

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

LICENCIATURA EN FARMACIA

**ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE LA EVOLUCIÓN DEL
USO FARMACOLÓGICO DE LOS ANTIVIRALES DE
ACCIÓN DIRECTA PARA EL TRATAMIENTO DE LA
HEPATITIS C CRÓNICA GENOTIPO 1A, EN
PACIENTES MAYORES DE 18 AÑOS QUE NO HAN
RECIBIDO TRATAMIENTO PREVIO: REVISIÓN
BIBLIOGRÁFICA**

MODALIDAD DE TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE LICENCIATURA EN FARMACIA

ESTUDIANTE: YAO MING LIU WU

TUTOR: DR. HONORIO PÉREZ MARTÍNEZ

ARANJUEZ, JULIO, 2019

Contenido

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	15
Planteamiento del problema	15
Objetivo general	16
Objetivos específicos	16
Justificación.....	16
Antecedentes	18
Internacional	21
Nacional.....	26
Proyecciones.....	27
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	28
Anatomía hepática.....	28
Anatomía segmentaria	31
Arteria hepática.....	33
Vena porta.....	34
Venas hepáticas y vena cava inferior	36
Conductos biliares y hepáticos	37
Inervación y drenaje linfático	37
Elementos celulares del hígado	38
Células del parénquima: hepatocitos	38
Células del parénquima: epitelio biliar	40
Células del parénquima: células de Kupffer.....	40
Células sinusoidales: células endoteliales	40
Células perisinusoidales: células estelares	40
Flujo sanguíneo hepático.....	41
Regulación del metabolismo energético	41
Fase absorptiva	43
Fase postabsorptiva.....	43
Control del metabolismo energético hepático	45
Metabolismo de los carbohidratos	47
Metabolismo de las proteínas	48

Metabolismo de los lípidos.....	50
Metabolismo de los ácidos biliares y circulación enterohepática.....	52
Eliminación de bilirrubina e ictericia.....	52
Metabolismo de xenobióticos.....	54
Función inmunológica del hígado.....	56
Pruebas de función hepatobiliar.....	58
Virus de la Hepatitis C.....	59
Aspectos generales de un virus.....	59
Descubrimiento del virus de la hepatitis C.....	62
Clasificación del virus de la hepatitis C.....	63
Estructura genómica del virus de la hepatitis C.....	64
Proteínas estructurales.....	66
Proteínas no estructurales.....	67
Ciclo reproductivo del virus de la hepatitis C.....	68
Genotipos y Epidemiología del Virus de la Hepatitis C.....	71
Genotipos del virus de la hepatitis C.....	71
Transmisión del virus de la hepatitis C.....	73
Infección por el virus de la hepatitis C.....	75
La evolución de la enfermedad.....	75
Fibrosis hepática.....	78
Fibrosis causada por el VHC.....	81
Fisiopatología celular y molecular de la fibrosis hepática.....	82
Carcinoma hepatocelular.....	87
Respuesta inmune ante el virus de la hepatitis C.....	88
Respuesta inmune innata.....	88
Respuesta inmune adaptativa.....	90
Mecanismo de evasión del virus ante la respuesta inmune.....	90
Tamizaje y diagnóstico del VHC.....	91
Anticuerpos anti-VHC.....	92
Pruebas de ácido nucleico (NAT): detección de ARN del VHC.....	93
Una breve historia sobre el tratamiento del VHC.....	94
Respuesta vorilógica sostenida.....	97

Principios de la resistencia del VHC a los AAD.....	98
Resistencia medicamentosa a los AAD.....	100
Inhibidores de la proteasa NS3/4A	100
Inhibidores NS5A	101
Inhibidores NS5B.....	102
Parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos	103
Interferón alfa-2b	103
Categoría farmacológica	103
Indicaciones	103
Mecanismo de acción.....	103
Farmacocinética	104
Contraindicaciones.....	104
Reacciones adversas.....	104
Dosis	105
PegIFN alfa-2b	105
Categoría farmacológica	105
Indicaciones	105
Mecanismo de acción.....	105
Farmacocinética	106
Contraindicaciones.....	106
Reacciones adversas.....	106
Dosis	107
Ribavirina	108
Categoría farmacológica	108
Indicaciones	108
Mecanismo de acción.....	108
Farmacocinética	108
Contraindicaciones.....	109
Reacciones adversas.....	109
Dosis	110
Telaprevir.....	110
Categoría farmacológica	110

Indicaciones	110
Mecanismo de acción.....	110
Farmacocinética	110
Contraindicaciones.....	111
Reacciones adversas.....	111
Dosis	111
Boceprevir	111
Categoría farmacológica	111
Indicaciones	111
Mecanismo de acción.....	111
Farmacocinética	111
Contraindicaciones.....	112
Reacciones adversas.....	112
Dosis	112
Daclatasvir	112
Categoría farmacológica	112
Indicaciones	112
Mecanismo de acción.....	113
Farmacocinética	113
Contraindicaciones.....	113
Reacciones adversas.....	113
Dosis	113
Elbasvir/Grazoprevir	114
Categoría farmacológica	114
Indicaciones	114
Mecanismo de acción.....	114
Farmacocinética	114
Contraindicaciones.....	115
Reacciones adversas.....	115
Dosis	115
Glecaprevir/Pibrentasvir	115
Categoría farmacológica	115

Indicaciones	116
Mecanismo de acción.....	116
Farmacocinética	116
Contraindicaciones.....	116
Reacciones adversas.....	117
Dosis	117
Paritaprevir-ritonavir/Ombitasvir/Dasabuvir/Ribavirina.....	117
Categoría farmacológica	117
Indicaciones	117
Mecanismo de acción.....	117
Farmacocinética	118
Contraindicaciones.....	118
Reacciones adversas.....	119
Dosis	119
Simeprevir	119
Categoría farmacológica	119
Indicaciones	119
Mecanismo de acción.....	119
Farmacocinética	119
Contraindicaciones.....	120
Reacciones adversas.....	120
Dosis	120
Sofosbuvir/Ledispavir	121
Categoría farmacológica	121
Indicaciones	121
Mecanismo de acción.....	121
Farmacocinética	121
Contraindicaciones.....	121
Reacciones adversas.....	122
Dosis	122
Sofosbuvir/Velpatasvir	122
Categoría farmacológica	122

Indicaciones	122
Mecanismo de acción.....	122
Farmacocinética	123
Contraindicaciones.....	123
Reacciones adversas.....	123
Dosis	123
Interacciones medicamentosas con los AAD	124
Costo estimado de los tratamientos de AAD	125
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO	127
Método	127
Fuentes de Información.....	127
Categorías de Análisis.....	132
Categoría 1. Evolución terapéutica de la hepatitis C crónica desde el antiguo régimen hasta la actualidad.....	132
Categoría 2. Clasificación de las distintas combinaciones de antivirales según su categoría farmacológica.	132
Categoría 3. Eficacia de los antivirales de acción directa.	133
Categoría 4. Seguridad de los antivirales de acción directa.	134
Cronograma.....	135
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS	136
Categoría 1. Evolución terapéutica de la hepatitis C crónica, desde el antiguo régimen hasta la actualidad.....	136
Categoría 2. Clasificación de las distintas combinaciones de antivirales, según su categoría farmacológica.	140
Categoría 3. Eficacia de los antivirales de acción directa	143
Categoría 4. Seguridad de los antivirales de acción directa	148
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	154
Conclusiones	154
Categoría 1. Evolución terapéutica de la hepatitis C crónica desde el antiguo régimen hasta la actualidad.....	154
Categoría 2. Clasificación de las distintas combinaciones de antivirales según su categoría farmacológica.	154
Categoría 3. Eficacia de los antivirales de acción directa.	155
Categoría 4. Seguridad de los antivirales de acción directa.	155

Recomendaciones.....156

Referencias157

Tablas

Tabla 1. Fases de la replicación viral y posibles sitios de acción de los fármacos antivirales.....	58
Tabla 2. Polimorfismos genéticos asociados en la fibrosis y cirrosis hepática por VHC.....	80
Tabla 3. Antivirales de acción directa aprobados por la FDA para su uso en el tratamiento de la hepatitis C.....	96
Tabla 4. Antivirales de acción directa aprobados por la FDA para su uso en el tratamiento de la hepatitis C.....	123
Tabla 5. Costo de adquisición mayorista de agentes antivirales de acción directa.....	125
Tabla 6. Fuentes de información.....	126
Tabla 7. Ejemplificación simple sobre la evolución terapéutica del tratamiento de la hepatitis C crónica.....	137
Tabla 8. Medicamentos empleados en el tratamiento de la hepatitis C, según orden de aprobación por FDA.....	138
Tabla 9. Clasificación de principios activos, según su categoría farmacológica.....	140
Tabla 10. Listado de artículos científicos empleados en la interpretación de la categoría 3.....	143
Tabla 11. Combinaciones farmacológicas recomendadas en el tratamiento de la hepatitis C crónica según dosis, duración y RVS12.....	144
Tabla 12. Listado de artículos científicos empleados en la interpretación de la categoría 4.....	148
Tabla 13. Combinaciones farmacológicas recomendadas en el tratamiento de la hepatitis C crónica, según dosis, duración y porcentaje de pacientes suspendidos.....	150

Figuras

Figura 1. Ligamentos hepáticos.....	28
Figura 2. Anatomía hepática <i>in situ</i>	28
Figura 3. Lobulillos hepáticos.....	30
Figura 4. Segmentos hepáticos de Couinard.....	32
Figura 5. Anatomía arterial hepática.....	33
Figura 6. Anatomía de la vena porta.....	34
Figura 7. Anatomía de la vena porta izquierda.....	34
Figura 8. Convergencia de las venas hepáticas.....	35
Figura 9. Tipos celulares del hígado.....	37
Figura 10. Esquema general de las rutas principales del metabolismo energético.....	41
Figura 11. Esquema general de las rutas principales del anabolismo energético.....	44
Figura 12. Puntos de control en la regulación del metabolismo energético hepático.....	45
Figura 13. Transaminación y desaminación oxidativa de los aminoácidos.....	48
Figura 14. Metabolismo de lípidos.....	50
Figura 15. Síntesis, circulación y excreción de bilirrubina.....	52
Figura 16. Reacciones fase I y II para la eliminación de xenobióticos.....	55
Figura 17. Ciclo de replicación viral para un virus de ADN (A) y ARN (B).....	60
Figura 18. Familia <i>Flaviviridae</i>	63
Figura 19. Organización genómica del virus de la hepatitis C.....	64
Figura 20. Entrada del VHC en el hepatocito.....	68
Figura 21. La filogenia de los genotipos del VHC.....	71
Figura 22. Tres sistemas sencillos para la clasificación por grados y la estadificación histológicas de la hepatitis crónica.....	76
Figura 23. Fotomicrografías histológicas ilustrativas de hígado sano, esteatosis, fibrosis y cirrosis.....	77
Figura 24. Efectos clínicos de la cirrosis hepática.....	78
Figura 25. Estadíos de daño hepático.....	80
Figura 26. Modificaciones fenotípicas del hepatocito y las células estelares en la fibrosis hepática.....	83

Figura 27. Respuesta inmune intrínseca contra el VHC en hepatocitos.....	89
Figura 28. Cronología de los hitos en el tratamiento del virus de la hepatitis C.....	136
Figura 29. Respuesta virológica sostenida de los medicamentos utilizados en el tratamiento de la hepatitis C crónica genotipo 1a, en pacientes mayores de 18 años, sin tratamiento previo y sin cirrosis.....	148
Figura 30. Pacientes suspendidos por RAM en el tratamiento de la hepatitis C crónica genotipo 1a, en pacientes mayores de 18 años sin tratamiento previo y sin cirrosis.....	153

Agradecimientos

Agradezco al Ser Omnipotente y a las fuerzas visibles e invisibles del universo.

A mis padres, por tanta entrega, sacrificio, amor y una infinidad de actuaciones que me han permitido crecer como ser humano.

A las amistades, los cuales me han acompañado y brindado una ayuda extraordinaria en momentos críticos.

A la Decanatura actual, tutor de la tesis y los docentes de la universidad, quienes me han impartido su sabiduría durante el transcurso de la carrera académica. La docencia no es evento de una sola ocasión, es de por vida.

Dedicatoria

Esta tesis se la dedico al Ser Omnipotente y a las fuerzas visibles e invisibles del universo, por darme fuerza y sabiduría durante el transcurso de mi carrera universitaria y permitirme llevar a cabo una de las mayores metas en mi vida.

A mis padres, por el gran esfuerzo y sacrificio que realizaron para permitirme llevar a cabo mis estudios y brindarme un mejor futuro.

Y a toda mi familia, amistades y docentes, por el apoyo y afecto que me han mostrado a lo largo del proceso, en especial en esta etapa que culmina.

Resumen

El presente proyecto final de graduación denominado “ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE LA EVOLUCIÓN DEL USO FARMACOLÓGICO DE LOS ANTIVIRALES DE ACCION DIRECTA PARA EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C CRÓNICA GENOTIPO 1A, EN PACIENTES MAYORES DE 18 AÑOS, QUE NO HAN RECIBIDO TRATAMIENTO PREVIO: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA” se realizó con el objetivo de analizar el manejo farmacológico de los antivirales de acción directa para el tratamiento de dicha enfermedad, en pacientes mayores de 18 años, que no han recibido tratamiento previo, puesto que esta familia de medicamentos es relativamente nueva y se desea conocer el impacto que brinda esta terapia innovadora.

Esto con la finalidad de dar respuesta a la siguiente pregunta de la investigación denominada, ¿cuáles son los parámetros de eficacia y bioseguridad entre los antivirales de acción directa disponibles en el mercado internacional y/o nacional para el tratamiento de la hepatitis C crónica? Como criterios de inclusión se consideraron artículos en inglés, no datan mayor a diez años en antigüedad desde la presente fecha y son de estudios clínicos fase II o fase III. Asimismo, se examinaron los tratamientos solo para pacientes que no han recibido tratamiento previo y que no han desarrollado cirrosis hepática. Se excluyeron todos los demás temas no descritos en el marco metodológico del presente trabajo.

Los resultados obtenidos en la investigación, permitieron concluir que las distintas opciones de antivirales de acción directa disponibles en el mercado internacional y/o nacional, presentan una eficacia y bioseguridad similar entre ellos, no obstante, esta nueva familia de medicamentos es mucho más eficaz que los regímenes que contienen interferón.

Palabras clave: Antivirales de acción directa, interferón, hepatitis C crónica

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

Planteamiento del problema

Las hepatitis virales representan una gran carga de morbi-mortalidad a nivel mundial. Datos tomados desde el 2011 por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), estiman que el 57 % de los casos de cirrosis hepática y el 78 % de los casos de cáncer de hígado primario, se deben a las infecciones causadas por el virus de la hepatitis B o C. Por esta razón, en el 2010, la Asamblea Mundial de la Salud (AMS) identificó que las hepatitis virales constituían un problema de salud pública a nivel mundial, por ende, la necesidad de una atención adecuada y una respuesta coherente ante esta problemática por parte de los Estados Miembros de la Organización Mundial de la Salud (2011, p.1).

En septiembre del 2015, los Estados Miembros de la OPS -del cual Costa Rica está admitido desde el 13 de diciembre de 1926- aprobaron un Plan de Acción para la Prevención y el Control de la Hepatitis Viral 2016-2019, con el objetivo de catalizar los esfuerzos de salud pública para la prevención y control de la hepatitis viral, con énfasis en hepatitis B y C.

En marzo del 2017, la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS) introdujo un medicamento innovador, como su apuesta para la erradicación de la hepatitis C en el país. Por el momento existen dos marcas comerciales (Harvoni y posteriormente Epclusa) del mismo laboratorio de esta familia de medicamentos innovadores en el país, pero en el mercado mundial se puede encontrar al menos siete originales de la misma familia de medicamentos, de los cuales, en algunos, se puede obtener una mejor respuesta que otros, dependiendo de las cualidades clínicas del paciente.

Razón por la cual se plantea como pregunta de investigación, ¿cuáles son los parámetros de eficacia y bioseguridad entre los antivirales de acción directa; disponibles en el mercado internacional y/o nacional para el tratamiento de la hepatitis C crónica?

Objetivo general

Analizar el manejo farmacológico de los antivirales de acción directa, para el tratamiento de la hepatitis C crónica genotipo 1a, en pacientes mayores de 18 años, que no han recibido tratamiento previo.

Objetivos específicos

Examinar la evolución terapéutica de la hepatitis C crónica, desde el antiguo régimen hasta la recomendación actual con el empleo de los antivirales de acción directa.

Clasificar las distintas combinaciones de antivirales de acción directa, seleccionadas en este trabajo de investigación, según su categoría farmacológica.

Comparar los parámetros de seguridad y eficacia entre los antivirales de acción directa aprobados y disponibles en el mercado nacional e internacional.

Justificación

La hepatitis C crónica, es un serio problema de salud pública que afecta a más de 71 millones de personas, causando cuanto menos 399 000 defunciones a nivel mundial por año, con base en las estadísticas reportadas por la OMS (World Health Organization, 2017, párr.3).

En mayo del 2016, los Estados Miembros de la OMS adoptaron la primera “Estrategia Mundial del Sector de la Salud contra las Hepatitis Víricas para el periodo 2016-2021”, en el marco de la 69ª Asamblea Mundial de la Salud. Esta estrategia contribuirá al logro de las Metas de Salud (*Health Goals en inglés*) establecidas en la Agenda para el Desarrollo Sostenible (*Agenda for Sustainable Development en inglés*) para el 2030. Los Estados Miembros pertenecientes al continente americano han estado trabajando para cumplir con el ambicioso objetivo de “La Estrategia” y poder erradicar de esta manera, la hepatitis viral como atentado de la salud pública para el año 2030.

Un hito importante fue la aprobación, en septiembre del 2015, del Plan de Acción para la Prevención y el Control de la Hepatitis Viral, el cual sirve como una guía para la ejecución y ampliación de una respuesta de salud pública frente a la hepatitis viral, abordando situaciones transversales de una forma integral. Este Plan de Acción, junto con las respuestas oportunas y diligentes, concuerdan con las palabras escritas por la directora de la OPS (2016, p.1):

Los datos probatorios indican que las hepatitis virales son una causa importante de morbilidad y mortalidad en nuestra región. A diferencia de la carga de otras enfermedades transmisibles, que ha disminuido en el último decenio, la carga de las hepatitis virales ha aumentado. En esta era caracterizada por cambios de paradigma debemos actuar de forma más estratégica y sacar partido de las innovaciones eficaces en el campo de las hepatitis virales (p.3).

Durante muchos años, las guías de práctica clínica de la asociación europea para el estudio del hígado (EASL, 2011), han empleado muchas terapias basadas en interferón (IFN) y estas fueron la principal opción de tratamiento contra la hepatitis C crónica; seguidas por la primera generación de antivirales de acción directa (AAD): boceprevir y telaprevir. Los cuales se usaron también en combinación con interferón pegilado (pegIFN) y ribavirina (RBV). Sin embargo, estos tratamientos fueron problemáticos debido a la eficacia limitada, efectos secundarios graves y contraindicaciones. (pp. 245-264)

Con el paso de los años, el campo de la terapéutica del virus de la hepatitis C (VHC) continúa evolucionando rápidamente. En el 2014, la OMS emitió sus primeras Guías para la detección, cuidado y tratamiento de personas con infección por hepatitis C, varios medicamentos nuevos han sido aprobados por al menos una autoridad reguladora.

Estos medicamentos, llamados AAD, están transformando el tratamiento del VHC, permitiendo regímenes que pueden administrarse por vía oral, teniendo una duración más corta (tan corta como ocho semanas), dando como resultado tasas de curación superiores al 90% y están asociados con menos eventos adversos graves que los regímenes anteriores con interferón. La OMS

está actualizando sus pautas de tratamiento de la hepatitis C, para proporcionar recomendaciones sobre el uso de estos nuevos medicamentos.

Además, las guías más actualizadas de la EASL (2015), establecen que los AAD de segunda generación, se han desarrollado para proporcionar tratamientos más efectivos, tolerables y seguros contra la hepatitis C. Estos pueden usarse en combinación con otros AAD de segunda generación y sin interferón. (pp. 199-236)

Cabe destacar que una revisión sistemática realizada por los autores Ferreira, Tonin, Assis, Ramírez y Pontarolo (2017), concluyeron que las combinaciones de AAD de segunda generación han demostrado altas tasas de respuesta virológica sostenida (RVS, un resultado primario de eficacia medido, al menos 12 semanas después del final del tratamiento) y un perfil de tolerancia favorable en ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y revisiones sistemáticas previas (pp. 635-646)

Debido al surgimiento de este nuevo tipo de tratamiento y a la incorporación de este en el lineamiento de la CCSS, como futuro profesional, se aprecia la necesidad de conocer más sobre el tema, puesto que esta forma de tratamiento es muy distinta a la que anteriormente se brindaba a los pacientes con hepatitis C crónica. Estos medicamentos garantizan una tasa de curación mucho mayor que los anteriores, hasta tal punto, que se podría hablar de una erradicación de esta enfermedad.

Bajo este contexto, el presente trabajo tiene como objetivo estudiar la efectividad clínica, en términos de RVS, tolerabilidad y duración de tratamiento entre los AAD en pacientes adultos mayores de 18 años con hepatitis C crónica; que no han recibido tratamiento previo, empleando como herramienta una búsqueda extensiva dentro de las bases de datos virtuales disponibles.

Antecedentes

El virus de la hepatitis C es un *hepacivirus* de la familia *Flaviviridae* que se descubrió, por primera vez, gracias al trabajo realizado por Choo y colaboradores (1989), a partir del suero de una persona con hepatitis que no era A ni B en 1989. En la actualidad, el VHC abarca poblaciones en

el mundo entero, mientras que las fuentes inmediatas de VHC, asociadas con su propagación pandémica, se han localizado en los alrededores de África sub-Sahara central y occidental y el sureste asiático, por cientos de años (Simmonds, 2013, pp.1-15).

EL mismo autor Simmonds manifiesta que a pesar de que su origen no está del todo claro, el VHC podría haberse originado a partir de fuentes zoonóticas como monos, simios, perros, caballos y otros mamíferos. Hoy en día, el VHC ha sido reconocido como una de las enfermedades infecciosas más letales junto con el sarampión, la influenza, el virus respiratorio sincitial, el rotavirus, la hepatitis B y el virus de la inmunodeficiencia humana (Global Burden of Disease et al, 2016, pp. 1459-1544)

Según una encuesta mundial de la salud de la OMS (Cox, 2015), de 130 a 150 millones de personas, viven actualmente con el VHC, causando aproximadamente 700 000 muertes cada año. Y lo más sorprendente aún, en promedio alrededor del mundo, más del 95% de los pacientes infectados por el virus, desconocen su estado, por esta razón, es de vital importancia la detección y el tratamiento temprano de esta enfermedad.

A continuación, se hará mención de los artículos científicos nacionales e internacionales que serán objeto de estudio e interpretación para la presente investigación.

A nivel internacional, se realizó una revisión sistemática por Liu, et al (2014), se comparó la eficacia y seguridad de la terapia basada en sofosbuvir para el tratamiento de la hepatitis C crónica, sobre pacientes que no han recibido y ya han recibido tratamiento previo. Los criterios estudiados incluyeron: respuesta virológica sostenida en 12 semanas (RVS12), recaídas e interrupciones del tratamiento debido a un evento adverso. En dos grupos de pacientes, que no recibieron tratamiento previo, se logró un RVS12 del 89 y 72 %, con un relapso del 5 y 27 % y una tasa de eventos adversos del 4 % y 3 % respectivamente. Mientras que el grupo de pacientes que sí recibieron un tratamiento previo, se obtuvo un RVS12 del 51 %, un relapso del 46 % y una tasa de eventos adversos del 4 %. En conclusión, la terapia basada en sofosbuvir es efectiva y segura para el tratamiento del VHC, con una pequeña limitante en pacientes que ya han tenido tratamiento previo de la enfermedad.

En otra revisión sistemática de una comparación de AAD, telaprevir y boceprevir, elaborada por Park, Jiang y Lawson (2014), se equiparó la eficacia y la seguridad de las terapias triples que incluyen cualquiera de los dos medicamentos, a la terapia dual en pacientes con hepatitis crónica C, genotipo 1. Un total de 4421 pacientes de 10 artículos evaluados, se incluyeron en el meta-análisis. En general, la terapia triple se asoció significativamente con un mayor logro de la RVS que la terapia dual. Con base en el logro de la RVS, las terapias triples que incluyen cualquiera de los medicamentos estudiados, son superiores a la terapia dual, tanto para los pacientes que no han recibido tratamiento previo como para los que tienen experiencia en el tratamiento.

Los autores Suwanthawornkul, Anothaisintawee, Sobhonslidsuk, Thakkinstian y Teerawattananon (2015) confeccionaron un meta-análisis, comparando la eficacia en el tratamiento entre los diferentes AAD aprobados por la FDA (Food and Drug Administration, en inglés) para el año en que se publicó el estudio. Se revisaron 869 artículos y 16 estudios fueron elegibles. Tanto los regímenes que contienen un AAD más interferón pegilado y ribavirina, como los que sólo emplean AAD dobles, deberían incluirse como fármaco de primera línea para el tratamiento de la hepatitis C genotipo 1 sin tratamiento previo, gracias a los importantes beneficios clínicos que se demostraron sobre la combinación interferón y ribavirina. Sin embargo, debido a los altos costos de los medicamentos, se debe realizar una evaluación económica para evaluar el valor de la inversión, cuando se toman decisiones de cobertura.

Con respecto al estudio que se halló sobre el tratamiento de la hepatitis C genotipo 3, los autores Ampuero, Reddy y Romero-Gómez (2016) abordaron la eficacia terapéutica de diversos regímenes de tratamiento, seleccionando ensayos clínicos aleatorizados y estudios prospectivos nacionales de cohortes. Un tratamiento de combinación que incluye sofosbuvir, ribavirina e interferón pegilado durante 12 semanas, se observó una mejor RVS que con sólo sofosbuvir y ribavirina durante 12 semanas, aunque su asociación con efectos adversos más frecuentes puede ser un factor limitante. La terapia de mayor duración con sofosbuvir y ribavirina (24 semanas) ha logrado tasas de RVS más altas que las de menor duración (12 o 16 semanas). Finalmente, sofosbuvir en combinación con ledipasvir no son un tratamiento ideal para el genotipo 3 y la combinación sofosbuvir/daclatasvir es probablemente la mejor opción de tratamiento oral.

Se dice que el logro de una respuesta virológica sostenida, después del tratamiento para la infección de la hepatitis C, se asocia con mejores resultados. Un meta-análisis elaborado por Simmons, Saleem, Heath, Cooke y Hill (2015), tuvo como objetivo determinar el impacto de la RVS en el riesgo de mortalidad a largo plazo en comparación con las personas que no alcanzaron RVS adecuada. Se identificaron 31 estudios como adecuados para la inclusión. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 5,4 años en todos los estudios. Los resultados sugieren que existe un beneficio de supervivencia significativo -a 5 años plazo- al lograr una RVS en comparación con un tratamiento no exitoso, sobre una variedad de poblaciones infectadas con el virus de la hepatitis C.

Como se puede observar, existen varias revisiones sistemáticas y meta-análisis donde sustentan el uso de esta nueva familia de medicamentos, no obstante, para efectos de este trabajo de investigación, se detallará un resumen de los estudios clínicos –fase dos y fase tres- incluidos en el marco de los resultados de esta investigación.

Internacional

En un ensayo abierto, aleatorizado, conducido por Manns y coadyuvantes (2001), los pacientes con hepatitis C crónica se dividieron en alguno de los tres grupos en el cual recibían: IFN alfa-2b (3 MUI vía subcutánea tres veces por semana) más RBV 1000–1200mg/día vía oral (grupo 1); pegIFN alfa-2b 1,5µg/Kg/semana más 800mg/día de RBV (grupo 2); o pegIFN alfa-2b 1,5µg/Kg/semana durante 4 semanas. Luego, 0,5µg/Kg/semana más RBV 1000–1200 mg/día durante 48 semanas (grupo 3). El criterio de valoración principal fue una RVS a las 24 semanas después del término de la terapia. Entre los pacientes con infección por el genotipo 1 del VHC, las tasas correspondientes de RVS24 para los grupos fueron del 33 %, 42 % y 34 % respectivamente.

El Grupo de Estudio Internacional Pegasys dirigido por Fried et al (2002), realizaron un estudio clínico aleatorizado y controlado, donde los pacientes fueron distribuidos al azar a alguno de los tres tratamientos y recibieron al menos una dosis de la medicación del estudio, que consistía en 180µg de pegIFN alfa-2a una vez a la semana, más ribavirina diaria (1000 o 1200mg,

dependiendo del peso corporal); pegIFN alfa-2a semanal más placebo diariamente; o 3 millones de unidades internacionales de IFN alfa-2b tres veces por semana más ribavirina diaria durante 48 semanas. El criterio de valoración principal fue una RVS a las 24 semanas después del término de la terapia. Entre los pacientes con infección por el genotipo 1 del VHC, las tasas correspondientes de RVS24 para los grupos fueron del 46 %, 36 % y 21 % respectivamente.

Poordad y autores (2011) llevaron a cabo un estudio de doble ciego en el que los adultos con infección por el genotipo 1 del VHC, no tratados previamente, fueron asignados al azar a uno de los tres grupos. En los tres grupos se administró pegIFN alfa-2b más RBV durante 4 semanas. Posteriormente, el grupo uno (el grupo de control) recibió placebo más pegIFN-RBV durante 44 semanas; el grupo dos recibió boceprevir (BCV) más pegIFN-RBV durante 24 semanas, y aquellos con un nivel detectable de ARN del VHC entre las semanas 8 y 24 recibieron placebo más pegIFN-RBV durante 20 semanas adicionales; y el grupo tres recibió boceprevir más pegIFN-RBV durante 44 semanas. Los pacientes no negros y negros, fueron inscritos y analizados por separado. En la cohorte de usuarios no negros, se logró una RVS24 de un 40 % en el grupo 1, 67 % en el grupo 2 y 68 % en el grupo tres. La anemia llevó a reducciones de dosis en el 13 % del grupo control y en el 21 % de los beneficiarios de boceprevir, con suspensiones en el 1 y el 2 %, respectivamente.

En un estudio fase dos, aleatorizado y doble-cego, coordinado por McHutchison y asociados (2009), se seleccionaron pacientes infectados con el genotipo 1 del VHC a uno de los 3 grupos de telaprevir (TLV) o al grupo control. El grupo control recibió pegIFN alfa-2a (180µg/semana) y RBV (1000 o 1200mg/día, según peso corporal) durante 48 semanas, más placebo de TLV durante las primeras 12 semanas. Los grupos de TLV recibieron TLV (1250mg el día uno y 750mg cada 8 horas a partir de entonces) durante 12 semanas, así como pegIFN alfa-2a y RBV durante 12, 24 o 48 semanas. El criterio de valoración principal fue una RVS a las 24 semanas, después del término de la terapia. Se alcanzó una RVS24 en el grupo control de un 41 %, 35 % para el primer grupo de TLV, 61 % y 67 % para el resto de los grupos respectivamente. La tasa de suspensión debido a eventos adversos fue mayor en los tres grupos, basados en TLV, siendo el prurito la causa más común.

Sulkowski y auxiliares (2014) efectuaron un estudio abierto, aleatorizado, con pacientes infectados por el genotipo 1 del VHC que no han recibido tratamiento previo, para comprobar la eficacia de daclatasvir (DCV) 60mg vía oral más SFV 400mg vía oral una vez al día, con o sin RBV, por 12 o 24 semanas. El criterio de valoración principal fue una RVS a las 12 semanas después del término de la terapia. Se observaron altas tasas de respuesta virológica sostenida en la semana 12 entre los pacientes con subtipos 1a y 1b del VHC (98 % y 100 %, respectivamente), así como entre los pacientes que recibieron RBV y los que no (94 % y 98 %, respectivamente). Los eventos adversos más comunes fueron fatiga, dolor de cabeza y náuseas.

OPTIMIST-1 fue un estudio multicéntrico, aleatorizado y abierto, desarrollado por Kwo y colaboradores (2016) donde se evaluó la eficacia y seguridad de 8 y 12 semanas de simeprevir-sofosbuvir (SMV-SFV) 150mg-400mg vía oral una vez al día, en pacientes sin cirrosis con infección por el VHC genotipo 1 que no han recibido tratamiento previo. El criterio de valoración principal fue una RVS a las 12 semanas después del término de la terapia. Se obtuvo una RVS12 del 83 % para 8 semanas de tratamiento y un 97 % para 12 semanas. Los eventos adversos más frecuentes fueron náuseas, cefalea y fatiga. Ningún paciente suspendió el tratamiento debido a un evento adverso.

En un estudio de fase tres, doble ciego, se trabajó con pacientes infectados por el VHC que no han recibido tratamiento previo. Liderado por Feld y coadyuvantes (2015), los pacientes fueron escogidos aleatoriamente para recibir SFV y velpatasvir (VPV) en una tableta de combinación de dosis fija una vez al día o placebo durante 12 semanas. El criterio de valoración principal fue una RVS a las 12 semanas, después del término de la terapia. La tasa de RVS12 entre los pacientes que recibieron SFV-VPV fue del 99 %. Ninguno de los participantes que recibieron placebo tuvo una respuesta virológica sostenida. Se informaron eventos adversos graves en 15 pacientes (2 %) en el grupo de SFV-VPV y ninguno en el grupo placebo.

