el manejo de estos pacientes, con la posibilidad de una "curación"; en el caso de los pacientes no cirróticos, ha logrado evitar la progresión, y en aquellos con una enfermedad avanzada, ha logrado detener la progresión o al menos aminorar los riesgos de descompensación.

Desde su comercialización, se han conducido múltiples estudios que valoran la costo-efectividad de los AAD en el manejo de la VHC crónica, ya que no solo son de utilidad para establecer el precio con el cual circularían estos fármacos sino que demuestran cuál es el impacto económico de la prevalencia, evolución natural y eventuales complicaciones en los pacientes con VHC y los beneficios brindados por los AAD.

Diversos autores han intentado comparar los nuevos esquemas terapéuticos con la terapia PegIFN+RBV, pues aunque el costo semanal de ambas puede no superar los \$1000, ya su toxicidad es conocida y con resultados poco fructíferos (32). Con esto, los pacientes no solo se exponen a sus efectos adversos sino que no se logra detener la progresión de la enfermedad en un alto porcentaje de los pacientes y los costos de las descompensaciones y complicaciones propias de la hepatopatía crónica (HC) se adicionan al gasto por los fármacos. Dentro de los análisis de costo se han tomado en cuenta también la calidad de vida en los pacientes luego de la RVS con resultados sumamente positivos (32).

Un resumen sistemático publicado por Chhatwal *et al.* ha documentado la costo efectividad en el uso de estos fármacos en comparación al estándar de cuidado (PegIFN+RBV) para reducir las complicaciones de la VHC crónica. Este grupo recomienda el uso de AAD de forma generalizada y de fácil acceso ya que no se ha demostrado que muchos fármacos tengan el potencial que los AAD tienen para cambiar el curso natural de una enfermedad como esta (33).

No obstante, llama la atención que la gran mayoría de los estudios que evalúan la costo efectividad se han conducido en países desarrollados, al menos 50 % en Europa y 44 % en EEUU, lo que deja un vacío para los países en vías de desarrollo que cuentan con menor capacidad adquisitiva y la presencia de fármacos genéricos (33).

Ahora bien, pese a su gran éxito terapéutico, su comercialización ha sido motivo de discusión internacional, ya que estos fármacos se comercializaron a precios sumamente elevados, como LDV/SOF \$94,500-113,400, VEL/SOF \$89,712 o D/R/O/P en \$99,980 para

esquemas de 12 semanas (13,34). Ante el costo del tratamiento, diversos autores han mostrado su preocupación en que estos precios imposibiliten la accesibilidad para todos los pacientes infectados. Algunos análisis farmacoeconómicos han mencionado que el precio de los AAD podría superar la costo-efectividad del tratamiento y que puede ser incosteable para muchas aseguradoras, pero los análisis realizados muestran resultados controversiales por factores distractores como tipo de seguro médico (32,33), cuya interpretación se aleja del presente trabajo.

En los países en vías de desarrollo, donde el 80 % de los pacientes infectados residen, existe cierto grado de subsidio económico y las compañías farmacéuticas cuentan con diversas estrategias para acceder a estos mercados. Por ejemplo: la categorización del precio según el ingreso nacional bruto, permisos de marca registrada de forma voluntaria lo que les permite controlar a las compañías que producen el fármaco de forma genérica a cambio de beneficios directos a la compañía original (34). No obstante, pese a estas estrategias, los individuos más pobres y no asegurados no tendrán acceso a estos medicamentos.

Por esta situación surge un planteamiento ético interesante que gira en torno a este tema, ya que muchas aseguradoras en EEUU han establecido restricciones para la compra de estos fármacos, principalmente que haya: fibrosis hepática significativa (F3-F4), que esta sea prescrita por un profesional experto en hepatología/gastroenterología o infectología y que se demuestre abstinencia del uso de alcohol y/o drogas ilícitas (35). Esto ya que se ha evidenciado que la historia natural de la enfermedad es de progresión variable. Pero pese a que muchos pacientes podrán esperar a ser tratados, algunos pacientes con fibrosis leve-moderada pueden estar sintomáticos, con mala calidad de vida y aún así no cumplir criterios para el tratamiento según las aseguradoras, ya que las sociedades médicas internacionales, como se mencionó con anterioridad, recomiendan el tratamiento en todos los pacientes infectados que superen una expectativa de vida de más de 6 meses (35).

Por último, muchos de los estudios de costo efectividad y seguridad no han tomado en cuenta los beneficios del tratamiento en paciente no sintomáticos, es decir, aquellos con el potencial de transmitir el virus, y por tanto, de usar el tratamiento como prevención similar a lo practicado en la infección crónica por VIH, o evitar manifestaciones extrahepáticas severas como el linfoma no Hodgkin, así como el ahorrarle efectos adversos indeseables con el uso de la terapia convencional (33–35).

En el caso de la Caja Costarricense de Seguro Social, en Costa Rica, la compra de los esquemas terapéuticos se realizó mediante negociaciones entre las autoridades

correspondientes y el proveedor. La demanda fue suplida según necesidades aportadas por los registros propios de portadores de VHC en los servicios de Gastroenterología de cada hospital. Inicialmente se realizó la compra de LDV/SOF y posteriormente la de VEL/SOF. En el caso de D/R/O/P, la institución recibió donación de un número de tratamientos que permitió tratar a otro grupo de pacientes y a aquellos que no eran candidatos en los regímenes a base de SOF.

Objetivos

Objetivo General

Describir la respuesta viral sostenida en los pacientes captados en los hospitales San Juan de Dios, Calderón Guardia y México que fueron tratados con antivirales de acción directa en los años 2017-2018

Objetivos Específicos

1. Describir a los pacientes que recibieron antivirales de acción directa entre los años 2017-2018 en los hospitales San Juan de Dios, Calderón Guardia y México según su edad, sexo, domicilio y nacionalidad.
2. Describir las variables clínicas de los pacientes que recibieron antivirales de acción directa entre los años 2017-2018 definidas como factores de riesgo para adquisición de infección, genotipo viral, coinfección con VHB o VIH, carga viral pretratamiento y post tratamiento, uso de terapia antiviral previa, así como presencia de manifestaciones extrahepáticas, presencia de hepatopatía crónica avanzada, carcinoma hepatocelular y datos de severidad de su enfermedad hepática crónica tanto bioquímicos, endoscópicos como ultrasonográficos
3. Identificar los antivirales de acción directa que presentaron mayores tasas de respuesta viral sostenida en la población en estudio y el perfil de efectos adversos
4. Comparar los cambios en los niveles de transaminasas, bilirrubinas, plaquetas y AST to platelet Ratio Index (APRI) pre y post tratamiento antiviral para describir su comportamiento luego de alcanzar respuesta viral sostenida.

Metodología

Población y período de estudio

Se solicitó a cada servicio de Gastroenterología de los hospitales San Juan de Dios, Calderón Guardia y México la cantidad de pacientes portadores de VHC que fueron sometidos a tratamiento con antivirales de acción directa en los años 2017, hasta octubre 2018, y que cumplieren los criterios de inclusión.

En vista de que los 3 hospitales son los centros de referencia nacional para este tipo de patologías, y son los únicos que fueron autorizados para el uso de los AAD, se considera que no se está analizando una muestra si no el total de la población de pacientes infectados con VHC que fueron tratados con estos fármacos en la Seguridad Social.

Tipo de estudio

Observacional, retrospectivo y multicéntrico

Variables independientes

- Edad
- Sexo
- Domicilio
- País de nacimiento
- Centro de atención
- Factores de riesgo para infección
- Genotipo
- VIH
- VHB
- Fecha de inicio de tratamiento
- Tipo de AAD utilizado
- Duración de tratamiento
- Carga viral VHC
- Concentración de Alanina Aminotransferasa (ALT)
- Bilirrubina total
- Plaquetas
- Presencia de hepatopatía crónica avanzada
- Biopsia hepática
- Presencia de carcinoma hepatocelular
- Puntaje Child-Pugh
- Puntaje *Model for End Stage Liver Disease*
- *AST to Platelet Ratio Index*

- Esofagogastroduodenoscopia
- Ultrasonido de abdomen
- Tratamiento previo
- Manifestaciones extrahepáticas

- Efectos adversos

Las variables generales van a permitir realizar un perfil epidemiológico de los pacientes tratados en los tres hospitales centrales con la intención de caracterizar a los pacientes que son portadores de hepatitis C en nuestro país. Por otro lado, los tipos de AAD y duración de esquemas utilizados permitirán determinar la eficacia de dichos fármacos en la población en cuestión así como poder comparar dichos resultados con los estudios en vida real que han validado la utilización de estos fármacos en otras latitudes. Al existir interacciones farmacológicas con los fármacos antirretrovirales contra VIH y el potencial riesgo de reactivación de la VHB crónica, la documentación de estas co-infecciones son relevantes no solo desde el punto de vista epidemiológico sino clínico.

Por su lado, las variables hematológicas y bioquímicas como: la bilirrubina, la alanino aminotransferasa, conteo plaquetario, permitirán la estratificación adecuada según las calculadoras de riesgo *Model for End Stage Liver Disease* (MELD) y Child Pugh para determinar la severidad de la hepatopatía de los pacientes tanto pre- como post-tratamiento. Esto es de vital importancia porque los esquemas terapéuticos varían según la patología si se encuentra compensada o no y es posible valorar si estos lineamientos internacionales fueron apropiadamente seguidos (12,16). A su vez, el cálculo del MELD pre- y post- tratamiento sugerirá qué pacientes presentaron una mejoría con el tratamiento y eventualmente permitirá determinar si alguno de ellos caerá en el "purgatorio del MELD", estadio clínico en el cual los pacientes presentan una mejoría numérica en su puntaje pero no así en su calidad de vida por su enfermedad y que potencialmente podrá comprometer su valoración para terapia definitiva como el trasplante hepático. (36,37) Existen diversas herramientas validadas por guías internacionales, como el APRI y el FIB-4, que permiten establecer de forma indirecta pero con cierta veracidad el grado de fibrosis de los pacientes infectados por VHC, con mayor sensibilidad para estadios avanzados. En el caso de la *AST to Platelet Ratio Index* (APRI) se utiliza una fórmula matemática que toma en cuenta los valores de aspartato aminotransferasa (AST) y plaquetas (36). Si bien es cierto, establecer la asociación de la fibrosis y severidad de la enfermedad con los resultados del APRI se alejan de los objetivos de este estudio, la valoración del grado de fibrosis pre- y post-tratamiento podrían aportar información valiosa acerca del estadio clínico de los pacientes, y de cómo se comportan los pacientes con mayor grado de fibrosis ante el uso de los AAD. Por último, las variables como los hallazgos endoscópicos, ultrasonográficos y presencia de carcinoma hepatocelular, serán de gran utilidad para corroborar la severidad de la hepatopatía con sus complicaciones como la hipertensión portal, a su vez, servirán para

valorar la respuesta de los pacientes según la severidad de su enfermedad. El antecedente de tratamientos previos y efectos adversos a los AAD son pilares fundamentales para comprender la respuesta de los pacientes de la población en estudio así como sus especiales susceptibilidades ante el uso de estas drogas.

