

Evolución terapéutica de la hepatitis crónica por virus C

Therapeutic evolution of chronic hepatitis C virus

Pedro E. Velbes Marquetti^{1*}

Mayra Zoa Mas Martínez¹

Hugo Nodarse Cuni²

¹ Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. La Habana, Cuba.

² Centro de Investigaciones de Genética y Biotecnología. La Habana, Cuba.

* Autor para la correspondencia: pedrovelbes@infomed.sld.cu

RESUMEN

Escasas áreas geográficas escapan a la pandemia que representa la infección viral por virus C. Los porcentajes de evolución a la cronicidad son altos: entre 20-30 % desarrollan cirrosis hepática y sus complicaciones dentro de 30 años. Se revisa el camino recorrido en la práctica asistencial hasta llegar a la era de los antivirales de acción directa, los pacientes pueden obtener una sustancial erradicación del virus de la hepatitis C (VHC) con una combinación de drogas que elevan las tasas de respuesta virológica sostenida (RVS). La erradicación de este virus está asociada a mejor calidad de vida, baja morbilidad y mortalidad.

ABSTRACT

Few geographical areas escape the pandemic that represents the viral infection by virus C. The percentage of evolution to chronicity are high. Between 20-30 % develop liver cirrhosis and its complications within 30 years. The foot path traveled in the healthcare practice is reviewed until reaching the era of direct action antivirals, when patients can obtain a substantial eradication of the hepatitis C virus (HCV) with a combination of drugs that raises the rates of sustained virological response (RVS). The eradication of this virus is associated with better quality of life, low morbidity and mortality.

Keywords: infection; hepatitis C; chronicity.

Recibido: 12/12/2018

Aprobado: 20/05/2019

INTRODUCCIÓN

El virus de la hepatitis C fue descubierto y caracterizado en 1989. Se ha estimado que infecta cada año de 3 a 4 millones de personas y anualmente mueren de 350 000 a 500 000 personas por enfermedades hepáticas relacionadas con este virus.^(1,2)

Algunos métodos predictivos han augurado que para el año 2030, el 50 % de los infectados padecerán de cirrosis hepática, lo que aumentará el riesgo de descompensación clínica y el desarrollo de hepatocarcinoma.⁽³⁾ Se han descrito 7 genotipos⁽³⁾ con diferente distribución geográfica, el genotipo 1 es el más frecuente a nivel mundial y el de peor respuesta al tratamiento.^(4,5,6)

En Cuba se ha señalado la prevalencia del genotipo 1b.^(7,8,9,10) El virus de la Hepatitis C se diferencia a nivel de cuasiespecies, su alta variabilidad incide significativamente en la ausencia de anticuerpos neutralizantes efectivos y el alto porcentaje de personas infectadas que se cronifican. La vía parenteral constituye su principal forma de transmisión, uso de hemoderivados que no han sido adecuadamente tratados, identifican del 70 al 90 % en hemofílicos, prevalencia del 10 al 20 % de individuos sometidos a diálisis, se identificó un grupo de alto riesgo en drogadictos, menos entre heterosexuales con múltiples compañeros sexuales, homosexuales, prestadores de servicios de salud.⁽¹¹⁾

Existen autores que señalan que no se ha demostrado con fuerza suficiente la concentración del inóculo viral C en el semen del hombre y en el flujo menstrual de la mujer y cuando se han reportado casos esporádicos, estos se vinculan a práctica sexual violenta con desgarramiento y ruptura de mucosas y/o lesiones erosivas, sangrantes con elevada concentración de inóculo viral.⁽¹²⁾

La diferencia con otras infecciones virales como el VIH es precisamente en que se desarrollan tratamientos que las curan y que se utilizan en consultas protocolizadas. La llegada de nuevos fármacos, los antivirales de acción directa (AAD) han modificado ostensiblemente las tasas de curación a más del 90% de las personas infectadas, resultando muy eficaces contra genotipos que antes eran difíciles de tratar.