Everson et al. (2015) confeccionaron un estudio abierto de fase dos, en el cual los pacientes presentaban infección por el VHC con ausencia de cirrosis y primera vez tratados para dicha enfermedad. En la parte A del estudio, se les prescribieron a los pacientes 400mg de SFV con 25 o 100mg de VPV, durante 12 semanas. En la parte B, los pacientes con genotipo 1 o 2, recibieron

400mg de SFV y 25 o 100mg de VPV, con o sin RBV durante 8 semanas. El criterio de valoración principal fue una RVS a las 12 semanas después del término de la terapia. En cuanto a los resultados, para la parte A, las tasas de RVS12 fueron del 96 % con VPV 25mg y del 100 % con VPV 100mg, ambas para el genotipo 1. En la parte B, asimismo para el genotipo 1, las tasas de SVR12 fueron del 87 % con VPV 25mg; 83 % con VPV 25mg más RBV; 90 % con VPV 100mg; y 81 % con VPV 100mg, más ribavirina. Los eventos adversos incluyeron fatiga (21 %), dolor de cabeza (20 %) y náuseas (12 %). Un paciente se suicidó.

El laboratorio farmacéutico Gilead Sciences financió una serie de estudios clínicos denominados ION, en el cual Afdhal y colaboradores (2014) realizaron un estudio abierto de fase tres, que incluyeron pacientes por infección crónica genotipo uno, del VHC que no han recibido tratamiento previo. Los pacientes fueron asignados a recibir ledipasvir (LDV) y SFV en una tableta de combinación de dosis fija una vez al día, durante 12 o 24 semanas. El criterio de valoración principal fue una RVS a las 12 semanas después del término de la terapia. Las tasas de SVR12 fueron del 99 % en el grupo que recibió 12 semanas de LDV-SFV y del 98 % en el grupo que recibió 24 semanas. Ningún paciente en el grupo de 12 semanas suspendió el uso del medicamento, debido a un evento adverso. Los eventos adversos más comunes fueron fatiga, dolor de cabeza, insomnio y náuseas.

De la misma serie de estudios financiados por Gilead, el ION-3, conducido por Kowdley e investigadores (2014), también fue un estudio abierto de fase 3, se asignaron al azar pacientes sin cirrosis con infección por el genotipo 1 del VHC y no tratados previamente, para recibir LDV-SFV durante 8 o 12 semanas. El criterio de valoración principal fue una RVS, a las 12 semanas después del término de la terapia. La tasa de SVR12 fue del 94 % con 8 semanas de LDV-SFV y del 95 % con 12 semanas de la misma combinación. Ningún paciente suspendió el tratamiento debido a eventos adversos.

La empresa farmacéutica AbbVie examinó, mediante un estudio clínico, la eficacia de una terapia triple paritaprevir/ritonavir-ombitasvir-dasabuvir (PTV/rtv-OBV-DSV) en el tratamiento de la hepatitis C crónica genotipo 1. Feld y asociados (2014) asignaron pacientes no tratados previamente a un régimen activo que consistía en una formulación de una sola tableta de PTV/rtv-

OBV (a una dosis diaria de 150mg de PTV, 100mg de rtv y 25mg de OBV), DSV (250mg dos veces al día) y RBV (en dosis determinadas según peso corporal). Los pacientes recibieron el tratamiento durante un período de 12 semanas. El criterio de valoración principal fue una RVS a las 12 semanas después del término de la terapia. La tasa de RVS fue del 96,2%. La tasa de suspensión, debido a eventos adversos, fue del 0,6 % principalmente náuseas, prurito, insomnio, diarrea y astenia.

Esta terapia triple junto con RBV, también fue valorada por Ferenci y auxiliares (2014), en el cual los pacientes con una infección por genotipo 1a (estudio PEARL-IV) fueron designados a 12 semanas de PTV/rtv-OBV (a una dosis diaria de 150mg de PTV, 100mg de rtv y 25mg de OBV), DSV (250mg dos veces al día) y RBV (en dosis determinadas según peso corporal). El criterio de valoración principal fue una RVS a las 12 semanas, después del término de la terapia. La tasa de RVS fue del 97,0 %. Los eventos adversos más comunes fueron fatiga, dolor de cabeza y náuseas.

El estudio C-EDGE fue un ensayo internacional, aleatorizado, ciego, controlado con placebo, de una combinación de dosis fijas de grazoprevir (GZV) 100mg y elbasvir (EBV) 50mg para pacientes no cirróticos con VHC crónica genotipo 1, sin tratamiento previo. El criterio de valoración principal fue una RVS a las 12 semanas, después del término de la terapia. Conducido por Zeuzem y autores (2015), se obtuvo una RVS12 en un 92 % de los pacientes con genotipo 1a. Se produjo fallo virológico en 13 pacientes. Se ocasionaron eventos adversos graves en 9 y 3 pacientes en los grupos activo y placebo, respectivamente. Los eventos adversos más comunes en el grupo activo fueron dolor de cabeza, fatiga y náuseas.

De manera similar, Sulkowski y asociados (2015) trabajaron en el estudio C-WORTHY, el cual fue un ensayo controlado aleatorizado, de fase 2, multicéntrico, con el fin de determinar la eficacia y seguridad de GZV más EBV con RBV o sin RBV en pacientes con VHC. Los pacientes elegibles eran adultos no tratados previamente, mayores de 18 años de edad con infección crónica por VHC genotipo 1. En la parte A del estudio, se seleccionaron al azar a los pacientes que recibían 12 semanas de GZV (100 mg) más EBV (20 o 50mg) con ribavirina o sin ribavirina. El criterio de valoración principal fue una RVS a las 12 semanas, después del término de la terapia. Las tasas de RVS12 en pacientes tratados durante 12 semanas sin ribavirina, fueron del 98 % y con ribavirina

del 93 %. Ningún paciente se suspendió debido a un evento adverso. Los eventos adversos más comunes fueron fatiga, dolor de cabeza, náuseas y diarrea.

SURVEYOR-I fue un ensayo de fase II, abierto, multicéntrico, que incluyó pacientes con infección crónica por VHC sin tratamiento previo. Los pacientes recibieron glecaprevir (GCV) más pibrentasvir (PBV) una vez al día, con dosis variables con RBV o sin RBV, durante 8 o 12 semanas. El criterio de valoración principal fue una RVS a las 12 semanas, después del término de la terapia. Kwo y auxiliares (2017) observaron que el tratamiento durante 12 semanas, logró un SVR12 de un 97–100 %. El tratamiento de ocho semanas con 300mg de GCV más 120mg de PBV en pacientes con genotipo 1, produjo un RVS12 de 97 %–98 % sin fallas virológicas. Tres pacientes suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos, la mayoría de los eventos fueron leves en severidad.

De manera análoga, Zeuzem y colaboradores (2018) estudiaron en el ENDURANCE-I, la eficacia y seguridad de la prescripción de GCV y PBV vía oral, una vez al día, sea para una duración de 8 o 12 semanas. El criterio de valoración principal fue una RVS a las 12 semanas después del término de la terapia. La tasa de RVS12 entre los pacientes infectados con genotipo 1 fue del 99,1 % en el grupo de 8 semanas y del 99,7 % en el grupo de 12 semanas. Los eventos adversos llevaron a la suspensión del tratamiento en no más del 1 % de los pacientes en cualquier grupo de tratamiento.

Nacional

Por otro lado, a nivel nacional, durante la búsqueda extensiva abordada por el autor de esta tesis, no se ha encontrado algún trabajo de investigación publicado, relacionado específicamente con el tema de los AAD. Sin embargo, en un artículo del 2003, proporcionado por el BINASS, realizado por la Dra. Blanco, médico asistente del Departamento de Farmacoterapia de la CCSS, describió la incorporación del antiguo régimen contra la hepatitis C crónica en los lineamientos de la CCSS.

La autora indica que tradicionalmente, el tratamiento estándar de esta enfermedad ha sido interferón alfa más ribavirina por 48 semanas, obteniendo una respuesta terapéutica de 41 % al final de 72 semanas de seguimiento. Por lo que se propuso utilizar la molécula del interferón "pegilado" como terapia alternativa de primera línea, junto con la ribavirina, lo cual ha demostrado mejores resultados a corto plazo. Con base en los estudios que ella analizó, se concluyó que la combinación interferón pegilado más ribavirina, constituye la combinación más eficaz para el tratamiento inicial de la hepatitis C crónica y la progresión de esta enfermedad. En todos los ensayos, el interferón pegilado mostró una mayor eficacia significativa en alcanzar la RVS con respecto al interferón sin pegilar, con respuestas que van desde 23 % a 54 % según cada estudio.

De forma similar, en la página web oficial de la CCSS, se publicó un artículo en octubre del 2018, detallando el resultado de la incorporación de Sofosbuvir/Ledipasvir (Harvoni) a la Lista Oficial de Medicamentos (LOM) en el año anterior. Según esta publicación, la CCSS logró una tasa de curación del 97 % de los 62 pacientes portadores de hepatitis C, que iniciaron con este nuevo lineamiento. Este dato fue revelado por el doctor Roberto Cervantes Barrantes, gerente Médico de la CCSS, tras conocer los resultados emanados por la Dirección de Farmacoepidemiología de la CCSS. Estos especialistas adujeron que, con este nuevo tratamiento, se le mejora considerablemente, la calidad de vida al paciente; al punto de que casi un 100 % de ellos logran curarse, con el tratamiento anterior (pegIFN/RBV) solo un 50 % de los pacientes se curaban.

Proyecciones

El presente trabajo tiene como propósito, informar a los profesionales en salud, tanto del sector público como privado, la introducción de esta nueva línea de tratamiento y que sirva como regocijo para los pacientes que sufren de hepatitis C crónica o los que tienen riesgo de ser infectados por esta enfermedad, puesto que los avances tecnológicos de hoy en día, promueven opciones más cómodos, eficaces y seguros que los de décadas atrás.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

En este capítulo se describirá la anatomía y fisiología hepática, generalidades de los virus, las características del virus de la hepatitis C, desde su descubrimiento, clasificación, estructura genómica hasta el ciclo reproductivo del virus. Posteriormente, se puntualizarán las funciones y respuestas autoinmunes ante una infección del virus de la hepatitis C. Finalmente, se presentarán los distintos tratamientos de antivirales de acción directa disponibles en el mercado nacional e internacional y los parámetros de seguridad y eficacia asociados a cada caso.

Anatomía hepática

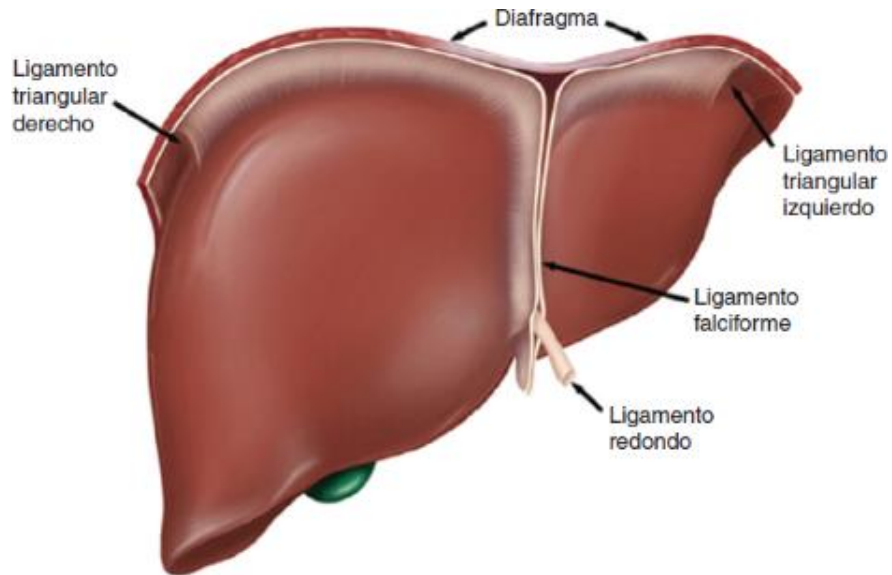
El hígado es el órgano más grande del cuerpo, con un peso aproximado de 1500 gramos. Se ubica en el cuadrante superior derecho de la cavidad abdominal, por debajo del diafragma y está protegido por la caja torácica. Presenta un color pardo rojizo y está rodeado por una cápsula fibrosa conocida como la cápsula de Glisson.

El hígado se mantiene en su lugar por la acción de varios ligamentos (Figura 1). Los autores Brunicadi et al (2015) describen cómo ocurre este proceso:

El ligamento redondo es un remanente de la vena umbilical obliterada y entra a la izquierda del hilio hepático en el borde frontal del ligamento falciforme. El ligamento falciforme separa los segmentos lateral izquierdo y medial izquierdo a lo largo de la cisura umbilical y fija al hígado a la pared abdominal anterior. Profundo en el plano entre el lóbulo caudado y el segmento lateral izquierdo se encuentra el ligamento venoso fibroso (ligamento de Arancio), que es el conducto venoso obliterado y está cubierto por la placa de Arancio. Los ligamentos triangulares derecho e izquierdo fijan ambos lados del hígado al diafragma. Extendiéndose desde los ligamentos triangulares en sentido anterior sobre el hígado se encuentran los ligamentos coronarios. El ligamento coronario derecho también se

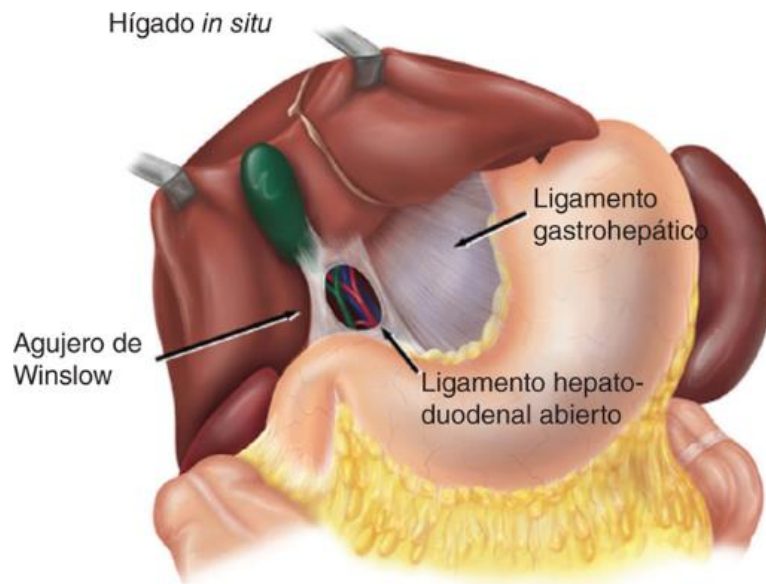
extiende de la superficie inferior derecha del hígado hasta el peritoneo que recubre el riñón derecho, por lo que fija el hígado al retroperitoneo derecho (párr. 3).

Figura 1. Ligamentos hepáticos



Nota: Brunicardi et al, 2015, párr. 3

Figura 2. Anatomía hepática *in situ*



Nota: Brunicardi et al, 2015, párr. 3

Estos ligamentos (redondo, falciforme, triangular y coronario) pueden dividirse en un plano avascular para la movilización plena del hígado a fin de facilitar la resección hepática. En dirección central y justo a la izquierda de la fosa de la vesícula biliar, el hígado se une por medio de los ligamentos hepatoduodenal y gastrohepático (Figura 2). Los mismos autores anteriores comentan que “El ligamento hepatoduodenal se conoce como hilio hepático y contiene la vía biliar común, arteria hepática y vena porta. Desde el lado derecho y en dirección profunda (dorsal) al hilio hepático se encuentra el agujero de Winslow, también conocido como agujero epiploico” (párr. 3).

Las láminas hepáticas se disponen en unidades funcionales denominados lobulillos hepáticos (Figura 3-A). En el centro de cada lobulillo se encuentran ramas de la vena porta hepática y de la arteria hepática que se abren a las sinusoides localizados entre las láminas hepáticas. La sangre arterial y la sangre venosa portal, que contiene moléculas absorbidas del tubo digestivo, se mezclan cuando la sangre fluye por las sinusoides desde la periferia del lobulillo a la vena central. Las venas centrales de los diferentes lobulillos hepáticos convergen para formar la vena hepática, la cual transporta la sangre desde el hígado a la vena cava inferior (VCI).

En contraste con un lóbulo, un acino, se define como la unidad de tejido hepático centrada alrededor de la vénula portal y la arteriola hepática cuyos hepatocitos forman anillos concéntricos de células en el orden en que entran en contacto con la sangre portal, del más cercano al más lejano (Figura 3-C). Los hepatocitos, en cualquier extremo del acino (zonas 1 y 3), parecen diferir tanto en la actividad enzimática como en las funciones fisiológicas.

Los hepatocitos de la zona 1, están expuestos a concentraciones más altas de oxígeno, los cuales son particularmente activos en la gluconeogénesis y el metabolismo energético oxidativo. También es el sitio principal de síntesis de urea (porque los compuestos libremente difusibles como el amoníaco absorbido por la degradación proteica en el intestino, se extraen en gran parte en la zona 1). Por el contrario, los hepatocitos de la zona tres, son más activos en la glucólisis y la lipogénesis (procesos que requieren menos oxígeno). Los hepatocitos de la zona dos, muestran atributos mixtos de las células de la zona uno y de la zona tres (Hammer y Mcphee, 2019, párr. 7-9).

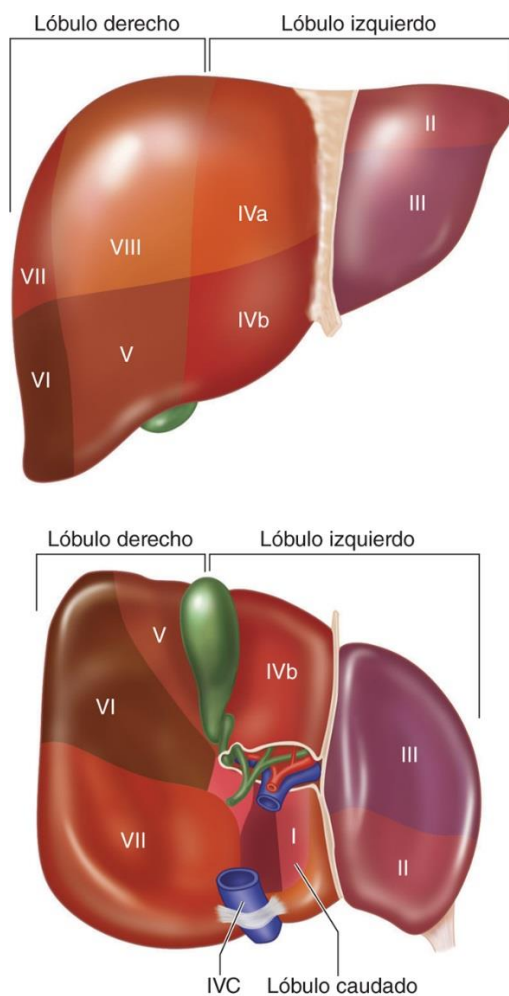
e izquierdo, sino más bien divide a los segmentos en lateral izquierdo y medial izquierdo. (Abdalla, Vauthey y Couinaud, 2002, pp.835-848)

Un gran avance en la comprensión de la anatomía hepática proviene de los estudios del cirujano y anatomista francés Couinaud, a principios del decenio de 1950. Couinaud dividió el hígado en ocho segmentos, y los numeró en sentido contrario al de las manecillas del reloj, iniciando en el lóbulo caudado, al cual denominó segmento I (Figura 4). Los segmentos II y III comprenden el segmento lateral izquierdo, el segmento IV corresponde al segmento medial izquierdo. De esta manera, el lóbulo izquierdo está constituido por los segmentos lateral izquierdo (segmentos II y III) y el segmento medial izquierdo (segmento IV).

El segmento IV puede subdividirse en segmento IVa y IVb. El segmento IVa se encuentra en posición cefálica y justo por debajo del diafragma, abarcando desde el segmento VIII al ligamento falciforme que se encuentra adyacente al segmento II. El segmento IVb se encuentra en sentido caudal y adyacente a la fosa de la vesícula biliar. El lóbulo derecho está constituido por los segmentos V, VI, VII y VIII, con los elementos V y VIII, formando parte del lóbulo anterior derecho y los segmentos VI y VII del lóbulo posterior derecho (Couinaud, 1954, pp709-712).

La anatomía funcional fue resaltada por Bismuth (1982) con base en la distribución de las venas hepáticas. Las tres venas hepáticas transcurren en la cisura correspondiente y dividen al hígado en cuatro sectores. La vena hepática derecha transcurre sobre la cisura derecha y separa el sector posterolateral derecho del sector anterolateral derecho. La cisura principal contiene la vena hepática media y separa los lados derecho e izquierdo del hígado. La cisura izquierda contiene el trayecto de la vena hepática izquierda y separa los sectores posterior izquierdo y anterior izquierdo (pp.3-9).

Figura 4. Segmentos hepáticos de Couinaud



Nota: Brunicardi et al, 2015, párr. 4

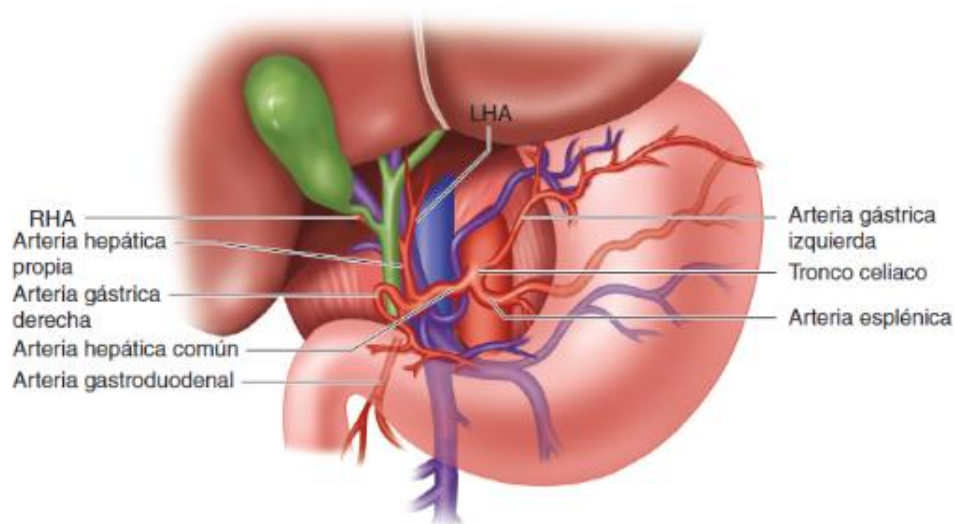
Arteria hepática

El hígado presenta una irrigación dual, que consiste de la arteria hepática y de la vena porta. La primera suministra casi el 25 % de la irrigación, mientras que la vena porta representa casi el 75 % restante. La arteria hepática se origina del tronco celiaco, dando origen a las arterias gástricas izquierda, esplénica y hepática común (Figura 5). Brunicardi et al. (2015) continúa la explicación de la siguiente manera:

...la arteria hepática común se divide en la arteria gastroduodenal y la arteria hepática propia. La arteria gástrica derecha por lo común da

origen a la arteria hepática propia, pero esto es variable. La arteria hepática propia se divide en las arterias hepáticas derecha e izquierda. Esta anatomía “clásica” o estándar se presenta en casi 76% de los casos, mientras que el 24% restante tienen anatomía variable (párr. 6).

Figura 5. Anatomía arterial hepática



Nota: Brunicardi et al, 2015, párr. 6

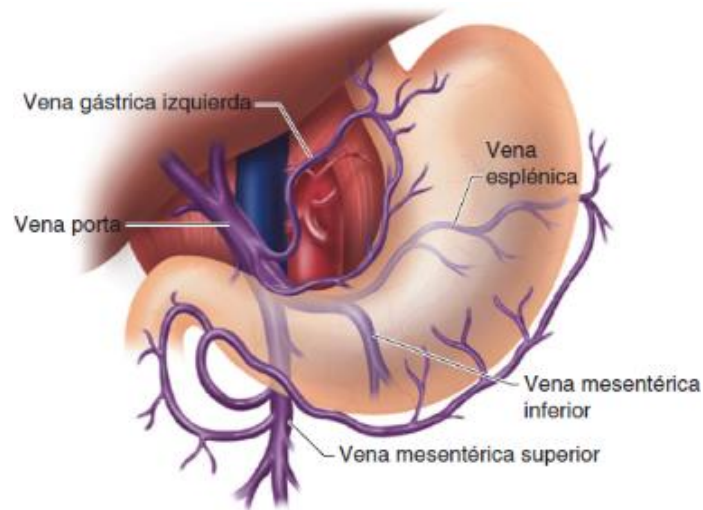
Vena porta

La vena porta se forma por la convergencia de la vena esplénica y de la vena mesentérica superior. La vena mesentérica inferior por lo general drena en la vena esplénica, distal al punto de confluencia (Figura 6). La vena porta principal atraviesa el hilio hepático, antes de dividirse en las ramas venosas portales derecha e izquierda.

La vena porta izquierda usualmente se ramifica a partir de la vena porta principal fuera del hígado, y consiste de la porción transversa seguida por un giro de 90° en la base del surco del ligamento redondo para transformarse en la porción umbilical antes de penetrar en el parénquima hepático (Figura 7). La vena porta izquierda se divide para dar origen a las ramas de los segmentos

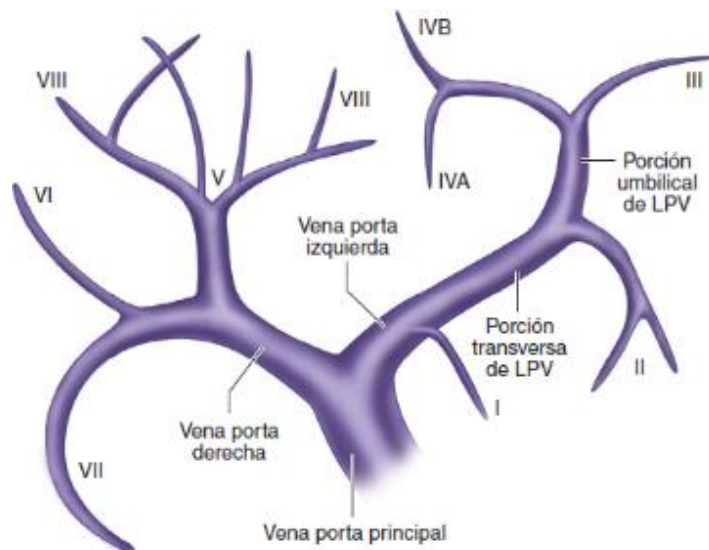
III y II hacia el segmento lateral izquierdo, así como al segmento IV que da irrigación al segmento medial izquierdo.

Figura 6. Anatomía de la vena porta



Nota: Brunicardi et al, 2015, párr. 7

Figura 7. Anatomía de la vena porta izquierda



Nota: Brunicardi et al, 2015, párr. 7

La vena porta izquierda también proporciona el flujo sanguíneo dominante al lóbulo caudado (aunque las ramas también pueden originarse de las venas porta principal y derecha) por lo general cerca del punto donde cambia de dirección entre las porciones transversa y umbilical.

La división de la vena porta derecha, normalmente exhibe una posición más alta en el hilio y puede encontrarse cercana al parénquima hepático (o en el interior del mismo) al nivel de la placa hiliar.

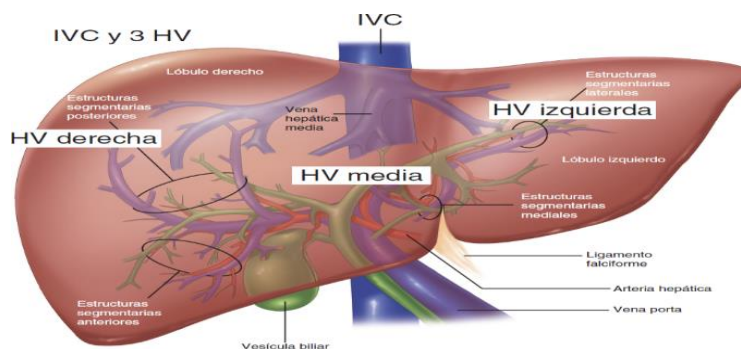
La vena porta drena la sangre esplácnica proveniente del estómago, páncreas, bazo, intestino delgado y la mayor parte del colon hacia el hígado antes de regresar a la circulación sistémica. La presión de la vena porta en un individuo con fisiología normal es baja, con cifras de 3-5 mmHg. La vena porta carece de válvulas, sin embargo, en casos de hipertensión portal, la presión puede elevarse hasta 20-30 mmHg. (Brunicardi, 2015, párr. 7).

Venas hepáticas y vena cava inferior

Existen tres venas hepáticas (derecha, media e izquierda) que pasan en sentido oblicuo a través del hígado para drenar la sangre hacia la VCI suprahepática y finalmente a la aurícula derecha (Figura 8). La vena hepática derecha drena los segmentos V a VIII; la vena hepática media drena los segmentos IV, V y VIII y la vena hepática izquierda drena los segmentos II y III. El lóbulo caudado es singular porque vierte su contenido directamente a la VCI.

Además, el hígado usualmente muestra unas cuantas venas hepáticas cortas, pequeñas y variables que entran directamente a la VCI desde el mismo órgano. Las venas hepáticas izquierda y media forman un tronco común, en casi el 95 % de los casos, antes de entrar a la VCI, mientras que la vena hepática derecha se introduce por separado (en sentido oblicuo) en la VCI. (Brunicardi, 2015, párr. 8).

Figura 8. Convergencia de las venas hepáticas



Nota: Brunicardi et al, 2015, párr. 8

Conductos biliares y hepáticos

En el interior del ligamento hepatorenal, la vía biliar común o conducto biliar común se ubica en dirección anterior y a la derecha. Da origen al conducto cístico hacia la vesícula biliar y se transforma en el conducto hepático común, antes de dividirse en los conductos hepáticos derecho e izquierdo. El conducto cístico por sí mismo tiene un patrón variable de drenaje hacia la vía biliar común. Brunicardi et al (2015) describe en términos generales:

... los conductos hepáticos siguen el patrón de las ramas arteriales en el interior del hígado. La bifurcación del conducto hepático anterior derecho por lo común entra al hígado por arriba de la placa hilar, en tanto que el conducto posterior derecho penetra por detrás de la vena porta derecha y puede encontrarse la superficie del proceso caudado antes de entrar al hígado. El conducto hepático izquierdo por lo común tiene un trayecto extrahepático largo antes de dar origen a ramas segmentarias por detrás de la vena porta izquierda en la base del surco del ligamento redondo (párr. 9).

Inervación y drenaje linfático

La inervación parasimpática del hígado proviene del vago izquierdo y del vago derecho que dan procedencia a las ramas hepáticas anterior y posterior, respectivamente. La inervación simpática incluye a los nervios espláncnicos torácicos mayores y al ganglio celiaco, aunque la función de estos nervios es mal comprendida. El nervio frénico derecho es una fuente común de dolor irradiado al hombro derecho y omóplato, así como al lado derecho o a la espalda; dicho nervio es estimulado por tumoraciones que aplican tensión sobre la cápsula de Glisson o por irritación diafragmática.

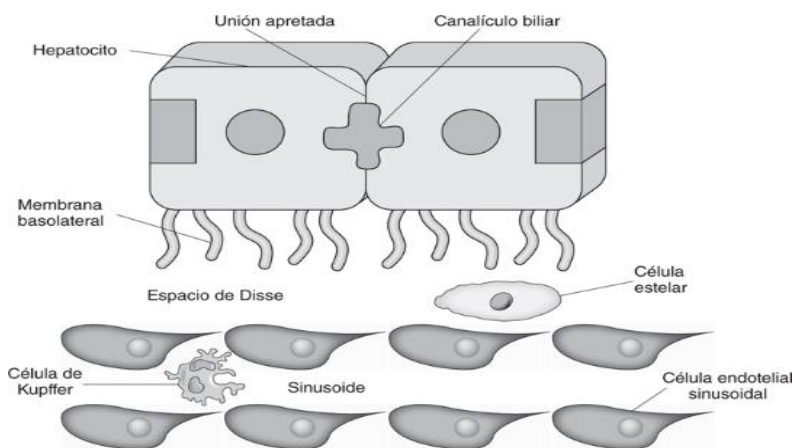
La linfa que se produce en el hígado drena a través de espacios perisinusoidales de Disse y hendiduras periportales de Mall hacia ganglios linfáticos grandes que drenan hacia los ganglios

linfáticos del conducto cístico en el hilio hepático (ganglio del triángulo de Calot) así como a los ganglios linfáticos de la vía biliar común, arteria hepática, retropancreáticos y celiacos. (Brunicardi, 2015, párr. 9-10).

Elementos celulares del hígado

Las células hepáticas se clasifican en tres grandes grupos: parénquima, sinusoidales y perisinusoidales (Figura 9).

Figura 9. Tipos celulares del hígado



Nota: Méndez-Sánchez y Esquivel, 2010, párr. 10

Células del parénquima: hepatocitos

Según Méndez-Sánchez y Esquivel (2010):

Los hepatocitos son células poliédricas de 20 a 30 μm . En su membrana plasmática existen tres dominios: la superficie sinusoidal (basolateral), la superficie canalicular (apical) y la superficie contigua (lateral). El espacio de Disse se localiza entre el endotelio y las vellosidades sinusoidales. En la membrana sinusoidal existe un intercambio bidireccional de líquidos y solutos entre el plasma y los hepatocitos, a diferencia de los canalículos biliares. Las uniones

apretadas, que se conocen como desmosomas, sellan los dominios canaliculares adyacentes a dos hepatocitos en la periferia (párr. 11).

La membrana plasmática de los hepatocitos exhibe diversas funciones de acuerdo con la región (interna o externa). Las proteínas de membrana presentan funciones de receptores, enzimáticas y de transporte. La concentración específica de las proteínas de membrana se mantiene debido a un delicado balance entre síntesis y degradación.

Los hepatocitos se organizan en hojas o cordones por medio de uniones comunicantes, uniones apretadas y uniones ancladas. El rol de las uniones apretadas es proporcionar la diferencia de concentración de solutos; las uniones comunicantes poseen subdominios que constituyen un 3 % de la superficie de membrana y participan en el intercambio de nutrimentos, la sincronización de los procesos celulares y la conducción de impulsos eléctricos.