Criterios de inclusión

- Todos los pacientes portadores de VHC tratados con antivirales de acción directa: Ledipasvir/Sofosbuvir, Velpatasvir/Sofosbuvir y Dasabuvir, Ombitasvir, Paritaprevir y Ritonavir en los hospitales San Juan de Dios, Calderón Guardia y México entre los años 2017-2018.

Criterios de exclusión

- No disponibilidad del expediente en el Archivo Médico de cada centro
- Imposibilidad para conocer la respuesta virológica debido a prolongación del tratamiento

Método de recolección de información

Se confeccionó el protocolo de investigación de acuerdo a las normativas del CENDEISSS y se presentó al Comité Central de Bioética completando los requisitos solicitados por dicha entidad.

Una vez aprobado el protocolo de investigación, se solicitó autorización a las jefaturas de Gastroenterología de los Hospitales México, San Juan de Dios y Calderón Guardia para llevar a cabo el registro de los pacientes a participar; se pidió a los respectivos servicios el listado de los pacientes que han recibido AAD durante los años 2017 y 2018. Dado que los medicamentos AAD son fármacos no disponibles en la lista oficial de medicamentos LOM, cada servicio de Gastroenterología de cada hospital mencionado lleva un registro de la solicitud de compra de cada fármaco por paciente. Una vez identificados los sujetos que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión se procedió a recolectar las variables del estudio a partir de la información contenida en el Expediente Clínico disponible en el Servicio de Archivos de cada centro y se digitaron en la hoja de recolección de datos. (Ver Anexo 1).

La información obtenida de los expedientes se guardó en la computadora del investigador y se protegió mediante claves de acceso. La computadora es de uso estrictamente personal por el investigador. La hoja de recolección de datos estará protegida con clave. Los análisis estadísticos se realizarán con información que será previamente codificada y se mantendrá la confidencialidad de los pacientes al desconocerse su nombre, número de cédula o

identificación. Al final de la investigación, la información fue almacenada por el investigador principal con acceso bajo clave.

Plan de análisis

Se digitaron los datos recogidos de los expedientes en la hoja recolectora diseñada para este estudio.

El cálculo del Child-Pugh, *Model for End Stage Liver Disease* (MELD) y *AST to Platelet Ratio* (APRI) se realizó por medio del software desarrollado para una aplicación móvil gratuita creada por Pascal Pfiffner, llamada MedCalx® ver. 3.3.1, que es una calculadora médica.

Las variables categóricas se expresaron mediante porcentajes y las variables continuas con medias y desviación estándar.

Las comparaciones entre variables categóricas se realizaron con la prueba X^2 y las variables continuas con la prueba T-Student. Se utilizó el programa SPSS para Mac 20.0.

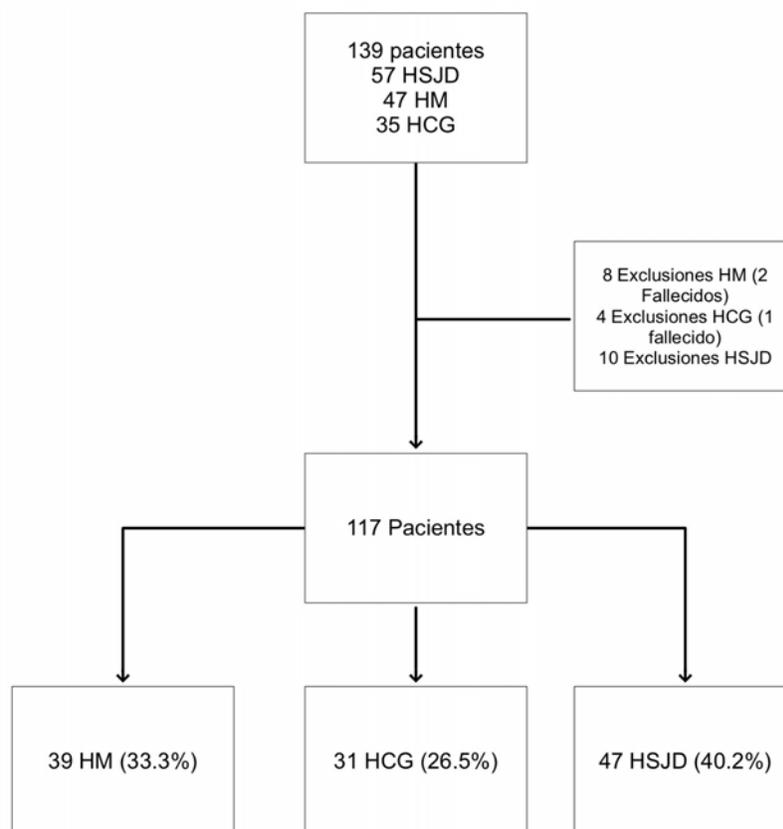
Un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

Resultados

Según los listados solicitados a cada servicio de los sujetos que fueron tratados en el período de estudio, se documentaron un total de 139 pacientes: 35 en el Hospital Calderón Guardia, 47 en el Hospital México y 57 en el Hospital San Juan de Dios.

De este total de pacientes, 2 del Hospital México y 1 del Calderón Guardia fueron excluidos de forma inmediata pues habían fallecido al momento del inicio del estudio y no fueron tratados a cabalidad. Por otro lado, 4 pacientes en el Hospital México fueron excluidos por contar con información insuficiente en el expediente acerca del uso de AAD, uno por no completar el tratamiento antiviral y perder seguimiento médico, y otro por iniciar su tratamiento luego del período de recolección. En el caso del Hospital Calderón Guardia, un paciente fue excluido por información insuficiente en su expediente y dos porque no completaron el tratamiento según el esquema terapéutico propuesto. Por último, en el Hospital San Juan de Dios, 9 pacientes fueron excluidos por ausencia de documentación adecuada de uso completo de AAD y 1 de ellos fue excluido por no retirar el tratamiento de farmacia. (Figura 3).

Figura 3. Distribución de pacientes recolectados en período de estudio, con total de pacientes que fueron excluidos y que cumplieron criterios de inclusión en cada hospital. HM: Hospital México, HCG: Hospital Calderón Guardia, HSJD: Hospital San Juan de Dios



Según los criterios de inclusión establecidos, un total de 117 pacientes fueron estudiados: 31 en el Hospital Calderón Guardia, 39 en el Hospital México y 47 en el Hospital San Juan de Dios, que representó un porcentaje mayoritario (40.2 %). (Tabla 1)

Tabla 1. Cantidad total y porcentual de los pacientes tratados con antivirales de acción directa en los años 2017-2018 según centro hospitalario.

Centro	Frecuencia	Porcentaje
Hospital Calderón Guardia	31	26,5 %
Hospital México	39	33,3 %
Hospital San Juan de Dios	47	40,2 %
Total	117	100,0 %

Los 117 pacientes en estudio fueron asignados a grupos etáreos comprendidos entre los 20-29, 30-39 años, y así sucesivamente hasta el grupo de 70 años o más. El porcentaje

mayoritario con un 41.9 % fue representado por las edades comprendidas entre 50-59 años con un total de 49 pacientes mientras que el grupo con menor representación fue el de 20 a 29 años únicamente con 6 pacientes (5.1 %). (Tabla 2).

Tabla 2. Distribución de frecuencias según grupos etáreos de los pacientes tratados con antivirales de acción directa en los años 2017-2018 en los hospitales México, Calderón Guardia, San Juan de Dios.

Edad	Frecuencia	Porcentaje
20 a 29	6	5,1 %
30 a 39	7	6,0 %
40 a 49	8	6,8 %
50 a 59	49	41,9 %
60 a 69	34	29,1 %
70 y mas	13	11,1 %
Total	117	100,0 %

En la distribución por sexo, el 53 % de la muestra, es decir 62 pacientes, fueron hombres y 55 de ellos fueron mujeres.

Cabe recalcar, del total de pacientes, 93 de ellos, es decir un 79.5 %, son costarricenses, 8 estadounidenses y 4 nicaragüenses, con otras nacionalidades que representan porcentajes minoritarios. (Tabla 3).

Tabla 3. Nacionalidades de los pacientes tratados con antivirales de acción directa en los años 2017-2018 en los hospitales México, Calderón Guardia, San Juan de Dios.

País de Nacimiento	Frecuencia	Porcentaje
Costa Rica	93	79,5 %
EEUU	8	6,8 %
Nicaragua	4	3,4 %
Cuba	3	2,6 %
Alemania	1	0,9 %
Argentina	1	0,9 %
Chile	1	0,9 %
China	1	0,9 %
El Salvador	1	0,9 %
España	1	0,9 %

Francia	1	0,9 %
Italia	1	0,9 %
Taiwan	1	0,9 %
Total	117	100,0 %

Debido a sus distintas áreas de atracción los pacientes fueron designados a su domicilio para identificarlos, y si bien es cierto, las distribuciones por frecuencia son sumamente variables, la mayor cantidad de pacientes se encontraron en Desamparados, seguido de Alajuelita, ambos cantones pertenecientes al área de atracción del Hospital San Juan de Dios. Por otro lado, el cantón de Moravia, asociado al área de atracción del Hospital Calderón Guardia, también encabeza los sitios de mayor frecuencia de pacientes infectados tratados. (Tabla 4)

Tabla 4. Distribución de frecuencias de domicilios de los pacientes tratados con antivirales de acción directa en los años 2017-2018 en los hospitales México, Calderón Guardia, San Juan de Dios.

Domicilio	Frecuencia	Porcentaje
Desamparados	12	10,3 %
Alajuelita	6	5,1 %
Moravia	6	5,1 %
Hatillo	5	4,3 %
Pavas	5	4,3 %
Desconocido	4	3,4 %
Curridabat	4	3,4 %
San Pedro	4	3,4 %
San Ramón	4	3,4 %
Santa Ana	4	3,4 %
Cartago	3	2,6 %
Escazú	3	2,6 %
Heredia	3	2,6 %
Quepos	3	2,6 %
Tibás	3	2,6 %
Alajuela	2	1,7 %
Aserrí	2	1,7 %
Guácimo	2	1,7 %

La Uruca	2	1,7 %
Pérez Zeledón	2	1,7 %
Puriscal	2	1,7 %
San Sebastian	2	1,7 %
Santo Domingo de Heredia	2	0,9 %
Turrialba	2	1,7 %
Zapote	2	1,7 %
Otros	28	0,9 %
Total	117	100,0 %

Los factores de riesgo que fueron identificados, según las guías EASL y AASLD/IDSA, se distribuyeron en relaciones sexuales de riesgo (múltiples parejas sexuales, hombres que tienen sexo con hombres, relaciones sexuales sin protección o receptivo), transfusión de hemoderivados antes de 1992, uso de drogas endovenosas y presencia de tatuajes. Como se describe en la tabla 5, los factores de riesgo más importantes fueron la transfusión en el 23.1 % de los pacientes, seguido del uso de drogas endovenosas con un 10.3 %, no obstante, el 65.8 % de los pacientes no contaron con un factor de riesgo identificable.