Características morfológicas del virus de la hepatitis C

Organización genómica

El virus de la hepatitis C es un virus ácido ribonucleico (RNA) de cadena única positiva que pertenece a la familia FLAVIVIRIDAE, codificando un polipéptido largo, clivado después de la traducción tiene alrededor de 9600 nucleótidos y un solo ORF que codifica un gran polipéptido viral precursor de más de 3000 aminoácidos con regiones no traducidas en los extremos 5' y 3'. Las proteasas celulares y virales clivan esta proteína para formar proteínas estructurales de la nucleocápside de la envoltura 1 y de la 2 y no estructurales (NS2, NS3, NS4a, NS4b, NS5a y NS5b).

El extremo de NS3 funciona como helicasa, esencial para desarrollar el RNA viral durante la replicación. La proteína NS5b funciona como RNA polimerasa RNA dependiente.

El virus de la Hepatitis C no tiene un intermediario de desoxirribonucleico y por lo tanto, no se puede integrar en el genoma del huésped, muestra una elevada tasa intrínseca de mutaciones que produce una heterogeneidad considerable en el genoma. El segundo componente de la heterogeneidad genética se conoce como cuasiespecie. El desarrollo de plásmidos que contienen copias completas del RNA del VHC facilitó la comprensión de las interacciones entre el huésped y el virus en la producción de infección persistente y daño hepático y creó las bases para el desarrollo de terapias antivirales.⁽¹³⁾

Diagnóstico

Se basa en la detección del ácido ribonucleico (RNA) viral C mediante un método molecular sensible (límite de detección inferior <15 unidades internacionales (ui/mL)). Los anticuerpos anti-HVC se detectan mediante inmunoensayo enzimático (ELISA) en la mayoría de los pacientes infectados, pero los resultados del ELISA pueden ser negativos en la Hepatitis C aguda temprana y en pacientes profundamente inmunodeprimidos.

El diagnóstico de la Hepatitis C crónica se basa en la detección de anticuerpos anti-HVC y RNA del VHC y en la presencia de signos biológicos o histológicos de hepatitis crónica. El aclaramiento viral espontáneo es poco común más allá de los 4 a 6 meses de infección, a partir de ese periodo se puede realizar el diagnóstico de cronicidad.⁽¹³⁾

El sistema *Grading of Recommendations Assessment Development and Evolution* (GRADE, por sus siglas en inglés) aportan evidencia y recomendaciones que reflejan la calidad de la evidencia subyacente. Como ejemplo puede citarse el caso de individuos con anti-HVC positivo y RNA-HVC negativo, en el cual se debe analizar el RNA-HVC tres meses después para confirmar la curación (Evidencia A-1).⁽¹⁴⁾

La llegada de nuevos fármacos: los antivirales de acción directa (AAD) han modificado ostensiblemente las tasas de curación de más de 90 % de las personas infectadas, lo que resulta muy eficaz contra genotipos que antes eran difíciles de tratar.

Durante la infección por el virus se produce un incremento en la producción tanto de las citoquinas Th1 (IL-2, IFN gamma), como de las citoquinas Th2 (IL-4, IL-10). Se ha detectado un incremento más significativo para las citoquinas Th2, lo cual puede contribuir a

la cronicidad de la enfermedad, efecto que logran interfiriendo en los mecanismos efectores de la inmunidad mediada por células encargadas de la defensa frente a las partículas virales, lo que es considerado una respuesta sistémica del organismo y no un resultado de un incremento en la producción local de las citoquinas en el hígado.⁽¹⁵⁾

El 80 % de los pacientes mantiene un curso estable de su hepatopatía crónica (compensada), mientras que el 20 % restante evoluciona de forma más o menos acelerada hacia la cirrosis hepática en un intervalo de 20 a 30 años.⁽¹⁶⁾