El citoesqueleto del hepatocito da soporte a los organelos subcelulares; su configuración consiste en una serie de microfilamentos, microtúbulos, filamentos intermedios y proteínas relacionadas con el citoesqueleto. El núcleo de los hepatocitos es grande y con nucleolo prominente. Redes de filamentos intermedios estabilizan a las membranas nucleares concéntricas. Estas últimas tienen poros a través de los cuales las moléculas transportan elementos al citoplasma de forma selectiva y bidireccional. El retículo endoplásmico presenta una participación activa en la síntesis de proteínas, la biosíntesis de lípidos, los procesos de detoxificación y la regulación del calcio. El aparato de Golgi participa en el transporte de proteínas diversas.

Las mitocondrias constituyen un 20 % del volumen citoplasmático de los hepatocitos y se encargan de la respiración celular; contienen enzimas que participan en el ciclo de los ácidos tricarbónicos, la oxidación de ácidos grasos y la fosforilación oxidativa. La mitocondria conserva la energía que se genera debido a la oxidación de sustratos como el adenosín trifosfato (ATP). En las mitocondrias se llevan a cabo, además, ciertos pasos del ciclo de la urea, la gluconeogénesis, la síntesis de ácidos grasos, la regulación de las concentraciones intracelulares de calcio y la síntesis del hemo, y desempeñan un papel primordial en la apoptosis. (Méndez-Sánchez y Esquivel, 2010, pp.12-17)

Células del parénquima: epitelio biliar

Las células epiteliales de los conductos biliares o colangiocitos, forman un conjunto grande de subpoblaciones celulares que regulan el diámetro de los conductos biliares intrahepáticos. Además de drenar la bilis, los conductos biliares cumplen importantes funciones en la secreción y absorción de los componentes biliares y en la regulación de los componentes de la matriz extracelular.

Células del parénquima: células de Kupffer

Estas células son macrófagos tisulares especializados que se derivan de la médula ósea y tienen un papel muy activo en la eliminación de partículas, tóxicos y sustancias extrañas de la sangre portal. Las células de Kupffer se localizan en la luz de las sinusoides y están en contacto directo con las células endoteliales.

Células sinusoidales: células endoteliales

Las células endoteliales de las sinusoides hepáticas exhiben la característica de carecer de membrana basal y presentar fenestraciones que permiten el paso del plasma al espacio de Disse, donde entra en contacto con las superficies sinusoidales de los hepatocitos. Componentes del citoesqueleto que contienen actina y que responden al entorno químico, controlan el diámetro de estas fenestraciones.

Células perisinusoidales: células estelares

Las células estelares o células de Ito pertenecen a la familia del sistema de células estelares que incluye al páncreas, pulmón, riñón e intestino. Las células estelares se localizan entre la línea de células endoteliales y los hepatocitos. Estas células juegan un papel primordial en las funciones paracrinas, autocrinas y quimiotácticas que mantienen el microentorno del sinusoides hepático. En los casos en que existe daño crónico, las células estelares se activan e incrementan la regulación de

los componentes de la matriz extracelular, como colágeno, proteoglicanos y glucoproteínas de adhesión; estos fenómenos son de vital importancia en el proceso de la fibrosis hepática. (Méndez-Sánchez y Esquivel, 2010, pp.18-21)

Flujo sanguíneo hepático

El flujo sanguíneo hepático normal es de un 25 %-30 % del gasto cardíaco y lo proporcionan la arteria hepática y la vena porta. La arteria hepática suministra alrededor del 45 %-50 % de los requerimientos de oxígeno del hígado, y la vena porta suministra el 50 %-55 % restante. El flujo arterial hepático parece depender de la demanda metabólica (autorregulación), mientras que el flujo a través de la vena porta depende del flujo sanguíneo que llega al tracto gastrointestinal y al bazo. Existe un mecanismo recíproco, aunque algo limitado, de tal manera que una disminución en el flujo arterial venoso o arterial hepático da como resultado un aumento compensatorio en el otro.

La arteria hepática posee receptores α 1-adrenérgicos que producen vasoconstricción, así como receptores β 2-adrenérgicos, dopaminérgicos (D1) y colinérgicos que causan vasodilatación. La vena porta solo contiene receptores α 1-adrenérgicos y dopaminérgicos (D1). La activación simpática produce vasoconstricción de la arteria hepática y de los vasos mesentéricos, disminuyendo el flujo sanguíneo hepático. La estimulación β -adrenérgica vasodilata la arteria hepática; los beta bloqueadores reducen el flujo sanguíneo y, por lo tanto, disminuyen la presión portal (Butterworth, Mackey y Wasnick, 2013, párr. 7-9).

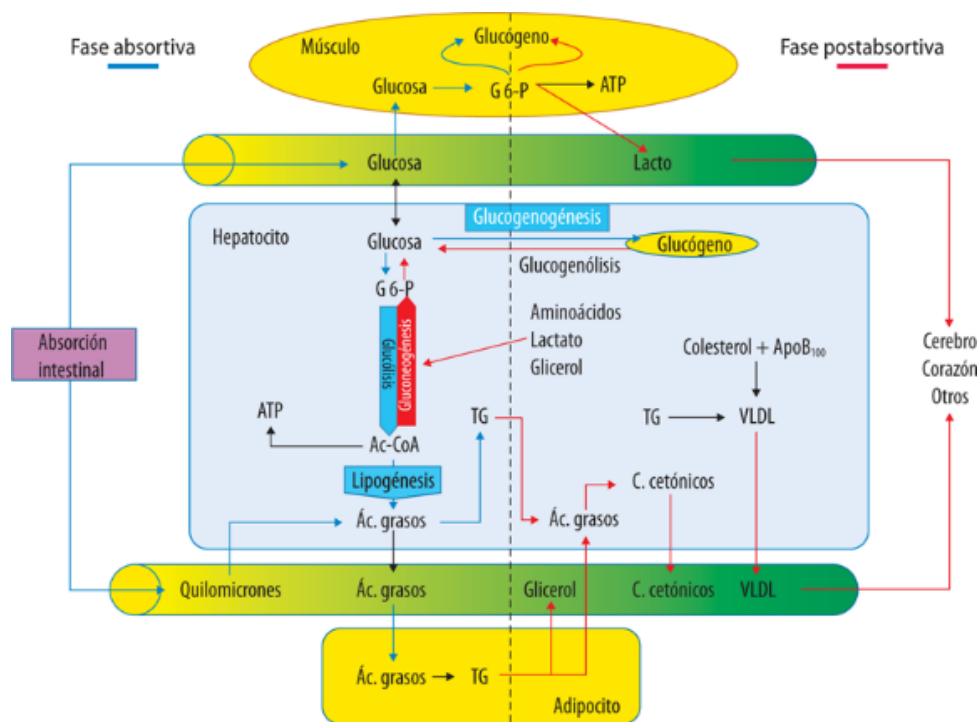
Regulación del metabolismo energético

El hígado, además de tener funciones digestivas y excretoras que se relacionan con la formación de bilis, es un órgano fundamental en los procesos metabólicos. El hígado regula la homeostasis calórica y el metabolismo proteico, así como desempeña una función importante en el metabolismo de hormonas, vitaminas y xenobióticos, en el almacenamiento de metales y vitaminas y en la respuesta inmunitaria.

Fernández-Tresguerres et al. (2010) describe el rol del hígado sobre la regulación del metabolismo energético:

El hígado es el principal órgano en la regulación del metabolismo energético. Se sitúa entre la vena porta y la cava inferior, recibe tanto la mayor parte de los sustratos energéticos absorbidos por el intestino como una elevada concentración de las dos principales hormonas reguladoras del metabolismo a corto plazo, la insulina y el glucagon que produce el páncreas endocrino. Bajo la influencia de estas hormonas y en colaboración con otras, como glucocorticoides, GH y catecolaminas, adapta su actividad a las necesidades energéticas del organismo, de modo que puede tanto ceder energía en forma de glucosa y otros sustratos (ácidos grasos, lipoproteínas, cuerpos cetónicos) como acumularla en forma de glucógeno y lípidos, todo ello en función del estado metabólico del organismo (párr. 2).

Figura 10. Esquema general de las rutas principales del metabolismo energético



Nota: Fernández-Tresguerres et al, 2010, párr. 2

La Figura 10 representa las principales rutas del metabolismo energético y su interrelación. Se divide en dos fases principales: fase absorptiva y fase postabsorptiva.

Fase absorptiva

En esta fase, el hígado orienta el metabolismo hacia el anabolismo, de modo que los nutrientes absorbidos se acumulan en forma de glucógeno y lípidos. Para ello, el hígado actúa de dos formas. En primer lugar, los hepatocitos absorben con gran velocidad la glucosa y los ácidos grasos de la vena porta, con independencia de la insulina. Esto se debe a que expresa el transportador de glucosa GLUT2, insensible a la insulina y bidireccional, lo que le permite controlar la glicemia ajustando la concentración citosólica de glucosa en los hepatocitos mediante control metabólico. Los ácidos grasos penetran en el hepatocito por difusión o por proteínas transportadoras no dependientes de insulina.

En segundo lugar, el aumento de la tasa insulina/glucagón que ocurre durante la digestión, actúa sobre los hepatocitos al dirigir la glucosa absorbida hacia la glucogenogénesis, e incrementa la glucólisis para poder sintetizar ácidos grasos a partir de la acetil-coenzima A (Ac-CoA) resultante. Esto último es en especial activo cuando el hígado alcanza su nivel máximo de contenido en glucógeno (alrededor de 100g). De esta manera, el hígado se comporta como un neutralizador de la hiperglicemia resultante de la absorción. En esta fase también se incorporan al hepatocito los ácidos grasos que se absorbieron (libres o ligados a albúmina) y los restos de quilomicrones procedentes del intestino y que parcialmente digirió el endotelio vascular (Fernández-Tresguerres et al, 2010, párr. 3).

Fase postabsorptiva

Una vez finalizado la absorción de nutrientes, el organismo utiliza la glucosa, los ácidos grasos circulantes y las reservas intracelulares de glucógeno y lípidos como fuentes de energía. Al reducirse la glicemia, la tasa de insulina/glucagón disminuye, y el hígado comienza a dirigir su

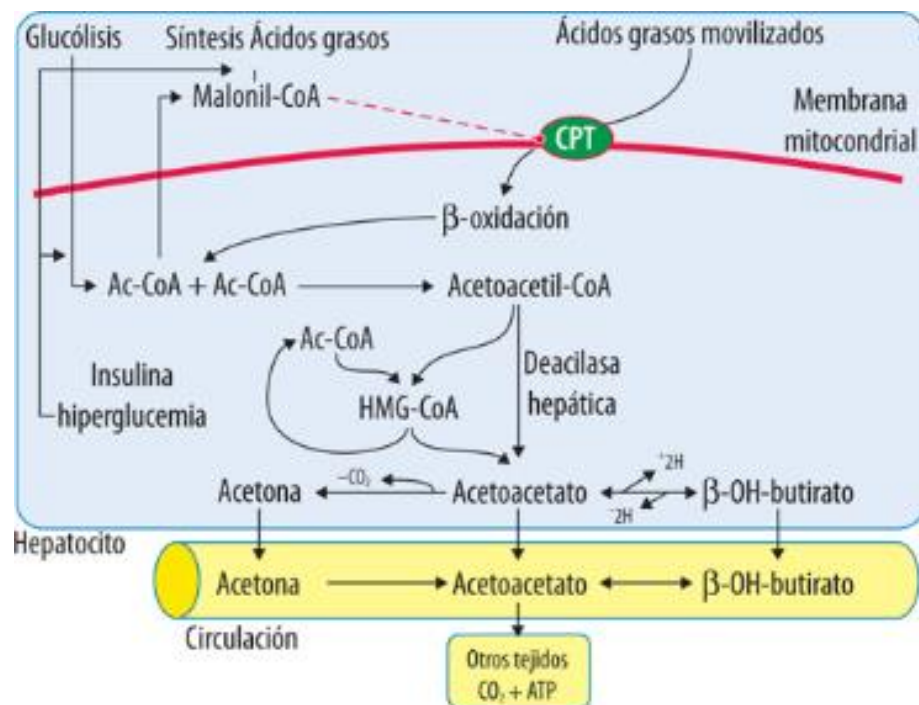
metabolismo hacia el catabolismo. Por lo que el mismo autor Fernández-Tresguerres et al. (2010) refiere lo siguiente:

Normalmente la glucogenólisis es suficiente para aportar glucosa en las primeras 2-6 horas de ayuno. Si se incrementa el tiempo de ayuno o en casos de ejercicio prolongado la glucogenólisis continúa, pero comienza a aumentar la importancia de la gluconeogénesis hepática, que libera glucosa hacia el plasma al disponer de glucosa 6-fosfatasa (G6Pasa, al contrario que el músculo que, carente de esta enzima, usa todo el glucógeno para consumo interno y sólo cede a circulación lactato). Tras varias horas de ejercicio 50% del total de la glucosa se origina en la gluconeogénesis hepática, y sube a 90% con el ayuno continuado (unas 40 horas). En este efecto cooperan las catecolaminas y los glucocorticoides cuando los niveles de ayuno o ejercicio físico los liberen en cantidad significativa (párr. 4).

Al prolongarse la condición de ayuno o de ejercicio, los adipocitos liberan a la circulación ácidos grasos que el hígado usa para producir una cantidad creciente de cuerpos cetónicos (acetoacetato, acetona y β -hidroxibutirato). Esta síntesis se debe a que cuando la acción de la insulina y la glucólisis se reducen, se disminuye la síntesis de malonil-CoA mitocondrial, un inhibidor de la captación mitocondrial de ácidos grasos por el sistema de la carnitina transferasa (Figura 11). Como además en esta situación se dispone de más ácidos grasos, se presenta un exceso de Ac-CoA mitocondrial, lo cual genera acetoacetato gracias a la deacetilasa hepática, pero sobre todo por la formación intermedia de hidroximetilglutaril coenzima A.

A diferencia de otros tejidos, el hígado no puede usar los cuerpos cetónicos para obtener energía, por lo que todos estos se ceden a la circulación como sustrato energético para otros tejidos como el corazón, o el cerebro en caso de hipoglicemia. Una parte del acetoacetato se forma por descarboxilación espontánea de la acetona, cuyo olor se puede detectar en el aliento y en la orina si se acumula. El aumento excesivo de cuerpos cetónicos en diabetes y otras situaciones puede producir acidosis metabólica (Fernández-Tresguerres et al, 2010, párr. 5).

Figura 11. Esquema general de las rutas principales del anabolismo energético



Nota: Fernández-Tresguerres et al, 2010, párr. 5

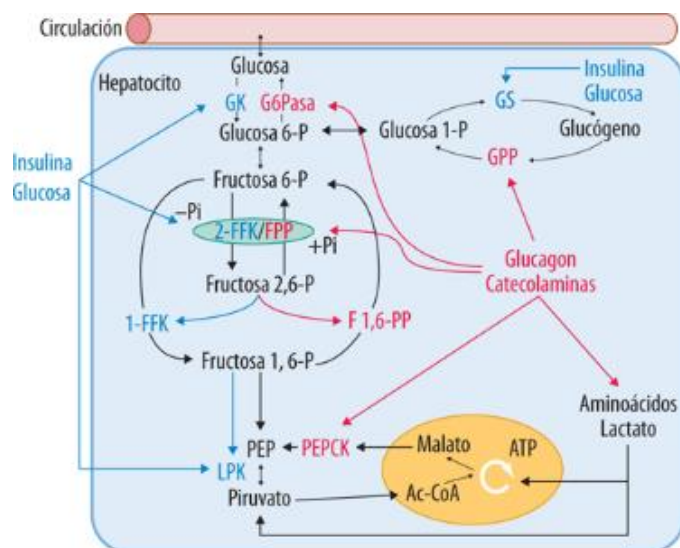
Control del metabolismo energético hepático

A fin de lograr la regulación descrita anteriormente, los hepatocitos necesitan coordinar las enzimas responsables de la glucólisis/gluconeogénesis y de la glucogenogénesis/gluconeólisis, para evitar un reciclado metabólico inútil, desde el punto de vista energético (Figura 12). Fernández-Tresguerres et al (2010) mencionan los aspectos más importantes por considerar:

Los principales puntos a controlar son la fosforilación/defosforilación de la glucosa, que permite su glucólisis/liberación a plasma, la formación de piruvato/fosfoenol piruvato, que da paso a la formación de Ac-CoA o al inicio de la gluconeogénesis a partir de lactato y aminoácidos, y la síntesis/hidrólisis del glucógeno. En cuanto a los lípidos, los puntos clave en los hepatocitos son la Ac-CoA carboxilasa (ACC) y la

sintasa de ácidos grasos (FAS), necesarias para sintetizar ácidos grasos *de novo* a partir de Ac-CoA (párr. 6).

Figura 12. Puntos de control en la regulación del metabolismo energético hepático



Nota: Fernández-Tresguerres et al, 2010, párr. 6

En presencia de insulina e hiperglicemia, la enzima glucocinasa (GK) se transloca desde el núcleo al citosol, por medio de una disociación de la proteína reguladora de la GK sensible a glucosa (o a metabolitos de la glucólisis como la fructosa 1-P), y dirige la glucosa hacia la glucólisis y glucogenogénesis. Al mismo tiempo, la insulina inhibe la G6Pasa. En la fase postabsortiva estos procesos se invierten para liberar a circulación glucosa no fosforilada procedente de la glucogenólisis y la gluconeogénesis.

La hiperglicemia redistribuye el glucógeno sintasa (GS) hacia los gránulos de glucógeno de la periferia de los hepatocitos, y en conjunto con la fosfatasa PP-1, que estimula el GS e inhibe el glucógeno fosforilasa (GPasa). Esto permite el avance de la glucogenogénesis hasta que la aparición de hipoglicemia y hormonas activadoras de la glucogenólisis (glucagón, catecolaminas) activen el GPasa, que por un lado inhibe a la GS y por el otro libera glucosa, lo que disocia los componentes del gránulo de glucógeno. Esto evita que la GS continúe añadiendo glucosa al gránulo e impide que la glucogenólisis se continúe hasta agotar las cadenas de glucógeno del gránulo.

La insulina también acelera la formación de piruvato, precursor de Ac-CoA, activando la enzima piruvato cinasa hepática (LPK), tanto de manera directa (defosforilación) como indirecta, al sintetizar fructosa 1,6 bifosfato. Este metabolito de la glucosa lo forma la enzima 1-fosfofructocinasa (1FFK), que activa a su vez la fructosa 2,6 bifosfato, sintetizada por la enzima bifuncional 2-fosfofructocinasa/fructosa bifosfatasa (2-FFK/FPP), cuya defosforilación por la insulina le confiere actividad cinasa, aumentando la actividad de la 1-fosfofructocinasa y la síntesis de piruvato.

Por el contrario, el glucagón fosforila la enzima 2-FFK/FPP y la convierte en fosfatasa, lo cual disminuye la concentración de fructosa 2,6 bifosfato y, por tanto, reduce la formación de fructosa 1,6 bifosfato y piruvato. Además, el glucagón aumenta la actividad fosfoenolpiruvato carboxicinasa (PEPCK), necesaria para iniciar la gluconeogénesis a partir del piruvato.

En la fase absorptiva, la disponibilidad de Ac-CoA permite la síntesis de ácidos grasos por aumento de actividad de ACC y FAS, además de otros auxiliares como el ATP citrato liasa (para el paso de Ac-CoA mitocondrial al citosol, donde se sintetizan los ácidos grasos), el palmitoil-CoA desaturasa o la glucosa 6P deshidrogenasa (limitante de la vía de las pentosas fosfato, que forma NADPH necesario para la lipogénesis).

En esta fase, se dispone de más glicerol para acumular los ácidos grasos como triglicéridos. Todo esto resulta en un incremento hepático de síntesis de lípidos que no se exportan a la circulación sistémica. En la fase postabsorptiva, el glucagón inhibe la ACC y estimula la eliminación de malonil-CoA, de modo que se interrumpe la síntesis de ácidos grasos y se facilita el paso de estos últimos a la mitocondria para su oxidación (Fernández-Tresguerres et al, 2010, párr. 7-10).

Metabolismo de los carbohidratos

Después de una comida, el hígado alcanza un consumo neto de glucosa (por ejemplo, para la síntesis de glucógeno y la generación de intermedios metabólicos a través de la glucólisis y el ciclo de Krebs). Esto ocurre como resultado de una convergencia de varios efectos. Primero, se aumentan los niveles de sustratos como la glucosa. Segundo, los niveles de hormonas que afectan

la cantidad y actividad de las enzimas metabólicas cambian. Por lo tanto, cuando los niveles de glucosa en sangre aumentan, la relación de insulina/glucagón en el torrente sanguíneo también aumenta. El efecto neto es una mayor utilización de glucosa por parte del hígado.

En tiempos de ayuno (bajo nivel de glucosa en sangre) o estrés (cuando se requiere un aumento en la glucosa sérica), los niveles hormonales y de sustrato en el torrente sanguíneo impulsan las vías metabólicas del hígado, responsables de la producción neta de glucosa (por ejemplo, las vías de glucogenólisis y gluconeogénesis). Como resultado, los niveles de glucosa en sangre se elevan o se mantienen dentro del rango normal, a pesar de cambios amplios y repentinos en la velocidad de entrada de glucosa (ingestión y absorción) y salida (utilización de tejidos) del torrente sanguíneo (Hammer y McPhee, 2019, párr. 20).

Metabolismo de las proteínas

El hígado tiene una especial relevancia en la síntesis proteica, ya que, además de producir sus proteínas, constituyentes, en él se sintetizan proteínas con funciones esenciales como la albúmina, globulinas, hormonas proteicas, proteínas transportadoras de hormonas esteroideas y metales, factores de coagulación y mediadores inflamatorios.

El metabolismo de las proteínas es dependiente del metabolismo de los aminoácidos (AA) que contienen. Según Fernández-Tresguerres et al. (2010) los AA se generan a partir de:

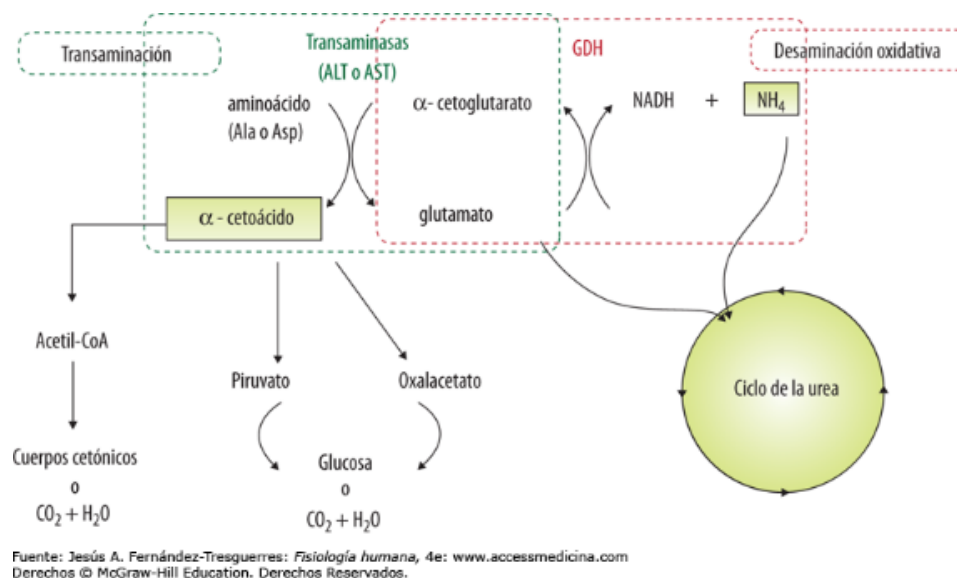
Las fuentes de AA en el cuerpo son la digestión de proteínas de la dieta, el catabolismo de proteínas endógenas y la síntesis de novo que se produce en el hígado. El hígado tiene la capacidad de oxidar, con fines energéticos, todos los AA a excepción de los de cadena ramificada (leu, iso-leu y val). Los mecanismos hepáticos fundamentales en la oxidación de los AA son los procesos de transaminación y desaminación oxidativa (párr. 18).

En la transaminación se transfiere un grupo NH_2 de un AA a un cetoácido (KA), dando lugar al KA del aminoácido donador, que puede utilizarse después en la obtención de energía. En el hígado tienen especial relevancia dos transaminasas que usan el α -cetoglutarato como KA aceptor: el aspartato aminotransferasa (AST), donde el AA donador es el aspartato y los productos el glutamato y el oxalacetato y la alanina aminotransferasa (ALT), en la que el AA donador es la alanina y los productos glutamato y piruvato (Figura 13).

El piruvato y el oxalacetato que se producen, se pueden utilizar en el ciclo de Krebs para generar glucosa o energía, y el glutamato sufre una desaminación oxidativa en la mitocondria por la glutamato deshidrogenasa (GDH), generándose NH_4^+ y α -cetoglutarato, que podrá emplearse en las reacciones de transaminación. Como consecuencia de estas reacciones, se produce en el hígado un exceso de amoníaco con efectos tóxicos.

En los hepatocitos existe un sistema enzimático compuesto por seis enzimas (tres mitocondriales y tres citosólicas), que constituyen el ciclo de la urea y convierten el amonio, junto con bicarbonato, en urea hidrosoluble y eliminable por vía urinaria, con la participación de los AA ornitina, citrulina, arpartato, arginina y glutamato. (Fernández-Tresguerres et al, 2010, párr. 18)

Figura 13. Transaminación y desaminación oxidativa de los aminoácidos



Nota: Fernández-Tresguerres et al, 2010, párr. 18

Casi todas las proteínas plasmáticas, con la notable excepción de las inmunoglobulinas, son sintetizadas por el hígado. Estos incluyen albúmina, α_1 -antitripsina y otras proteasas/elastasas, y los factores de coagulación. La albúmina, la proteína plasmática más abundante, es responsable de mantener una presión coloidosmótica plasmática normal y es la proteína principal de unión y transporte de los ácidos grasos y un gran número de hormonas y fármacos. En consecuencia, los cambios en la concentración de albúmina pueden afectar la concentración del fármaco libre en sangre.

Todos los factores de la coagulación, con excepción del factor VIII y el factor von Willebrand, son producidos por el hígado. El hígado también produce factores anticoagulantes (proteína C, proteína S y antitrombina III). Las células endoteliales vasculares sintetizan el factor VIII, por lo que los niveles de este, se mantienen durante una enfermedad hepática crónica. La vitamina K es un cofactor esencial en la síntesis de protrombina (factor II) y factores VII, IX y X.

El hígado también sintetiza colinesterasa plasmática (pseudocolinesterasa), una enzima que hidroliza ésteres, el cual abarcan ésteres de anestésicos locales y algunos relajantes musculares, incluyendo la succinilcolina. Otras proteínas importantes formadas por el hígado incluyen los inhibidores de la proteasa (antitrombina III, α_2 -antiplasmina y α_1 -antitripsina), proteínas de transporte (transferrina, haptoglobina y ceruloplasmina), complementos, proteína C-reactiva y amiloide sérico A (Butterworth, Mackey y Wasnick, 2013, párr. 18-19).

Metabolismo de los lípidos

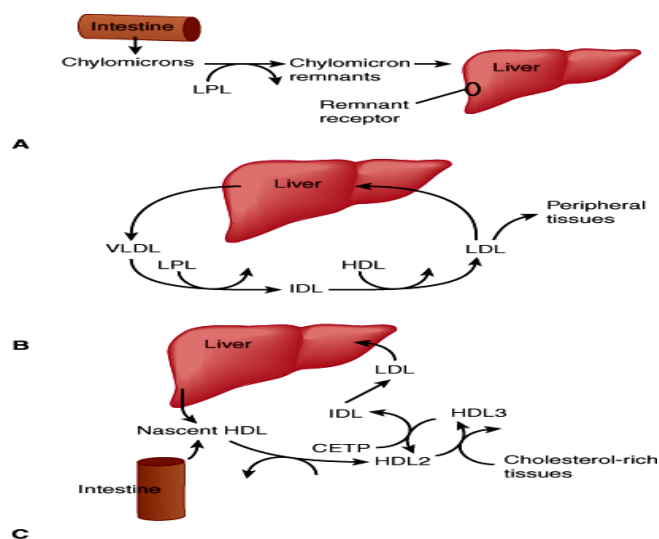
El hígado es el centro del metabolismo de los lípidos. Produce casi el 80 % del colesterol sintetizado en el cuerpo a partir de Ac-CoA por medio de una vía que conecta el metabolismo de los carbohidratos con el de los lípidos. Además, el hígado es capaz de sintetizar, almacenar y exportar triglicéridos. El hígado también es el sitio de producción de KA a través de la vía de oxidación de los ácidos grasos que conecta el catabolismo lipídico con la actividad del ciclo de Krebs.

En el proceso de control de los niveles de colesterol y triglicéridos en el cuerpo, el hígado ensambla, segrega y recibe varias partículas de lipoproteínas. La grasa que proviene de la dieta se absorbe en el intestino delgado y luego es empaquetado en los quilomicrones. Después de la eliminación de los triglicéridos, el remanente de quilomicrones es absorbido por el hígado a través de la endocitosis mediada por receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDL) (Figura 14.A).

Para distribuir los lípidos de manera sistémica, el hígado secreta lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), los cuales transportan los triglicéridos y el colesterol al tejido adiposo para su almacenamiento u otros tejidos para su uso inmediato. A medida en que se eliminan los triglicéridos, la estructura de las partículas de VLDL se modifica por la pérdida de los componentes lipídicos y proteicos, produciendo lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), los cuales se convierten en LDL. Las partículas de LDL se devuelven al hígado a través del receptor de LDL. (Figura 14.B)

Por otro lado, las lipoproteínas de alta densidad (HDL), una lipoproteína sintetizada y liberada por el hígado, eliminan el exceso de colesterol y triglicéridos de otros tejidos y del torrente sanguíneo, y los devuelven al hígado para su excreción. Por lo tanto, la secreción de HDL y la eliminación de LDL son mecanismos por los cuales el colesterol en exceso del que necesitan los diversos tejidos, se elimina de la circulación (Figura 14.C) (Hammer y McPhee, 2019, párr. 23).

Figura 14. Metabolismo de lípidos



Nota: Hammer y McPhee, 2019, párr. 23

Metabolismo de los ácidos biliares y circulación enterohepática

La bilis juega un papel importante en la absorción de lípidos y la excreción de bilirrubina, colesterol y muchos fármacos. Los hepatocitos secretan continuamente sales biliares, colesterol, fosfolípidos, bilirrubina conjugada y otras sustancias en los canalículos biliares. La bilis es una sustancia con propiedades emulsificantes sintetizada por el hígado, que permite la disolución de una variedad de sustancias insolubles en medio acuoso, para su transporte hacia o desde el cuerpo.

Los ácidos biliares son un componente principal de la bilis y se reciclan a través de la circulación enterohepática entre el hígado y los intestinos. Posterior a la síntesis y el transporte activo desde el citoplasma de los hepatocitos hasta el canalículo biliar, la bilis se recoge en el tracto biliar (y a veces se almacena en la vesícula biliar) y se excreta a través del conducto biliar común hacia el duodeno. Mientras permanece en el citoplasma del hepatocito, muchos ácidos biliares se conjugan con azúcares, lo que aumenta su solubilidad en agua.

Una vez en el duodeno, los ácidos biliares sirven para solubilizar los lípidos, lo cual facilita la digestión y la absorción de grasas. En el íleon terminal, los ácidos biliares conjugados y desconjugados se absorben y se transportan de los enterocitos hacia el flujo sanguíneo portal. La sangre portal los devuelve al hígado, donde los transportadores especializados de ácidos biliares los devuelven al citosol de hepatocitos, a través de la membrana plasmática basolateral de cara al espacio de Disse. Allí están sujetos a reconjugación y secreción a través de la membrana apical junto con otros componentes para formar una nueva bilis. A partir de entonces, participan en otro ciclo de transporte enterohepático (Hammer y McPhee, 2019, párr. 26).

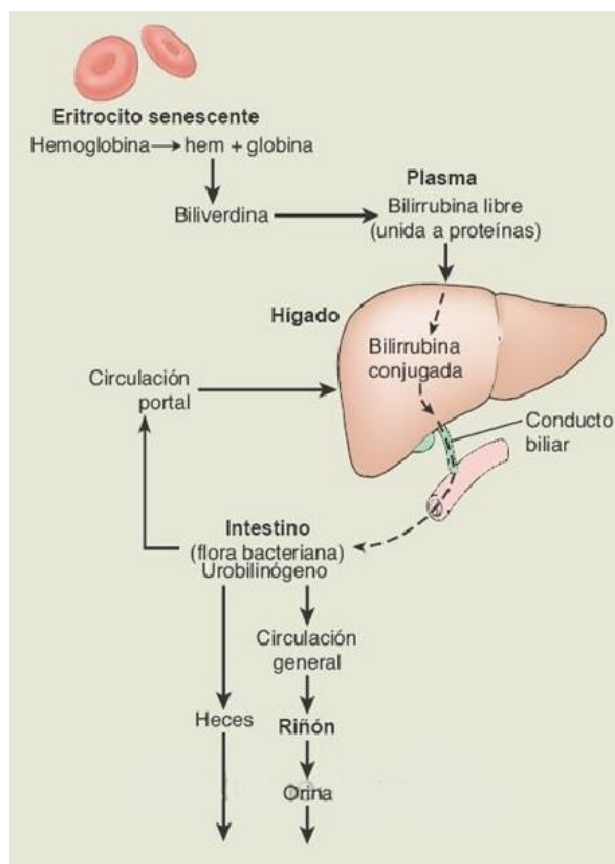
Eliminación de bilirrubina e ictericia

La bilirrubina es el producto final de la degradación del grupo hem que contienen los eritrocitos senescentes. Es la sustancia que confiere a la bilis su color. En el proceso de degradación, la hemoglobina que deriva del eritrocito se degrada para formar biliverdina, que se convierte con rapidez en bilirrubina libre (Figura 15). Esta es insoluble en el plasma, por lo que se transporta en

la sangre unida a la albúmina plasmática. Cuando pasa por el hígado, la bilirrubina libre se traslada a través de la membrana de los hepatocitos y se libera de la albúmina. Dentro de los hepatocitos, la bilirrubina libre se convierte en bilirrubina conjugada, lo que la hace soluble en la bilis.