Tabla 5. Distribución de frecuencias de factores de riesgo para infección por VHC en los pacientes tratados con antivirales de acción directa en los años 2017-2018 en los hospitales México, Calderón Guardia, San Juan de Dios.

Factores de riesgo de infección	Frecuencia	Porcentaje
No identificado	77	65,8 %
Relaciones sexuales de riesgo	3	2,6 %
Transfusión de hemoderivados antes de 1992	27	23,1 %
Uso de drogas endovenosas	12	10,3 %
Tatuajes	2	1,7 %

En cuanto a las características clínicas de co-infección por VIH y VHB, 9 pacientes presentaban infección por el primero y únicamente 2 de ellos por hepatitis B. Resulta notable que la definición operativa del estudio establece que la positividad de VHB está dada por la presencia del antígeno de superficie (HBsAg), vale la pena recalcar que aunque ningún paciente presentó triple infección de acuerdo con dicha definición, uno de ellos tuvo

seroconversión del mismo antes del inicio del período del estudio por lo que no se documentó como positivo.

Los pacientes fueron separados según la presencia de hepatopatía crónica o no, dependiendo de al menos 2 de las siguientes 3 características: presencia de hallazgos ultrasonográficos sugestivos de cronicidad y/o hipertensión portal; estigmas endoscópicos propios de la hipertensión portal clínicamente significativa y un APRI > 1 concordante con fibrosis. Tomando en cuenta dichas características el 59 % de los pacientes carecían de hepatopatía crónica.

El 41 % de los pacientes que fueron categorizados con hepatopatía crónica fueron distribuidos según su clasificación de Child-Pugh en A, B, C o no clasificable, la última categoría determinada por ausencia de alguno(s) de los datos clínicos o analíticos necesarios para obtener dicho puntaje. De acuerdo con la Tabla 6, 64.6 % de los pacientes estudiados fueron Child-Pugh A según su puntaje calculado, 29.2 % fueron Child-Pugh B, con únicamente 2 pacientes no clasificables y 1 paciente estadio Child-Pugh C. Ahora bien, cabe mencionar que entre estos pacientes, a un porcentaje minoritario (5.1 %) de los pacientes, se les realizó biopsia para determinar correlación de hallazgos histológicos.

Por otro lado, 6 pacientes tratados tenían un CHC documentado en el período de inicio o durante el tratamiento. Un porcentaje elevado (96.5 %) de los pacientes carecía de manifestaciones extrahepáticas de su infección crónica por VHC, pero de los casos que se lograron documentar, 2 correspondían a crioglobulinemia, un paciente con eritema multiforme y uno con porfiria cutánea tarda.

Tabla 6. Clasificación Child-Pugh de los pacientes tratados con antivirales de acción directa en los años 2017-2018 en los hospitales México, Calderón Guardia, San Juan de Dios. HC: hepatopatía crónica

Child-Pugh en pacientes con HC	Frecuencia	%
No clasificable	2	4,2 %
A	31	64,6 %
B	14	29,2 %
C	1	2,1 %
Total	48	100,0 %

Desde el punto de vista virológico, los pacientes fueron agrupados según su genotipo para sus respectivos análisis. 94 de estos pacientes presentaron un genotipo 1, pero 5 de ellos

no pudieron ser clasificados según subtipo, y del total (52.1 %) correspondieron al genotipo 1b, seguido del 23.9 % con genotipo 1a (Tabla 7). Los genotipos 2,3 y 4 presentaron frecuencias considerablemente menores, 5 pacientes no contaron con cargas virales lo suficientemente altas para establecer el genotipo y no se documentaron pacientes infectados por los genotipos 5 y 6 durante el período del estudio.

Tabla 7. Distribución de genotipos de VHC en los pacientes tratados con antivirales de acción directa en los años 2017-2018 en los hospitales México, Calderón Guardia, San Juan de Dios.

Genotipo	Frecuencia	Porcentaje
No identificado	5	4,30%
1 (total de pacientes)	94	80,30%
<i>Subtipo no identificable</i>	5	4,30%%
1a	28	23,90%
1b	61	52,10%
2	7	6,00%
3	6	5,10%
4	5	4,30%
Total	117	100,00%

El 59% de los pacientes no recibió tratamiento antiviral previo; la tabla 8 evidencia al 41% restante y cuáles fueron los esquemas terapéuticos previamente utilizados en estos pacientes, tanto en terapias con PegIFN o libres de este, y se agruparon en esquemas de PegIFN/RBV, PegIFN/RBV/Telaprevir, PegIFN/RBV/Boceprevir, PegIFN/RBV/Simeprevir, SOF/Simeprevir, LDV/SOF y Dasabuvir/ Ritonavir/ Ombitasvir y Paritraprevir. Dicha tabla evidencia que la estrategia básica con PegIFN/RBV fue el tratamiento que previamente fue utilizado con mayor frecuencia. 8 pacientes recibieron más de un esquema con PegIFN/RBV seguido de alguna otra combinación y un único caso con tres terapias no exitosas consecutivas (PegIFN/RBV, PegIFN/RBV/Boceprevir y SOF/Simeprevir), por lo que la cuantificación en la tabla 8 supera el número de pacientes tratados durante el período de estudio. Por último, los 2 pacientes que fueron tratados con LDV/SOF fueron retratados con VEL/SOF.

Tabla 8. Distribución de exposición a tratamiento antiviral previo, con terapias a base de y libres de PegIFN, en los pacientes tratados con antivirales de acción directa en los años 2017-2018 en los hospitales México, Calderón Guardia, San Juan de Dios.

Tx Previo	Frecuencia
Sin tratamiento previo/ Naïve	67
PegIFN/RBV	43
PegIFN/RBV/Telaprevir	3
PegIFN/RBV/Boceprevir	3
SOF/Simeprevir	2
LDV/SOF	2
D/R/O/P	3
PegIFN/RBV/Simeprevir	1

Dentro del tiempo comprendido del estudio, los pacientes fueron agrupados en 4 períodos de inicio de terapia antiviral según los semestres (enero-junio y julio-diciembre) de los años en que fueron tratados. De acuerdo con los resultados obtenidos, únicamente para un paciente no se logró esclarecer la fecha exacta de inicio de tratamiento, pero los porcentajes mayoritarios de pacientes fueron tratados en primer semestre del año 2017 (38.5 %) y el segundo del año 2018 (30.8 %).

Los esquemas terapéuticos de AAD que fueron utilizados en el período de estudio elegido corresponden a LDV/SOF, LDV/SOF/RBV, D/R/O/P y VEL/SOF. El 41 % de los pacientes fueron tratados con VEL/SOF seguido de un 39.3 % por LDV/SOF, con los otros dos esquemas con porcentajes menos representativos, 12.8 % para LDV/SOF/RBV y 6.8 % de pacientes para la terapia tetra-asociada. Vale la pena mencionar que 2 pacientes que fueron sometidos a uso de D/R/O/P suspendieron el tratamiento durante el esquema terapéutico pues tuvieron reacciones adversas a fármacos, una de ellas cutánea que asoció diarrea, y otra con deposiciones diarreicas severas que asoció deterioro de función renal, y fueron retratados, ambos por 24 semanas, con VEL/SOF. (Tabla 9) Apartando estas dos reacciones adversas al fármaco, únicamente se describen en el expediente tres efectos adversos en otros 3 pacientes, uno con cefalea, otro con náusea y vómito y únicamente un paciente con incremento de creatinina sérica durante el esquema terapéutico. Cabe recalcar que el 92.3 % de estos esquemas tuvieron 12 semanas de duración, pero los 3 centros tuvieron pacientes que se sometieron a esquemas de 24 semanas pese a su poca representación. De los 8 esquemas de mayor duración, 4 correspondieron a pacientes con

Child-Pugh B, 2 de ellos con LDV/SOF y 2 con VEL/SOF, los 3 pacientes Child-Pugh A que recibieron 24 semanas se basaron en VEL/SOF y el paciente que no fue posible clasificar recibió 24 semanas de VEL/SOF.

Tabla 9. Esquemas de tratamiento antiviral utilizados por los pacientes tratados en los años 2017-2018 en los hospitales México, Calderón Guardia, San Juan de Dios. D/R/O/P: Dasabuvir/Ritonavir/Ombitasvir/Paritaprevir

Tipo de AAD utilizado	Frecuencia	Porcentaje
LDV/SOF	46	39,3 %
LDV/SOF/RBV	15	12,8 %
D/R/O/P	8	6,8 %
VEL/SOF	48	41,0 %
Total	117	100,0 %

El porcentaje mayoritario de los pacientes, 35 %, presentó cargas virales detectadas antes del tratamiento antiviral, entre 100.000 y 1.000.000 copias/mL, seguido de 29 pacientes con cargas que superaban el 1.000.000 copias/mL. Aquellos pacientes que presentaron viremias inferiores a 200 copias/mL fueron un 6.2 %.

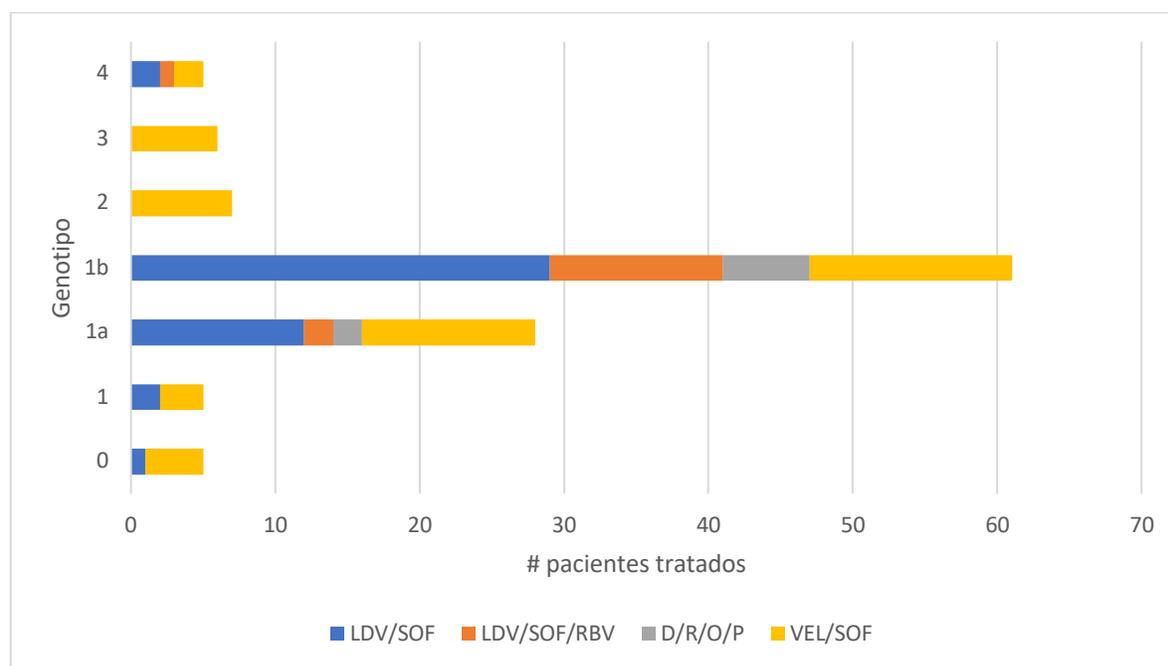
En la tabla 10 se observa a los pacientes distribuidos por presencia o ausencia de HC comparado con las RVS, el análisis se separó entre aquellos pacientes cuyas cargas virales pudieron ser documentadas post-tratamiento y en los que no. Se observa que el total de pacientes tratados sin HC, cuya carga viral fue documentable al final del tratamiento, alcanzó una RVS con una eficacia terapéutica del 100 % y representan un 59.6 % de los pacientes que llegaron a la meta del tratamiento. Por otro lado, los pacientes Child-Pugh A que alcanzaron RVS representan un 26.3 % del total, con una eficacia terapéutica del 96 % ($p=0,28$). Por último, los pacientes Child-Pugh B tratados, tuvieron un éxito en su tratamiento en el 92 % de los casos, mientras que el paciente Child-Pugh C no pudo ser documentado por ausencia de carga viral al final del tratamiento.