La fibrogénesis, o sea el desarrollo de la fibrosis, fluctúa de unos pacientes a otros y se han descrito diversos patrones evolutivos: algunos pacientes tardan 20 a 30 años pero se señala que otros, los llamados “fibrosadores rápidos” en menos de 10 años ya muestran un hígado cirrótico.⁽¹⁷⁾

Durante una etapa, en el seguimiento evolutivo de la hepatopatía crónica viral C y siguiendo los aportes de la Escuela Cubana de Laparoscopia desarrollada por el Profesor Raimundo Llanio Navarro se utilizó este medio diagnóstico para confirmar los diferentes estadios evolutivos de la hepatopatía hasta alcanzar el estadio cirrótico, complementada por la biopsia hepática que, desde el punto de vista histológico, puede confirmar la presencia de nódulos de regeneración y fibrosis en distintas fases evolutivas de la cronicidad hasta la fase cirrótica.⁽¹⁸⁾

La llegada de métodos no invasivos como el Fibroscan® o Elastografía Hepática permite validar en la escala METAVIR la fibrogénesis hepática en kilopascal de 0 a 4 unidades y facilita, de este modo, confirmar el daño lesional crónico establecido en el curso de la infección viral.^(19,20)

Hasta el año 2011, el tratamiento aprobado para la hepatitis C crónica era la combinación del interferón pegilado Alfa (PegIFN) y Ribavirina durante 24 o 48 semanas.^(21,22,23,24,25,26,27,28,29)

Con este régimen los pacientes infectados con el genotipo 1 del VHC tenían tasas de RVS de aproximadamente 40 % en Norteamérica y 50 % en Europa Occidental. Se obtuvieron tasas de RVS más elevadas en pacientes infectados por genotipos 2, 3,5 y 6 (hasta alrededor de 80 %) y más elevadas en genotipo 2 que en genotipos 3,5 y 6 y tasas intermedias de RVS en pacientes con genotipo 4.⁽²³⁾

La era de los antivirales de acción directa: AAD

En 2011 se aprobaron fármacos antivirales que actúan sobre los diferentes pasos replicativos del virus o sobre proteínas del huésped necesarios para su replicación y se comenzó a modificar el panorama terapéutico hasta entonces empleado. Los esfuerzos iniciales se enfocaron sobre la proteasa NS3/4^a, las cuales cortan la poliproteína del VHC y las proteínas NS5B dependiente de la RNA polimerasa. Los fármacos aprobados fueron Telaprevir y Boceprevir para su uso en la infección por el genotipo 1. Estos antivirales son de acción directa (AAD) de primera generación y primera oleada. Ambos tienen como diana la serinoproteína NS3-4 por lo que son conocidos como inhibidores de la proteasa.

Durante el 2014 en la Unión Europea fueron aprobados tres nuevos antivirales de acción directa para usarlos en combinación: Sofosbuvir, un análogo de nucleótido pangenotípico inhibidor de la polimerasa RNA dependiente del VHC. Simeprevir, inhibidor de la proteasa NS3-4A de primera generación y segunda oleada, activo frente a genotipos 1 y 4 y Daclatasvir, inhibidor pangenotípico de la NS5A, aprobado en agosto de 2014.

Aunque se han utilizado en triple combinación con PegIFN-Alfa y Ribavirina, y obtenido tasas de RVS del 60-100 % dependiendo del AAD utilizado, el genotipo del VHC, la presencia de mutaciones preexistentes que confieran resistencia al AAD utilizado y la gravedad de la enfermedad hepática, estas combinaciones se toleran mejor que la triple combinación con Telaprevir o Boceprevir, el perfil de efectos secundarios y su manejo siguen siendo un reto para el uso combinado de PegIFN- Alfa y Ribavirina.⁽³⁰⁾

Con los tres nuevos AAD aprobados, las combinaciones libres de interferón han sido ampliamente usadas en Europa en 2014, en pacientes con grado de fibrosis avanzada (Metavir F3 o F4).