La bilirrubina conjugada se excreta como un constituyente de la bilis, y en esta forma pasa por los conductos biliares hacia el intestino delgado donde, gracias a la acción de la flora intestinal, cerca de la mitad de la bilirrubina se convierte en una sustancia muy soluble en plasma denominada urobilinógeno. Una parte del urobilinógeno que se produce regresa hacia la circulación enterohepática, mientras que el remanente se excreta en las heces. Por lo general, en la sangre sólo se detecta una cantidad escasa de bilirrubina; la concentración normal de bilirrubina sérica total es menor de 1,5mg/dL (Grossman y Porth, 2014, pp. 2236-2237).

Figura 15. Síntesis, circulación y excreción de bilirrubina



Nota: Grossman y Porth, 2014, pp. 2237

Los mismos autores anteriormente mencionados, describen lo que es la ictericia. La ictericia, o la pigmentación amarillenta de la piel y los tejidos profundos, procede de las concentraciones elevadas anómalas de bilirrubina en sangre. Se desarrolla cuando existe un desequilibrio entre la síntesis y eliminación de bilirrubina. La ictericia se hace evidente cuando las concentraciones de bilirrubina sérica se elevan por encima de 2-2,5mg/dL. La bilirrubina presenta afinidad por el tejido elástico. La esclerótica del ojo, que contiene una proporción alta de fibras elásticas, suele ser una de las primeras estructuras en que puede detectarse la ictericia.

Las cinco causas principales de ictericia son: 1) Destrucción excesiva de eritrocitos. 2) Anomalías en la captación de la bilirrubina en los hepatocitos. 3) Disminución de la conjugación de la bilirrubina. 4) Obstrucción al flujo biliar en los canalículos de los lobulillos hepáticos o en los conductos biliares intrahepáticos o extrahepáticos. 5) Excesiva síntesis extrahepática de bilirrubina. La ictericia puede clasificarse como prehepática, intrahepática y poshepática.

La ictericia intrahepática o hepatocelular, es causada por trastornos que afectan de manera directa la capacidad del hígado para retirar la bilirrubina de la sangre o conjugarla. La conjugación de la bilirrubina se encuentra comprometida cuando las células hepáticas se dañan, o el transporte de bilirrubina hacia el interior de los hepatocitos se vuelve deficiente o en última instancia, se carece de las enzimas necesarias para conjugar la bilis. Las hepatopatías, como la hepatitis y la cirrosis, son las causas más frecuentes de ictericia intrahepática. En este tipo de ictericia, la bilirrubina conjugada, como la no conjugada, se encuentran elevadas; con frecuencia la orina es oscura debido a la presencia de bilirrubina en ella, y la fosfatasa alcalina sérica muestra un aumento ligero (pp. 2238-2239).

Metabolismo de xenobióticos

Los seres humanos, al igual que la mayoría de los organismos vivos, están expuestos a una gran variedad de sustancias químicas del medio ambiente o xenobióticos que penetran por vía digestiva, respiratoria o a través de la piel. Gran parte de estas sustancias tienen naturaleza lipofílica y pueden acumularse hasta niveles tóxicos en las células. Para eliminar estos compuestos existen

sistemas enzimáticos que los transforman en metabolitos más hidrofílicos que pueden subsecuentemente, excretarse y eliminarse (biotransformación).

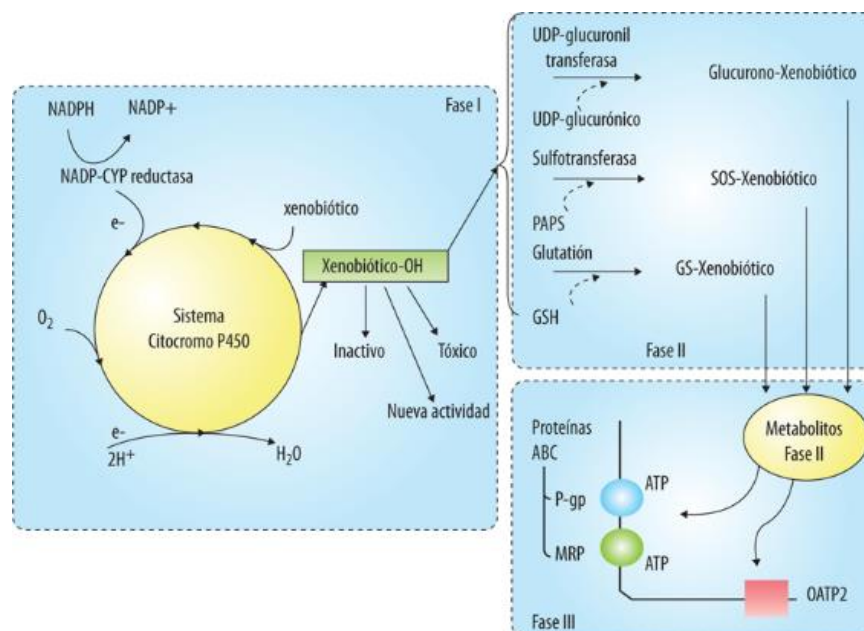
Las reacciones de biotransformación se clasifican en reacciones fase I y II y se producen, en su mayoría, en el hígado, por lo que este órgano es de especial importancia en la eliminación de fármacos. Fernández-Tresguerres et al (2010) explican ampliamente la fase I de biotrasformación:

En las reacciones de la fase I, el compuesto puede oxidarse, reducirse o hidrolizarse, aunque en la mayoría de estas reacciones el compuesto se oxida (por lo general se hidroxila) por miembros de la familia de los citocromo P450 (mono-oxigenasas que contienen grupos hemo, CYP). En humanos, cinco familias de genes CYP participan en estas reacciones (CYP1, CYP2, CYP3, CYP4 y CYP7), siendo el subtipo CYP3A el que metaboliza el 50-60% de los xenobióticos (párr. 20).

Las reacciones de fase II se realizan sobre el xenobiótico oxidado y consisten en la combinación con compuestos endógenos muy hidrosolubles (agentes conjugantes), lo que origina sustancias con un carácter hidrofílico más acusado y fácilmente excretable. El ácido glucurónico es la principal molécula conjugante, aunque también se utilizan sulfato, metilo, acetato, aminoácidos y glutatión. Esto incrementa el peso molecular y polaridad de los xenobióticos, razón por la cual, los conjugados de fase II necesitan transportadores para pasar a la bilis o a las sinusoides hepáticas para luego eliminarse por vía urinaria (Figura 16).

En la mayor parte de los casos, tras sufrir las reacciones de fase I y II se producen compuestos no tóxicos o inactivos. Sin embargo, en algunas ocasiones, el metabolito que se genera puede tener mayor toxicidad (precursores de radicales mutagénicos y carcinogénicos) o la misma actividad farmacológica. En otros casos, la administración de un fármaco o droga que compite con el sistema CYP puede aumentar o inhibir el metabolismo de otro xenobiótico, dando lugar a reacciones cruzadas entre fármacos o drogas (Fernández-Tresguerres et al, 2010, párr. 19-21).

Figura 16. Reacciones fase I y II para la eliminación de xenobióticos



Nota: Fernández-Tresguerres et al, 2010, párr. 20

Función inmunológica del hígado

Debido a la vascularización procedente del intestino y el gran número de células inmunes que contiene, el hígado actúa como primera línea defensiva frente a agentes patógenos, tóxicos y carcinogénicos procedentes del aparato digestivo. En el hígado actúan como células presentadoras de antígenos, las células de Kupffer, células endoteliales sinusoidales, células dendríticas, células estelares y los propios hepatocitos.

Las células de Kupffer son macrófagos que se localizan en el espacio periportal de los sinusoides, donde fagocitan restos celulares, microorganismos y macromoléculas (como inmunocomplejos y endotoxinas bacterianas) procedentes del intestino. Fernández-Tresguerres et al (2010) elucida que, “tras su activación pueden migrar por los sinusoides, y llegan incluso a obstruirlos de manera temporal y favorecer así su contacto con los linfocitos. Además, pueden atravesar el endotelio fenestrado sinusoidal y pasar al espacio de Disse para fagocitar hepatocitos apoptóticos (párr. 40).”

Cuando estas se activan, liberan el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) e interleuquinas (IL-10, 12, 18, 6, 1 β). En el momento en que los agentes patogénicos invaden el hígado, liberan IL-12 e IL-18 que regulan la diferenciación de células naturales asesinas (NK) hepáticas o IL-1 β , IL-6 y leucotrienos que promueven la infiltración de neutrófilos y activan a linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺.

Las células dendríticas, que se sitúan en la zona portal, se presentan como células inmaduras capaces de presentar antígenos, pero al no expresar moléculas coestimuladoras no activan linfocitos T. Ante la proliferación de agentes infecciosos, estas células migran a los ganglios linfáticos extrahepáticos, maduran y activan a linfocitos T. Las células estelares, las cuales se localizan en el espacio de Disse, se activan por lipopolisacáridos bacterianos, y amplifican las respuestas inflamatorias por quimiotaxis (en especial en el alcoholismo). También se transforman en miofibroblastos durante la respuesta fibrótica que aparece en los procesos inflamatorios hepáticos.

Los linfocitos hepáticos tipo NKT, reconocen antígenos lipídicos de las paredes bacterianas que se expresan en hepatocitos, linfocitos B, células de Kupffer, y células dendríticas. Tras su activación, migran por el hígado, producen lisis celular y liberan con gran rapidez IFN γ e IL-4, citoquinas que activan respuestas inmunes de perfil proinflamatorio o antiinflamatorio, según el agente patógeno y el curso de la infección.

Las células NK, muy abundantes y con gran actividad citolítica contra células tumorales e infectadas por virus, presentan receptores activadores e inhibidores cuya activación conduce a la liberación de citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias, respectivamente. Por lo general, los receptores inhibidores reconocen proteínas del complejo de histocompatibilidad mayor de tipo I (MHCI) en la superficie de células propias y liberan citoquinas antiinflamatorias, pero en caso de presentar MHCI diferentes (células infectadas por virus y cancerígenas) las NK se activan, lisan estas células y producen IFN- γ .

En la hepatitis C el número de linfocitos T CD4⁺, CD8⁺ y de NK intrahepáticos es muy alto. Los linfocitos CD8⁺ son importantes en la supresión de la replicación inicial vírica y los linfocitos

CD4⁺ liberan citoquinas proinflamatorias responsables del daño hepático en la hepatitis C crónica (Fernández-Tresguerres et al, 2010, párr. 41-47).

Pruebas de función hepatobiliar

Las pruebas de laboratorio se emplean con frecuencia para valorar función hepática y confirmar el diagnóstico de una hepatopatía. Las pruebas de función hepática miden las concentraciones plasmáticas de enzimas hepáticas y se usan para facilitar el diagnóstico de la enfermedad, diferenciar entre los distintos trastornos, determinar la gravedad del padecimiento existente y vigilar las respuestas al tratamiento establecido.

Los valores elevados en las pruebas de enzimas séricas suelen indicar la existencia de lesión hepática, antes que otros indicadores de la función hepática. Las enzimas clave son la ALT y la AST que se encuentran en todos los hepatocitos. La ALT es específica del hígado, mientras que la AST también proviene de órganos distintos al hígado. En la mayor parte de los casos de daño hepático existen incrementos paralelos de la ALT y AST. El aumento más radical se observa en los casos de lesión hepatocelular aguda, como sucede en la hepatitis viral, la lesión hipóxica o isquémica, la lesión tóxica aguda o el síndrome de Reyé (Grossman y Porth, 2014, pp. 2240).

Grossman y Porth (2014) continúan describiendo las demás pruebas hepáticas:

La capacidad de síntesis del hígado se refleja en las mediciones de las concentraciones de proteínas séricas y el tiempo de protrombina, (es decir, síntesis de factores de la coagulación). La bilirrubina sérica, la gammaglutamiltransferasa, la 5'-nucleotidasa y la fosfatasa alcalina miden la función excretora del hígado. La ecografía aporta información sobre el tamaño, la composición y el flujo sanguíneo del hígado. La tomografía computarizada aporta información similar a la que se obtiene con la ecografía. Las imágenes por resonancia magnética han probado ser útiles en algunos trastornos. Una biopsia hepática constituye un medio para analizar el tejido hepático sin cirugía (pp. 2240).

Virus de la Hepatitis C

Aspectos generales de un virus

Los virus son microorganismos simples que consisten en un ácido desoxirribonucleico (ADN) o un ácido ribonucleico (ARN) bicatenario o monocatenario, dentro de una cubierta proteínica llamada cápside. Algunos virus presentan también una cubierta lipídica proveniente de la célula infectada del hospedador, la que, a semejanza de la cápside, puede contener glucoproteínas antigénicas. Los antivirales eficaces inhiben los fenómenos de replicación específicos de cada virus, o inhiben preferentemente la síntesis de ácidos nucleicos o proteínas dirigidas por el virus y no por la célula hospedadora (Tabla 1). Las moléculas de la célula hospedadora que son esenciales para la replicación viral, también aportan sitios activos para la intervención antiviral. La Figura 17 incluye un esquema del ciclo de replicación de los típicos virus de ADN y virus de ARN.

Tabla 1. Fases de la replicación viral y posibles sitios de acción de los fármacos antivirales.

FASES DE LA REPLICACIÓN	CLASES DE INHIBIDORES SELECTIVOS
Penetración de la célula	
Adherencia	Señuelos de receptores solubles; anticuerpos contra receptores;
Penetración	inhibidores de fusión de proteínas.
Pérdida de la cubierta	
Liberación del genoma viral	Bloqueadores del canal iónico, estabilizadores de cápsides.
Transcripción del genoma viral	
Transcripción del ARN mensajero del virus	Inhibidores de la ADN y ARN polimerasas del virus, retrotranscriptasa, helicasa, primasa o integrasa.
Replicación del genoma viral	
Traducción de las proteínas virales	
Proteínas reguladoras (fase temprana)	Interferones, oligonucleótidos de hebra no codificante, ribozimas Inhibidores de proteínas reguladoras.

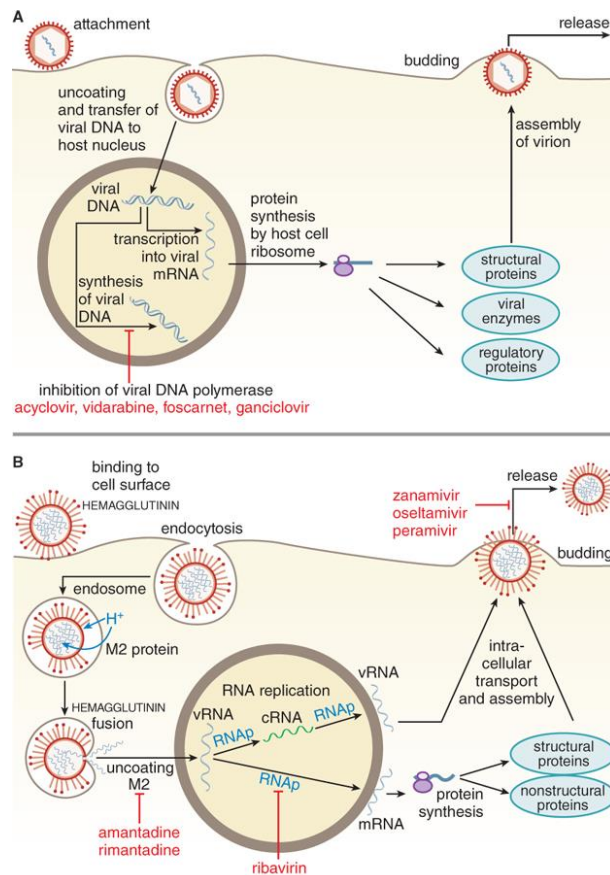
FASES DE LA REPLICACIÓN	CLASES DE INHIBIDORES SELECTIVOS
Proteínas estructurales (fase tardía)	
Modificaciones postraduccionales	
Degradación proteolítica Miristoilación, glucosilación	Inhibidores de proteasa
Ensamblado de componentes del virión	Interferones, inhibidores de la proteína de ensamblado
Liberación	
Eclosión; lisis celular	Inhibidores de neuraminidasa, anticuerpos antivirales, linfocitos citotóxicos.

Nota: Brunton, Hilal-Dandan, y Knollmann, 2018, párr. 1

Según Brunton, Hilal-Dandan, y Knollmann (2018), los virus de ADN comprenden:

...los poxvirus (viruela); herpesvirus (varicela, zóster, herpes de boca y de genitales); adenovirus (conjuntivitis, faringitis); hepadnavirus (virus de la hepatitis B [VHB]), y papilomavirus (verrugas). Casi todos los virus de ADN penetran al núcleo de la célula hospedadora en donde el ADN viral es transcrito en mARN, por la polimerasa de la célula hospedadora; el mARN es traducido por el mecanismo usual de la célula hospedadora en las proteínas específicas del virus. La excepción serían los poxvirus que portan su propia ARN polimerasa y efectúan la replicación en el citoplasma de la célula hospedadora (párr. 3).

Figura 17. Ciclo de replicación viral para un virus de ADN (A) y ARN (B)



Nota: Brunton, Hilal-Dandan y Knollmann, 2018, párr. 2

En el caso de los virus de ARN, la estrategia de replicación depende ya sea de las enzimas en el virión que sintetizan mRNA, o del ARN viral que actúa como su propio mRNA. El mRNA es traducido en varias proteínas virales que incluye la RNA polimerasa, el cual dirige la síntesis de más mRNA viral y ARN genómico. Casi todos los virus de ARN completan su replicación dentro del citoplasma de la célula hospedadora, aunque algunos, como el de la influenza, son transcritos en el núcleo de la célula hospedera.

Ejemplos de virus de ARN son los de la rubéola (sarampión alemán); rabdovirus (rabia); picornavirus (poliomelitis, meningitis, resfriados, hepatitis A); arenavirus (meningitis, fiebre de Lassa); flavivirus (meningoencefalitis del Nilo Occidental, fiebre amarilla, hepatitis C, virus del zika); ortomixovirus (influenza); paramixovirus (sarampión, parotiditis), y coronavirus (resfriados

y síndrome respiratorio agudo grave [SARS]). Los retrovirus son virus de ARN que incluye el de la inmunodeficiencia humana (VIH) (Brunton, Hilal-Dandan, y Knollmann, 2018, párr. 4).

Descubrimiento del virus de la hepatitis C.

El conocimiento de una hepatitis transmisible, distinta al virus de la hepatitis A (VHA) y al VHB, se remonta a mediados de la década de 1970 (Prince et al. 1974, pp.241-246).

Estudios posteriores, incluyendo una cohorte prospectiva de pacientes con trasplante de corazón con infusión múltiple en 1975 y un estudio retroactivo, donde se reanalizó la sangre donada en la década de 1950, se identificaron una cantidad de muestras transfundidas que fueron serológicamente negativas para el VHA y el VHB, pero a la vez icterogénicas cuando se transfundieron a los pacientes. Entre los individuos que desarrollaron una hepatitis post-transfusión, aproximadamente el 10 % mostraron ser serológicamente negativos para el VHA y el VHB, lo que implica que existía una causa alternativa (Alter et al, 1975, pp838-841).

El agente causante se designó como hepatitis no A no B (HNANB) y se estableció una historia natural de infección por la HNANB. Posteriormente, se logró demostrar que la HNANB era contagiosa cuando se transfundía desde individuos con infección aguda o crónica, lo que implicaba que la patógena causal podía establecerse bajo un estado de portador crónico y permanecer activo durante todo el transcurso de la infección (Alter, Purcell, Holland y Popper, 1978, pp459-463).

A pesar de la acumulación de evidencia que implicaba un agente causante viral, los investigadores lucharon fuertemente para identificar cualquier antígeno, anticuerpo o ácido nucleico vinculado con la enfermedad, lo cual no se logró hasta más de una década después.

Un clon de ADN complementario del virus fue finalmente aislado de chimpancés infectados con suero humano positivo de la HNANB por Michael Houghton y Daniel Bradley. Su trabajo pionero fue publicado en 1989. Ulteriormente, los ensayos inmunológicos se usaron para demostrar de manera concluyente que el virus detectado fue el agente causal asociado con la HNANB. Poco

después, el virus se denominó, virus de la hepatitis C y se estableció que estaba relacionado lejanamente con otros *flavivirus* y *pestivirus* conocidos (Choo et al, 1989, pp.359-362).

Clasificación del virus de la hepatitis C.

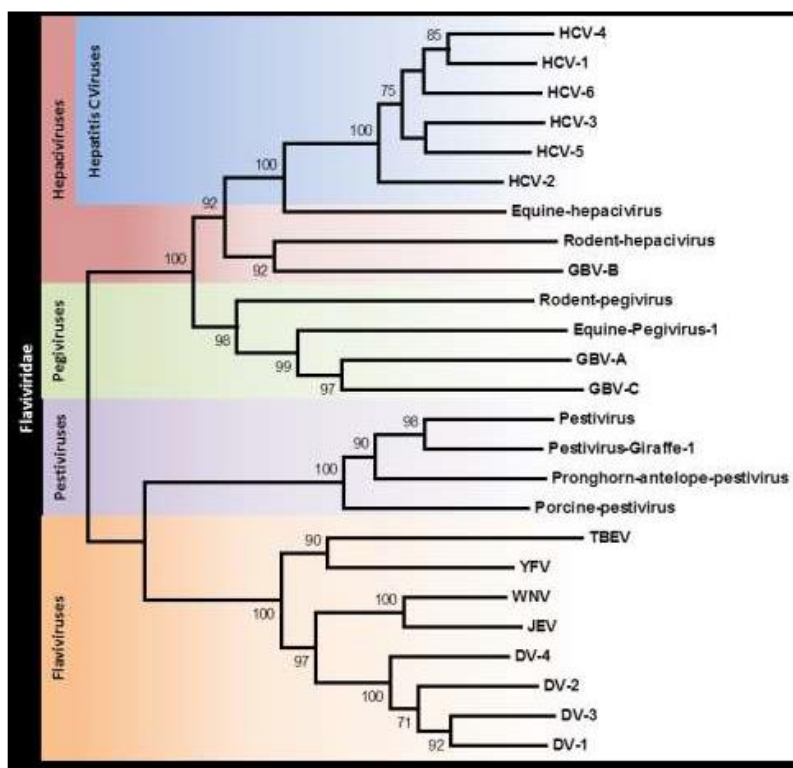
Dentro del Sistema de Clasificación de Baltimore (Baltimore, 1971), el VHC se clasifica como grupo IV, junto con otros virus con genomas de ARN monocatenario de sentido positivo. El grupo IV es el grupo más grande de los virus de ARN, incluye 30 familias distintas. Todos los virus dentro del grupo pueden replicarse en el citoplasma y pueden interactuar directamente con los ribosomas en la célula para desencadenar la síntesis proteica.

Taxonómicamente, con base en la estructura genómica, el VHC se clasifica como un *hepacivirus*, dentro de la familia *Flaviviridae*. La familia se divide en cuatro géneros, *flavivirus*, *pestivirus*, *pegiviruses* y *hepacivirus* (Figura 18).

Esta familia de virus son todos pequeños, envueltos, de sentido positivo, virus de ARN monocatenario que comparten estrategias de replicación similares y características morfológicas y genómicas comunes. Todos los *Flaviviridae* se replican en el citoplasma y sus genomas varían en tamaño desde 9,6-12kb (Lindebach y Rice, 2007, pp.1101-1151).

Las proteínas virales se traducen directamente de sus genomas de ARN como poliproteínas largas que son cortadas tanto por el huésped como por las proteasas virales. Las cápsides virales están hechas de una proteína de núcleo único y los virus codifican de 2 a 3 proteínas unidas a la membrana que constituyen la envoltura. Los virus exhiben una amplia gama de propiedades biológicas y son capaces de infectar una amplia gama de hospedadores vertebrados e invertebrados por medio de un repertorio de diferentes rutas de transmisión. Existe una cantidad importante de patógenos médicos y veterinarios dentro de la familia (Lindebach y Rice, 2007, pp.1101-1151).

Figura 18. Familia *Flaviviridae*



Nota: McNaughton, 2017, p.3

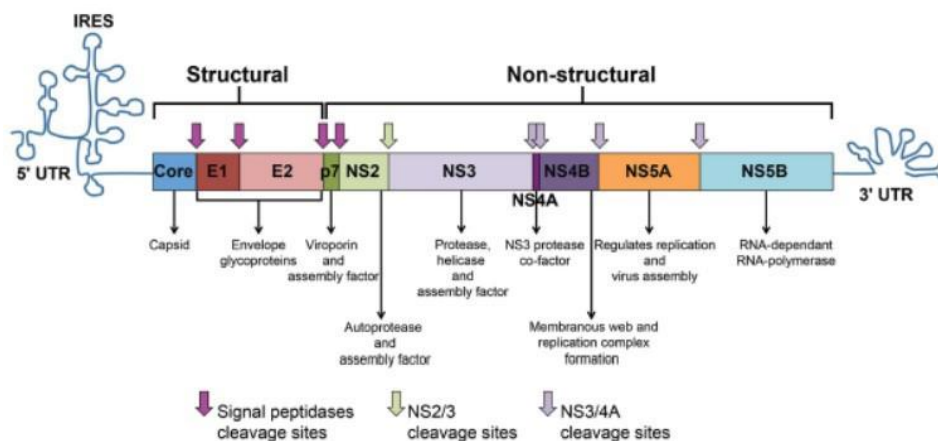
La comprensión de los orígenes evolutivos del VHC es aún incompleta y el conocimiento de los virus estrechamente relacionados con el VHC se sigue expandiendo con la reciente identificación de numerosos homólogos del VHC de roedores, equinos, bovinos y *hepacivirus* caninos. Muchos de estos virus no parecen causar una enfermedad significativa en sus huéspedes y pueden servir de modelos animales útiles para el trabajo del VHC. El reciente descubrimiento de un nuevo virus humano, el hepegivirus humano 1, detectado en el suero sanguíneo de cuatro recipientes para transfusiones, sugiere que aún puede haber más por descubrir dentro de este grupo de virus (Kapoor et al, 2015, pp1-12).

Estructura genómica del virus de la hepatitis C.

El genoma del VHC codifica 10 proteínas en un gran marco de lectura abierto (ORF) simple. Durante la replicación viral, el virus se traduce como una poliproteína alrededor de 3000

aminoácidos que se escinde después de la traducción en 10 proteínas virales distintas. El marco de lectura abierto está flanqueado en los extremos 5' y 3' por regiones no traducidas (UTR) altamente conservadas. Los genes virales se pueden agrupar ampliamente en genes estructurales y no estructurales y se muestran en la Figura 19 (Selby et al, 1993, pp.1103.1113).

Figura 19. Organización genómica del virus de la hepatitis C



Nota: Selby et al, 1993, p.1104

Dentro de los genes estructurales se encuentran: el núcleo (Core), las proteínas de envoltura 1 y 2 (E1 y E2) y el canal de ion p7 (P7). Los genes no estructurales superan en número a los genes estructurales y codifican para una proteína transmembrana (NS2), una serina proteasa viral (NS3), un cofactor NS3 (NS4A), una proteína hidrofóbica (NS4B), una fosfoproteína (NS5A) y un ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) (NS5B). Las proteínas no estructurales están involucradas en facilitar la replicación viral dentro de las células infectadas (Selby et al.1993, pp.1103-1113).

El VHC 5'UTR es una región altamente conservada del virus y se ha demostrado que tiene similitud con las 5'UTR de GBV-B y *pestivirus*. Junto con los primeros 12-30 nucleótidos de la región central, el plegamiento del ARN en la 5'UTR da lugar a una estructura secundaria compleja, formando un sitio interno de entrada al ribosoma (IRES). El IRES resultante es capaz de iniciar una traducción caperuza-independiente dentro de las células, jugando un papel clave en las primeras etapas de la traducción de poliproteína del VHC (Honda, Beard, Ping y Lemon, 1999, pp.1165-1174).

La 3'UTR en el extremo opuesto del genoma de VHC presenta varias características, notablemente un tracto poliuridina/polipirimidina (poli-U/UC) largo y una secuencia de 98 nucleótidos altamente conservada en su extremo 3' terminal. Se ha demostrado que las estructuras tallo-bucle formadas en la región, interactúan con el RdRp codificado y juegan un papel en el inicio de la replicación del ARN. Se cree que la escisión postraduccional de las proteínas estructurales de las poliproteínas está mediada por proteasas del huésped (Friebe y Bartenschlager, 2002, pp5326-53338.).

Proteínas estructurales.

La proteína de núcleo del VHC es una proteína de unión al ARN que forma la cápside viral. Se estima que el corte de la poliproteína y el ensamblaje en la cápside viral se producen en la cara citoplásmica del retículo endoplásmático (RE). Se ha demostrado que esta proteína tiene funciones adicionales que influyen en los eventos transcripcionales, las vías apoptóticas, la transformación celular, la presentación inmune y el metabolismo de los lípidos. El núcleo, junto con el genoma viral forma la nucleocápside que está rodeada por una envoltura lipídica derivada del huésped (McLauchlan, 2000, pp.2-14).

Dentro de la envoltura se encuentran dos glicoproteínas de envoltura, E1 y E2, ambas son glucoproteínas transmembrana de tipo I. Se ha señalado que se ensamblan como heterodímeros no covalentes y son mediadores cruciales de la entrada viral, lo que facilita numerosos pasos en los procesos de unión, entrada y fusión. Hasta hace poco, se pensaba que E2 era una proteína de fusión de clase II, pero algunos estudios estructurales publicados que profundizan su región central sugieren una nueva estructura globular. La proteína E2 contiene dos regiones hipervariables dentro de ella, HVR-1 y HVR-2, y se piensa que HVR-1 es el objetivo principal de los anticuerpos neutralizantes anti-VHC durante la infección (Kong et al, 2013, pp.1090-1094).

P7 es un pequeño polipéptido que pertenece a la familia de proteínas denominadas viroporinas. Esta es una proteína de membrana integral y se afirma que forma estructuras anulares hexaméricas y heptaméricas, que confieren la función de canales catiónicos. Es probable que estos canales funcionen como canales iónicos de calcio y, pese a que no son esenciales para la replicación

del ARN, se ha comprobado que las mutaciones en la proteína perjudican la producción de virus infecciosos, lo cual implica un probable papel de la proteína en el ensamblaje y la salida de partículas virales (Steinmann y Pietschmann, 2010, pp.2078-2095).

Proteínas no estructurales.

NS2, junto con la región terminal de NS3, forman una metaloproteasa dependiente de zinc (NS2-3) que se requiere para la escisión de NS2 y NS3. También se piensa que la proteína intercede en los procesos asociados con el ensamblaje del virus, a través de una serie compleja de interacciones con otras proteínas del VHC. La proteína NS3 posee múltiples funciones y está compuesta por una región de serina proteinasa N-terminal y un dominio C-terminal helicasa/NTPasa (Jirasko et al, 2010, pp.1-22).

NS4A es un cofactor importante para el NS3 y el complejo NS3-4A funciona como una serina proteinasa, que segmenta de forma postraducciona, todas las proteínas no estructurales excepto NS2/NS3. Esta proteinasa es un objetivo popular para la terapéutica y se han desarrollado y autorizado numerosos inhibidores de la proteasa para el tratamiento del VHC. Se considera que la NS3 helicasa/NTPasa está implicada en la unión del ARN y en el desenrollamiento de la estructura secundaria del ARN. Además, se ha planteado la hipótesis de un papel que facilita la translocación a lo largo de la cadena de ARN durante la replicación del mismo (Clark, Peter y Nelson, 2013, pp.80-84).

El papel de NS4B aún no se ha caracterizado por completo, aunque se sospecha que está involucrado en la formación de complejos de replicación. La proteína por lo general está asociada con las membranas y se cree que inicia la formación de una red membranosa, donde se da un cambio conformacional hacia vesículas de membrana local que genera un andamio para la formación de complejos de replicación (Gouttenoire et al, 2009, pp.6257-6268).

NS5A es una fosfoproteína, donde se concibe que juega un papel central en la regulación de la replicación del VHC. La proteína parece estar estrechamente asociada con regiones ricas en lípidos de las membranas intracelulares y se ha formulado la hipótesis de que los cambios en el

nivel de fosforilación de NS5A proporcionan un cambio regulatorio entre la replicación y el ensamblaje. Además, se cree que esta proteína es un factor determinante de la sensibilidad al interferón, posiblemente a través de la inhibición de la proteína cinasa R (Tellinghuisen, Foss y Treadaway, 2008, pp.1-17).

NS5B funciona como una ARN polimerasa dependiente de ARN y juega un papel clave en la replicación viral, sintetizando plantillas de monocatenario negativo a partir de un genoma de monocatenario positivo o viceversa. No obstante, se ha verificado que esta proteína carece de actividad de corrección de pruebas y, en consecuencia, la replicación del VHC es altamente propensa a errores. El NS5B es esencial para la replicación del VHC y así como el NS4A, es un objetivo principal para el diseño de tratamientos antivirales (Steinhauer, Domingo y Holland, 1992, pp.281-288).

Ciclo reproductivo del virus de la hepatitis C.