Tabla 10. Relación entre presencia de HC y Child-Pugh con RVS y eficacia real de los pacientes tratados con antivirales de acción directa en los años 2017-2018 en los hospitales México, Calderón Guardia, San Juan de Dios. HC: Hepatopatía crónica

HC y Child-Pugh	CV Ausente	RVS	%RVS	FT	%FT	Total	Eficacia Real %	IC: 95%
No HC	10	59	59,6 %	0	0,0 %	69	100 %	93,9 - 100
No Clasificable	0	2	2,0 %	0	0,0 %	2	100 %	15,8 - 100
A	4	26	26,3 %	1	50,0 %	31	96 %	81 - 99,9
B	1	12	12,1 %	1	50,0 %	14	92 %	64 - 99,8
C	1	0	0,0 %	0	0,0 %	1	No documentado	
Total	16	99	100,0 %	2	100,0 %	117	98 %	93.03- 99.8

Desde el punto de vista virológico, se analizó la distribución de los AAD dados a cada genotipo lo cual se observa en el gráfico 1, ya que los pacientes fueron tratados en su mayoría con un fármaco pangénico, no obstante, los genotipos 1a y 1b fueron los que recibieron terapias a base de LDV de forma mayoritaria.

Gráfico 1. Número de pacientes tratados según genotipo y AAD utilizado en los años 2017-2018 en los hospitales México, Calderón Guardia, San Juan de Dios.



Por otro lado, la tabla 11 revela el comportamiento de la RVS en los pacientes según su genotipo, con un porcentaje de respuesta del 100 % en todos los genotipos en cuyos casos se logró determinar la carga viral luego del tratamiento, únicamente el genotipo 1b presentó una RVS del 96 % por contar con los dos casos de fallas terapéuticas.

Tabla 11. Relación entre genotipo y RVS en los pacientes tratados con antivirales de acción directa en los años 2017-2018 en los hospitales México, Calderón Guardia, San Juan de Dios. CV: carga viral, RVS: respuesta viral sostenida, FT: falla terapéutica

Genotipo	CV	% CV	RVS	% RVS	FT	% FT	Total	Eficacia Real %
	Ausente	Ausente						
0	1	6,3 %	4	4 %	0	0,0 %	5	100 %
1	1	6,3 %	4	4 %	0	0,0 %	5	100 %
1a	4	25 %	24	24,2 %	0	0,0 %	28	100 %
1b	6	37,5 %	53	53,5 %	2	100,0 %	61	96 %
2	3	18,8 %	4	4 %	0	0,0 %	7	100 %
3	0	0,0 %	6	6,1 %	0	0,0 %	6	100 %
4	1	6,3 %	4	4 %	0	0,0 %	5	100 %
Total	16	100 %	99	100 %	2	100 %	117	98 %

La relación entre el tipo de AAD utilizado y la RVS se muestra en la tabla 12. Se puede observar que de aquellos pacientes que fueron tratados con LDV/SOF con una carga viral post-tratamiento documentable representan, el 41,41 % de los pacientes que alcanzaron la RVS, aunque la mayoría de los pacientes fueron tratados con VEL/SOF, las CV de 9 de ellos estaban ausentes al concluir el estudio. No obstante, la RVS de VEL/SOF y D/R/O/P son de una eficacia del 100 % mientras que los esquemas de LDV/SOF y LDV/SOF/RBV cuentan con una eficacia del 97,6 % y 93,3 %, respectivamente, sin evidenciar diferencia estadísticamente significativa entre ellas ($p=0,43$). De forma general, se puede observar que la eficacia real de los tratamientos aplicados es del 98 % (IC95%: 93.03 - 99.76).

Tabla 12. Relación entre esquema de AAD y RVS en los pacientes tratados en los años 2017-2018 en los hospitales México, Calderón Guardia, San Juan de Dios. CV: carga viral, RVS: respuesta viral sostenida, FT: falla terapéutica

Tipo de AAD utilizado	CV Ausente	RVS	%RVS	FT	%FT	Total	Eficacia Real %	IC:95 %
LDV/SOF	4	41	41,4 %	1	50,0 %	46	97,6 %	87-99,9
LDV/SOF/RBV	0	14	14,1 %	1	50,0 %	15	93,3 %	68 - 99,8
D/R/O/P	3	5	5,1 %	0	0,0 %	8	100 %	47,8 - 100
VEL/SOF	9	39	39,4 %	0	0,0 %	48	100 %	90,9 - 100
Total	16	99	100,0%	2	100,0%	117	98 %	93.03- 99.8

En cuanto a los cambios en APRI, MELD y plaquetas al inicio y al final del tratamiento, todas alcanzaron diferencias estadísticamente significativas. La diferencia de los valores del APRI fue de 0,83 ($p < 0,001$), la del MELD fue de 1,07 ($p < 0,001$), la de las plaquetas fue de 15,000 ($p = 0,0049$), la de la bilirrubina total 0,22 ($p < 0,01$) y el de la ALT fue de 44,1 ($p < 0,01$), lo cual se puede evidenciar en la tabla 13.

Tabla 13. Prueba T de cambios en APRI, MELD, plaquetas, bilirrubina total y ALT pre- y post- tratamiento con antivirales de acción directa en los pacientes tratados en los años 2017-2018 en los hospitales México, Calderón Guardia, San Juan de Dios.

Prueba T	Media	Media	Diferencia	Significancia
	Pre	Post		
APRI	1,49	0,66	0,83	< 0,01
MELD	7,09	6,03	1,07	< 0,01
Plaquetas (céls/mm ³)	165,0	150,0	15	0,049
Bilirrubina total (mg/dL)	1,04	0,82	0,22	<0,01
ALT (IU/dL)	66,8	22,7	44,1	< 0,01

Discusión

El advenimiento de los AAD ha revolucionado la hepatología moderna, ya que su uso ha roto paradigmas establecidos para las hepatitis virales crónicas; lo que antes requería esquemas de hasta 72 semanas con resultados poco alentadores, se ha acortado a prescripciones por 8 o hasta máximo 24 semanas según el escenario clínico.

La realización de este estudio ha permitido revelar que casi el 80 % de los pacientes tratados en Costa Rica son costarricenses, con una poca cantidad de extranjeros tratados durante el período de estudio. Los cantones de Desamparados, Alajuelita y Moravia cuentan con una mayor prevalencia de casos infectados, por lo que se debería hacer un llamado de atención a las entidades de salud encargadas a realizar un mayor esfuerzo en la búsqueda activa de esta infección, con la intención de cumplir las metas de la OMS de eliminación de VHC (1).

Cabe mencionar que los pacientes con factores de riesgo documentados fueron la minoría, pero los datos de riesgo encontrados se ajustan a lo que las guías AASLD/IDSA y EASL, recalcan con mayor relevancia: transfusión de hemoderivados antes de 1992, uso de drogas endovenosas, aplicación de tatuajes y relaciones sexuales de riesgo. Este comportamiento sugiere que dichas poblaciones se están estudiando en los tres centros, no obstante, la presencia de un gran porcentaje de pacientes cuyos factores de riesgo no se lograron documentar en los expedientes médicos, hace indispensable diseñar una estrategia diferente que permita negar completamente o identificar más eficientemente los factores de riesgo durante la anamnesis, lo que permitirá realizar un mejor cribado en poblaciones susceptibles que se estén dejando por fuera (12,16). Dicho tamizaje no requiere ser realizado mediante pruebas en laboratorios clínicos sino que, para programas de atención masiva, pueden aplicarse pruebas rápidas en el paciente para obtener resultados en minutos y detectar casos que requieran mayores estudios diagnósticos (12). El análisis de los datos permite documentar que la gran mayoría de los pacientes detectados con infección crónica por VHC que fueron tratados son costarricenses del grupo de los *baby boomers*. Como se mencionó con anterioridad, los estudios epidemiológicos realizados en esta población han mostrado que tienen una prevalencia de hasta 5 veces más de infección por VHC que la población general (12). Las cohortes estadounidenses han mostrado que los pacientes nacidos entre 1945 y 1965, es decir, entre 54 y 74 años de edad, representan el 75 % de todos los pacientes portadores de VHC y si se compara con los resultados obtenidos, la población en estudio que se encuentra entre estos rangos de edad representa un 82 %, similar al 68,6% obtenido por Barboza en el 2015(11). Estos

resultados arrojan datos alarmantes pues esta generación en nuestro país nunca ha sido considerada en riesgo de infección por VHC ya que existen diferencias socioeconómicas y culturales con respecto a la población europea o estadounidense. Este hallazgo concuerda con las sugerencias brindadas por las asociaciones internacionales de realizar tamizaje en cohortes por nacimiento y no únicamente por factores de riesgo, ya que análisis retrospectivos muestran que de realizar un cribado en pacientes únicamente con criterios de alto riesgo llevaría a una detección del 27 % de los casos versus una detección del 63 % en una estrategia por edades, además de ser un abordaje costo-efectivo (12,38,39).