Las combinaciones de Sofosbuvir y Simeprevir con o sin Ribavirina han sido utilizadas conforme a los resultados del pequeño estudio COSMOS fase II en infectados con genotipo 1 que alcanzaron RVS en el 93-100 % de los casos.⁽³¹⁾

En pacientes norteamericanos se obtuvieron tasas de RVS ligeramente por debajo en infección por genotipo 1, el 82 % de RVS a las 12 semanas en el estudio TRIO, y el 89 % de RVS a las 4 semanas en el estudio TARGET.⁽³²⁾

La combinación Sofosbuvir y Daclatasvir ha sido también ampliamente utilizada en Europa, basándose en estudios de fase II en pacientes infectados con genotipo 1, obteniéndose RVS de entre un 95 y 100 %.⁽³⁶⁾

La llegada de los nuevos antivirales de acción directa AAD no recomienda las combinaciones con Interferón y Ribavirina a partir de 2015 y se aboga porque las recomendaciones guíen el reembolso y el descuento de los costes de los fármacos con el objetivo de lograr armonizar los tratamientos entre los diferentes países y regiones.

Las recomendaciones de las EASL han sido preparadas por un panel de expertos elegidos por el gobierno de la EASL (EASL Governing Board) se basan en evidencias de publicaciones existentes, presentaciones en reuniones internacionales y si la evidencia no está disponible pues se considera la experiencia personal y la opinión de los expertos.

El nivel de evidencia y recomendación se clasifica en base al GRADE. La fuerza de la recomendación refleja la calidad de la evidencia subyacente.⁽³³⁾

La calidad de la evidencia en las recomendaciones ha sido clasificada en tres niveles: alta (A), moderada (B) o baja (C). El sistema GRADE ofrece dos grados de recomendaciones: fuerte (1) o débil (2).

Cuanto mayor es la calidad de la evidencia, más probable será la justificación de una recomendación fuerte. Cuanto mayor es la variabilidad o incertidumbre, más probable es que esté justificada una recomendación más débil.⁽³⁴⁾

Las recomendaciones se basan en los fármacos aprobados y se actualizan regularmente según la aprobación de nuevos fármacos y su empleo en la práctica protocolizada asistencial.⁽³⁵⁾ A continuación se ejemplifican dichas recomendaciones:

- Se debe establecer la relación causal entre la infección por VHC y la enfermedad hepática (A1).
- Debe evaluar la contribución de las comorbilidades en la progresión de la enfermedad hepática e implementar las medidas correctivas adecuadas (A1).

- La gravedad de la enfermedad hepática debería evaluarse antes de la terapia. La identificación de pacientes con cirrosis es de particular importancia, ya que se altera su pronóstico y se puede tener que adaptar el tratamiento (A1).
- El grado de fibrosis puede ser evaluado inicialmente por métodos no invasivos, reservando la biopsia hepática para los casos en los que hay incertidumbre u otras patologías concomitantes (A1).
- La detección y cuantificación del RNA del VHC se debe hacer mediante un ensayo sensible con un límite inferior de detección ≤ 15 ul/mL (A1).
- El genotipo del VHC y el subtipo del genotipo 1 (1a/1b) deben ser evaluados antes de iniciar el tratamiento ya que determinará la elección de la terapia (A1).

Diferentes empresas farmacéuticas han desarrollado nuevos fármacos antivirales de acción directa que cambiarían definitivamente el paradigma de tratamiento de la hepatitis C. Se plantearon los objetivos fundamentales:

- Ofrecer tasas de curación cercanas al 100 % a los pacientes infectados por cualquiera de los genotipos del virus C.
- Superar las limitantes de los regímenes terapéuticos anteriores comercializados hasta ahora, especialmente en cuanto a los efectos adversos y el periodo de tiempo de toma de los diferentes tratamientos, lo que facilita el cumplimiento terapéutico de las dosis de fármacos marcados por el hepatólogo, es decir, la adherencia al tratamiento indicado.
- Facilitar las compatibilidades con los tratamientos de otras comorbilidades del paciente, por ejemplo, la infección por VIH.