El ciclo de vida del VHC, generalmente se divide en tres etapas: 1. enganche y entrada, 2. traducción y replicación y 3. ensamblaje y liberación. La transmisión inicial del virus generalmente se realiza a través de rutas parenterales, lo que da como resultado la liberación de viriones infecciosos en el torrente sanguíneo. Mientras el virión circula en el sistema sanguíneo, se piensa que los viriones del VHC se asocian con el LDL y la VLDL (André et al, 2002, pp.6919-6928).

Los virus se trafican en el torrente sanguíneo hacia el hígado, donde se establece la infección dentro de los hepatocitos. La exposición inicial a los hepatocitos se produce después de cruzar el epitelio sinusoidal y la interacción viral en la superficie basolateral está mediada por las proteínas E1 y E2 de la envoltura del VHC. Se estima que las interacciones iniciales ocurren entre la molécula de adhesión intercelular específica, de células dendríticas-3-no-integrina (DC-SIGN) y la molécula de agarre intracelular específica hepática/ganglio linfático-3 (L-SIGN). Se entiende que ambas juegan un papel central en el tropismo tisular del VHC (Lozach et al, 2003, pp20358-20366).

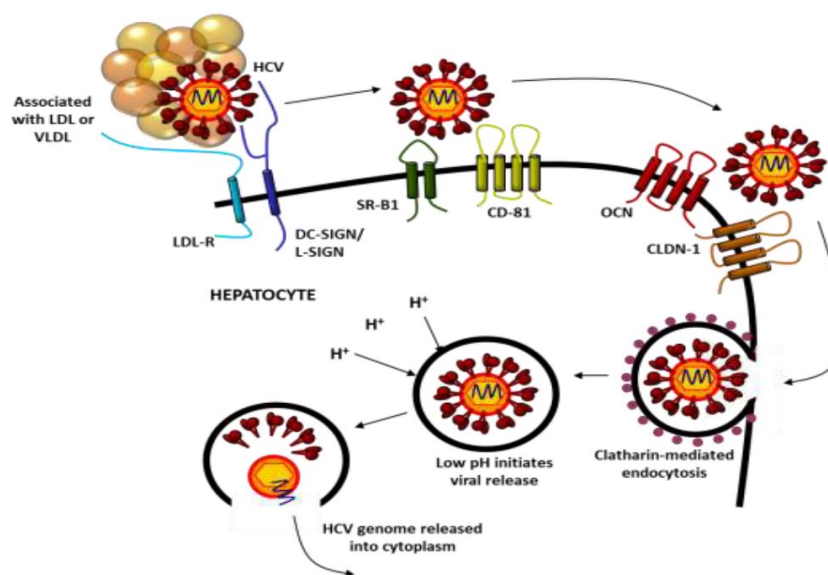
Se ha publicado evidencia que sugiere la unión a receptores de lipoproteínas de baja densidad y proteoglicanos de heparán sulfato. Se cree que estos pasos de unión inicial

desencadenan una serie coordinada de interacciones en conjunto con factores de entrada virales específicos, lo que finalmente da como resultado la liberación del genoma del VHC en el citosol (Figura 20) (McNaughton, 2017, pp.7-9).

Se ha indicado que el E2 interviene en la unión a la molécula CD81 y al receptor SRB1. Los estudios han indicado que CD81 puede estar involucrado en la preparación de la envoltura viral para la fusión pH, dependiente de la membrana. Las interacciones con estas proteínas facilitan la transferencia de los viriones del VHC a las proteínas de unión estrecha claudina-1 (CLN-1) y ocludina (OCN). CD81 y OCN han exhibido ser determinantes clave del tropismo humano específico del VHC (Ploss et al, 2009, pp882-886).

Se sabe que la captación eventual del virus en el citosol ocurre a través de endocitosis mediada por clatrina y la liberación del genoma viral depende de un pH bajo. Una vez dentro de los hepatocitos, se ha observado que el VHC puede propagarse de célula a célula en sistemas *in vitro*, lo que sugiere que la transmisión de célula a célula también puede producirse *in vivo*, contribuyendo al establecimiento de focos infecciosos en todo el hígado durante la infección (Timpe et al, 2008, pp.17-24).

Figura 20. Entrada del VHC en el hepatocito



Nota: McNaughton, 2017, p.8

Una vez que el genoma viral se haya salido de su recubrimiento y se ha liberado en el citoplasma, la siguiente fase del ciclo de vida es la traducción y replicación. Al ser un virus de ARN monocatenario de sentido positivo, el genoma del VHC puede interactuar directamente con las proteínas del huésped y puede procesarse de forma similar al ARNm, lo cual da como resultado una producción rápida de productos virales. El IRES contenido en el extremo 5'UTR facilita la interacción del genoma viral con los complejos de traducción de la célula huésped (Friebe, Lohmann, Krieger, y Bartenschlager, 2001, pp. 12047–12057).

Luego, el genoma se traduce como un único ORF, en una poliproteína larga que luego es escindida, tanto por el huésped como por las proteasas codificadas del propio virus. Estos productos proteicos escindidos están asociados con membranas que se originan del retículo endoplasmático. Con el fin de replicar el genoma viral, el VHC induce la formación de la red membranosa, una reorganización compleja de las membranas intracelulares que permite una configuración de complejos de replicación del VHC (Egger et al, 2002, pp. 5974–5984).

Compuesto por NS3-4A, NS4B, NS5A y NS5B, estos complejos de replicación producen genomas de VHC de cadena positiva a partir de intermedios de sentido negativo. Los complejos también generan anti-genomas de sentido negativo para funcionar como plantillas que ocasionan la producción de genomas de sentido positivo, aunque estos se producen generalmente en cantidades relativamente bajas en relación con los genomas de sentido positivo. Estos genomas de sentido positivo se usan para engendrar mayores cantidades de proteínas virales, lo que permite un aumento dramático en la tasa de replicación del virus (Craggs, Ball, Thomson, Irving, y Grabowska, 2001, pp.111–120).

La fase final del ciclo de vida del VHC es el ensamblaje y liberación de nuevos viriones del VHC, lo que permite la continuación del proceso de infección. Sin embargo, el proceso de ensamblaje y liberación del VHC ha sido un difícil objetivo de estudio y la comprensión del proceso sigue siendo limitada. Durante este proceso, el núcleo, E1, E2, p7 y el genoma del VHC deben reunirse y empaquetarse de manera regulada para reproducir viriones infecciosos.

Estudios recientes han identificado dominios en NS5A como reguladores clave en este proceso (Zayas, Long, Madan, y Bartenschlager, 2016, pp.1-31).

Se cree que las gotas lipídicas citosólicas tienen una función principal en el proceso y están asociadas con la circulación de proteínas virales primordiales desde el retículo endoplásmico hasta el sitio de ensamblaje. Se ha demostrado que el agotamiento de apolipoproteínas, en particular la apoE, restringe la producción de progenie viral, lo cual implica que son factores clave de infectividad viral (Jiang y Luo, 2009, pp. 12680–12691).

La determinación del ciclo de vida del VHC ha sido todo un desafío, ya que el progreso en este campo se ha limitado por la falta de sistemas de cultivo celular permisivos o modelos animales de fácil acceso. Gran parte de la comprensión actual se ha desarrollado a partir del uso de sistemas sustitutos que permiten el modelado de aspectos del ciclo de vida viral. Un trabajo reciente hecho por Saeed et al. (2015), ha manifestado que la adición de SEC14L2 hace que las líneas celulares de hepatoma sean permisivas para la replicación de múltiples genotipos de VHC, logrando la propagación de islotes clínicos dentro de los sistemas *in vitro* (pp.1-33).

Genotipos y Epidemiología del Virus de la Hepatitis C

Genotipos del virus de la hepatitis C.

Poco después de la publicación de la primera secuencia casi completa del genoma del VHC en 1989, por Cho y colaboradores, se hizo evidente que las cepas de diferentes individuos o países mostraban una diversidad genética sustancial. Después de muchas investigaciones y estudios realizados por grupos de todo el mundo, esta variación se resumió y las variantes se asignaron como genotipos y subtipos en un sistema de clasificación y nomenclatura por consenso y se acordaron reglas formales para la asignación y el nombramiento de futuras variantes (Simmonds et al. 2005, pp. 926-973).

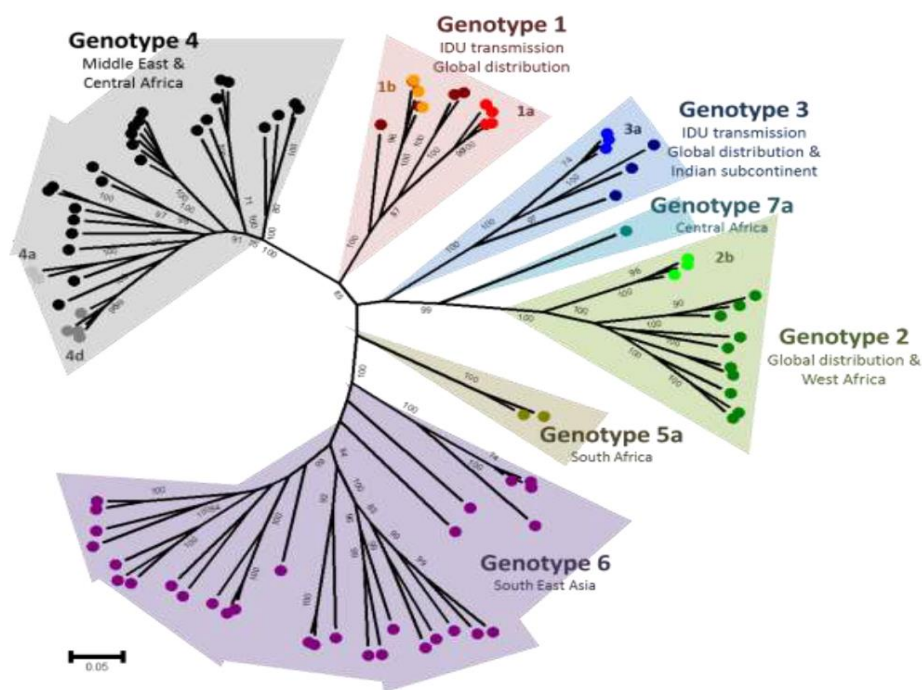
Las asignaciones de genotipo y subtipo según el cumplimiento de los siguientes criterios:
1) una o más secuencias de la región de codificación completa(s); 2) al menos tres cepas no

relacionados epidemiológicamente; 3) un grupo filogenético distinto de las secuencias descritas previamente; 4) exclusión de la recombinación intergenotípica o intersubtípica, si los componentes se clasificaron o no. La aplicación de estos criterios confirmó la asignación de seis genotipos distintos, que comprenden 18 subtipos en total, establecido en el consenso del 2005.

Este sistema estandarizado para la clasificación de genotipos de VHC, propuesto por Simmonds et al. en el 2005, ha sido adoptado desde entonces por el Comité Internacional de Taxonomía de Virus y se utiliza hasta hoy en día.

Actualmente, según Smith et al. (2014), los virus de la hepatitis C, se clasifican en 7 genotipos distintos (1 a 7); según la secuencia de nucleótidos. Los genotipos del VHC muestran una diversidad considerable y pueden exhibir hasta un 25 % -30 % de diferencia entre sí a nivel de nucleótidos. Después de la clasificación genotípica, los virus del VHC se clasifican, además, en 67 subtipos distintos que pueden presentar hasta un 15 % de heterogeneidad en la secuencia de nucleótidos (Figura 21) (pp.318-327).

Figura 21. La filogenia de los genotipos del VHC



Nota: McNaughton, 2017, p.12

Existe una amplia gama de diversidad de subtipos entre los diferentes genotipos, con los genotipos 4 y 6 divididos en 17 y 24 subtipos virales, respectivamente. Por el contrario, los genotipos 5 y 7 están restringidos a un único subtipo cada uno, posiblemente como resultado de una falta de secuencias y / o la restricción geográfica de estos genotipos. Se observa una diversidad particularmente alta de los genotipos 1, 2 y 4 en África y una divergencia similar con los genotipos 3 y 6 en Asia, lo que sugiere que estos genotipos virales particulares, poseen una larga historia de transmisión dentro de estas regiones (Smith et al, 2014, pp. 318-327).

Las tasas de prevalencia más altas se observan en África, particularmente en Egipto y Camerún (ambos > 10 %). Se estima que aproximadamente el 50 % de las personas infectadas con el VHC residen en Asia, en países con grandes poblaciones como China, India, Pakistán e Indonesia; en el cual, a pesar de tener unas tasas de prevalencia de bajo a medio nivel, existe un gran número de individuos infectados con VHC (> 9 millones) en estos países (Hajarizadeh, Grebely, y Dore, 2013, pp.553-562).

Generalmente, se supone que el genotipo uno es el más prevalente a nivel mundial, abarcando aproximadamente el 46,2 % de la población total infectada. Sin embargo, cabe señalar que los virus del genotipo 1b han sido más prevalentes en Europa, mientras que el genotipo 1a se diagnostican con mayor frecuencia en el continente americano, de los cuales, ambos originan un número desproporcionadamente alto de estudios y, por lo tanto, es probable que se subestimen las tasas de prevalencia para otros genotipos (Messina et al, 2015, pp.77-87).

Transmisión del virus de la hepatitis C.

Los humanos son la única especie hospedadora del VHC y se cree que el virus presenta una larga historia evolutiva con los humanos, probablemente se remonta a varios miles de años (Simmonds, 2013, pp.1-15).

La mayoría de las transmisiones contemporáneas del VHC ocurren por exposición parenteral, las rutas de transmisión más comunes se relacionan con el uso de agujas contaminadas

durante el uso de drogas recreativas, procedimientos médicos y tatuajes (World Health Organization, 2017, párr.2).

Antes de la introducción de las pruebas virales transmitidas por sangre, las transfusiones de sangre y productos sanguíneos, eran factores de riesgo significativos para la infección por el VHC. Otras rutas de transmisión reportadas con menos frecuencia incluyen: transmisión vertical de madre a hijo, transmisión sexual y lesiones con agujas.

Existe una gran disparidad entre las rutas de transmisión más comunes del VHC en países con recursos altos y bajos. En países de altos recursos, la esterilización de equipos médicos está altamente estandarizada y las muestras de sangre donadas se examinan de acuerdo con pautas rigurosas. La mayoría de las nuevas infecciones por VHC que se producen en estos países son, por lo tanto, en individuos con antecedentes de consumo de drogas inyectables (Williams, Bell, Kuhnert y Alter, 2011, pp.242-248).

En naciones de ingresos medios y bajos, existen esquemas de control de calidad para las pruebas de sangre donada en un 82 % y 53 % de las naciones respectivamente y hasta el 2011, todavía se estimaba que 39 países no podían analizar sangre donada para infecciones transmisibles por transfusión. Si bien las transmisiones igual se adquieren a través del uso recreativo de drogas en estas naciones, pero es más probable que la prevalencia del VHC adquirida a través de procedimientos médicos inseguros sea significativamente mayor. (World Health Organization, 2011, pp.3-5).

Se cree que los cambios en la migración global y el desarrollo de procedimientos médicos parenterales han contribuido a una mayor propagación del VHC desde las regiones endémicas hacia las naciones industrializadas a mediados del siglo XX. Es probable que la mezcla de las poblaciones y el aumento en el uso de transfusiones de sangre durante la Segunda Guerra Mundial, desempeñaron un papel fundamental en la diseminación global del VHC. Desde la Segunda Guerra Mundial, la creciente disponibilidad de jeringas hipodérmicas ha llevado hacia una importante epidemia del VHC entre los usuarios de drogas inyectables (Aceijas y Rhodes, 2007, pp.352-258).

La reutilización de las jeringas hipodérmicas durante las iniciativas de vacunación, también ha contribuido significativamente a la propagación del VHC, particularmente en Egipto, donde una campaña contra la esquistosomiasis en la década de 1960 causó que millones de personas se infectaran con el VHC (Frank et al, 2000, pp.887-891).

Se afirma que la transmisión sexual del VHC es relativamente rara, algunos estudios han demostrado que las tasas de infección entre las parejas heterosexuales que conviven a largo plazo son bajas. Sin embargo, se han encontrado varios factores que aumentan la probabilidad de transmisión sexual del VHC, incluyendo la coinfección con el VIH y la participación de prácticas sexuales riesgosas. Desde el año 2000, ha quedado claro que los hombres con VIH positivo que tienen relaciones sexuales con hombres, corren un riesgo especial de contraer el VHC a través de las vías sexuales y se han documentado numerosos brotes dentro de esta población (Thomson, Smith, y Klenerman, 2011, pp.2227-2236).

Infección por el virus de la hepatitis C

La evolución de la enfermedad.

Hoy en día, la hepatitis C crónica es un serio problema de salud pública que afecta a más de 71 millones de personas al año, causando cuanto menos 399 000 defunciones a nivel mundial por año, con base en las estadísticas reportadas por la OMS (World Health Organization, 2017, párr.3).

El periodo de incubación varía entre 2-26 semanas, según Grossman y Porth (2014, pp.2252). La infección por el VHC se divide en una fase aguda y una fase crónica. En el 15 %-40 % de las personas, se da una infección inicial aguda y esta dura hasta 6-12 meses antes de que el huésped la aclare de forma natural (Westbrook y Dusheiko, 2014, pp.58-68).

La infección aguda por VHC, a menudo es asintomática y causa pocos problemas para el huésped. Los pacientes rara vez están lo suficientemente enfermos (a menudo describen síntomas relativamente inespecíficos que se confunde como si fuese una gripe) para buscar atención médica

y, como consecuencia, los casos de VHC aguda generalmente solo se detectan en pacientes que asisten a clínicas o centros médicos por otras razones (Cox et al, 2005, pp.951-958).

En el 60 % -85 % de las personas que no eliminan el VHC, la progresión continúa hacia la infección crónica y es probable que el virus persista durante toda la vida del hospedador, a menos que se trate. A este nivel, el virus puede causar daño significativo al hígado y, en consecuencia, es una fuente importante de morbi-mortalidad.

El VHC agudo se caracteriza por cargas virales detectables en sangre de 2 a 14 días después de la exposición y la consiguiente elevación de los niveles de ALT y AST, lo cual indica un aumento del estrés hepático. Después de la infección inicial, existe un aumento en la carga viral del VHC, seguido de una fase de meseta, que generalmente ocurre de 45 a 68 días después de la infección. Después de la fase de meseta, la carga viral disminuye y se produce un aclaramiento espontáneo o una progresión hacia la enfermedad crónica. El anticuerpo para el virus generalmente se detecta de 20 a 150 días posterior a la infección. (Glynn et al, 2005, pp. 994–1002)

Aquellos que no eliminan el virus durante la fase aguda, se establece una infección crónica persistente. Los síntomas del VHC crónico son generalmente leves e inespecíficos, como anorexia, náuseas y dolor en el cuadrante superior derecho. Se observan con frecuencia niveles elevados de ALT, pero existe una variación considerable y no se contempla una correlación entre los niveles de ALT y la gravedad de la enfermedad (Massard et al. 2006, pp. 42–47).

El VHC crónico, generalmente es una enfermedad que progresa lentamente con una infección persistente, el cual resulta en una inflamación hepática, que a menudo se manifiesta en cicatrices fibróticas con el tiempo. En un 10 % -20 % de las personas con VHC, la cirrosis se desarrolla después de 20-30 años. El progreso de la cirrosis ha demostrado ser muy variable, con estimaciones que varían considerablemente en dependencia de la metodología del estudio y el muestreo de la población (Thein, Yi, Dore, y Krahn, 2008, pp.418-431).

La progresión hacia la cirrosis es un proceso multifactorial y numerosos factores de riesgo se han asociado con un mayor riesgo y una tasa acelerada de progresión fibrótica, que incluye: sexo

masculino, edad > 40 años, ingesta excesiva de alcohol, inmunosupresión, diabetes y coinfección por VIH o hepatitis B (Gaeta et al, 2003, pp. 1036–1041).

Según Hammer y McPhee (2019), los datos clínicos de laboratorio y de biopsia, la hepatitis crónica se evalúa mejor respecto a: 1) distribución y gravedad de la inflamación; 2) grado de fibrosis; y 3) causa. La Figura 22 muestra un sistema de puntuación simplificado para la evaluación de biopsias de hígado respecto a hepatitis crónica (párr. 107).

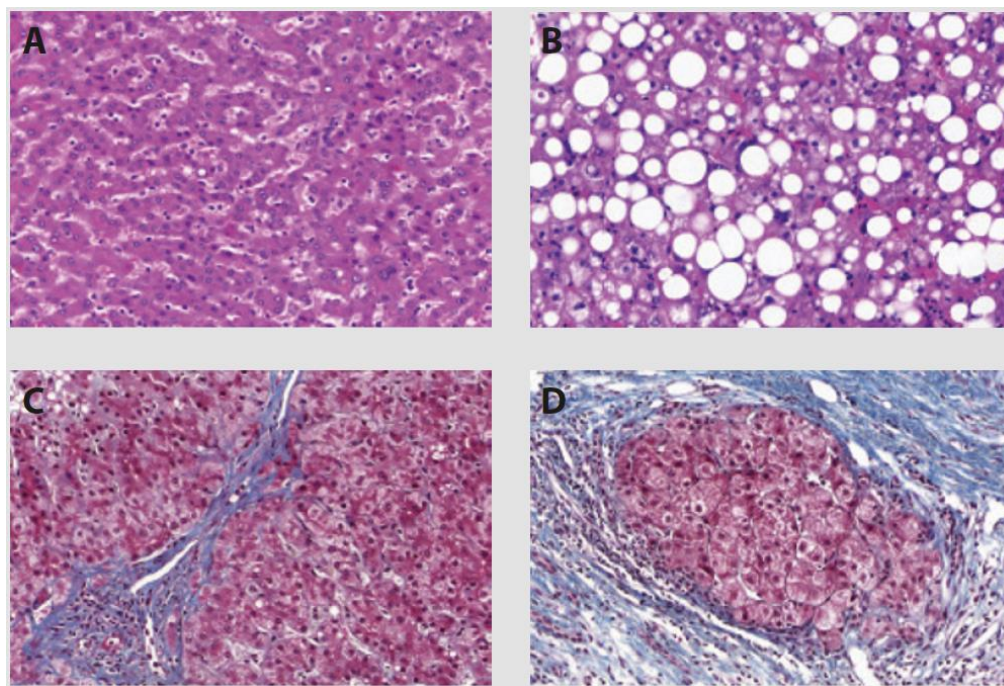
Figura 22. Tres sistemas sencillos para la clasificación por grados y la estadificación histológica de la hepatitis crónica

<i>International Association for the Study of the Liver</i>	Batts-Ludwig	Metavir
Grado (actividad, inflamación)		
Hepatitis crónica mínima	Grado 1	A1
Hepatitis crónica leve	Grado 2	A1
Hepatitis crónica moderada	Grado 3	A2
Hepatitis crónica grave	Grado 4	A3
Estadio (fibrosis)		
Leve: fibrosis portal	Estadio 1	F1
Moderada: fibrosis periportal	Estadio 2	F1
Grave: fibrosis en puente (pocos)	Estadio 3	F2
Grave: fibrosis en puente (muchos)	Estadio 3	F3
Cirrosis	Estadio 4	F4

Nota: Hammers y McPhee, 2019, párr.107

A manera de corroboración, los autores Goossens, Clément y Negro (2016) publicaron en su libro unos cortes histológicos de la evolución de una hepatitis C crónica (Figura 23).

Figura 23. Fotomicrografías histológicas ilustrativas de hígado sano, esteatosis, fibrosis y cirrosis



Nota: A: hígado sano; B: esteatosis; C: fibrosis; D: cirrosis. A y B por tinción hematoxilina-eosina; C y D por tinción tricómica de Masson. Goossens, Clément y Negro, 2016, pp. 54

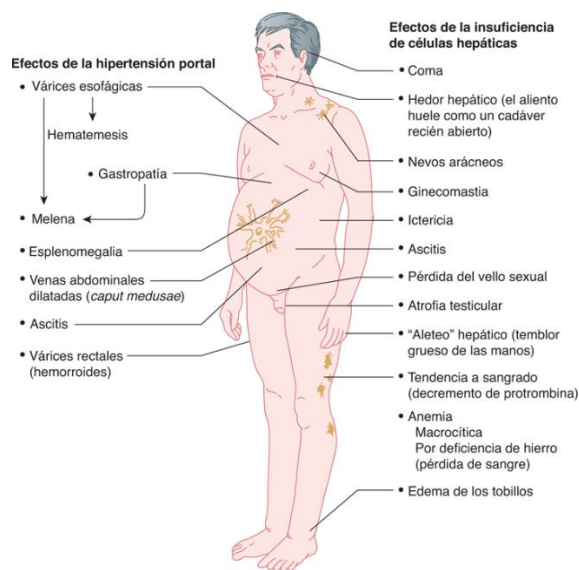
Finalmente, se estima que el carcinoma hepatocelular (CHC) ocurre en un 2 %-3 % de las personas infectadas con el VHC después de 30 años. Las personas con cirrosis poseen un mayor riesgo de desarrollar CHC con estudios que indican que anualmente de un 1 %-3 % de las personas con cirrosis desarrollarán CHC. Una mayor prevalencia de CHC también se ha asociado con la edad > 55 años, género masculino y una ingesta excesiva de alcohol (Fattovich, Stroffolini, Zagni, y Donato, 2004, pp.35-50).

Fibrosis hepática

La cirrosis hepática es una alteración crónica que se genera como consecuencia de múltiples agresiones que inducen procesos inflamatorios en el hígado. Morfológicamente se define como una alteración difusa de la arquitectura del hígado por fibrosis y nódulos de regeneración. Se sabe que los cambios histológicos condicionan una distorsión vascular intrahepática y una reducción de la masa funcional hepática; lo anterior conduce al desarrollo de hipertensión portal e insuficiencia

hepática (Figura 24), los cuales se manifiestan en complicaciones mayores tales como ascitis, hemorragia de tubo digestivo alto, ictericia y encefalopatía hepática (Friedman, Parola, Marra, y Pinzani, 2008, pp.1655-1669).

Figura 24. Efectos clínicos de la cirrosis hepática



Nota: Hammers y McPhee, 2019, párr.124

Según Nahum y Uribe (2016), a lo largo del tiempo, se ha estudiado el daño hepático sobre agentes etiológicos tales como:

...el consumo crónico de alcohol, infecciones virales como los virus de las hepatitis B (HBV) y C (HCV) y, recientemente, hígado graso no alcohólico, con lo que se han establecido estrategias específicas de diagnóstico y tratamiento para cada una de ellas en forma particular. Sin embargo, en un mismo individuo pueden coexistir dos o más factores etiológicos, los cuales conducen a una progresión acelerada de la fibrosis y cirrosis hepática (párr. 2).

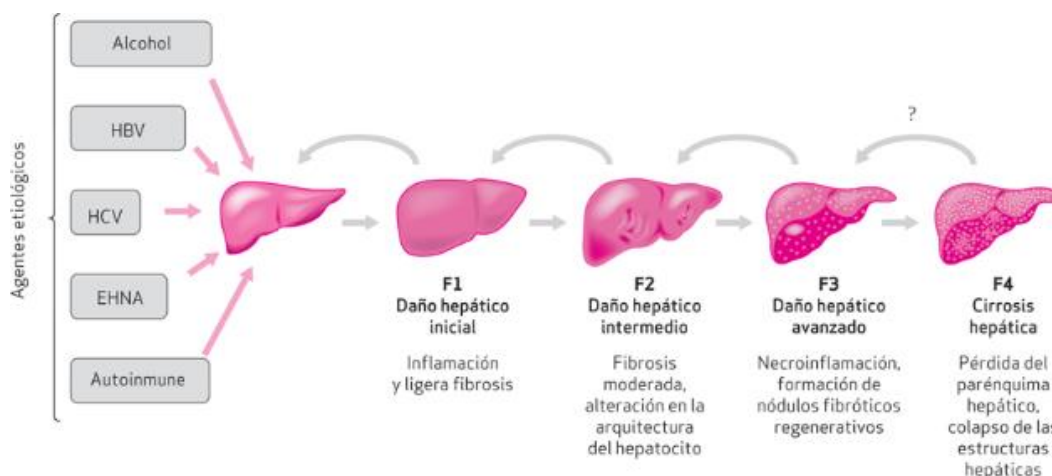
Reafirmando y complementando lo anterior, las causas más comunes de enfermedad hepática crónica en el mundo y en México son: el consumo crónico de alcohol, seguido por la

infección crónica de los VHB y VHC y, en tercer lugar, la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y en menor proporción la hepatitis autoinmune, colestasis obstructiva crónica, hemocromatosis hereditaria, enfermedad de Wilson, obstrucción crónica del drenaje venoso, toxicidad por diversos fármacos, entre otros (Méndez-Sánchez et al. 2004, pp.30-33).

En el desarrollo del daño hepático, independientemente de la etiología, intervienen dos factores de suma importancia: la susceptibilidad genética del individuo y los factores ambientales que componen el entorno de dicha persona. De estos últimos, la alimentación y la actividad física juegan un papel determinante que va a conducir hacia una fibrogénesis lenta o acelerada en el hígado (Ramos-López et al, 2013, pp.7-15).

Los diferentes agentes etiológicos pueden causar daño tisular, inflamación, necrosis hepatocelular y hasta CHC, pero el tipo de reparación celular que predomine, ya sea regeneración o fibrosis, determinará que el tejido hepático se recupere, o bien que la fibrosis progrese y esta regeneración tisular anormal conduzca hacia la cirrosis (Figura 25). El predominio de un tipo u otro de respuesta, depende tanto de las características y persistencia del agente causal, como de las características propias del individuo.

Figura 25. Estadíos de daño hepático



Nota: Nahum y Uribe, 2016, párr.6

Fibrosis causada por el VHC

Debido a que el VHC es un virus no citopático, la interacción entre el virus y la respuesta inmune del huésped puede determinar el resultado de la infección. Además, factores genéticos del huésped, tales como polimorfismos de genes de citocinas, quimiocinas y genes del metabolismo, principalmente de los lípidos, son importantes contribuyentes en la modulación de la infección del VHC (Fierro et al, 2014, pp.3443-3456).

Varios estudios clínicos han descrito polimorfismos del individuo que están involucrados en el desarrollo de la enfermedad y que participan en diferentes procesos, como el fibrogénico, donde el factor de crecimiento transformante b1 (TGF-b1) y el receptor tipo toll 4 (TLR4) son claves, 18 polimorfismos de genes del sistema inmune como el de la interleucina 28B (IL28B) y el TNF- α , polimorfismos del metabolismo de lípidos como el de la apolipoproteína E (APOE), apolipoproteína B (APOB), el receptor de LDL (LDLr), la proteína microsomal de transferencia de triglicéridos (MTP) y más recientemente la proteína fosfolipasa con dominio similar a patatina 3 (PNPLA3) (Tabla 2) (Nahum y Uribe, 2016, párr. 12).

Tabla 2. Polimorfismos genéticos asociados en la fibrosis y cirrosis hepática por VHC.

Nombre del gen	Símbolo oficial	Polimorfismo	Asociación
Factor de necrosis tumoral α	TNF- α	-863CC	Menor expresión de la proteína, facilitando el daño por el virus
Interleucina 28 B	IL28B	rs12979860 TT	Persistencia viral, mayor daño hepático
Apolipoproteína B	APOB	rs934197 CC	Persistencia viral, progresión acelerada de la fibrosis
Apolipoproteína E3	APOE3	112Cis158Arg	Susceptibilidad a la infección, mayor daño hepático
Receptor de lipoproteína de baja densidad	LDLr	rs11669576 GG	Susceptibilidad a la infección, mayor grado de daño hepático
Proteína microsomal de transferencia de triglicéridos	MTP	rs1800803 TT	Baja expresión génica, reducción de la actividad de la proteína, persistencia viral, mayor daño hepático

Nombre del gen	Símbolo oficial	Polimorfismo	Asociación
Proteína fosfolipasa con dominio similar a patatina 3 (adiponutrina)	PNPLA3	rs738409 GG	Mayor grado de esteatosis, fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular

Nota: Nahum y Uribe, 2016, párr.12

Otros factores de riesgo que se han asociado con una rápida progresión de la fibrosis hepática son una edad avanzada en el momento de la infección, consumo de alcohol mayor a 50 gramos por día, aumento del índice de masa corporal (IMC), y coinfecciones con el VHB y el VIH. Ahora es cada vez más claro que la tasa de progresión de la fibrosis se acelera conforme avanza la enfermedad, por lo que se requiere menos tiempo para avanzar de F3 a F4 que de F1 a F2 (Figura 25) (De Torres y Poynard, 2003, pp.5-11).

La patogénesis de la fibrosis hepática inducida por el VHC es poco conocida debido a la falta de un modelo animal experimental para su estudio. Se sabe que el VHC escapa del sistema inmune dirigido por el antígeno leucocitario humano (HLA)-II; al infectar al hepatocito, el VHC ocasiona estrés oxidativo e induce el reclutamiento de células inflamatorias; ambos factores conducen a la activación de las células estelares y el depósito de colágeno. Además, varias proteínas del virus estimulan directamente los procesos inflamatorios y fibrogénicos de estas células (Tsochatzis, Bosch y Burroughs, 2014, pp.1-13).