Desde un punto de vista epidemiológico, la caracterización de los genotipos más prevalentes en nuestro país es de gran relevancia, pues la premisa de que la mayoría de los pacientes infectados importaron la infección de algún extranjero o son residentes no costarricenses, nunca se ha logrado concluir adecuadamente. De acuerdo con lo evidenciado en la tabla 7, el genotipo 1 en general es el más prevalente (80 %) en la población estudiada y, de este, específicamente el 1b representa más de la mitad de los casos. Dichos resultados van acorde con la evidencia acerca de la distribución global de los genotipos de VHC ya que el genotipo 1 representa un 46 % y el 1b un 22 %, seguido de los genotipos 3 (22 %), genotipo 2 y 4 (13 %) (40,41). Pese a representar un mayor porcentaje en nuestro estudio, la literatura mundial menciona que dentro de Latinoamérica hay un gran subregistro acerca de la infección por VHC, con la mayoría de los estudios provenientes de México, Perú, Colombia, Venezuela, Argentina y Brasil, lo que lleva a gran variabilidad entre las prevalencias del genotipo 1 y 1b en esta región (40,41). Barboza describe en el 2015 y Hevia en el 2012 que nuestro país el genotipo 1b representa el 46% y 48,7%, similar a lo obtenido en esta investigación.(10,11) Si bien es cierto, desde un punto de vista terapéutico, las guías actuales pueden sugerir que ante la disponibilidad de fármacos con actividad pangentópica no es necesario la determinación del genotipo para el inicio del tratamiento (16), la estratificación de los genotipos a nivel nacional y regional así como la descripción de la diversidad del virus (quasiespecies) permitiría diseñar y probar vacunas contra el VHC (40).

Cuando se plantea el tratamiento con AAD en los pacientes, debe hacerse la diferenciación no solo del genotipo sino también la presencia de hepatopatía crónica, pues esto tiende a cambiar un poco la conducta terapéutica. Previamente, con las terapias a base de PegIFN, la RVS caía aún más con la presencia de fibrosis hepática importante y no era una opción en contexto de hepatopatía crónica descompensada por riesgo de empeoramiento clínico (42,43). Los estudios realizados que han mostrado la efectividad de los nuevos tratamientos

han mostrado las RVS $> 90\%$ en todos los AAD en pacientes sin cirrosis (4,6,27); no obstante, aquellos pacientes portadores de cierto grado de enfermedad hepática crónica (caracterizada por el conjunto de fibrosis e hipertensión portal) también han mostrado alcanzar RVS similar a la población no cirrótica en el análisis de subgrupos de estos estudios o en ensayos paralelos diseñados específicamente para ellos como el estudio ASTRAL-4 (31). Como es evidenciable en los resultados obtenidos, el 100 % de los pacientes sin cirrosis alcanzaron RVS mientras que los cirróticos compensados (Child-Pugh A) y descompensados (Child-Pugh B) lo alcanzaron en un 96 % y 92 % respectivamente, resultados comparables con lo descrito en la literatura. No obstante, dentro de las debilidades de este estudio cabe recalcar el proceso de definición de hepatopatía crónica, ya que una porción minoritaria de los pacientes contaba con biopsia que confirmara el diagnóstico de fibrosis o un resultado de elastografía transitoria con el cual correlacionar. Ante tal dilema, se optó por definir una hepatopatía crónica tributaria a clasificación de Child-Pugh como la presencia de al menos dos de las siguientes tres características: hallazgos endoscópicos propios de hipertensión portal, una descripción ultrasonográfica de cambios por hepatopatía crónica y un APRI > 1 . La visualización endoscópica de várices esofágicas traduce hipertensión portal clínicamente significativa, lo cual ha sido ampliamente correlacionado con la medición de un gradiente venoso portal > 10 mmHg y, por tanto, es una afirmación válida sugerir que en el contexto apropiado este hallazgo se correlaciona con hepatopatía crónica (44,45). En el caso del ultrasonido, pese a su defecto de variabilidad de descripciones de acuerdo con el examinador, cuenta con evidencia que respalda su no inferioridad con respecto a otras modalidades más específicas como la elastografía, resonancia magnética o tomografía axial, en el diagnóstico de enfermedad hepática crónica por hallazgos como la nodularidad de los bordes hepáticos, hiperecogenicidad parenquimatosa o cambios sugestivos de hipertensión portal. (46–48). En definitiva, el APRI, como ya se ha mencionado, ha sido validado como herramienta no invasiva para diagnóstico de fibrosis en infección crónica por VHC, y por tal razón se decidió usar como parte de los criterios para hepatopatía crónica (36). Pese a no contar con una definición exacta como los ensayos propios del uso de AAD en pacientes con enfermedad hepática crónica, estos hallazgos correlacionaron bien con la RVS obtenida en los pacientes que la alcanzaron y consideramos esto un punto a favor de la investigación. Si bien es cierto, nuestro estudio muestra un éxito rotundo en los pacientes sin cirrosis y aquellos con enfermedad compensada, los pacientes Child-Pugh B son de mayor cuidado al momento de elegir una terapia específica por las razones previamente mencionadas. De acuerdo con

las guías internacionales, el uso de inhibidores de proteasa en estos pacientes corre el riesgo de aumentar las concentraciones a niveles tóxicos por tanto su uso no está recomendado (12,16). De acuerdo con la última actualización de las guías AASLD/IDSA y EASL, los pacientes con enfermedad hepática crónica descompensada candidatos a tratamiento pueden recibir terapias a base de LDV/SOF o VEL/SOF, ambas con RBV por 12 semanas o prolongar el tratamiento de ambas hasta 24 semanas si el paciente no es candidato a RBV o esta no se encuentra disponible (12,16). Si analizamos a los pacientes hepatópatas crónicos descompensados del estudio que recibieron 24 semanas, la totalidad recibió esquemas libres de RBV a base de LDV/SOF y VEL/SOF, lo cual es lo aprobado por los entes internacionales. Mientras tres de los pacientes cirróticos compensados recibieron 24 semanas de VEL/SOF por exposición previa a AAD, que pese a alcanzar RVS, la indicación por guías de práctica clínica es asociar RBV al esquema terapéutico ajustada al peso del paciente (12). Por otro lado, de aquellos pacientes que utilizaron esquemas con RBV por 12 semanas, únicamente 5 de ellos fueron Child-Pugh B, que ameritaban el acatamiento de esta indicación (12,16) mientras que el resto de ellos pudo haberse tratado con un régimen alternativo.

Como se mencionó anteriormente, el virus VHC tiene una biología muy particular, con alta tasa de mutaciones que le han permitido conformarse en 7 genotipos distintos con RVS diferentes. Desde un enfoque terapéutico esta característica ha ido perdiendo relevancia, ya que inicialmente las terapias a base de PegIFN requerían esta diferenciación para predecir la RVS pero los AAD de segunda generación presentan mayor actividad contra los distintos genotipos con pobre actividad contra el genotipo 3 (4). No obstante, con las combinaciones de AAD de segunda y tercera generación, con actividad pangénopica se han logrado alcanzar RVS > 95 % de forma exitosa, adicionalmente, cuentan con la versatilidad de ser utilizadas en todos los pacientes con diversos escenarios clínicos como: enfermedad renal crónica, retratamiento, esquemas acortados de 8 o 16 semanas por mencionar algunos (6,49–52). Los esquemas que cuentan con actividad contra todos los genotipos son: Velpatasvir/Sofosbuvir (VEL/SOF), Velpatasvir/Sofosbuvir/Voxilaprevir (VEL/SOF/VOX) y Glecaprevir/Pibrentasvir (GLE/PIB); no obstante, en nuestro estudio únicamente se contó con VEL/SOF y fue a su vez el fármaco más utilizado en la población estudiada (Tabla 10). De acuerdo con los resultados este alcanzó una RVS del 100 % distribuida entre todos los genotipos tratados (Gráfico 1), lo cual es un resultado similar a lo experimentado en el estudio ASTRAL (6). Para aquellos genotipos susceptibles a terapias basadas en LDV/SOF o D/R/O/P las RVS obtenidas fueron similares a los estudios pivote

(4,27), ION-1 y SAPPHIRE-I, lo que sugiere que, en estos escenarios clínicos, es apropiado el uso de estas combinaciones en la población costarricense sin una diferencia estadísticamente significativa entre los fármacos.

La tabla 13 permite observar que desde el punto de vista farmacológico, las RVS obtenidas con los AAD utilizados en el período de estudio son comparables todas entre sí, con valores que oscilan el 93 y 100 %, con una eficacia real general de los AAD del 98 % sin diferencia estadísticamente significativa entre sí. La importancia de la validación mediante este estudio de dichas respuestas virales sostenidas es la experiencia en vida real. Pese a que los estudios pivote identifican la gran efectividad de estos fármacos, las realidades de los pacientes son muy distintas pues cuentan con comorbilidades y polifarmacia que pudiesen entorpecer el éxito de la terapia con AAD. No obstante, diversos estudios en la vida real acerca del uso de estas drogas concuerda apropiadamente con los resultados obtenidos, pues muchos de estos reportan RVS del 98 %, 99 % y 100 % a diferencia de lo comúnmente reportado como 95 % (53).

Otra de las aristas a tomar en cuenta durante la decisión del esquema terapéutico a utilizar es el antecedente de tratamiento previo contra VHC. El 59 % los pacientes estudiados fueron naïve a la exposición a AAD, mientras que la terapia clásica con PegIFN+RBV fue utilizada en el 37 % de los pacientes. De acuerdo con la evidencia actual, la exposición previa a este régimen no varía las recomendaciones terapéuticas ajustadas a la presencia de hepatopatía crónica o genotipo, y los esquemas utilizados en estos pacientes se ajustan las indicaciones de la AASLD/IDSA y EASL (12,16). Por otro lado, se presentaron 5 casos de regímenes en pacientes con exposición previa a AAD de nueva generación. Tres de estos casos se trataron de pacientes expuestos a D/R/O/P, dos de los cuales tuvieron que suspender su tratamiento por reacciones adversas al fármaco, el primero de ellos, asociado a una reacción cutánea con deposiciones diarreicas concomitantes y el segundo caso con diarrea severa que produjo lesión renal aguda. Los ensayos pivote que dieron aprobación a este fármaco, SAPPHIRE-I y II, PEARL-III y IV, TURQUIOSE-II demostraron la seguridad de esta combinación en más de 2000 pacientes expuestos con escasos eventos adversos (5,27,28,54). A pesar de su buena tolerancia, la diarrea es un efecto adverso descrito en los ensayos relacionado con la terapia con D/R/O/P, así como las reacciones mucocutáneas, pero usualmente no son calificados como severos. En el contexto de estos pacientes en particular, el primero se encontraba expuesto a múltiples fármacos por complicaciones intrahospitalarias como sepsis nosocomial y un evento cardiovascular isquémico por lo que no se puede aseverar la causalidad con el AAD y en el segundo caso,

la severidad de la diarrea fue la causante de la lesión renal pero la suspensión fue una decisión clínica consensuada por la edad del paciente y la disponibilidad de utilizar otro esquema terapéutico. El tercer caso no documentó en expediente la causa aparente para la utilización de un segundo esquema de tratamiento. Los otros dos casos se trataron de pacientes expuestos a LDV/SOF, ambos infectados por genotipo 4 y uno de ellos con coinfección con VIH, y únicamente uno de ellos con hepatopatía crónica, la cual era compensada según los criterios establecidos. Este esquema para genotipo 4 se encuentra validado por AASLD/IDSA y EASL por los estudios pivote que mostraban una RVS del 100 % (12,16,55); este ensayo se basa en 21 pacientes, uno de los cuales se retiró por mala adherencia y en presencia de otros regímenes disponibles podría no considerarse como la primera opción terapéutica. Tomando en cuenta la exposición previa a AAD, la decisión del retratamiento ha sido materia de discusión a nivel mundial, ya que se considera que los pacientes que no respondieron o fueron expuestos a estos fármacos son propensos a desarrollo de variantes asociadas a resistencia (VAR) a los inhibidores de proteasa o NS5A debido a la biología del VHC. Al día de hoy, el análisis de la presencia de las VAR se consideran como útil en la optimización de la confección de un nuevo régimen para el paciente (12,16,56). Sin embargo, al no contar con la determinación de VAR, existe evidencia que respalda la utilización de diversos esquemas como retratamiento. En el caso del VEL/SOF, esquema utilizado en los pacientes expuestos previamente a LDV/SOF y D/R/O/P, un estudio fase 2 demostró que esta combinación en conjunto con RBV alcanza RVS del 91 % en general pero hasta 97 % en genotipos 1 (57). Cabe destacar que aunque el esquema de retratamiento VEL/SOF no asoció RBV, la RVS se alcanzó en tres de ellos de forma exitosa y los otros pacientes no contaban con CV documentable luego del tratamiento. Dentro de las otras opciones terapéuticas avaladas por las entidades internacionales en este escenario, la triple combinación VEL/SOF/VOX es la recomendada como primera línea en el caso del genotipo 1 y 4 (12,16,52), y con menor grado de evidencia GLE/PIB para genotipo 1 (12,16,58,59).