Así se han notificado antivirales de acción directa como: Ombitasvir, Paritaprevir, Ritonavir, Dasabuvir, Ledipasvir, Velpatasvir, Grasoprevir.⁽³⁶⁾ publicado en New Engl. J. Med. Jan/2018 propone: Glicaprevir, Pribentasvir, efectivos en genotipos 1 o 3, con respuesta del 99 % a las ocho semanas para el genotipo 1 y del 95 % para el genotipo 3. Combina los dos principios activos ABT-493 (un inhibidor de la proteasa NS3/4a y ABT-530) (un inhibidor del complejo de replicación NS5A) en una tableta única.

Se destaca su empleo en personas que no responden a otros regímenes con antivirales de acción directa.

El tema más debatido es la falta de herramientas y tratamientos efectivos para el VHC, que falten recursos económicos y el compromiso social sea el óptimo como para emprender un ambicioso proyecto de erradicación total de este problema de salud.

La OMS ha marcado como objetivo global la eliminación de la Hepatitis C para el año 2030. Las dificultades a nivel mundial estriban en la inacción en políticas de detección de muchos gobiernos al dificultar que los enfermos no sean diagnosticados de su hepatitis C y por tanto, no puedan recibir tratamiento. El alto costo de los nuevos fármacos formulados puede ser un obstáculo si los sistemas sanitarios y los laboratorios farmacéuticos no acuerden precios asequibles que faciliten disponer de esta gran diversidad de tratamientos innovadores.⁽³⁷⁾

El equipo de hepatología es el que decide con criterios clínicos, el tratamiento más indicado para cada paciente y su duración según sus características individuales.⁽³⁷⁾

El diagnóstico precoz y el inicio del tratamiento antiviral adecuado es la mejor medida para reducir el impacto de la enfermedad en los infectados en término de ahorro económico para la administración sanitaria, se evita el deterioro de la salud de los pacientes y los enormes gastos que generan el tratamiento de las complicaciones.⁽³⁸⁾

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mohd HK, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*. 2013;57(4):1333-42.
2. World Health Organization. Hepatitis C. World Health Organization. 2014[acceso: 22/05/2018]. Disponible en: <https://www.who.int/mediacenter/factsheets/fs164/en/>
3. Davis GL, Alter MJ, El-Serag H, Poynard T, Jennings LW. Aging of hepatitis C virus (HCV)-infected persons in the United States: a multiple cohort model of HCV prevalence and disease progression. *Gastroenterology*. 2010;138(2):513-21.

4. 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. PubMed: PMID: 25069599
5. Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ. Epidemiology and natural history of HCV infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(9):553-62.
6. Martell M, Esteban JI, Quer J, Genescà J, Weiner A, Esteban R, et al. Hepatitis C virus (HCV) circulates as a population of different but closely related genomes: quasispecies nature of HCV genome distribution. *J Virol*. 1992;66(5):3225-9.
7. Kumar D, Malik A, Asim M, Chakravarti A, Das RH, Kar P. Influence of quasispecies on virological responses and disease severity in patients with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol*. 2008;14(5):701-8.
8. Rodríguez L, Villalba MC, Corredor MB, Frómeta SS, Hernández JM, Carrera SD, et al. HCV genotype determination in monoinfected and HIV co-infected patients in Cuba. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2012;106(12):711-7.
9. Gómez C, Chávez NC, Ponciano G, Uribe M, Méndez N. Prevalence of hepatitis C virus infection among patients undergoing haemodialysis in Latin America. *Ann Hepatol*. 2015;14(6):807-14. PubMed:PMID:26436352
10. González EE, Marante J, Amador Y, Álvarez L, Guerra I, Martínez G, et al. Analysis of hepatitis C virus core encoding sequences in chronically infected patients reveals mutability, predominance, genetic history and potential impact on therapy of Cuban genotype 1b isolates. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2011;15(11):1320-7.
11. Wedemeyer H. Fisiopatología diagnóstico y tratamiento. En: Feldman M, Friedman L, Brandt L, eds. *Sleisenger y Fordtran. Enfermedades digestivas y hepáticas*. 10ed. Barcelona: Elsevier; 2016. p. 1332-52.
12. Hassan MA, Osman MS, Ogurtsov PP. Epidemiology of viral hepatitis in Somalia: Systematic review and meta-analysis study. *World J Gastroenterol*. 2018;24(34):3927-57. PubMed:PMID:30228786