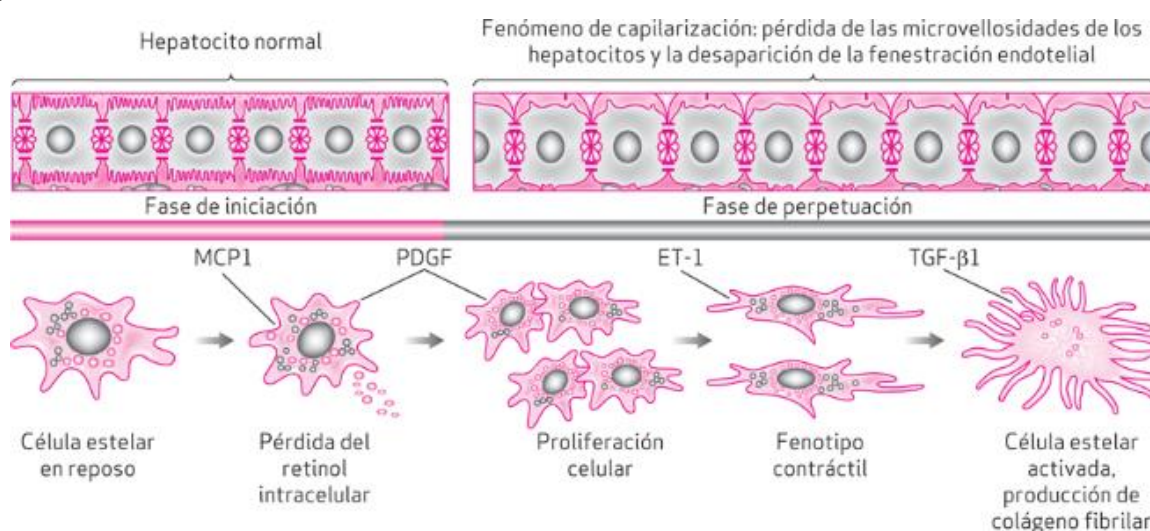
Fisiopatología celular y molecular de la fibrosis hepática

La atención sobre el estudio de la fisiopatología de la fibrosis hepática se ha desplazado en forma gradual hacia la exploración de las bases celulares y moleculares que conducen a su progresión, perpetuación y también a su posible regresión. La fibrosis hepática se puede conceptualizar como una acumulación excesiva de matriz extracelular que forma importantes cicatrices en respuesta a una lesión hepática, tanto aguda como crónica. La cirrosis es la última estancia de la fibrogénesis del parénquima hepático que da lugar a la formación de nódulos de colágeno y altera así la función del hígado (Bataller y Brenner, 2005, pp.209-218).

La composición molecular del tejido en la fibrosis hepática es prácticamente igual independientemente de la etiología, constituyéndolo principalmente colágeno tipo I, III y IV (conocidos también como “colágenos fibrilares”), proteoglicanos sulfatados y glicoproteínas. Inicialmente la fibrosis aparece en las zonas periportales y pericentrales, si la fibrogénesis se vuelve crónica y se perpetúa, se producen septos de fibrosis que conectan los espacios portales con las venas centrolobulillares y se altera así la arquitectura hepática (Tsochatzis, Bosch y Burroughs, 2014, pp.1-13).

Al comenzar el proceso fibrótico, el contenido de colágeno y de los otros componentes de la membrana basal aumenta de tres a cinco veces, se modifica la matriz extracelular del espacio subendotelial y se provoca una “capilarización” que conduce a la pérdida de las microvellosidades de los hepatocitos y la desaparición de la fenestración endotelial, lo que impide el intercambio de sustancias entre la sangre sinusoidal y las células parenquimatosas; los hepatocitos son los más vulnerables al daño por isquemia y privación de nutrientes (Figura 26).

Figura 26. Modificaciones fenotípicas del hepatocito y las células estelares en la fibrosis hepática



Nota: Nahum y Uribe, 2016, párr.29

Todo esto es favorecido por las modificaciones fenotípicas que sufren todas las células residentes del hígado. Las células estelares son activadas en respuesta al proceso inflamatorio, que

es uno de los primeros pasos en la reparación tisular y el reclutamiento de células inmunes, capaces de neutralizar el agente agresor y remover el tejido necrótico (Friedman, 2000, pp.2247-2250).

Al iniciar el daño hepático, Nahum y Uribe (2016) describen que:

Las células endoteliales producen fibronectina y colágeno tipo IV al iniciar el daño hepático, lo que contribuye aún más en la activación de las células estelares; las células de Kupffer liberan citocinas y especies reactivas de oxígeno (ROS) que estimulan a las células estelares de forma paracrina. Finalmente, los hepatocitos generan peroxidación de lípidos que activan a las células estelares, las cuales son un prerrequisito para la fibrogénesis (párr. 31).

Otro de los mecanismos importantes en la formación de la fibrosis hepática es la regulación tanto positiva como negativa de la expresión de varias colagenasas, principalmente la regulación negativa de metaloproteasa de matriz 1 (MMP1) y la regulación positiva de metaloproteasa de matriz 2 (MMP2) y metaloproteasa de matriz 9 (MMP9), que resulta en una mayor degradación del colágeno no fibrilar de la membrana basal y en la disminución de la degradación del colágeno fibrilar, estableciéndose así el daño hepático. Estas colagenasas son producidas principalmente por las células estelares y células de Kupffer, en respuesta a varias citocinas, principalmente interleucina 1 (IL-1) (Schaefer et al, 2003, pp.1771-1780).

Las células estelares son las principales responsables de la generación de fibrosis en el daño hepático y representan el 15 % del total de células residentes del hígado. Después de una lesión hepática, las células estelares se someten a un proceso de activación que se caracteriza por la transición de las células en reposo normales, ricas en vitamina A, a miofibroblastos proliferantes, fibrogénicos y contráctiles. Una de las características de las células en reposo son los tipos de marcadores celulares que expresan, los cuales son similares a los marcadores de los adipocitos (PPAR γ , SREBP-1c, leptina), mientras que las células estelares activadas expresan marcadores miogénicos (a actina de músculo liso, c-myb y factor 2 de potenciador de miocitos).

La activación de estas células se divide en dos etapas: “iniciación”, que se refiere a los cambios en la expresión génica y fenotípica en respuesta a una estimulación por citocinas de forma paracrina; y “perpetuación”, que es un mantenimiento del fenotipo activado y la generación de la fibrosis por estimulación, tanto paracrina como autocrina (Figura 26).

Varios factores de transcripción se han visto envueltos en la etapa de iniciación de las células estelares y regulan así su comportamiento, principalmente los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR) α , β , γ , y el factor nuclear κB (NF- κB). La fibronectina producida por las células endoteliales, también influye en la activación de este tipo de células, además de que también participan en la activación del TGF- $\beta 1$, el cual es altamente profibrogénico.

La sobrerregulación del gen TGF- $\beta 1$ es un paso temprano en la fibrosis hepática crónica; el TGF- $\beta 1$ media la activación de las células estelares y la producción de proteínas de matriz extracelular. Varios polimorfismos de nucleótido único han sido descritos en el gen TGF- $\beta 1$, que conducen a un aumento en la expresión del gen, lo que ha llevado a un incremento en la fibrosis hepática (Marra, 2007, pp.99-105).

La etapa de perpetuación de las células estelares, es mucho más compleja que la etapa de iniciación, Nahum y Uribe (2016) especifican el proceso de la siguiente manera:

...lo primero que sucede es una proliferación celular, la cual ocurre gracias a factores mitogénicos que se activan después del daño hepático. El factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF, del inglés platelet derived growth factor) es el mitogénico más potente conocido, el cual provoca un aumento de calcio y del pH intracelular para activar y modular la mitogénesis de las células estelares. Después de la proliferación, las células estelares comienzan a contraerse e impiden el flujo sanguíneo hepático, por lo que se ha sugerido que ésta es la causa de la formación de la hipertensión portal en el paciente con cirrosis.

Las células estelares son los mediadores centrales de las diferentes vías inflamatorias presentes en la fibrosis; al activarse, estas células liberan quimiocinas, activan receptores de proteinasas y de quimiocinas, así como el TLR4, además de contribuir en la apoptosis de las células T. En la etapa de perpetuación, las células estelares liberan neutrófilos y monocitos quimioatrayentes, con lo cual se amplifican la inflamación y el daño hepático.

Se han encontrado un gran número de genes que participan en la formación de la fibrosis hepática, como los genes que regulan la apoptosis y la necrosis; los genes que regulan la respuesta inflamatoria, como IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-13 y IFN- γ , determinan la respuesta fibrogénica a la lesión y los genes que modulan el crecimiento fibrogénico como TGF- β 1 y algunas adipocinas, como la leptina y la adiponectina, son requeridos para la formación de la fibrosis (Novo et al, 2014, pp.20-37).

Si el agente agresor que produce el daño hepático es eliminado, la reversión o aclaramiento de la fibrosis es posible por medio de mecanismos apoptóticos. La expresión de ligandos de muerte celular ocurre durante el proceso de daño hepático; las células estelares no son ajenas a estos, por lo que su muerte es impulsada principalmente por los ligandos TRAIL (receptores del ligando inductor de apoptosis relacionado con el TNF) y NGFR (receptor del factor de crecimiento neuronal, es un receptor del TNF). Las moléculas que regulan la degradación de matriz extracelular están estrechamente vinculadas con la apoptosis, principalmente MMP2, que responde a una serie de estímulos apoptóticos y a su vez, esta estimula a la misma apoptosis de las células estelares (Tsochatzis, Bosch, y Burroughs, 2014, pp.1-13).

Se puede resumir el proceso fisiopatológico de la fibrosis hepática en cuatro mecanismos principales: 1) la lisis de los hepatocitos con pérdida del parénquima hepático y el desarrollo del proceso inflamatorio, 2) la fibrogénesis con la diferenciación de las células estelares, 3) cambios en el crecimiento celular con hiperplasia y regeneración, y 4) alteraciones vasculares y circulatorias.

Carcinoma hepatocelular

Las neoplasias malignas del hígado que se originan en las células parenquimatosas se denominan carcinomas hepatocelulares. El CHC se clasifica como uno de los tumores malignos más comunes en todo el mundo (alta incidencia en partes de África y Asia) y más comúnmente se presenta en hígados cirróticos de personas mayores; sin embargo, la cirrosis no siempre está presente.

Los niveles de alfafetoproteína generalmente están elevados en el CHC y se pueden usar para monitorear la recurrencia de la enfermedad. Se cree que el CHC experimenta una secuencia de carcinogénesis de pasos múltiples; no obstante, la secuencia exacta de cambios histológicos y moleculares no se ha comprendido completamente. A veces se encuentran lesiones precursoras (nódulos displásicos).

Grosso modo, el CHC puede aparecer como una masa verde o bronceado. Lo primero ocurre si existe bilis presente. El CHC presenta una tendencia a invadir las ramas de la vena portal o hepática. Ocasionalmente se observa una extensión intravenosa hacia la vena cava inferior. El aspecto microscópico puede ser bastante variable. Algunos tumores son difíciles de distinguir de las proliferaciones benignas de hepatocitos. Otros están tan poco diferenciados que es difícil reconocer el origen de los hepatocitos. Los patrones de crecimiento trabecular y pseudoglandular son los más comunes.

Si la resección completa del tumor no es posible, el CHC tiene un mal pronóstico, a menudo con tiempos de supervivencia más cortos que un año. Esto se debe, en parte, a la frecuente presencia de cirrosis coexistente. Estos tumores tienden a responder mal a la quimioterapia y radioterapia. Las metástasis pueden ocurrir y se observan con mayor frecuencia en los ganglios linfáticos y en los pulmones (Reisner, 2015, párr. 54-58).

Respuesta inmune ante el virus de la hepatitis C

En hasta un 80 % de las personas infectadas con el VHC, el sistema inmunitario no es capaz de eliminar el virus de manera efectiva y se produce una progresión hacia la infección crónica. Una vez que se establece la infección crónica, es probable que los pacientes porten el virus por el resto de su vida, a menos que reciban un tratamiento y este sea exitoso. Esto hace que el VHC sea inusual ya que es uno de los pocos virus de ARN que establece una infección crónica en huéspedes inmunocompetentes.

La diversidad observada entre los genotipos del VHC y su capacidad para mutar rápidamente, significa que la inmunidad protectora heteróloga es difícil de generar y requiere un direccionamiento específico de las regiones conservadas. Trabajos recientes han identificado los componentes genéticos del sistema inmune del huésped como determinantes críticos en el resultado de la infección aguda por el VHC. Se ha encontrado que individuos que portan el HLA B27 y varios pequeños polimorfismos de nucleótido del alelo IFN- λ 3, montan respuestas vigorosas anti-VHC y tienen una probabilidad significativamente mayor de eliminar el virus durante la fase aguda de la infección (Moqueet et al, 2015, pp.6496–6512).

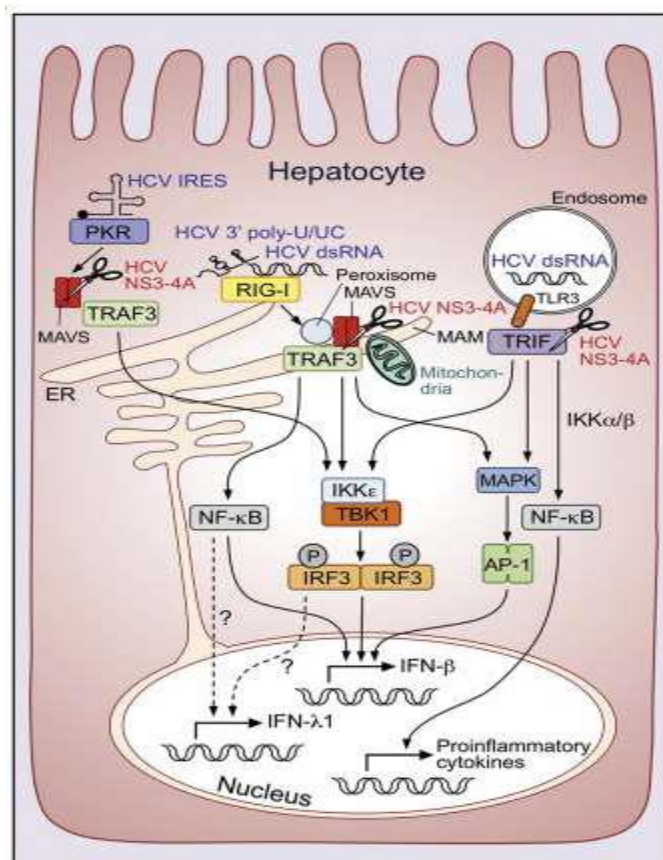
Respuesta inmune innata.

La infección inicial del VHC se caracteriza por una fase de replicación viral rápida que estimula el sistema inmune innato (Figura 27). Las características virales específicas que incluyen el IRES, el tracto 3'UTR poli-U/UC y los intermediarios de replicación de ARN de doble cadena, son reconocidas por los receptores de reconocimiento de patrón: proteína cinasa R (PKR), receptor tipo toll 3 (TLR3) y gen I inducible por ácido retinoico (RIG-I) (Horner y Gale, 2013, pp. 879–888).

La activación de PKR y RIG-I inicia cascadas de señales mediadas por la proteína de señalización antiviral mitocondrial (MAVS), desencadenando la síntesis de IFN- β y la producción de TNF- α y CXCL10. La señalización de TLR-3 se activa en cascada por Toll/IL-1 (TRIF), que también da como resultado la inducción de IFN- β . Sin embargo, se ha verificado que el VHC puede

derogar la inducción de IFN mediante la escisión de MAVS y TRIF mediada por NS3-4A (Li et al, 2005, pp.2992–2997).

Figura 27. Respuesta inmune intrínseca contra el VHC en hepatocitos



Nota: Park y Rehermann, 2014, p.19

Se ha revelado que la captación fagocítica del ARN del VHC por las células de Kupffer y las células dendríticas en el entorno intrahepático, estimula la síntesis de IFN- α , IFN- β e interleucina-1 β (IL-1 β), proporcionando vías adicionales para la activación inmune. La señalización de IFN a través de los transductores de Janus cinasa/señal y activadores de la ruta de transcripción (JAK-STAT) también da como resultado la inducción de genes estimulados por interferón (ISG). Distintos perfiles de ISG se han atribuido a diferentes genotipos de VHC, lo que indica una gran disparidad entre las interacciones huésped-patógeno que se producen para cada genotipo (Negash et al, 2013, pp.1-13).

Respuesta inmune adaptativa.

Después de la infección por el VHC, la activación de la respuesta inmune adaptativa se retrasa alrededor de 8 a 12 semanas, independientemente de si la infección crónica se establece o no. Se ha reflejado que los individuos que eliminan el virus en el cuadro agudo de la infección, ha sido porque generaron respuestas amplias por parte de los linfocitos T CD4+ en etapas tempranas de la infección. Las respuestas se caracterizan por una fuerte proliferación de células T y síntesis de IL-2, TNF- α e IFN- λ , y parecen ser determinantes críticos del aclaramiento viral. Entre los que desarrollan una infección crónica, las respuestas de las células T CD4+ son típicamente poco específicas y más débiles, con un agotamiento de las células T (Smyk-Pearson et al, 2008, pp.1827–1837).

En modelos de chimpancés, un segundo desafío del VHC después de una eliminación inicial de una infección primaria por VHC, identificó una producción rápida de respuestas de células T específicas para el VHC, lo cual resultó en una eliminación más rápida de una segunda infección por el mismo virus. En algunas revisiones donde estudiaron personas que se inyectaban drogas (PWID), descubrieron que las tasas de infección por VHC son más bajas en las personas reinfectadas por el virus posterior a una eliminación primaria del mismo, que en las personas que anteriormente no habían sido expuestas al virus (Grebely et al, 2006, pp.553-562).

Si bien estos estudios implican que se puede generar una inmunidad protectora en algunos casos, otros estudios han documentado infecciones múltiples por VHC a tasas del 23,3 % -25 %, lo cual sugiere que con frecuencia la inmunidad es ineficaz. Otros estudios también han sugerido que la inmunidad protectora puede disminuir con el tiempo y, entre aquellos que eliminan el virus, la pérdida de linfocitos T de memoria es frecuente, lo cual indica que la reinfección es posible si se vuelve a exponer (Pham et al, 2010, pp. 1564–1572).

Mecanismo de evasión del virus ante la respuesta inmune.

Para evadir el sistema inmune del huésped, el VHC ha desarrollado diferentes mecanismos de escape. Para comenzar, el VHC interfiere con el sistema IFN y la función de células dendríticas.

Uno de los mecanismos de escape es la escisión de MAVS y TRIF mediante la serina proteasa NS3-4A. Esto da como resultado la inhibición de IFN- β y la inducción del ISG en células de hepatoma infectadas. Esto es respaldado por algunos estudios que detectaron MAVS escindido en hígados infectados con VHC (Gokhale, Vazquez y Horner, 2014, pp.1061-1075).

La proteína del núcleo del VHC desempeña un papel en los mecanismos de escape inmune provocando una inactivación y degradación del STAT-1 y -2, que se requieren para la expresión de los ISG como PKR, 2'-5' OAS, ISG-p56 y IRF-7. Además, la actividad de IFN puede ser bloqueada por dos rutas, la primera es por una inhibición del IRF-1 y la segunda es por una inducción de la quimiocina IL-8, ambas rutas son realizadas por la proteína NS5A del virus (Gaudieri et al, 2009, pp.1069-1082).

Tamizaje y diagnóstico del VHC

La detección del VHC posee varios beneficios potenciales. Al detectar de forma anticipada una infección por VHC, se puede ofrecer un tratamiento antiviral más temprano en el curso de la enfermedad, que es más efectivo que comenzar en una etapa tardía (Hayashi y Takehara, 2006, pp. 17-27).

Además, la detección temprana junto con el asesoramiento y las modificaciones en el estilo de vida pueden reducir el riesgo de transmisión de la infección por VHC hacia otras personas. El enfoque óptimo para detectar el VHC es evaluar a las personas que tienen factores de riesgo para la exposición al virus. La Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD) recomienda la detección del VHC para los siguientes grupos de personas (Ghany et al, 2009, pp.1335-1374):

- Receptor de sangre o componentes sanguíneos (glóbulos rojos, plaquetas, plasma fresco congelado).
- Receptor de sangre de un donante positivo para VHC.
- Consumidor de drogas inyectables (pasado o presente).
- Personas con las siguientes condiciones asociadas:

- Personas con infección por VIH.
- Personas con hemofilia.
- Personas que alguna vez han estado en hemodiálisis.
- Personas con niveles anómalas de aminotransferasa no explicados.
- Niños nacidos de madres infectadas por el VHC.
- Trabajadores del sector salud posterior a una lesión por punción con aguja o exposición de la mucosa a sangre VHC positiva.
- Parejas sexuales activas de personas infectadas por el VHC.

Un paciente rara vez nota una infección aguda por el VHC y la enfermedad a menudo permanece asintomática durante varios años. En consecuencia, las infecciones generalmente se detectan muchos años después, ya sea de manera incidental cuando se realizan exámenes de detección para otras enfermedades o después de que el paciente ya haya desarrollado síntomas que sugieran que la enfermedad hepática crónica puede ser el problema. (World Health Organization, 2017, párr.16)

El diagnóstico virológico de una infección por el VHC se basa en dos categorías de pruebas de laboratorio: los análisis serológicos que detectan anticuerpos IgG específicos contra el VHC (anti-VHC), nómbrense análisis indirectos; y los ensayos que pueden detectar, cuantificar o caracterizar los componentes de las partículas virales del VHC, como ARN del VHC y antígeno del núcleo (pruebas directas). Estas pruebas virológicas directas e indirectas desempeñan un papel clave en el diagnóstico de la infección, la toma de decisiones terapéuticas y la evaluación de la respuesta virológica a la terapia. (Ekta, Meenu y Aashish, 2014, pp. 19-25)

Anticuerpos anti-VHC

Los ensayos serológicos para detectar anti-VHC se desarrollaron y mejoraron luego del descubrimiento inicial del virus debido a la urgente necesidad de examinar a los donadores de sangre y prevenir la transmisión. El anti-VHC se identifica típicamente mediante el uso de un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA). Tres generaciones de ELISA se han desarrollado desde 1989.

La ventana serológica entre la infección por VHC y la detección de anticuerpos específicos varía de un paciente a otro. Con los análisis actuales, la seroconversión ocurre en un promedio de 6 a 8 semanas después del inicio de una infección. En los pacientes con una infección que se resuelve espontáneamente, el anti-VHC puede persistir durante toda la vida o disminuir ligeramente mientras permanece detectable, o desaparecer gradualmente después de varios años. El anti-VHC persiste indefinidamente en pacientes que desarrollan una infección crónica, aunque los anticuerpos pueden llegar a ser indetectables en pacientes en hemodiálisis o en casos de inmunosupresión profunda (Ekta, Meenu y Aashish, 2014, pp. 19-25).

Pruebas de ácido nucleico (NAT): detección de ARN del VHC

Las pruebas directas se basan en la detección de un marcador viral específico. Las técnicas virológicas moleculares desempeñan un papel clave en el diagnóstico y seguimiento del tratamiento para el VHC. Debido a que es difícil cultivar el virus en cultivos celulares, las técnicas moleculares fueron fundamentales para identificar el VHC, el cual lo convirtió en uno de los primeros patógenos en identificarse mediante métodos puramente moleculares.

NAT se considera como el "estándar de oro" para la detección de la replicación activa del VHC. El VHC NAT es extremadamente útil para establecer el diagnóstico de una infección aguda por VHC, ya que el ARN es detectable tan pronto como una semana después de una exposición mediante punción con aguja o transfusión de sangre y al menos 4-6 semanas antes de la seroconversión (Maheshwari, Ray y Thuluvath, 2008, pp. 321-332).

Los NAT cualitativos se han considerado tradicionalmente como herramientas de confirmación para el diagnóstico de VHC. Estos ensayos comúnmente utilizan una técnica llamada reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) convencional o amplificación mediada por transcripción (TMA). La indicación actual de un NAT cualitativo es confirmar la viremia (especialmente la viremia de bajo nivel) en pacientes con anticuerpos IgG positivos contra el VHC, y evaluar las donaciones de sangre para detectar evidencia de infección con el VHC (Scott y Gretch, 2007, pp. 724-732).

En resumen, el diagnóstico de una infección crónica por VHC se establece primeramente con una detección de anticuerpos IgG seguido de un NAT para el ARN del VHC como confirmación, así como para el seguimiento de los pacientes en tratamiento.

Una breve historia sobre el tratamiento del VHC

El tratamiento del VHC ha sufrido una revolución. De hecho, hasta tiempos recientes, la terapia basada en IFN había sido la columna vertebral de la terapia contra el VHC. De hecho, la primera evidencia de eficacia terapéutica para el tratamiento basado en IFN contra el VHC se realizó inclusive antes de su identificación en un estudio piloto de diez pacientes cuando aún se nombraba como "hepatitis no A, no B", una entidad descrita originalmente en 1976 (Hoofnagle et al, 1986, 1575-1578).

Paralelamente a la identificación del VHC en 1989, se realizaron los dos primeros ensayos controlados aleatorios para el uso de IFN en el tratamiento del VHC. En estos ensayos, se administró IFN α recombinante tres veces por semana durante 24 semanas y la respuesta al tratamiento se midió mediante una normalización sostenida en los niveles de ALT sérica. Sólo el 10 %-25 % de los pacientes lograron una respuesta al tratamiento en estos ensayos (Davis et al, 1989, pp. 1501-1506).

La monoterapia con IFN fue el tratamiento estándar durante la siguiente década hasta fines de la década de 1990, durante la cual la terapia de combinación de IFN- α y RBV condujo al siguiente paso en el tratamiento del VHC. En un estudio histórico, 912 pacientes fueron aleatorizados para inyectar por vía subcutánea IFN- α 2b con la administración oral diaria de RBV logrando una RVS (medida por cargas virales de ARN del VHC indetectables) en el 38 % de los pacientes, que fueron sometidos a 48 semanas de tratamiento, en comparación con un 13 % de RVS con monoterapia de IFN- α 2b (McHutchison et al, 1998, pp. 1485-1492).

La introducción de pegIFN en el 2001, el cual presentaba una vida media más larga y una farmacocinética más favorable en combinación con RBV, llevó hacia un incremento en las tasas

de RVS hasta aproximadamente un 55 %. Para la siguiente década, el tratamiento del VHC con pegIFN y RBV fue el estándar de atención, aunque este régimen de tratamiento continuó viéndose afectado por la variación en las tasas de RVS y efectos secundarios significativos, tales como astenia, neutropenia, síntomas que asemejan a una gripe, citopenias y depresión (Manns et al, 2001, pp. 958-965).

Los avances significativos en la comprensión de la virología molecular y estructural, el ciclo de vida y la patogénesis del VHC, así como la capacidad de producir VHC infeccioso recombinante mediante el cultivo de tejidos, condujeron directamente al desarrollo de los primeros AAD. Estos agentes fueron los inhibidores de la proteasa NS3/4A de primera generación, telaprevir (TLV) y boceprevir (BCV), que alcanzaron tasas de RVS de 65 %-75 % cuando se utilizaron junto con pegIFN y RBV. Por esta razón, fueron aprobados por la FDA para su uso como "terapia triple" para VHC genotipo 1 en el 2011. (Wakita et al, 2005, pp791-796).

Existen cuatro clases de AAD, que se definen por su mecanismo de acción y diana terapéutica. Las cuatro clases son: inhibidores de la proteasa NS3/4A, inhibidores nucleosídicos NS5B, inhibidores no nucleosídicos NS5B e inhibidores de la NS5A.

La aprobación de TLV y BCV fue seguida por una ráfaga de actividad, notable por el desarrollo de varios compuestos dirigidos hacia otras etapas del ciclo de vida del VHC. Simeprevir (SMV), un inhibidor de la proteasa NS3/4A que se administra una vez al día, fue aprobado en el 2013 para usarse en combinación con pegIFN y RBV para el tratamiento del genotipo 1, logrando tasas de RVS comparables a las de sus antecesores, con una mejor tolerabilidad (Manns et al, 2014, pp. 414-426).

Un avance importante fue el desarrollo de un inhibidor de la polimerasa NS5B, sofosbuvir (SFV). SFV es un miembro de una familia de análogos de nucleótidos que funcionan al causar la terminación temprana de la cadena después de incorporarse en el ARN viral recién sintetizado. Dado su mecanismo de acción y la conservación del sitio activo de la ARN polimerasa NS5B, es activo contra todos los genotipos del VHC y tiene una alta barrera a la resistencia, seleccionando

solo los mutantes virales con capacidad de replicación extremadamente baja (Membreno y Lawitz, 2011, pp. 611-626).

No obstante, en un ensayo histórico donde se incluyeron individuos predominantemente genotipo 1 y 4, se encontró que la terapia triple basada en SFV (pegIFN, RBV, SFV) alcanzó tasas de RVS del 90 % después de 12 semanas de tratamiento. Además, se obtuvieron tasas de RVS12 del 95 % y 82 % con SFV y RBV en personas sin tratamiento previo y los que ya han recibido tratamiento previo, respectivamente, con VHC genotipo 2 o 3. En consecuencia, en el 2013, la FDA aprobó el uso de SFV como parte de la terapia triple con pegIFN RBV para los VHC genotipo 1 y 4 y con RBV para los genotipos 2 y 3 (Lawitz et al, 2013, pp. 1878-1887).

De particular interés ha sido el desarrollo de regímenes totalmente orales sin IFN en el cual se utilizan dos o más clases de AAD para lograr un doble objetivo: 1) supresión viral rápida y 2) prevención de la selección de variantes resistentes. Este concepto se realizó con la aprobación de SFV y ledipasvir (LDV, un inhibidor de NS5A) por la FDA en octubre del 2014 como una coformulación de una vez al día para el tratamiento del VHC genotipo 1 (Afdhal et al, 2014, 1889-1898).

Más recientemente, ha surgido una oleada de aprobaciones para una nueva generación de regímenes de AAD con mayor potencia antiviral y eficacia pangénotípica, por ejemplo, con la inclusión de SFV y velpatasvir (VPV, un inhibidor de NS5A). La Tabla 3 muestra un resumen de la clase y el estado de los medicamentos en este trabajo de investigación.

Tabla 3. Antivirales de acción directa aprobados por la FDA para su uso en el tratamiento de la hepatitis C.

Clase	Nombre	Estado
Inhibidor NS3/4A (“-previr”)		
	Telaprevir	Aprobado 2011, suspendido en la actualidad

	Boceprevir	Aprobado 2011, suspendido en la actualidad
	Simeprevir	Aprobado 2013
	Paritaprevir	Aprobado 2015
	Grazoprevir	Aprobado 2016
	Glecaprevir	Aprobado 2017
Inhibidor NS5A (“-asvir”)		
	Ledipasvir	Aprobado 2014
	Ombitasvir	Aprobado 2014
	Daclatasvir	Aprobado 2015
	Elbasvir	Aprobado 2016
	Velpatasvir	Aprobado 2016
	Pibrentasvir	Aprobado 2017
Inhibidor NS5B (“-buvir”)		
Inhibidor nucleotídico	Sofosbuvir	Aprobado 2013
Inhibidor no nucleotídico	Dasabuvir	Aprobado 2014

Nota: Fechas de aprobación tomados desde la página web oficial de la FDA

Respuesta virológica sostenida

La respuesta virológica sostenida (RVS) se define como un ARN del VHC sérico que no se detecta después de completar el tratamiento; Una RVS a las 24 semanas posteriores al tratamiento (RVS24) ha sido el estándar de oro para el éxito del mismo. La mayoría de los pacientes que lograron RVS24 mantienen su estado de suero negativo para el ARN del VHC, y <1 % de los pacientes resultan con prueba sérica ARN VHC positiva posterior a las 24 semanas del tratamiento (Chen et al, 2013, pp. 1450-1455).

RVS24 se ha asociado con una reducción en las complicaciones de la enfermedad hepática y una mejoría en la supervivencia, y se ha aceptado como el punto final primario de eficacia para las terapias contra el VHC para la aprobación regulatoria (Ghany et al, 2009, 1335-1374).

Actualmente, existen varios medicamentos contra el VHC aprobados, algunos otros aún están en desarrollo. Estos medicamentos se dirigen hacia varios aspectos del ciclo de vida viral y ofrecen la posibilidad de tratamientos más efectivos, cortos y sin IFN para pacientes infectados por cualquier genotipo del VHC. Sin embargo, un desafío del desarrollo de medicamentos contra el VHC es la duración de los ensayos de registro.

Para algunos regímenes de tratamiento en desarrollo, la duración del seguimiento para RVS24 podría incluso ser el doble de la duración total del tratamiento (por ejemplo, SFV+LDV dura 12 semanas). Como tal, es evidente que la duración del seguimiento del tratamiento es un componente clave en el desarrollo de medicamentos contra el VHC.

Por tanto, para aceptar una RVS12 como el punto final primario para la aprobación regulatoria, Chen y colaboradores (2013) realizaron un análisis retrospectivo para explorar cuantitativamente la relación entre RVS12 y RVS24 en diferentes programas de desarrollo de fármacos para el VHC, grupos de tratamiento, duración del tratamiento y genotipos del VHC.

La conclusión a la cual llegaron fue que los análisis demostraron la concordancia entre RVS12 y RVS24 para los regímenes que contienen pegIFN y AAD; por lo tanto, se puede usar RVS12 en lugar de RVS24 como punto final primario para las pruebas de registro (pp. 1450-1455).

Principios de la resistencia del VHC a los AAD

Como se detalló anteriormente, la evolución de los regímenes de tratamiento contra el VHC ha progresado a un ritmo increíble con resultados alentadores en el mundo real. Sin embargo, aunque la mayoría de los pacientes tratados pueden lograr la RVS, el fenómeno de la resistencia a los AAD se ha vuelto cada vez más apreciado. Esto ha llevado a un considerable interés en la identificación de mutaciones comunes, relacionadas con la resistencia, en la comprensión de los mecanismos bioquímicos que subyacen a la resistencia viral y en el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento para tratar a las personas que no logran la terapia inicial.

Un concepto clave que subyace a la comprensión emergente de la resistencia a los AAD es el concepto de "quasiespecies". La baja fidelidad de la ARN polimerasa del VHC combinada con la alta tasa de replicación da como resultado un número extremadamente alto de variantes de VHC circulantes en el plasma o el hígado en cualquier momento. Variantes, pero al mismo tiempo estrechamente relacionados entre sí. La mezcla *in vivo* de variantes diferentes, pero estrechamente relacionadas se denomina "quasiespecies" (Laskus et al, 2004, pp. 765-776).