Dentro de los objetivos del estudio, se intentó observar el cambio que producía la terapia exitosa con AAD en diversas variables analíticas que se utilizan para establecer la severidad de la hepatopatía en cuestión. El APRI, ya validado como herramienta para los pacientes con infección crónica por VHC, muestra la presencia de fibrosis en estos. Como se ha evidenciado ya previamente, la fibrosis en las distintas hepatopatías crónicas tiene valor predictivo en cuanto a la severidad de la enfermedad y desarrollo de sus complicaciones (36). Se ha corroborado que la utilización de AAD y la RVS subsecuente se

asocia a mejor sobrevida en los pacientes y menor incidencia de complicaciones, por tanto, se ha intentado validar la regresión de la fibrosis luego de estos esquemas terapéuticos. Un estudio alemán, monocéntrico, prospectivo, conducido por Knop *et al.*, mostró la mejoría estadísticamente significativa del APRI, conteo plaquetario, así como la elastografía transitoria como marcadores de fibrosis e hipertensión portal, posterior al tratamiento con AAD en pacientes con infección crónica por VHC con mejoría concomitante del MELD (60). A su vez, otros ensayos clínicos han sugerido la mejoría del APRI y elastografía transitoria en contextos de coinfección con VIH o como predictor de desarrollo de CHC (61,62). En nuestro estudio la media del APRI superaba los valores límites de fibrosis (>1) y posterior al tratamiento hubo una mejoría estadísticamente significativa hacia un valor < 1 ($p < 0.001$); de forma sorpresiva la media del conteo plaquetario se encontraba en el límite normal bajo previo al tratamiento y posterior a la exposición a este hubo una caída estadísticamente significativa ($p < 0,05$) de 15.000 células/mm³ en la media del conteo. Si bien es cierto, con la regresión de la fibrosis y los datos sugestivos de hipertensión portal, la mayoría de los estudios revelan un aumento del conteo plaquetario (60,63), se han descrito de forma anecdótica efectos adversos hematológicos con el uso de AAD en < 1 % de los casos (64). Los otros tres pacientes con efectos adversos asociados a la terapia han sido claramente descritos en la literatura; los ensayos ION mostraron las náuseas y cefalea como efectos adversos leves que ocurrieron en un pequeño porcentaje de los pacientes expuestos a LDV/SOF (24,25,65). La elevación de creatinina es el otro efecto adverso documentado en el estudio que también se ha descrito y ha sido motivo de preocupación en la población con enfermedad renal crónica, ya que la asociación de esta con el VHC no es infrecuente por lo descrito previamente, pues se ha visto un incremento de la creatinina en pacientes con este padecimiento. Aunado al efecto de toxicidad sistémica por acumulación de SOF, este mismo compuesto tiene capacidad de inducir incrementos progresivos de creatinina por mecanismos como necrosis tubular aguda y nefritis intersticial aguda; empero los pacientes tienden a presentar regresión de la hipercreatininemia luego de la suspensión del fármaco (65).

Adicionalmente, una de las variables analíticas de gran peso al momento de establecer mejoría con la terapia AAD es el MELD; originalmente este *score* fue diseñado para valorar la sobrevida luego de la colocación de un TIPS, este ha mostrado la ventaja de poder determinar la severidad de una hepatopatía tanto en contexto agudo como crónico. Diversos ensayos como el ASTRAL-4 han mostrado mejoría en el MELD posterior al alcance de la SVR con AAD (31) lo cual concuerda con los resultados obtenidos en nuestro

estudio, con una mejoría de 1.07 puntos de forma estadísticamente significativa ($p < 0.001$). Pese a este resultado, consideramos como una de las debilidades del estudio el hecho de que se tomaran en cuenta los MELD de los pacientes no cirróticos pues estos habrían de mejorar significativamente los puntajes obtenidos al momento del análisis; no obstante, la mejoría se ve más marcada en la población con MELD más alto, lo que concuerda con la literatura (66). Si bien es cierto el sentido común indica que una mejoría en el MELD traduciría una mayor sobrevida en estos pacientes, existen diversas controversias acerca esta variable. Entre ellas, los pacientes con hepatopatía descompensada con MELD elevados no necesariamente van a presentar una mejoría significativa de este posterior a la RVS y aunque puedan ser removidos de la lista de espera de trasplante, no están libres de riesgo de desarrollar una descompensación que los lleve a una falla hepática aguda sobre crónica o un CHC que los haga meritorios a un trasplante hepático (66,67). El “purgatorio del MELD” como ya se ha mencionado previamente, es motivo de constante discusión en los foros científicos de las distintas sociedades médicas internacionales, y las recomendaciones de las guías AASLD/IDSA e EASL a la fecha de este estudio incluyen el trasplante hepático en los pacientes con hepatopatía crónica descompensada que cuenten con una indicación para este antes del tratamiento. Si la lista de espera es superior a los 6 meses el paciente podría tratarse con AAD pero el beneficio en sobrevida en estos pacientes no está bien establecido (12,16). La realidad nacional sugiere que la espera para un trasplante hepático no emergente supera este período de 6 meses, por lo que se ha optado por tratar a estos pacientes y su sobrevida es un potencial punto de investigación en nuestro país.

Las manifestaciones extrahepáticas del VHC aunque no tienden a ser muy prevalentes, están claramente descritas en la literatura. La mayoría de estos fenómenos son de índole inmunológico, como la presencia de crioglobulinas, pero la gama de manifestaciones es amplia y afecta desde el sistema dermatológico, renal, genera afección neurocognitiva y altera el metabolismo. Dentro del estudio en cuestión, se documentaron 4 pacientes con manifestaciones extrahepáticas: 2 afecciones por crioglobulinemia y 2 dermatológicas. La crioglobulinemia mixta puede manifestarse como una vasculitis de pequeño vaso secundario al depósito de inmunoglobulinas crioprecipitables tipo IgG e IgM en piel, articulaciones, riñones, sistema nervioso periférico y corazón (68,69). Aunque la vasculitis clínicamente relevante se presenta en 5-15 % de los pacientes con criocrito detectable, la presencia de crioglobulinas es la manifestación extrahepática más frecuente con títulos medibles hasta en el 90 % de los pacientes infectados por VHC (68), lo cual es concordante

con nuestros hallazgos, pese a ser una muestra sumamente pequeña como para determinar su significancia estadística. Por otro lado, las manifestaciones dermatológicas documentadas en el estudio correspondieron a porfiria cutánea tarda y a eritema multiforme. La primera, se trata de una disfunción del metabolismo de la porfirina con reducción de la actividad de la uroporfirinógeno decarboxilasa que favorece el depósito en piel de uroporfirina y al desarrollo de lesiones fotosensibles (68), mientras que la segunda, es una manifestación inmunológica sobre la piel usualmente asociada a infección por *Herpes simplex*, pero hay descripciones de caso en contexto de infección por VHC (70). Si bien es cierto, la RVS se ha asociado a la mejoría en muchas de estas patologías, no ha sido hasta la era del tratamiento libre de PegIFN que ha habido mayores descripciones de remisión de estas manifestaciones. En el caso de la crioglobulinemia, múltiples cohortes han reportado la remisión clínica luego de la RVS en hasta un > 90 % de los casos, y en algunos pacientes hasta la desaparición de niveles detectables de crioglobulinas. Esta mejoría es sugerida por cambios inmunológicos como incremento de células T reguladoras, homeostasis de células B, disminución de células autorreactivas, entre otros fenómenos (68). En el caso del compromiso dermatológico, la porfiria cutánea tarda podía empeorar con el tratamiento a base de PegIFN, pero en el caso de los AAD hay varias cohortes, que aunque pequeñas, han demostrado persistentemente la mejoría clínica y remisión de las lesiones cutáneas al finalizar estos tratamientos (68,69). En nuestro estudio, los 4 pacientes presentaron remisión de los síntomas posterior al finalizar su tratamiento y alcanzar RVS. Pese a la gran eficacia de estos fármacos, no están exentos de llevar a una falla terapéutica, determinada por la imposibilidad de alcanzar RVS en ningún intervalo luego de la finalización del tratamiento (12, 24 o hasta 48 semanas posterior). Aunque, como se ha repetido en múltiples ocasiones, la RVS alcanzada para estos regímenes en ensayos clínicos y en estudios de vida real puede alcanzar hasta valores >98 %, existen diversas cohortes que reportan fallas entre el 3.6-3,9 % (71,72). A la fecha, no se ha logrado determinar fehacientemente cuáles pacientes no responderán a los AAD, pero de acuerdo con la experiencia clínica, se han documentado diversos factores de riesgo. Entre dichas características cabe mencionar la presencia de hepatopatía crónica descompensada por alteraciones en farmacocinética de los AAD, infección por genotipo 3, coinfección VIH/HVC, mala aplicación farmacológica como: dosificación, mala adherencia, interacciones medicamentosas, o prescripción de regímenes inadecuados (71). Otras de las condiciones que influyen en la falla terapéutica es la presencia de las VAR(71–73), cuya determinación y aplicabilidad clínica ya fueron discutidas previamente, así como la presencia de CHC. De

acuerdo con una cohorte estadounidense, retrospectiva, monocéntrica, dirigida por Prenner *et al.* aquellos pacientes con CHC activo cuentan con un riesgo elevado de falla terapéutica aún con la utilización de esquemas de segunda generación (20). Entre las teorías mencionadas que explicarían este comportamiento surgen la naturaleza tumoral de santuario para viriones o los cambios intravasculares hepáticos por el tumor que alteran la farmacodinámica de los AAD (20), pero a la fecha no se conoce con certeza el por qué de esta tendencia. En nuestro estudio, 6 pacientes fueron documentados con CHC al momento del tratamiento antiviral, dos de ellos no contaban con CV documentable al momento de la recolección, 3 de ellos alcanzaron la RVS y solo uno de ellos presentó falla terapéutica. Nuestro análisis retrospectivo documentó únicamente 2 fallas, ambos pacientes genotipo 1b; ambos cumplieron criterios de hepatopatía crónica, una de ellas descompensada (Child-Pugh B) asociada a un CHC; ambos utilizaron esquemas a base de LDV/SOF ± RBV y la hepatópata descompensada con la neoplasia activa, fue quien tuvo exposición previa a múltiples regímenes a base de PegINF y a AAD de primera generación, lo cual pudo haber influenciado en la mala respuesta (72). Como ya se mencionó, estos pacientes serían candidatos a retratamiento con esquemas combinados de AAD a sugerencia de la AASLD/IDSA y EASL, como primera opción VEL/SOF/VOX por 12 semanas o GLE/PIB por 16 semanas (12,16).