13. Pawlotsky JM. Hepatitis C treatment: the data flood goes on-an update from the liver meeting 2014. *Gastroenterology*. 2015;148(3):468-79. PubMed:PMID:25576860
14. Andrews JI, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck Y, et al. Grade guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(7):719-25.
15. Gigi E, Raptopoulou M, Kalogeridis A, Masiou S, Orphanou E, Vrettou E, et al. Cytokine mRNA expression in hepatitis C virus infection: TH1 predominance in patients with chronic hepatitis C and TH1-TH2 cytokine profile in subjects with self-limited disease. *J Viral Hepat*. 2008;15(2):145-54.
16. Sobue S, Nomura T, Ishikawa T, Ito S, Saso K, Ohara H, et al. Th1/Th2 cytokine profiles and their relationship to clinical features in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol*. 2001;36(8):544-51.
17. Castéra L, Sebastiani G, Le Bail B, de Lédinghen V, Couzigou P, Alberti A. Prospective comparison of two algorithms combining non-invasive methods for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2010;52(2):191-8.
18. LLanio R. Atlas en colores de laparoscopia. 3ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas;1991.
19. Zanchet MV, Silva LL, Matias JE, Coelho JC. Post-reperfusion liver biopsy and its value in predicting mortality and its value in predicting mortality and graft dysfunction after liver transplantation. *Arq Bras Cir Dig*. 2016;29(3):189-93. PubMed:PMID:27759784
20. Moreira VF, Garrido E. Elastografía hepática (Fibroscan®) en hepatología. *Rev esp enferm dig*. 2013 [acceso: 14/01/2017];105(4). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082013000400011&lng=en&nrm=iso&tlng=es
21. Casazza G, Nikolova D, Arús E, Rivera L, Fernández A, Infante M, et al. Tratamiento de la hepatitis crónica C con interferón alfa 2b recombinante: Ensayo clínico controlado aleatorizado. *Rev Cubana Med*. 2000 [acceso: 14/05/2017];39(1):12-20. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232000000100003&lng=es&nrm=iso&tlng=es