La teoría de las quasiespecies estipula que, en cualquier punto de tiempo dado, la distribución exacta de las poblaciones virales dentro de la especie específica refleja un equilibrio entre la aptitud replicativa de cada variante, la generación continua de nuevas variantes y la presión selectiva positiva aplicada por el ambiente. Además, la estructura de la quasiespecie permite una ventaja evolutiva considerable al permitir que el virus se adapte rápidamente a un entorno de factores estresantes en constante cambio (Andino y Domingo, 2015, pp. 46-51).

Se piensa que la capacidad de un virus para evolucionar está determinada por al menos cinco parámetros interconectados. Primero, el desarrollo y la aparición de RAS (sustituciones asociadas a la resistencia) dependen de la tasa de mutación promedio durante la replicación del genoma viral (Perales et al, 2015, pp. 5746-5766).

La ARN polimerasa NS5B del VHC es muy propensa a errores y no tiene capacidad de corrección de pruebas, lo que lleva a un estimado de 10^{-4} sustituciones por sitio y ronda de replicación. En contraste, una alta fidelidad replicativa (por ejemplo, ADN polimerasas con un estimado de 10^{-8} a 10^{-11} sustituciones por sitio) resultaría en una población viral mucho más homogénea y genéticamente estable y no permitiría al virus explorar rápidamente el espacio de la secuencia (Bartenschlager y Lohmann, 2000, pp. 1631-1648).

Segundo, El desarrollo de variantes resistentes también está determinado por la tasa de replicación del virus que, en el caso del VHC, se estima en 10^{12} viriones por día. La tasa extremadamente alta de replications combinada con la tasa alta de mutaciones permite al VHC explorar el espacio de secuencia disponible a una tasa más rápida (Neumann et al, 1998, pp. 103-107).

Un tercer factor que contribuye al desarrollo de variantes resistentes es la barrera genética a la resistencia a los medicamentos, que implica la cantidad y el tipo de mutaciones que se necesitan para la aparición de un RAS. Cuarto, la aptitud de las poblaciones de variante resistente es crítica, ya que determina la probabilidad de que persista alguna variante resistente dentro de la población viral más grande.

Finalmente, la aparición de resistencia viral está determinada por el nivel de exposición al fármaco. De hecho, la exposición a concentraciones subóptimas de agentes antivirales resultará en la selección de RAS al permitir el mantenimiento de una carga viral en presencia de una presión selectiva leve.

Más recientemente, se ha propuesto que las sustituciones de aminoácidos que confieren resistencia se denominan RAS y las poblaciones virales que portan estas RAS se llaman variantes resistentes (RAV). Estas RAV también pueden adquirir mutaciones adicionales, denominadas sustituciones compensatorias o asociadas con la aptitud, donde pueden aumentar su aptitud. Esto puede conducir hacia un rápido crecimiento del virus durante el curso del tratamiento, que se denomina “avance” o *breakthrough*; o después del tratamiento, que se denomina “recaída” o *relapse* (Pawlotsky, 2016, pp. 70-86).

Resistencia medicamentosa a los AAD

Inhibidores de la proteasa NS3/4A

La proteasa viral NS3/4A es un complejo heterodímero en el cual la proteína NS3 contiene el sitio de escisión proteolítica y el NS4A funciona como cofactor. Los inhibidores de NS3/4A bloquean el sitio catalítico de NS3 o inhiben la interacción NS3/4A, previniendo así la escisión de la poliproteína del VHC. El sitio catalítico de la proteasa NS3 está ubicado dentro de un surco poco profundo que ha dificultado el diseño de moléculas pequeñas inhibitoras. No obstante, dada la escasez de sitios de unión disponibles para moléculas pequeñas al sitio catalítico, existe una barrera

relativamente baja para la resistencia genética a los inhibidores de NS3/4A (Halfon y Locarnini, 2011, pp. 192-206).

Los inhibidores de la proteasa (IP) de primera generación, TLV y BCV, fueron los dos primeros AAD aprobados para el tratamiento del VHC genotipo 1 junto con IFN y RBV. La segunda ola de IP de primera generación se caracteriza por su mayor potencia e incluye los compuestos macrocíclicos: SMV, asunaprevir y vaniprevir. Dado al desarrollo de estos IP cada vez más potentes, la producción de TLV y BCV se terminó en el 2014.

Más recientemente, los IP de segunda generación se han desarrollado con un enfoque no solo para continuar aumentando la potencia y reducir la susceptibilidad a las mutaciones de resistencia, sino también para ampliar la actividad genotípica. Los miembros aprobados de esta clase incluyen: paritaprevir (PTV), grazoprevir (GZV), glecaprevir (GCV) y voxilaprevir (Lenz et al, 2015, pp. 1008-1014).

Inhibidores NS5A

La proteína NS5A es una fosfoproteína de unión a zinc multifuncional de función aún enigmática, pero se cree que está involucrada en múltiples aspectos del ciclo de vida del VHC, incluida la replicación, el ensamblaje y la salida de los viriones del VHC. Esta proteína es una fosfoproteína de ~450 aminoácidos, compuesta por una hélice α N-terminal, que es fundamental para la orientación de la membrana y ayuda a atar la proteína a las bicapas de la membrana intracelular, y tres dominios (D1-D3). D1 es una región de unión a ARN requerida para la replicación viral. Se predice que D2 y D3 son dominios en gran parte no estructurados involucrados en la replicación del ARN e interacción con factores virales y/o del hospedador (Moradpour y Penin, 2013, pp. 113-142).

Los inhibidores de NS5A que han sido aprobados para el tratamiento del VHC incluyen: daclatasvir (DCV), ledipasvir (LDV), ombitasvir (OBV), elbasvir (EBV), velpatasvir (VPV) y pibrentasvir (PBV). A pesar del rápido desarrollo de esta clase de AAD, el mecanismo exacto de inhibición por parte de esta familia contra la proteína NS5A sigue sin entenderse completamente.

Aunque el mecanismo exacto por el cual los inhibidores de NS5A actúan para anular NS5A sigue siendo un área activa de investigación, los múltiples defectos observados en el ciclo replicativo del VHC después de la inhibición de NS5A reflejan las funciones pleomorfas en las que la proteína NS5A participa en el ciclo de vida del HCV.

Al igual que con los RAS NS3, los RAS NS5A se detectan con frecuencia como variantes naturales en individuos que no han recibido tratamiento previo. De hecho, aunque los inhibidores de NS5A exhiben un amplio espectro de acción pangénotípico, también se caracterizan por una baja barrera genética a la resistencia. A diferencia de los RAS NS3, los RAS NS5A que surgen durante el tratamiento son extremadamente duraderos y pueden permanecer como la población dominante durante años después del fracaso del tratamiento (Yoshimi et al, 2015, pp. 1913-1920).

Inhibidores NS5B

Los inhibidores de NS5B aprobados o en desarrollo se dividen en dos categorías: inhibidores nucleotídicos (IN) e inhibidores no nucleotídicos (INN). SFV es el único IN actualmente aprobado, mientras que el único INN actualmente aprobado se llama dasabuvir (DSV).

Los IN funcionan incorporándose durante la transcripción activa por NS5B y evitando la incorporación adicional de nucleótidos. Se piensa que la terminación de la cadena se produce por impedimento estérico ejercido a través de los grupos 2'-C-metilo o 2'-flúor que se encuentran en la molécula del fármaco. Dado que el mecanismo de acción se ejerce sobre un aspecto extremadamente conservado del genoma del VHC, las IN tienden a tener actividad pangénotípica.

En contraste, las INN funcionan al unirse a la molécula NS5B de una manera no competitiva en sitios alejados del sitio activo. La estructura de cristal de NS5B revela una estructura canónica que asemeja a una "mano derecha" con subdominios de "dedos" y "pulgar", donde rodean un dominio de "palma" que alberga el sitio activo. Las INN se unen a uno de los cinco sitios alostéricos ubicados en los dominios del "pulgar" o "palma" del NS5B e interfieren con los cambios conformacionales que son importantes para la actividad de la polimerasa (De Clercq, 2015, pp. 3866-3880).

SFV exhibe una barrera muy alta a la resistencia, y como tal, los RAS de origen natural se han detectado con poca frecuencia en pacientes infectados. Los RAS relacionados con NS5B INN son más comunes debido a la barrera relativamente baja de resistencia asociada con estos agentes. La identidad de las sustituciones que confieren resistencia a las INN depende del dominio particular al cual éste se dirige.

Parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos

Toda información descrita a continuación es tomada de la página web Access Medicine. Dicha información ha sido recolectada y revisada por el grupo Wolters Kluwer Clinical Drug Information (2019).

Interferón alfa-2b

Categoría farmacológica

Interferón

Indicaciones

Tratamiento de la hepatitis C crónica en pacientes mayores de 18 años con enfermedad hepática compensada que tienen antecedentes de exposición en la sangre o productos derivados de la sangre y/o son positivos al anticuerpo contra el VHC; en combinación con RBV para el tratamiento de la hepatitis C crónica en pacientes de 3 años o más con enfermedad hepática compensada que no se haya tratado previamente con terapia con interferón alfa y en pacientes de 18 años o más que hayan recaído después de la terapia con interferón alfa. Nota: los regímenes que contienen interferón ya no se recomiendan en las pautas de tratamiento del VHC (AASLD/IDSA 2017).

Mecanismo de acción

Se une a un receptor específico en la membrana celular para iniciar la actividad intracelular; Se pueden detectar múltiples efectos: inducción de la transcripción de genes, inhibición del crecimiento celular, altera el estado de diferenciación celular, interfiere con la expresión del

oncogén, altera la expresión del antígeno de la superficie celular, aumenta la actividad fagocítica de los macrófagos y aumenta la citotoxicidad de los linfocitos para las células diana.

Farmacocinética

Distribución: V_d : 31L; pero se ha observado que es mucho mayor (370 a 720L) en pacientes con leucemia que reciben infusión continua de IFN; IFN no penetra en el LCR.

Metabolismo: principalmente renal, filtrado y absorbido en el túbulo renal.

Biodisponibilidad: IM: 83 %; SC: 90 %.

Vida media de eliminación: IV: ~2 horas; IM, SC: ~2 a 3 horas.

Tiempo para alcanzar concentración máxima en suero: IM, SC: ~3 a 12 horas; IV: Al final de una infusión de 30 minutos.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al interferón alfa o cualquier componente de la formulación; enfermedad hepática descompensada; hepatitis autoinmune.

El tratamiento de la hepatitis C no se recomienda actualmente para tratar la infección materna o para disminuir el riesgo de transmisión de la madre al hijo durante el embarazo. Las mujeres infectadas por el VHC en edad fértil deben considerar posponer el embarazo hasta que se complete la terapia para reducir el riesgo de transmisión del VHC.

En la terapia de combinación de IFN alfa-2b y RBV está contraindicada en mujeres embarazadas, en hombres con parejas embarazadas; en pacientes con hemoglobinopatías (talasemia mayor, anemia de células falciformes); aclaramiento de creatinina $<50\text{mL}/\text{minuto}$; o hipersensibilidad a la RBV o cualquier componente de la formulación. La terapia de combinación con RBV puede causar defectos de nacimiento y muerte en el feto.

Reacciones adversas

Sistema nervioso central: Fatiga (8 % a 96 %), dolor de cabeza (21 % a 62 %), escalofríos (45 % a 54 %), rigores (2 % a 42 %), depresión (3 % a 40 %), somnolencia (1 % a 33 %), mareos (≤ 23 %), vértigo (≤ 23 %), irritabilidad (≤ 22 %), dolor (3 % a 18 %), dolor en el cuadrante superior

derecho (≤ 15 %), malestar (3 % a 14 %), parestesia (≤ 13 %), confusión (≤ 12 %), insomnio (≤ 12 %).

Hepático: aumento de la AST sérica (4 % a 63 %), aumento de la fosfatasa alcalina sérica (4 % al 13 %), aumento de ALT sérica (2 % al 13 %).

Renal: aumento de nitrógeno ureico en sangre (2 % a 12 %).

Respiratorio: síntomas de tipo gripal (≤ 45 %; niños: 100 %), disnea (≤ 15 %), tos (≤ 13 %).

Dosis

IM, SC: 3 millones de unidades 3 veces por semana. En pacientes con normalización de ALT a las 16 semanas, continúe el tratamiento (si se tolera) durante 18 a 24 meses; considerar la interrupción si la normalización no se produce a las 16 semanas. Nota: los regímenes que contienen interferón ya no se recomiendan en las pautas de tratamiento del VHC (AASLD/IDSA, 2017).

PegIFN alfa-2b

Categoría farmacológica

Interferón

Indicaciones

Tratamiento de la hepatitis C crónica en pacientes mayores de 18 años con enfermedad hepática compensada que tienen antecedentes de exposición en la sangre o productos derivados de la sangre y/o son positivos al anticuerpo contra el VHC; en combinación con RBV para el tratamiento de la hepatitis C crónica en pacientes de 3 años o más con enfermedad hepática compensada que no se haya tratado previamente con terapia con interferón alfa y en pacientes de 18 años o más que hayan recaído después de la terapia con interferón alfa. Nota: los regímenes que contienen interferón ya no se recomiendan en las pautas de tratamiento del VHC (AASLD/IDSA 2017).

Mecanismo de acción

Se une a un receptor específico en la membrana celular para iniciar la actividad intracelular; Se pueden detectar múltiples efectos: inducción de la transcripción de genes, inhibición del crecimiento celular, altera el estado de diferenciación celular, interfiere con la expresión del

oncogén, altera la expresión del antígeno de la superficie celular, aumenta la actividad fagocítica de los macrófagos y aumenta la citotoxicidad de los linfocitos para las células diana.

Farmacocinética

Biodisponibilidad: Aumenta con la dosificación crónica.

Vida media de eliminación: ~40 horas (rango: 22 a 60 horas).

Tiempo para alcanzar concentración máxima: 15 a 44 horas.

Excreción: orina (~30 %); aclaramiento reducido en insuficiencia renal en un 17 % en disfunción moderada, 44 % en disfunción grave.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad (incluyendo urticaria, angioedema, broncoconstricción, anafilaxia, síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica) al pegIFN alfa-2b, IFN alfa-2b, otros IFN alfa, o cualquier componente de la formulación; hepatitis autoinmune; enfermedad hepática descompensada (puntuación de Child-Pugh > 6, clases B y C).

El tratamiento de la hepatitis C no se recomienda actualmente para tratar la infección materna o para disminuir el riesgo de transmisión de la madre al hijo durante el embarazo. Las mujeres infectadas por el VHC en edad fértil deben considerar posponer el embarazo hasta que se complete la terapia para reducir el riesgo de transmisión del VHC.

En la terapia de combinación de pegIFN alfa-2b y RBV está contraindicada en mujeres embarazadas, en mujeres que pueden estar embarazadas, en hombres con parejas embarazadas; en pacientes con hemoglobinopatías (talasemia mayor, anemia de células falciformes); aclaramiento de creatinina <50mL/minuto; o hipersensibilidad a la RBV o cualquier componente de la formulación. La terapia de combinación con RBV puede causar defectos de nacimiento y muerte en el feto.

Reacciones adversas

Sistema nervioso central: dolor de cabeza (56 %), fatiga (incluyendo astenia; ≤52 %), depresión (29 %), ansiedad (≤28 %), labilidad emocional (≤28 %), irritabilidad (≤28 %), insomnio (23 %), rigores (23 %), mareos (12 %).

Hepático: aumento de la ALT sérica (10 %), hepatomegalia (6 %).

Respiratorio: faringitis (10 %), tos (8 %), sinusitis (7 %), disnea (4 %), rinitis (2 %).

Dosis

SC: Descontinúe después de 12 semanas en pacientes con VHC genotipo 1 si el ARN del VHC no disminuye en al menos 2 logaritmos (en comparación con la línea basal) o si el ARN del VHC detectable está presente en 24 semanas. También se recomienda la discontinuación en pacientes que previamente fracasaron en la terapia (independientemente de genotipo) si el ARN del VHC detectable está presente a las 12 o 24 semanas.

Terapia de combinación con RBV: Nota: las recomendaciones actuales de AASLD/IDSA no recomiendan el uso de productos con interferón (2017).

Dosis inicial (basada en una dosis semanal promedio de 1.5mcg/kg):

<40 kg: 50mcg una vez a la semana (con ribavirina 800mg/día).

40 a 50 kg: 64mcg una vez por semana (con ribavirina 800mg/día).

51 a 60 kg: 80mcg una vez a la semana (con ribavirina 800mg/día).

61 a 65 kg: 96mcg una vez por semana (con ribavirina 800mg/día).

66 a 75 kg: 96mcg una vez por semana (con ribavirina 1,000mg/día).

76 a 80 kg: 120mcg una vez a la semana (con ribavirina 1,000mg/día).

81 a 85 kg: 120mcg una vez por semana (con ribavirina 1,200mg/día).

86 a 105 kg: 150mcg una vez por semana (con ribavirina 1,200mg/día).

> 105 kg: 1,5mcg/kg una vez a la semana (con ribavirina 1,400mg/día).

Duración del tratamiento: 48 semanas para el genotipo 1, 24 semanas para los genotipos 2 y 3, o 48 semanas para pacientes que fracasaron previamente en la terapia (independientemente del genotipo).

Monoterapia: Nota: las recomendaciones actuales de AASLD/IDSA no recomiendan el uso de productos con interferón (2017).

Dosis inicial (basada en una dosis semanal promedio de 1mcg/kg):

≤45 kg: 40 mcg una vez por semana.

46 a 56 kg: 50 mcg una vez por semana.

57 a 72 kg: 64 mcg una vez por semana.
73 a 88 kg: 80 mcg una vez por semana.
89 a 106 kg: 96 mcg una vez por semana.
107 a 136 kg: 120 mcg una vez por semana.
137 a 160 kg: 150 mcg una vez por semana.
Duración del tratamiento: 1 año.

Ribavirina

Categoría farmacológica

Antihepaciviral, nucleósido, inmunomodulador.

Indicaciones

La RBV, en combinación con AAD, se recomienda en las guías AASLD/IDSA como parte de un régimen alternativo para ciertos escenarios clínicos. La combinación de pegIFN y RBV, no se recomienda para el tratamiento contra el VHC (independientemente del genotipo). Sin embargo, los regímenes basados en pegIFN y RBV pueden permanecer en uso en entornos de recursos limitados donde los regímenes sin IFN son inaccesibles o no están disponibles.

Mecanismo de acción

Inhíbe la replicación de virus ARN y ADN; inhibe la actividad de la ARN polimerasa del virus de la gripe e inhibe el inicio y el alargamiento de los fragmentos de ARN que dan como resultado la inhibición de la síntesis de proteínas virales.

Farmacocinética

Distribución: Cápsula oral: Dosis única: V_d : 2,825L; Distribución significativamente prolongada en el eritrocito (16 a 40 días), que puede usarse como marcador para el metabolismo intracelular.

Unión a proteínas: ninguna.

Metabolismo: hepático.

Biodisponibilidad: Cápsula oral: 64 %.

Vida media de eliminación, plasma: Adultos: Cápsula, dosis única: 24 horas en adultos sanos, 44 horas con infección crónica por hepatitis C (aumenta hasta ~298 horas en estado estable). Tableta, dosis única: ~120 a 170 horas.

Tiempo para alcanzar concentración máxima en suero: Cápsula oral: dosis múltiples: niños y adolescentes de 3 a 16 años: ~2 horas; Adultos: 3 horas. Tableta: 2 horas.

Excreción: Cápsula oral: Orina (61 %), heces (12 %).

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la RBV o cualquier componente de la formulación; mujeres embarazadas o que pueden quedar embarazadas; varones cuyas parejas femeninas están embarazadas; pacientes con hemoglobinopatías (talasemia mayor, anemia de células falciformes); Uso concomitante con didanosina. Se han demostrado efectos teratogénicos significativos en todas las especies animales expuestas a RBV.

El tratamiento de la hepatitis C no se recomienda actualmente para tratar la infección materna o para disminuir el riesgo de transmisión de la madre al hijo durante el embarazo. Las mujeres infectadas por el VHC en edad fértil deben considerar posponer el embarazo hasta que se complete la terapia para reducir el riesgo de transmisión del VHC.

Terapia de combinación con IFN alfa: hepatitis autoinmune; descompensación hepática (puntuación de Child-Pugh > 6; clase B y C) en la hepatitis C crónica con o sin coinfección por VIH antes del tratamiento.

Reacciones adversas

Hematológica y oncológica: Neutropenia (8 % a 40 %), anemia (11% a 35%; niños y adolescentes: 11 %), linfocitopenia (12 % a 14 %), anemia hemolítica (13 %).

Hepático: aumento de la bilirrubina sérica (1.5 a 3 mg/dL: 10 % a 32 %, 3.1 a 12 mg/dL: ≤3%; niños y adolescentes: 1.26 a 2.59 x ULN: 7%, 1.5 a 3 mg/dL: 2%).

Respiratorio: síntomas de tipo gripal (15 % a 16 %; niños y adolescentes: 31% a 91%), infección del tracto respiratorio superior (niños y adolescentes: 60 %), disnea (13 % a 26 %; niños y adolescentes: 5 %), tos (7 % a 23 %), faringitis (12 % a 13 %), sinusitis (5 % a 12 %; niños y adolescentes: <1 %).

Dosis

RBV según peso:

<75 kg: 1g diario en 2 dosis divididas (AASLD/IDSA 2018).

≥75 kg: 1.2g diarios en 2 dosis divididas (AASLD/IDSA 2018).

Dosis inicial de RBV: 600mg; aumentar según lo tolerado (AASLD/IDSA 2018).

El régimen de dosificación, el tratamiento concomitante y la duración dependen del genotipo del VHC y del estado del tratamiento (sin tratamiento previo o con experiencia en el tratamiento), así como otros factores (por ejemplo, presencia y tipo de cirrosis). La terapia de combinación con pegIFN no se recomienda en las pautas de tratamiento del VHC (pacientes sin tratamiento o con experiencia en el tratamiento) (AASLD/IDSA 2018).

Telaprevir**Categoría farmacológica**

Inhibidor NS3/4A.

Indicaciones

TLV, cuando se usa en combinación con pegIFN y RBV, está indicado para el uso en el tratamiento de la infección crónica por el genotipo 1 del VHC en adultos.

Mecanismo de acción

TLV es un inhibidor de la proteasa NS3/4A del VHC, necesario para la escisión proteolítica de la poliproteína codificada por el VHC y es esencial para la replicación viral.

Farmacocinética

Distribución: Vdss: 252L.

Unión a proteínas: 59 % a 76 %.

Metabolismo: principalmente a través de CYP3A4.

Biodisponibilidad: variable según ingesta de alimento.

Vida media de eliminación: ~4 a 4,7 horas.

Tiempo en alcanzar concentración máxima en suero: ~4 a 5 horas.

Excreción: Heces (82 %); sudor (9 %); orina (1%).

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a cualquier componente de la formulación.

El tratamiento de la hepatitis C no se recomienda actualmente para tratar la infección materna o para disminuir el riesgo de transmisión de la madre al hijo durante el embarazo. Las mujeres infectadas por el VHC en edad fértil deben considerar posponer el embarazo hasta que se complete la terapia para reducir el riesgo de transmisión del VHC. Cuando se detecta una infección por VHC durante el embarazo, el tratamiento debe aplazarse hasta después del parto.

Reacciones adversas

Fatiga, anemia, náusea, dolor de cabeza

Dosis

Oral: 750mg cada 8 horas.

Boceprevir

Categoría farmacológica

Inhibidor NS3/4A.

Indicaciones

BCV, cuando se usa en combinación con pegIFN y RBV, está indicado para el uso en el tratamiento de la infección crónica por el genotipo 1 del VHC en adultos.

Mecanismo de acción

BCV es un inhibidor de la proteasa NS3/4A del VHC, necesario para la escisión proteolítica de la poliproteína codificada por el VHC y es esencial para la replicación viral.

Farmacocinética

Distribución: Vdss: 772L.

Unión a proteínas: 75 %.

Metabolismo: principalmente mediante CYP3A4.

Biodisponibilidad: variable según ingesta de alimento.

Vida media de eliminación: ~3,4 horas.

Tiempo en alcanzar concentración máxima en suero: ~2 horas.

Excreción: Heces (79 %); orina (9 %).

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a cualquier componente de la formulación.

El tratamiento de la hepatitis C no se recomienda actualmente para tratar la infección materna o para disminuir el riesgo de transmisión de la madre al hijo durante el embarazo. Las mujeres infectadas por el VHC en edad fértil deben considerar posponer el embarazo hasta que se complete la terapia para reducir el riesgo de transmisión del VHC. Cuando se detecta una infección por VHC durante el embarazo, el tratamiento debe aplazarse hasta después del parto.

Reacciones adversas

Fatiga, anemia, náusea, dolor de cabeza

Dosis

Oral: 800mg cada 8 horas.

Daclatasvir

Categoría farmacológica

Inhibidor NS5A.

Indicaciones

Tratamiento de la infección crónica por el VHC genotipo 1 o genotipo 3 en combinación con sofosbuvir, con o sin ribavirina.

Mecanismo de acción

DCV se une a la terminal N dentro del Dominio 1 de la proteína NS5A del VHC e inhibe la replicación del ARN viral y el ensamblaje del virión.

Farmacocinética

Distribución: Vdss: 47L.

Unión a proteínas: ~99 %.

Metabolismo: principalmente a través de CYP3A4.

Biodisponibilidad: 67 %.

Vida media de eliminación: ~12 a 15 horas.

Tiempo en alcanzar concentración máxima en suero: ≤ 2 horas.

Excreción: Heces (88 %, 53 % sin cambios); orina (6.6 %, principalmente sin cambios).

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al DCV o cualquier componente de la formulación; uso concurrente con inductores fuertes de CYP3A4 (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, rifampicina, hierba de San Juan) y glicoproteína P.

El tratamiento de la hepatitis C no se recomienda actualmente para tratar la infección materna o para disminuir el riesgo de transmisión de la madre al hijo durante el embarazo. Las mujeres infectadas por el VHC en edad fértil deben considerar posponer el embarazo hasta que se complete la terapia para reducir el riesgo de transmisión del VHC.

Reacciones adversas

Sistema nervioso central: Fatiga (14 % a 15 %), dolor de cabeza (12 % a 14 %).

Gastrointestinal: náuseas (8 % a 15 %).

Hematológica y oncológica: anemia (20%).

Dosis

Nota: suspenda DCV si se suspende permanentemente otra terapia antihepaciviral. No está indicado como monoterapia.

Oral: Tratamiento sin tratamiento previo y sin cirrosis (agente alternativo): 60mg una vez al día con SFV concomitante durante 12 semanas.

Elbasvir/Grazoprevir

Categoría farmacológica

Inhibidor NS5A.

Inhibidor NS3/4A.

Indicaciones

Tratamiento de la infección por el genotipo 1 o 4 del VHC en adultos; se usa con RBV en ciertas poblaciones de pacientes.

Mecanismo de acción

EBV es un inhibidor del VHC NS5A, que es esencial para la replicación viral y el ensamblaje de viriones.

GZV es un inhibidor de la proteasa NS3/4A del VHC, necesario para la escisión proteolítica de la poliproteína codificada por el VHC y es esencial para la replicación viral.

Farmacocinética

Absorción: No se ve afectado por las comidas.

Biodisponibilidad: EBV: 32 %; GZV: 27 %.

Distribución: EBV: Se distribuye en la mayoría de los tejidos, incluido el hepático; GZV: predominantemente distribución hepática.

Vd: EBV: ~680L; GZV: ~1,250 L.

Unión a proteínas: EBV:> 99.9% (albúmina, glicoproteína ácida alfa-1); GZV: 98.8% (albúmina, glicoproteína ácida alfa-1).

Metabolismo: EBV, GZV: Hepático (metabolismo oxidativo parcial a través de CYP3A); metabolitos no detectados en plasma.

Vida media de eliminación: EBV: ~24 horas; GZV: ~31 horas.

Tiempo para alcanzar concentración máxima: EBV: Mediana: 3 horas (rango: 3 a 6 horas);
GZV: Mediana: 2 horas (rango: 30 minutos a 3 horas).

Excreción: Heces (> 90 %); orina (<1 %).

Contraindicaciones

Insuficiencia hepática moderada o grave (clase B o C de Child-Pugh); uso concurrente con aniones orgánicos que transportan los polipéptidos 1B1/3 (OATP1B1/3) inhibidores que se sabe o se espera que aumenten significativamente las concentraciones plasmáticas de GZV y fuertes inductores del citocromo P450 3A (CYP3A).

El tratamiento de la hepatitis C no se recomienda actualmente para tratar la infección materna o para disminuir el riesgo de transmisión de la madre al hijo durante el embarazo. Las mujeres infectadas por el VHC en edad fértil deben considerar posponer el embarazo hasta que se complete la terapia para reducir el riesgo de transmisión del VHC. Cuando se detecta una infección por VHC durante el embarazo, el tratamiento debe aplazarse hasta después del parto.

Reacciones adversas

Sistema nervioso central: Fatiga (11 %), dolor de cabeza (10 % a 11%)

Gastrointestinal: náuseas (11 %)

Dosis

Genotipo 1a: Tratamiento sin tratamiento previo y sin polimorfismos basales de NS5A: una tableta una vez al día durante 12 semanas. Una tableta contiene: EBV 50mg + GZV 100mg.

Glecaprevir/Pibrentasvir

Categoría farmacológica

Inhibidor NS3/4A.

Inhibidor NS5A.

Indicaciones

Tratamiento del VHC genotipo 1, 2, 3, 4, 5 o 6 en adultos y pacientes pediátricos ≥ 12 años de edad o con peso ≥ 45 Kg, sin cirrosis o con cirrosis compensada (Child-Pugh Clase A); infección por el genotipo 1 del VHC en adultos y pacientes pediátricos ≥ 12 años de edad o con un peso ≥ 45 Kg, previamente tratados con un régimen que contenga un inhibidor de NS5A o un inhibidor de la proteasa NS3/4A, pero no ambos.

Mecanismo de acción

GCV es un inhibidor de la proteasa NS3/4A del VHC, necesario para la escisión proteolítica de la poliproteína codificada por el VHC y es esencial para la replicación de las proteínas virales.

PBV es un inhibidor del VHC NS5A, esencial para la replicación de ARN viral y el ensamblaje de viriones.

Farmacocinética

Unión a proteínas: GCV: 97,5%; PBV: $> 99.9\%$.

Metabolismo: GCV: secundario a CYP3A.

Vida media de eliminación: GCV: 6 horas; PBV: 13 horas.

Tiempo para alcanzar concentración máxima: 5 horas.

Excreción: GCV: Heces (92.1 %), orina (0.7 %); PBV: Heces (96.6 %).

Contraindicaciones

Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C); Coadministración con atazanavir o rifampicina.

El tratamiento de la hepatitis C no se recomienda actualmente para tratar la infección materna o para disminuir el riesgo de transmisión de la madre al hijo durante el embarazo. Las mujeres infectadas por el VHC en edad fértil deben considerar posponer el embarazo hasta que se complete la terapia para reducir el riesgo de transmisión del VHC. Cuando se detecta una infección por VHC durante el embarazo, el tratamiento debe aplazarse hasta después del parto.

Reacciones adversas

Sistema nervioso central: dolor de cabeza (9 % a 17 %), fatiga (adultos: 11% a 16%; adolescentes: 6 %).

Gastrointestinal: náuseas (6 % a 12 %).

Dosis

Oral: Pacientes sin tratamiento previo: Genotipo 1, 2, 3, 4, 5 o 6: tres tabletas una vez al día durante 8 semanas (sin cirrosis). Una tableta contiene: GCV 100mg + PBV 40mg.

Paritaprevir-ritonavir/Ombitasvir/Dasabuvir/Ribavirina**Categoría farmacológica**

Inhibidor del citocromo P-450

Inhibidor NS3/4A

Inhibidor NS5A

Inhibidor de la ARN polimerasa NS5B

Indicaciones

Tratamiento en adultos con hepatitis C crónica, genotipo 1a sin cirrosis, en combinación con RBV, y genotipo 1b sin cirrosis o con cirrosis compensada.

Mecanismo de acción

Combina 3 agentes antivirales de acción directa con distintos mecanismos de acción. OBV inhibe el VHC NS5A e interfiere con la replicación del ARN viral y el ensamblaje del virión. PTV inhibe la proteasa NS3/4A del VHC e interfiere con la escisión de la poliproteína codificada por el VHC necesaria para la replicación viral. DSV inhibe la ARN polimerasa dependiente de ARN del VHC (codificada por el gen NS5B), que también es necesaria para la replicación viral.

Ritonavir no es activo contra el VHC. El ritonavir es un potente inhibidor del CYP3A que aumenta las concentraciones máximas y mínimas del fármaco en plasma de PTV y la exposición general al fármaco.

Farmacocinética

Distribución: OBV: V_{dss} : 173L; PTV: V_{dss} : 103L; Ritonavir: V_{dss} : 21.5L; DSV: V_{dss} : 149L.

Unión a proteínas: OBV: 99.9 %; PTV: 97 % a 98.6%; Ritonavir: > 99 %; DSV: > 99.5%.

Metabolismo: OBV: metabolizado por hidrólisis de amida y metabolismo oxidativo; PTV: metabolizado por el CYP3A4 y, en menor medida, por el CYP3A5; Ritonavir: metabolizado por CYP3A y, en menor medida, por CYP2D6; DSV: metabolizado por el CYP2C8 y, en menor medida, por el CYP3A.

Biodisponibilidad: OBV: 48 %; PTV: 53 %; DSV: 70 %.

Vida media de eliminación: OBV: 21 a 25 horas; PTV: 5.5 horas; Ritonavir: 4 horas; DSV: 5.5 a 6 horas.