Para finalizar, es de suma importancia mencionar que aquellos pacientes que alcanzaron una RVS y no desarrollaron una hepatopatía crónica pueden ser dados de alta del seguimiento especializado según recomendaciones de las guías internacionales. Aquellos pacientes cuya hepatopatía progresó, ameritan seguimiento médico pues mantienen el riesgo, aunque en menor medida, de presentar complicaciones como descompensación o CHC (12,16,66).

Conclusiones

Este estudio retrospectivo que valora los pacientes portadores de VHC, uno de los pocos realizados a nivel nacional, ha permitido identificar muchas de las características asociadas a los pacientes con infección crónica por VHC. Entre dichos resultados podemos rescatar:

- A. Se debería considerar a la población costarricense, no únicamente a extranjeros de países con mayor incidencia de VHC residentes en Costa Rica, nacida entre 1945 y 1965 como de riesgo para infección independientemente de su contexto social, económico o cultural.

- B. Los genotipos más prevalentes en la población costarricense son 1b y 1a, lo cual permite identificar la diversidad viral en nuestro país, lo cual es relevante para estudios en un nivel global.
- C. Los pacientes tratados con AAD en el período de estudio, carentes de hepatopatía crónica y aquellos que cumplían los criterios para su diagnóstico, alcanzaron respuestas virales sostenidas muy similares a las descritas por los estudios publicados.
- D. Los pacientes con hepatopatía crónica descompensada fueron tratados en su mayoría bajo recomendaciones de guías internacionales como AASLD/IDSA y EASL, con buenas RVS, pero algunos de los esquemas que utilizaron RBV pudieron haber sido sustituidos por regímenes de 12 o 24 semanas.
- E. Las combinaciones con regímenes genotipo limitados y pangentípicos tienen una RVS reproducible en comparación a los estudios pivote que dieron la aprobación de estos fármacos.
- F. Los pacientes del estudio expuestos a AAD de nueva generación presentaron una buena respuesta al retratamiento con VEL/SOF por 24 semanas; no obstante, este esquema terapéutico requiere la asociación con RBV de acuerdo con las recomendaciones de guías internacionales.
- G. La terapia con AAD en la población tratada produjo una mejoría estadísticamente significativa en parámetros analíticos que se relacionan con la severidad de la hepatopatía y fibrosis, sin embargo, el significado clínico de esta mejoría, en la literatura mundial, no se ha elucidado de forma fehaciente para todos los pacientes tratados.
- H. Los dos pacientes que presentaron falla terapéutica cumplen varias de las características descritas como factores asociados a mala respuesta al tratamiento, tanto desde el punto de vista de la severidad de su hepatopatía crónica, como la presencia de CHC, exposición a AAD previos, no obstante, debido a la baja incidencia, no es posible afirmar su significancia estadística para el resto de la población costarricense.

Recomendaciones

Con la finalidad de contribuir con las políticas de salud en Costa Rica, se dan las siguientes recomendaciones basadas en los datos obtenidos de este estudio, pues consideramos que

podrían ser de utilidad para optimizar el manejo de la población en riesgo de infección e infectada por VHC.

1. La población costarricense nacida entre 1945 y 1965 debe realizarse algún tipo de cribado por VHC según las recomendaciones por asociaciones internacionales como la AASLD/IDSA y la EASL.
2. Debe realizarse un esfuerzo por documentar el genotipo de todos los pacientes infectados por VHC para completar el perfil epidemiológico de nuestro país
3. La distinción entre los pacientes portadores de VHC que presenten hepatopatía crónica y aquellos que no debe realizarse utilizando diversas herramientas diagnósticas como elastografía transitoria, imágenes, estudios serológicos de fibrosis o hallazgos indirectos en endoscopia para orientar de manera óptima el manejo de estos pacientes.
4. Por su perfil de bioseguridad apropiado y su disponibilidad en la Caja Costarricense de Seguro Social, los AAD pangenotípicos deberían ser los utilizados como terapia de primera línea.
5. El seguimiento de los pacientes con hepatopatía crónica secundaria a VHC debe mantenerse por parte de Gastroenterología pues estos pacientes conservan el riesgo de presentar complicaciones secundarias a su enfermedad.

Bibliografía

1. World Health Organization. (2017). Global hepatitis report 2017. World Health Organization.
2. Spera AM, Eldin TK, Tosone G, Orlando R, Spera AM, Eldin TK, et al. Antiviral therapy for hepatitis C: Has anything changed for pregnant / lactating women?. World Journal of Hepatology. 2016;8(12):557-65.
3. Werner CR, Schwarz JM, Egetemeyr DP, Beck R, Malek NP, Lauer UM, et al. Second-generation direct-acting-antiviral hepatitis C virus treatment: Efficacy, safety, and predictors of SVR12. World Journal of Gastroenterology. 2016;22(35):8050.
4. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for Untreated HCV Genotype 1 Infection. New England Journal of Medicine. 2014;370(20):1889-98.
5. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin. New England Journal of Medicine. 2014;370(17):1594-603.

6. Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1,2,4,5 and 6 Infection. *New England Journal of Medicine*. 2015; 373:2599-2607
7. Wyles D, Bräu N, Kottlil S, Daar ES, Ruane P, Workowski K, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for the Treatment of Hepatitis C Virus in Patients Coinfected With Human Immunodeficiency Virus Type 1: An Open-Label, Phase 3 Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2017;65(1):6-12.
8. Kershenovich D, Torre-Delgado A, Aguilar-Valenzuela LM. Heading Toward the Elimination of Hepatitis C Virus. *Revista Investigación Clínica*. 2018;70(1):523.
9. Leiva-Hidalgo J, Madrigal-Méndez A, Salas-Segura D. Seroprevalencia de hepatitis B, C y VIH en indigentes en Costa Rica. *Revista Costarricense de Salud Pública*. 2013;22:113-8.
10. Hevia F, Vargas J, Quirós C, Madrigal M, Barahona R, et al. Hepatitis C crónica en Costa Rica al 2012: Genotipos y respuesta al tratamiento con interferón pegilado (INF-PEG) y Ribavirina. Qué hacer ahora?. *Congreso Panamericano de Gastroenterología Panamá*. 2012
11. Barboza Porras Shirley María. Caracterización clínica y epidemiológica de pacientes con hepatitis C crónica no respondedores a tratamiento doble con peginterferón y ribavirina periodo 2008 a julio 2014, Hospital Calderón Guardia, Hospital San Juan de Dios y Hospital México. *Sistema de Estudios de Posgrado Universidad de Costa Rica*; 2015
12. The American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. *Hepatology*. 2018;1-47.
13. Kish T, Aziz A, Sorio M. Hepatitis C in a New Era: A Review of Current Therapies. *Pharmacy and Therapeutics*. 2017;42(5):316-29.
14. Götte M, Feld JJ. Direct-acting antiviral agents for hepatitis C: structural and mechanistic insights. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2016;13(6):338-51.
15. Sleisenger, M. H., Feldman, M., Friedman, L. S., & Brandt, L. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology, diagnosis, management*. 2016. Philadelphia: Saunders/Elsevier.
16. Pawlotsky JM, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, et al. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *Journal of Hepatology* 2018; 69(2):461-511
17. Modi A, Liang T. Hepatitis C: a clinical review. *Oral Diseases*. 2007;14(1):10-4.
18. Zibbell JE, Asher AK, Patel RC, Kupronis B, Iqbal K, Ward JW, et al. Increases in Acute Hepatitis C Virus Infection Related to a Growing Opioid Epidemic and Associated Injection Drug Use, United States, 2004 to 2014. *Am Journal of Public Health*. 2018;108(2):175-81.
19. Jakobsen JC, Nielsen EE, Feinberg J, Katakam KK, Fobian K, Hauser G, et al. Direct-acting antivirals for chronic hepatitis C. *Cochrane Database Systematic Reviews*. 2017.

20. Prenner SB, VanWagner LB, Flamm SL, Salem R, Lewandowski RJ, Kulik L. Hepatocellular carcinoma decreases the chance of successful hepatitis C virus therapy with direct-acting antivirals. *Journal of Hepatology*.2017;66(6):1173-81.
21. Guarino M, Sessa A, Cossiga V, Morando F, Caporaso N, Morisco F. Direct-acting antivirals and hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C: A few lights and many shadows. *World Journal of Gastroenterology*.2018;24(24):2582-95.
22. Calvaruso V, Cabibbo G, Cacciola I, Petta S, Madonia S, Bellia A, et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Patients With HCV-Associated Cirrhosis Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. *Gastroenterology*. 2018;155(2):411-421
23. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for 8 or 12 Weeks for Chronic HCV without Cirrhosis. *New England Journal of Medicine*.2014;370(20):1879-88.
24. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for Previously Treated HCV Genotype 1 Infection. *New England Journal of Medicine*.2014;370(16):1483-93.
25. Naggie S, Cooper C, Saag M, Workowski K, Ruane P, Towner WJ, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. *New England Journal of Medicine*.2015;373(8):705-13.
26. Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown RS, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease. *Gastroenterology*.2015;149(3):649-59.
27. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, et al. ABT-450/r-Ombitasvir and Dasabuvir with or without Ribavirin for HCV. *New England Journal of Medicine*.2014;370(21):1983-92.
28. Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K, et al. ABT-450/r-Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin for Hepatitis C with Cirrhosis. *New England Journal of Medicine*.2014;370(21):1973-82.
29. Pockros PJ, Reddy KR, Mantry PS, Cohen E, Bennett M, Sulkowski MS, et al. Efficacy of Direct-Acting Antiviral Combination for Patients With Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection and Severe Renal Impairment or End-Stage Renal Disease. *Gastroenterology*.2016;150(7):1590-8.
30. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Bräu N, Gane EJ, Pianko S, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(27):2608-17.
31. 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. *New England Journal of Medicine*.2015;373(27):2618-28.
32. Chhatwal J, Kanwal F, Roberts MS, Dunn MA. Cost-Effectiveness and Budget Impact of Hepatitis C Virus Treatment With Sofosbuvir and Ledipasvir in the United States. *Annals*

Internal Medicine. 2015;162(6):397.