22. Arús E, Rivera L, Infante M, Pérez M, Soto G, Gra B, et al. Tratamiento de la hepatitis viral aguda c con interferón alfa 2b recombinante: Ensayo clínico. Rev cubana med. 2000 [acceso: 14/05/2017];39(1):21-9. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-7523200000100004&lng=es&nrm=iso&tlng=es
23. Castañeda C, García E, Grá B, Nodarse-Cuní H, García W, Andrade M, et al. Interferon alfa 2b treatment decreases histological activity in children with chronic hepatitis B. Acta Gastroenterol Latinoam. 2002;32(1):35-42.
24. Nodarse H, López PA. Interferón alfa-2b cubano. Treinta años como un medicamento eficaz y seguro. Biotecnol Apl. 2017[acceso: 14/12/2017];34(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1027-28522017000100002
25. Dorta Z, Castellanos M, Nodarse H, Arus E, Pérez F, González L. Tolerancia del tratamiento con interferon estandar y ribavirina en pacientes cirroticos por virus de la hepatitis C. Rev Cubana Med. 2010 [acceso: 19/07/2017];49(2):1-10. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/med/v49n2/med01210.pdf>
26. Sánchez Y, Arús E, Gra B, López P, Nodarse H. Interferón alfa 2b recombinante más ribavirina en el tratamiento de la hepatitis crónica C. Rev Cubana Med. 2010 [acceso: 14/07/2017];49(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232010000200002
27. Sánchez Y, Arús E, Gra B, López P, Nodarse H. Safety of recombinant interferon alpha 2b plus ribavirin in chronic hepatitis C. Rev Cubana Farm. 2011 [acceso: 15/07/2017];45(1):34-43. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152011000100004
28. Nodarse H, Arus E, Riviera LL, Perez M, Samanta M, García WO, et al. Interferón alfa-2b y ribavirina como tratamiento combinado para la hepatitis C crónica en Cuba: Programa Nacional. Biotecnol Apl. 2012 [acceso: 22/07/2017];29(3):184-88. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1027-28522012000300005&lng=es&nrm=iso&tlng=es
29. Castellanos M, González A, Nodarse H, Calzadilla L, Martínez Y, Sánchez YA, et al. Estudio clínico abierto, no controlado para la evaluación de la seguridad y eficacia del

interferón alfa 2b pegilado PEG-Heberon® más ribavirina para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C en pacientes cubanos. *Biotechnol.* 2015 [acceso: 19/08/2017];32(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1027-28522015000400001

30. Mishra P, Florian J, Qi K, Zeng W, Naeger LK, Donaldson E, et al. FDA perspective on sofosbuvir therapy for patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection who did not respond to treatment with pegylated interferon and ribavirin. *Gastroenterology.* 2014;147(6):1196-200. PubMed:PMID:25449024

31. Dieterich D, Bacon B, Flamm S, Kowdley K, Milligan S, Tsai N, et al. Evaluation of sofosbuvir and simeprevir-based regimens in the TRIO network - Academic and community treatment of a real-world, heterogeneous population. *Hepatology.* 2014 [acceso: 15/05/2018];60:220A. Disponible en: http://www.natap.org/2014/AASLD/AASLD_09.htm

32. Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, Landis C, Fontana RJ, Yang R, et al. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence. *Hepatology.* 2016;63(5):1493-505. PubMed: PMID:26754432.

33. Younossi ZM, Stepanova M, Feld J, Zeuzem S, Jacobson I, Agarwal K, et al. Sofosbuvir/velpatasvir improves patient-reported outcomes in HCV patients: Results from ASTRAL-1 placebo-controlled trial. *J Hepatol.* 2016;65(1):33-9. PubMed: PMID:26956698

34. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodríguez M, Younossi ZM, Corregidor A, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study. *Lancet.* 2014;384(9956):1756-65. PubMed: PMID:25078309

35. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodríguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med.* 2014;370(3):211-21. PubMed: PMID:24428467

36. Liang TJ, Ghany MG. Current and future therapies for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2013;368(20):1907-17.

37. Guías de Práctica Clínica. Recomendaciones de la ESLA para el tratamiento de la Hepatitis C. 2015[acceso: 14/02/2017]. Disponible en: <http://www.easl.eu/medias/cpg/HCV-recommendations/Spanish-report.pdf>

38. Investigadores de la Universidad de Paris, Sylvie Deuffic-Burban Assessing the cost-effectiveness of hepatitis C screening strategies in France. J Hepatol. 2018 [acceso: 14/01/2017];69:785-92. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2018.05.027>

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Pedro Velbes Marqueti: realizó la redacción del informe final.

Hugo Nocdarse Cuni: realizó la actualización de las bibliografías.

Mayra Z. Mas Martínez: realizó el aporté de la bibliografía.