33. Chhatwal J, He T, Lopez-Olivo MA. Systematic Review of Modelling Approaches for the Cost Effectiveness of Hepatitis C Treatment with Direct-Acting Antivirals. *Pharmacoeconomics*.2016;34(6):551-67.

34. Rosenthal ES, Graham CS. Price and affordability of direct-acting antiviral regimens for hepatitis C virus in the United States. *Infectious Agents and Cancer*. 2016; 11:24

35. Bickerstaff C. The cost–effectiveness of novel direct acting antiviral agent therapies for the treatment of chronic hepatitis C. *Expert Reviews of Pharmacoeconomics and Outcomes Research*.2015;15(5):787-800.

36. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *Journal of Hepatology*.2015;63(1):237-64.

37. Belli LS, Duvoux C, Berenguer M, Berg T, Coilly A, Colle I, et al. ELITA consensus statements on the use of DAAs in liver transplant candidates and recipients. *Journal of Hepatology*.2017;67(3):585-602.

38. Mahajan R, Liu SJ, Klevens RM, Holmberg SD. Indications for Testing Among Reported Cases of HCV Infection From Enhanced Hepatitis Surveillance Sites in the United States, 2004–2010. *American Journal of Public Health*.2013;103(8):1445-9.

39. Smith BD, Morgan, RL, Beckett, GA, Falck-Ytter Y; Holtzman D, Teo CG, et al. Recommendations for the Identification of Chronic Hepatitis C Virus Infection Among Persons Born During 1945–1965. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2012; 61: 1-18

40. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology*. 2014;61(1):S45-57.

41. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes *Hepatology*. 2015;61(1):77-87.

42. Ohkoshi S. Direct antiviral agent treatment of decompensated hepatitis C virus-induced liver cirrhosis. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology Therapy*. 2015;6(4):114.

43. Gene Y. IM, Douglad T. Dieterich. Direct acting antivirals in cirrhosis. *Gastroenterology and Hepatology*. 2012. 8(11): 727–765.

44. de Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension. *Journal of Hepatology*. 2015;63(3):743-52.

45. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology*. 2017;65(1):310-35.

46. Yeom SK. Prediction of liver cirrhosis, using diagnostic imaging tools. *World Journal of Hepatology*. 2015;7(17):2069.

47. Allan R. Accuracy of ultrasound to identify chronic liver disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2010;16(28):3510.
48. Gerstenmaier JF, Gibson RN. Ultrasound in chronic liver disease. *Insights Imaging*. 2014;5(4):441-55.
49. Pol S, Parlati L. Treatment of hepatitis C: the use of the new pangenotypic direct-acting antivirals in "special populations". *Liver International*. 2018;38:28-33.
50. Forns X, Lee SS, Valdes J, Lens S, Ghalib R, Aguilar H, et al. Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Infectious Diseases*. 2017;17(10):1062-8.
51. 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. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(4):354-69.
52. Bourlière M, Gordon SC, Flamm SL, Cooper CL, Ramji A, Tong M, et al. Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(22):2134-46.
53. Hézode C. Treatment of hepatitis C: Results in real life. *Liver International*. 2018;38:21-7.
54. Raedler LA. Viekira Pak (Ombitasvir, Paritaprevir, and Ritonavir Tablets; Dasabuvir Tablets): All-Oral Fixed Combination Approved for Genotype 1 Chronic Hepatitis C Infection. *American Health and Drug Benefits*. 2015;8:6.
55. Kohli A, Kapoor R, Sims Z, Nelson A, Sidharthan S, Lam B, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for hepatitis C genotype 4: a proof-of-concept, single-centre, open-label phase 2a cohort study. *Lancet Infectious Diseases*. 2015;15(9):1049-54.
56. Wyles DL, Luetkemeyer AF. Understanding Hepatitis C Virus Drug Resistance: Clinical Implications for Current and Future Regimens. *Topics in Antiviral Medicine*. 2017;25(3):7.
57. Gane EJ, Shiffman ML, Etzkorn K, Morelli G, Stedman CAM, Davis MN, et al. Sofosbuvir-velpatasvir with ribavirin for 24 weeks in hepatitis C virus patients previously treated with a direct-acting antiviral regimen. *Hepatology*. 2017;66(4):1083-9.
58. Poordad F, Felizarta F, Asatryan A, Sulkowski MS, Reindollar RW, Landis CS, et al. Glecaprevir and pibrentasvir for 12 weeks for hepatitis C virus genotype 1 infection and prior direct-acting antiviral treatment. *Hepatology*. 2017;66(2):389-97.
59. Poordad F, Pol S, Asatryan A, Buti M, Shaw D, Hézode C, et al. MAGELLAN-1, Part 2: glecaprevir and pibrentasvir for 12 or 16 weeks in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 or 4 and prior direct-acting antiviral treatment failure. *Journal of Hepatology*. 2017;66(1):83-4.

60. Knop V, Hoppe D, Welzel T, Vermehren J, Herrmann E, Vermehren A, et al. Regression of fibrosis and portal hypertension in HCV-associated cirrhosis and sustained virologic response after interferon-free antiviral therapy. *Journal of Viral Hepatitis*. 2016;23(12):994-1002.
61. Fabbri G, Mastrorosa I, Vergori A, Timelli L, Lorenzini P, Zaccarelli M, et al. Liver stiffness reduction and serum fibrosis score improvement in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients treated with direct-acting antivirals. *HIV Medicine*. 2018;19(8):578-84.
62. Ravaioli F, Mazzella G, Andreone P, Conti F, Brillanti S, Buonfiglioli F, et al. Liver stiffness and serum fibrosis biomarker variations after DAAs treatment: Predictive role in HCC development in cirrhotic patients. *Digestive Liver Disease*. 2017;49(1):39.
63. Kobayashi N, Iijima H, Tada T, Kumada T, Yoshida M, Aoki T, et al. Changes in liver stiffness and steatosis among patients with hepatitis C virus infection who received direct-acting antiviral therapy and achieved sustained virological response. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2018; 30(5):546-551
64. Dahal S, Upadhyay S, Banjade R, Dhakal P, Khanal N, Bhatt VR. Thrombocytopenia in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Mediterranean Journal of Hematological Infectious Diseases*. 2017;9(1):2017-2019.
65. Brown PR, Sadiq O, Weick A, Lenhart A, Elbatta M, Fernandez C, et al. Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Chronic Hepatitis C Virus Treatment With Ledipasvir/Sofosbuvir. *Hepatology Communications*. 2018;2(10):1172-8.
66. Terrault NA, Hassanein TI. Management of the patient with SVR. *Journal of Hepatology*. 2016;65(1):S120-9.
67. Shah H, Bilodeau M, Burak KW, Cooper C, Klein M, Ramji A, et al. The management of chronic hepatitis C: 2018 guideline update from the Canadian Association for the Study of the Liver. *Canadian Medical Association Journal*. 2018;190(22):E677-87.
68. Polo ML, Laufer N. Extrahepatic manifestations of HCV: the role of direct acting antivirals. *Expert Review Anti Infective Therapy*. 2017;15(8):737-46.
69. Degasperis E, Aghemo A, Colombo M. Treatment of Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C Virus. *Clinics in Liver Disease*. 2017;21(3):631-43.
70. Cacoub P, Bourlière M, Lübke J, Dupin N, Buggisch P, Dusheiko G, et al. Dermatological side effects of hepatitis C and its treatment: Patient management in the era of direct-acting antivirals. *Journal of Hepatology*. febrero de 2012;56(2):455-63.
71. Salmon D, Trimoulet P, Gilbert C, Solas C, Lafourcade E, Chas J, et al. Factors associated with DAA virological treatment failure and resistance-associated substitutions description in HIV/HCV coinfecting patients. *World Journal Hepatology*. 2018;10(11):856-66.
72. Kondili LA, Gaeta GB, Brunetto MR, Di Leo A, Iannone A, Santantonio TA, et al. Incidence of DAA failure and the clinical impact of retreatment in real-life patients treated in the advanced stage of liver disease: Interim evaluations from the PITER network. *PLoS ONE*. 2017;12(10):e0185728.

73. Kanda T, Nirei K, Matsumoto N, Higuchi T, Nakamura H, Yamagami H, et al. Retreatment of patients with treatment failure of direct-acting antivirals: Focus on hepatitis C virus genotype 1b. *World Journal of Gastroenterology*.2017;23(46):8120-7.The American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America. HCV Guidance: Recommendations for Testing , Managing , and Treating Hepatitis C. *Hepatology*. 2018;1-47.

Anexo 2. Tabla resumen de características epidemiológicas, virológicas, terapéuticas y clínicas de tratados con antivirales de acción directa en los años 2017-2018 en los hospitales México, Calderón Guardia, San Juan de Dios. Anexo 2

Parámetro	Pacientes (n=117)
Edad (promedio y rango)	59.9 (22-81)
Género (M/F)	62/55
Genotipo	
No documentable	5
1	5
1a	28
1b	61
2	7
3	6
4	5
VIH (n)	9
VHB (n)	2
Detalles del Tratamiento	
Ledipasvir + Sofosbuvir (n)	46
Ledipasvir + Sofosbuvir+Ribavirina (n)	15
Dasabuvir+Ritonavir+Ombitasvir+Paritaprevir (n)	11
Velpatasvir+Sofosbuvir (n)	48
Duración del tratamiento	
12 semanas (n)	108
24 semanas (n)	9
Respuesta viral sostenida (n=101)	98
Hepatopatía crónica	
Sin Hepatopatía Crónica (n)	69
No clasificable (n)	2
Child Pugh A (n)	31
Child Pugh B (n)	14
Child Pugh C (n)	1
Carcinoma hepatocelular (n)	6
Sin tratamiento previo (n)	69
Interferón Pegilado Alfa+Ribavirina (n)	43
Interferón Pegilado Alfa+Ribavirina+Telaprevir (n)	3
Interferón Pegilado Alfa+Ribavirina+Boceprevir (n)	3
Sofosbuvir+Simeprevir (n)	2
Ledipasvir+Sofosbuvir (n)	2
Dasabuvir/ Ritonavir/ Ombitasvir/ Paritaprevir (n)	3
PegIFN/RBV/Simeprevir	1
Manifestaciones extrahepáticas (n)	4

Anexo 3. Tabla resumen de valores medios de ALT, Bilirrubina total, conteo plaquetario, MELD Score y APRI en pacientes pre y post tratamiento con AAD en los años 2017-2018, en los hospitales México, Calderón Guardia, San Juan de Dios.

Parámetro (media)	Pre	Post	Valor p
ALT IU/dL (media)	66.83	22.68	p < 0,01
Bilirrubina Total mg/dL (media)	1.04	0.82	p < 0,01
Plaquetas células/mm3 (media)	165.04	151.29	p < 0,01
MELD Score (media)	7.09	6.03	p < 0,01
APRI (media)	1.49	0.66	p < 0,01