Tiempo para alcanzar concentración máxima: OBV: ~ 5 horas; PTV: ~ 4 a 5 horas; Ritonavir: ~ 4 a 5 horas; DSV: ~ 4 horas (liberación inmediata); 8 horas (liberación prolongada).

Excreción: OBV: heces (90.2 %, principalmente como fármaco inalterado) y orina (1.91 %); PTV: heces (88%, principalmente como metabolitos) y orina (8.8 %); Ritonavir: heces (86.4 %) y orina (11.3 %); DSV: heces (94.4%, principalmente como metabolitos) y orina (~ 2 %).

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al ritonavir o cualquier componente de la formulación; insuficiencia hepática de moderada a grave (clase B o C de Child-Pugh); el uso concomitante de fármacos que dependen en gran medida de la eliminación de CYP3A y para los cuales las concentraciones plasmáticas elevadas se asocian con eventos graves y/o potencialmente mortales; uso concurrente de inductores moderados o fuertes de CYP3A, inductores fuertes de CYP2C8, o inhibidores fuertes de CYP2C8.

El tratamiento de la hepatitis C no se recomienda actualmente para tratar la infección materna o para disminuir el riesgo de transmisión de la madre al hijo durante el embarazo. Las mujeres infectadas por el VHC, en edad fértil, deben considerar posponer el embarazo hasta que se complete la terapia para reducir el riesgo de transmisión del VHC. Cuando se detecta una infección por VHC durante el embarazo, el tratamiento debe aplazarse hasta después del parto.

El uso concurrente de anticonceptivos que contienen etinilestradiol está contraindicado. Se recomiendan métodos anticonceptivos alternativos durante la terapia.

Reacciones adversas

Sistema nervioso central: insomnio (5 %).

Dermatológico: Prurito (7 %), erupción cutánea (7 %).

Gastrointestinal: Náuseas (8 %).

Dosis

Genotipo 1a, sin tratamiento previo (régimen alternativo): Oral: Liberación inmediata: dos tabletas de (OBV 12.5mg / PTV 75mg / ritonavir 50mg por tableta) cada mañana durante 12 semanas y una tableta de DSV 250mg dos veces al día, durante 12 semanas.

Simeprevir**Categoría farmacológica**

Inhibidor NS3/4A.

Indicaciones

Tratamiento del genotipo 1 de la hepatitis C crónica en combinación con SFV en adultos sin cirrosis.

Limitaciones de uso: No se recomienda su uso en pacientes que hayan fallado previamente un régimen que contenga SMV u otro régimen que contenga inhibidores de la proteasa del VHC.

Mecanismo de acción

SMV es un inhibidor de la proteasa NS3/4A, el cual es esencial para la replicación viral.

Farmacocinética

Absorción: La comida mejora la absorción.

Unión a proteínas: > 99.9 % (albúmina y glicoproteína ácida alfa-1).

Metabolismo: principalmente metabolismo oxidativo por CYP3A4 (y posiblemente CYP2C8 y CYP2C19).

Biodisponibilidad: 62 % (dosis única en condiciones de alimentación).

Vida media de eliminación: Plasma: 10 a 13 horas (voluntarios sanos); 41 horas (pacientes infectados por el VHC).

Tiempo para alcanzar concentración máxima en suero: 4 a 6 horas.

Excreción: Heces (~ 91 %); orina (<1 %).

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a simeprevirSMV o cualquier componente de la formulación. Se han observado eventos adversos en estudios de reproducción animal. SMV no se utiliza como monoterapia.

El tratamiento de la hepatitis C no se recomienda actualmente para tratar la infección materna o para disminuir el riesgo de transmisión de la madre al hijo durante el embarazo. Las mujeres infectadas por el VHC en edad fértil, deben considerar posponer el embarazo hasta que se complete la terapia para reducir el riesgo de transmisión del VHC. Cuando se detecta una infección por VHC, durante el embarazo, el tratamiento debe aplazarse hasta después del parto.

Reacciones adversas

Sistema nervioso central: dolor de cabeza (con sofosbuvir 7 % a 49 %), fatiga (con sofosbuvir 10 % a 47 n%), insomnio (con sofosbuvir 14 %), mareos (con sofosbuvir 5 % a 10 %).

Dermatológico: fotosensibilidad de la piel (con sofosbuvir $\leq 5\%$ a $\leq 34\%$), erupción cutánea (con sofosbuvir $\leq 5\%$ a $\leq 34\%$), prurito (con sofosbuvir 11 %).

Endocrino y metabólico: aumento de amilasa (con sofosbuvir).

Gastrointestinal: náuseas (con sofosbuvir 4 % a 40 %), diarrea (con sofosbuvir 5 % a 18 %).

Hepático: hiperbilirrubinemia (con sofosbuvir).

Gastrointestinal: aumento de la lipasa sérica (con sofosbuvir).

Dosis

Genotipo 1, tratamiento sin tratamiento previo (régimen alternativo): 150mg una vez al día en combinación con SFV durante 12 semanas.

Sofosbuvir/Ledispavir

Categoría farmacológica

Inhibidor NS5A.

Inhibidor de la ARN polimerasa NS5B.

Indicaciones

Tratamiento de la infección crónica por el VHC genotipo 1, 4, 5 o 6 en pacientes adultos y pediátricos ≥ 12 años o con un peso ≥ 35 kg, sin cirrosis o con cirrosis compensada.

Mecanismo de acción

LDV inhibe la proteína NS5A del VHC necesaria para la replicación viral; SFV es un profármaco convertido a su forma farmacológicamente activa (GS-461203), inhibe la ARN polimerasa dependiente de ARN NS5B, también esencial para la replicación viral, y actúa como un terminador de la cadena.

Farmacocinética

Absorción: ambos presentan buena absorción.

Unión a proteínas: LDV: > 99.8 %; SFV: ~ 61 % a 65 %.

Metabolismo: LDV: metabolismo oxidativo lento por medio de un mecanismo desconocido; SFV: hepático; se transforma en la molécula farmacológicamente activa análoga de nucleósido (uridina) trifosfato GS-461203; La desfosforilación da como resultado la formación de un metabolito inactivo del nucleósido GS-331007.

Vida media de eliminación: LDV: 47 horas; SFV: ~ 0.5 horas.

Tiempo para alcanzar concentración máxima: LDV: 4 a 4.5 horas; SFV: ~ 0.8 a 1 hora.

Excreción: LDV: Heces (~ 86 %), orina (1 %); SFV: orina (80 %), heces (14 %).

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a cualquier componente de la formulación.

El tratamiento de la hepatitis C no se recomienda actualmente para tratar la infección materna o para disminuir el riesgo de transmisión de la madre al hijo durante el embarazo. Las

mujeres infectadas por el VHC, en edad fértil, deben considerar posponer el embarazo hasta que se complete la terapia para reducir el riesgo de transmisión del VHC. Cuando se detecta una infección por VHC durante el embarazo, el tratamiento debe aplazarse hasta después del parto.

Reacciones adversas

Sistema nervioso central: dolor de cabeza (11 % a 29 %), fatiga (10 % a 18 %).

Neuromuscular y esquelético: debilidad (18 % a 31 %).

Dosis

Oral: Genotipo 1: Pacientes sin tratamiento previo sin cirrosis o con cirrosis compensada (clase A de Child-Pugh) o pacientes con experiencia en el tratamiento con pegIFN/RBV sin cirrosis: Un comprimido una vez al día durante 12 semanas. Una tableta contiene: LDV 90mg + SFV 400mg.

Nota: los pacientes sin tratamiento previo y sin cirrosis que presentan un ARN del VHC <6 millones de unidades/mL, no están infectados por el VIH y no son de raza negra, pueden considerarse para el tratamiento de 8 semanas de duración.

Sofosbuvir/Velpatasvir**Categoría farmacológica**

Inhibidor NS5A.

Inhibidor de la ARN polimerasa NS5B.

Indicaciones

Tratamiento de la infección crónica por el VHC genotipo 1, 2, 3, 4, 5 o 6 en adultos sin cirrosis o con cirrosis compensada o en combinación con RBV en pacientes con cirrosis descompensada.

Mecanismo de acción

VPV inhibe la proteína NS5A del VHC necesaria para la replicación viral; SFV es un profármaco convertido a su forma farmacológicamente activa (GS-461203), que inhibe la ARN

polimerasa dependiente de ARN NS5B, también esencial para la replicación viral, y actúa como un terminador de cadena.

Farmacocinética

Unión a proteínas: VPV: > 99.5 %; SFV: 61 % a 65 %.

Metabolismo: VPV: hepático; sustrato de la glicoproteína P, polipéptidos transportadores de aniones orgánicos, CYP 2B6, CYP 2C8 y CYP 3A4; SFV: hepático; se transforma en la molécula farmacológicamente activa análoga de nucleósido (uridina) trifosfato GS-461203; la desfosforilación da como resultado la formación de un metabolito inactivo del nucleósido GS-331007.

Vida media de eliminación: VPV: 15 horas; SFV: 0.5 horas.

Tiempo para alcanzar concentración máxima: VPV: 3 horas; SFV: de 0,5 a 1 hora.

Excreción: VPV: Orina: 0.4 %, heces: 94 %; SFV: Orina: 80 %; heces: 14 %.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a cualquier componente de la formulación.

El tratamiento de la hepatitis C, no se recomienda actualmente para tratar la infección materna o para disminuir el riesgo de transmisión de la madre al hijo durante el embarazo. Las mujeres infectadas por el VHC, en edad fértil, deben considerar posponer el embarazo hasta que se complete la terapia para reducir el riesgo de transmisión del VHC. Cuando se detecta una infección por VHC, durante el embarazo, el tratamiento debe aplazarse hasta después del parto.

Reacciones adversas

Sistema nervioso central: cefalea (22 %), fatiga (15 %).

Gastrointestinal: Náuseas (9 %).

Neuromuscular y esquelético: debilidad (5 %).

Dosis

Oral: Genotipo 1a: sin tratamiento previo o pegIFN/RBV sin cirrosis o con cirrosis compensada (clase A de Child-Pugh): un comprimido una vez al día durante 12 semanas. Una tableta contiene: VPV 100mg + SFV 400mg.

Interacciones medicamentosas con los AAD

La Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades del Hígado (AASLD, 2018), recomienda la consideración de las siguientes interacciones medicamentosas en la selección y/o monitoreo del tratamiento para los pacientes (Tabla 4).

Tabla 4. Antivirales de acción directa aprobados por la FDA para su uso en el tratamiento de la hepatitis C.

Medicaciones concomitantes	DCV	LDV	PTV	SMV	SFV	EBV/GZV	VPV
Agentes reductores de acidez		X	X				X
Alfuzosina/Tamsulosina			X				
Amiodarona	X	X	X	X	X		X
Anticonvulsivantes	X	X	X	X	X	X	X
Antiretrovirales	Variable según el agente antiretroviral						
Antifúngicos azoles	X		X	X		X	
Buprenorfina/naloxona			X				
Inhibidores de la calcineurina			X	X		X	
Bloqueadores de canales de calcio	X		X	X		X	
Cisaprida			X	X		X	
Digoxina	X	X		X		X	
Derivados ergotamínicos			X				
Productos que contienen etinilestradiol			X				
Furosemida			X				
Gemfibrosil			X				
Glucocorticoides	X		X	X		X	

Hierba de San Juan	X	X	X	X	X	X	X
Estatinas	X	X	X	X		X	
Antibióticos macrólidos	X			X		X	
Otros antiarrítmicos			X	X		X	
Inhibidores de la fosfodiesterasa			X	X		X	
Pimozida			X				
Derivados de rifamicina	X	X	X	X	X	X	X
Salmeterol			X				
Sedantes			X	X		X	

Nota: AASLD, 2018

Costo estimado de los tratamientos de AAD

La Tabla 5 presenta el costo de adquisición mayorista (CAM) de agentes antivirales de acción directa en el mercado estadounidense, elaborado por Woolston y Kim (2018). Según la publicación por parte de la CCSS, el tratamiento completo por paciente de Harvoni (LDV/SFV) costó cerca de 6 millones de colones, eso equivale aproximadamente a 10 000 dólares, lo cual según la Tabla 5, en Estados Unidos el mismo tratamiento costaría 63 000 dólares por paciente. La OMS/OPS han negociado con las empresas farmacéuticas para que redujeran los costos para países medios y bajos económicamente, con el fin de que estos puedan adquirir los productos y resolver una de las problemáticas de salud pública como lo es la hepatitis viral C.

Tabla 5. Costo de adquisición mayorista de agentes antivirales de acción directa

Medicamento	Marca	Laboratorio	CAM por 1 día (\$)	CAM por tratamiento completo (\$)
DCV	Daklinza	Bristol-Myers Squibb	750	--
EBV/GZV	Zepatier	Merck & Co., Inc.	650	54 600
LDV/SFV	Harvoni	Gilead Sciences	1125	63 000
GCV/PBV	Mavyret	Abbvie	417	26 400

PTV/rtv/OBV/DSV	Viekira XR	AbbVie	992	--
SMV	Olysio	Janssen	790	--
SFV	Sovaldi	Gilead Sciences	1000	--
SFV/VPV	Epclusa	Gilead Sciences	890	74 760

Nota: Woolston y Kim, 2018

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

En este capítulo se describirá el método, las fuentes de información y las categorías de análisis empleados para el presente trabajo de investigación.

Método

Para el presente estudio de revisión bibliográfica, se seleccionaron un total de 15 artículos científicos en inglés, todos a nivel internacional, no se consideraron artículos en otros idiomas. Todos los artículos seleccionados excepto uno, no datan mayor a diez años en antigüedad desde la presente fecha y son de estudios clínicos fase II o fase III. Los temas de los artículos se relacionan con la eficacia y seguridad de los AAD aprobados por la FDA, ya sea en comparación frente otros AAD o contra IFN/RBV.

Asimismo, se examinaron los tratamientos solo para pacientes que no han recibido tratamiento previo y que no han desarrollado cirrosis hepática. Además, que fuesen adultos mayores de 18 años con infección por el genotipo 1a del VHC. Se excluyeron todos los demás temas no pertinentes al objetivo de esta investigación. Los países involucrados en los artículos varían en dependencia de los estudios clínicos.

Fuentes de Información

En este apartado se tomarán en cuenta los siguientes 15 artículos científicos para la realización de esta revisión bibliográfica:

Tabla 6. Fuentes de información

Artículo	Resumen
Fecha: setiembre 2001. Autor(es): Manns et al.	En pacientes con hepatitis C crónica, la terapia más efectiva es la combinación de peginterferón alfa-2b 1,5 mcg/Kg por semana más ribavirina. El beneficio se

<p>Título: Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial.</p> <p>País(es): Europa, Canada, Argentina y Estados Unidos.</p>	<p>logra principalmente en pacientes con infecciones por el genotipo 1 del VHC.</p>
<p>Fecha: abril 2009.</p> <p>Autor(es): McHutchinson et al.</p> <p>Título: Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection.</p> <p>País(es): Estados Unidos.</p>	<p>El tratamiento con un régimen basado en telaprevir mejoró significativamente las tasas de respuesta virológica sostenida en pacientes con VHC genotipo 1, aunque con tasas más altas de interrupción debido a eventos adversos.</p>
<p>Fecha: marzo 2011.</p> <p>Autor(es): Poordad et al.</p> <p>Título: Boceprevir for Untreated Chronic HCV Genotype 1 Infection.</p> <p>País(es): Estados Unidos y Europa.</p>	<p>La adición de boceprevir a la terapia estándar con peginterferón-ribavirina, en comparación con la terapia estándar sola, aumentó significativamente las tasas de respuesta virológica sostenida en adultos sin tratamiento previo con infección por el genotipo 1 del VHC.</p>
<p>Fecha: enero 2014.</p> <p>Autor(es): Sulkowski et al.</p> <p>Título: Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection.</p> <p>País(es): Estados Unidos y Europa.</p>	<p>El uso de daclatasvir más sofosbuvir vía oral una vez al día, se asoció con altas tasas de respuesta virológica sostenida entre los pacientes infectados con el genotipo 1, 2 o 3 del VHC, incluidos los pacientes que no respondieron a la terapia previa con telaprevir o boceprevir.</p>
<p>Fecha: abril 2014.</p> <p>Autor(es): Feld et al.</p>	<p>En pacientes no tratados previamente con infección por el genotipo 1 del VHC y sin cirrosis, un régimen de 12 semanas de tratamiento múltiple de ABT-450/r-</p>

<p>Título: Treatment of HCV with ABT-450/r–Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin.</p> <p>País(es): Estados Unidos, Europa y Australia.</p>	<p>ombitasvir y dasabuvir con ribavirina fue altamente eficaz y se asoció con una tasa baja de interrupción del tratamiento.</p>
<p>Fecha: abril 2014.</p> <p>Autor(es): Afdhal et al.</p> <p>Título: Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection.</p> <p>País(es): Estados Unidos, y Europa.</p>	<p>Ledipasvir-sofosbuvir una vez al día, con o sin ribavirina durante 12 o 24 semanas, fue altamente efectivo en pacientes no tratados previamente con infección por el genotipo 1 del VHC.</p>
<p>Fecha: mayo 2014.</p> <p>Autor(es): Ferenci et al.</p> <p>Título: ABT-450/r–Ombitasvir and Dasabuvir with or without Ribavirin for HCV.</p> <p>País(es): Estados Unidos, Canada y Inglaterra.</p>	<p>Doce semanas de tratamiento con ABT-450/r–ombitasvir y dasabuvir sin ribavirina se asociaron con tasas elevadas de respuesta virológica sostenida entre pacientes no tratados previamente con infección por el genotipo 1 del VHC.</p>
<p>Fecha: mayo 2014.</p> <p>Autor(es): Kowdley et al.</p> <p>Título: Ledipasvir and Sofosbuvir for 8 or 12 Weeks for Chronic HCV without Cirrhosis.</p> <p>País(es): Estados Unidos.</p>	<p>Ledipasvir-sofosbuvir durante 8 semanas se asoció con una alta tasa de respuesta virológica sostenida entre pacientes no tratados previamente con infección por el genotipo 1 del VHC sin cirrosis.</p>
<p>Fecha: noviembre 2014.</p> <p>Autor(es): Sulkowski et al.</p> <p>Título: Efficacy and safety of 8 weeks versus 12 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-</p>	<p>Grazoprevir más elbasvir una vez al día con ribavirina o sin ribavirina durante 12 semanas en pacientes con infección por el VHC sin tratamiento previo y pacientes coinfectados por el VIH/VHC sin cirrosis, alcanzaron tasas de RVS12 del 87 al 98</p>

<p>8742) with or without ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 mono-infection and HIV/hepatitis C virus co-infection (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial.</p> <p>País(es): Estados Unidos y Europa.</p>	<p>%.</p> <p>Estos resultados respaldan el desarrollo continuo de la fase 3 de grazoprevir más elbasvir.</p>
<p>Fecha: abril 2015.</p> <p>Autor(es): Zeuzem et al.</p> <p>Título: Grazoprevir–Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naive Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection.</p> <p>País(es): Australia, República Checa, Francia, Alemania, Israel, Puerto Rico, Korea del Sur, Suecia, Taiwán y Estados Unidos.</p>	<p>Grazoprevir–elbasvir logró altas tasas de RVS12 en pacientes cirróticos y no cirróticos sin tratamiento previo con infección por genotipo 1, 4 o 6. Este régimen de una vez al día, totalmente oral y de combinación fija, representa una nueva opción terapéutica potente para la infección crónica por VHC.</p>
<p>Fecha: noviembre 2015.</p> <p>Autor(es): Everson et al.</p> <p>Título: Sofosbuvir With Velpatasvir in Treatment-Naive Noncirrhotic Patients With Genotype 1 to 6 Hepatitis C Virus Infection.</p> <p>País(es): Estados Unidos.</p>	<p>Doce semanas de sofosbuvir, 400mg y velpatasvir, 100mg, fueron bien tolerados y dieron como resultado una alta RVS en pacientes infectados con genotipos del VHC del 1 al 6.</p>
<p>Fecha: diciembre 2015.</p> <p>Autor(es): Feld et al.</p> <p>Título: Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection.</p>	<p>Sofosbuvir-velpatasvir administrado una vez al día durante 12 semanas proporcionó tasas altas de respuesta virológica sostenida entre pacientes tratados y no tratados previamente,</p>

País(es): Estados Unidos, Canada, Europa y Hong Kong.	infectados con el genotipo 1, 2, 4, 5 o 6 del VHC, incluidos aquellos con cirrosis compensada.
<p>Fecha: agosto 2016.</p> <p>Autor(es): Kwo et al.</p> <p>Título: Simeprevir Plus Sofosbuvir (12 and 8 Weeks) in Hepatitis C Virus Genotype 1-Infected Patients Without Cirrhosis: OPTIMIST-1, a Phase 3, Randomized Study.</p> <p>País(es): Estados Unidos y Canada.</p>	Simeprevir-sofosbuvir durante 12 semanas es altamente efectivo en el tratamiento de pacientes infectados con VHC genotipo 1 sin cirrosis.
<p>Fecha: abril 2017.</p> <p>Autor(es): Kwo et al.</p> <p>Título: Glecaprevir and pibrentasvir yield high response rates in patients with HCV genotype 1–6 without cirrhosis.</p> <p>País(es): Estados Unidos, Canada, Europa, Australia, Nueva Zelanda y Puerto Rico.</p>	Glecaprevir más pibrentasvir fueron bien tolerados y lograron altas tasas de respuesta virológica sostenida en los genotipos de VHC 1 al 6, en pacientes infectados sin cirrosis, después de 8 o 12 semanas de duración del tratamiento.
<p>Fecha: enero 2018.</p> <p>Autor(es): Zeuzem et al.</p> <p>Título: Glecaprevir–Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in HCV Genotype 1 or 3 Infection.</p> <p>País(es): Estados Unidos y Europa.</p>	El tratamiento una vez al día con glecaprevir–pibrentasvir durante 8 semanas o 12 logró tasas elevadas de respuesta virológica sostenida entre los pacientes con infección por el genotipo 1 o 3 del VHC que no tenían cirrosis.

Nota: Elaboración propia, 2019

Categorías de Análisis

En este apartado se expondrán las categorías de análisis:

Categoría 1. Evolución terapéutica de la hepatitis C crónica desde el antiguo régimen hasta la actualidad.

Con el paso del tiempo y los avances tecnológicos, día a día se descubren o diseñan nuevas formas de tratamiento ante una enfermedad. La terapia contra el VHC no se queda atrás, la evolución terapéutica ante esta enfermedad ha logrado avances significativos, mejorando la calidad de vida de estos pacientes. Los autores Marks y Naggie (2019) aportan su observación de la siguiente forma:

A pesar de la disponibilidad relativamente reciente de AAD, estos medicamentos están alterando sustancialmente la historia natural de la hepatitis C crónica. En el 2019, el VHC ya no es la principal razón para el trasplante de hígado. Los AAD se utilizan para tratar a los receptores de trasplantes sin VHC que reciben órganos de donantes con infección por VHC, lo que aumenta la disponibilidad de órganos para trasplantes. Las opciones terapéuticas para pacientes con características únicas (infección por VIH, cirrosis descompensada, postrasplante, insuficiencia renal grave y adolescentes) ya están disponibles (párr. 7).

Categoría 2. Clasificación de las distintas combinaciones de antivirales según su categoría farmacológica.

Cuando se introduce cualquier agente externo a nuestro organismo, este logra algún efecto sobre el mismo, la ciencia que domina el estudio de los efectos de un medicamento sobre el organismo se denomina farmacodinamia. Brunton, Hilal-Dandan y Knollmann (2018) describe con exactitud esta definición:

La *farmacodinámica* es el estudio de los efectos bioquímicos, celulares y fisiológicos de los fármacos y sus mecanismos de acción. Los efectos de la mayoría de los fármacos son el resultado de su interacción con los componentes macromoleculares del organismo. El término *receptor* de fármaco o *blanco* de fármaco se refiere a la macromolécula celular o el complejo macromolecular con el cual el fármaco interactúa para obtener una respuesta celular o sistémica (párr. 1).

Categoría 3. Eficacia de los antivirales de acción directa.

Como finalidad de todo medicamento, se busca cuanto menos el alivio de la sintomatología del paciente, no obstante, en este caso, es posible hablar de una erradicación de la enfermedad, puesto que los AAD intervienen directamente sobre la replicación del virus, impidiendo que se propague la infección. Por tanto, la eficacia del tratamiento con AAD se entiende como una disminución en la concentración sérica del virus, así como lo describe Papadakis (2017), se considera como un tratamiento efectivo contra el VHC:

La definición de la eliminación de RNA de HCV exige el uso de un análisis sensible de PCR de transcriptasa inversa de tiempo real para vigilar las concentraciones de RNA de HCV durante el tratamiento (los límites inferiores de cuantificación deben ser 25 UI/ml o menos, y el límite de detección debe ser de 10 a 15 UI/ml). Con los nuevos regímenes terapéuticos, el parámetro para una respuesta virológica sostenida ha disminuido de 24 a 12 semanas después de haber concluido el tratamiento (párr. 79).

Categoría 4. Seguridad de los antivirales de acción directa.

Un tratamiento no sería el más adecuado si no se analizan los riesgos que este conlleva. Se debe garantizar que los beneficios de la terapéutica sobrepasen los riesgos para producir un resultado neto positivo. Así como la mayoría de los medicamentos, los AAD también presentan efectos adversos, razón por la cual se tiene que considerar las condiciones físicas del paciente para determinar si es factible el uso del medicamento sobre el paciente. Los eventos adversos varían en dependencia del antiviral, por tanto, la importancia del estudio de cada una de ellas. Según Papadakis (2017), el tratamiento para la hepatitis C crónica conlleva una serie de eventos adversos importantes y medidas precautivas:

El tratamiento con peginterferón se acompaña de efectos secundarios frecuentes, a menudo angustiantes, y las tasas de interrupción del tratamiento pueden ser de hasta 15 a 30%. Está contraindicada la administración de α -peginterferón en mujeres embarazadas o que están lactando, así como en individuos con cirrosis descompensada, citopenias graves, trastornos psiquiátricos graves, enfermedades autoinmunitarias o imposibilidad de administrarse ellos mismos el tratamiento o de cumplirlo. Los varones y mujeres que reciben ribavirina deben tomar medidas anticonceptivas estrictas hasta seis meses después de concluido el tratamiento, por sus efectos teratógenos en animales. La ribavirina debe utilizarse con precaución en personas de más de 65 años de edad y en aquellos en quienes la hemólisis podría poner en riesgo de angina o apoplejía (párr. 80).

Cronograma

Actividades	II Cuatrimestre del 2018																II Cuatrimestre del 2019															
	Mayo				Junio				Julio				Agosto				Junio				Julio				Agosto							
	Semana				Semana				Semana				Semana				Semana				Semana				Semana							
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Aprobación Tema	X																															
ENTREGA CAPÍTULO I					X																											
ENTREGA CAPÍTULO II							X																									
Lista de conceptos						X																										
ENTREGA CAPÍTULO III							X																									
ENTREGA CAPÍTULO IV																			X													
ENTREGA CAPÍTULO V																				X												
ENTREGA DE LA TESIS																							X									
DEFENSA DE TESIS																											X					

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS

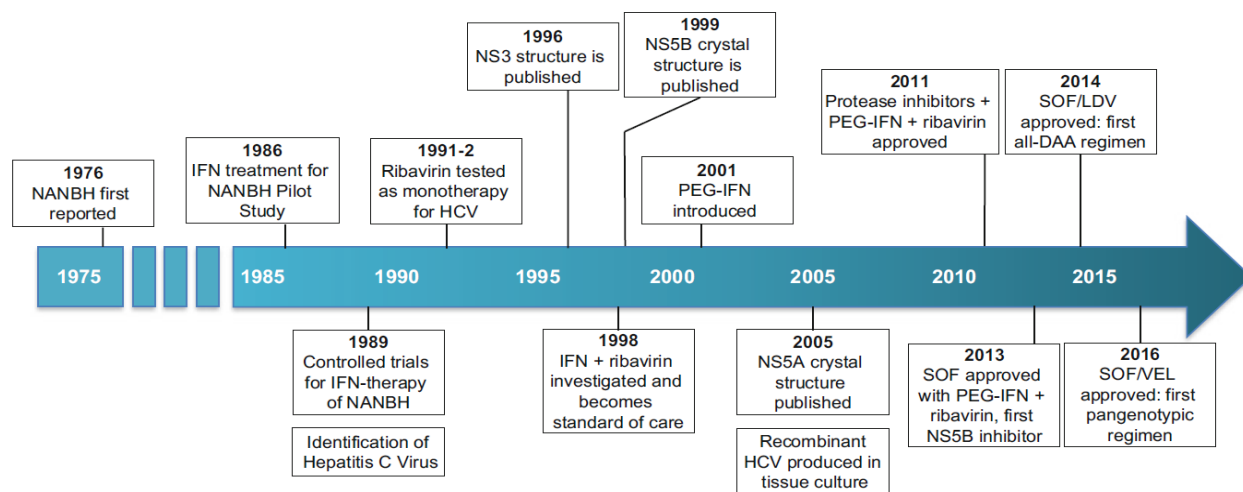
En el siguiente apartado se expondrán y analizarán los resultados obtenidos mediante la revisión bibliográfica de la documentación científica referente al abordaje de los estudios clínicos de la hepatitis C crónica. Estos resultados se han clasificado y evaluado de acuerdo con las categorías de análisis estipuladas en el capítulo III.

Referente a la primera categoría de análisis, se analizará la evolución terapéutica de la hepatitis C crónica desde sus inicios hasta la actualidad.

Categoría 1. Evolución terapéutica de la hepatitis C crónica desde el antiguo régimen hasta la actualidad.

El tratamiento del VHC ha sufrido una revolución. De hecho, hasta tiempos recientes, la terapia basada en IFN había sido la columna vertebral de la terapia contra el VHC (Figura 28). De hecho, la primera evidencia de eficacia terapéutica para el tratamiento basado en IFN contra el VHC se realizó inclusive antes de su identificación en un estudio piloto de diez pacientes, cuando aún se nombraba como "hepatitis no A, no B", una entidad descrita originalmente en 1976 (Hoofnagle et al, 1986, 1575-1578).

Figura 28. Cronología de los hitos en el tratamiento del virus de la hepatitis C.



Nota: Law, 2019, p. 5

A manera de resumen, haciendo uso de la figura anterior, se puede identificar la evolución terapéutica de la hepatitis C de la siguiente manera, desde lo más antiguo hasta lo más reciente: IFN+RBV, pegIFN+RBV, primera generación de inhibidores de proteasa y AAD.

La finalidad de esta categoría es para tratar de visualizar un concepto fundamental que se maneja en el campo farmacéutico y se denomina, el uso racional de medicamentos. Si bien este concepto integra varios aspectos, tales como, eficacia, seguridad, costo-eficacia del tratamiento, prevalencia de la enfermedad, entre otros; el análisis de esta categoría pretende solamente ilustrar que a manera en que pasa el tiempo, con los avances en el campo de las ciencias de la salud, se van retirando antiguos regímenes y son sustituidos por los nuevos, más eficaces y seguros.

Por esta razón, a continuación, se describirán los resultados de cuatro estudios clínicos, donde se observarán las razones de los cambios en los regímenes al tratamiento de la hepatitis C crónica.

Un estudio realizado por los autores Manns et al (2001), demostró que se logró una RVS24 del 33 % con el tratamiento de interferón alfa-2b más ribavirina en pacientes con VHC genotipo 1, a una dosis de 3 millones de unidades 3 veces por semana vía SC del IFN y 1000-1200mg según peso de RBV vía oral (1000mg para <75Kg, 1200mg para \geq igual a 75Kg), ambos por 48 semanas (p. 961).

Por otra parte, del mismo estudio anterior, se trabajó también con pegIFN alfa-2b mas RBV, a una dosis de 1,5mcg/Kg por semana vía SC del pegIFN y 800mg por día vía oral de la RBV, ambos durante 48 semanas. En este grupo de pacientes, el 42 % alcanzó una RVS24 al final del estudio (p. 961).

Asi mismo, McHutchinson et al (2009) realizó un ensayo clínico con el empleo de la primera generación de AAD llamado telaprevir, el cual pertenece al mismo tiempo, a la primera generación de los inhibidores de la proteasa NS3/4A. Este grupo de estudio recibió TLV+pegIFN+RBV durante 12 semanas, seguido de 36 semanas de pegIFN+RBV, para un total

de 48 semanas. La dosis utilizada de TLV fue de 1250mg como dosis de carga, seguida de 750mg cada 8 horas vía oral; pegIFN a una dosis de 180 mcg por semana vía SC; y RBV de 1000-1200mg según peso. Los pacientes del genotipo 1, un 67 % alcanzaron RVS24, mientras que si se filtrara por el subtipo 1a, sólo un 61 % logró la misma SVR (p. 1833).

De igual manera, Afdhal et al (2014) valoraron la eficacia de una combinación de solo AAD (SFV+LDV), desarrollándose así el inicio de un régimen terapéutico libre de IFN y RBV. Todos los pacientes en este estudio clínico, recibieron una combinación de dosis fija de 90mg LDV + 400mg SFV, vía oral una vez al día durante 12 semanas. Los pacientes con genotipo 1 alcanzaron una RVS12 del 99% y si se realizara el filtro por subtipo 1a, un 98 % de los pacientes alcanzó el objetivo primario del estudio (p. 1894).

Tabla 7. Ejemplificación simple sobre la evolución terapéutica del tratamiento de la hepatitis C crónica.

Principios Activos	Vía de Administración	Dosis	RVS (semanas)
IFN/RBV	SC y Oral	SC: 3/semana Oral: 1 diario	24
pegIFN/RBV	SC y Oral	SC: 1/semana Oral: 1 diario	24
TLV/pegIFN/RBV	SC y Oral	SC: 1/semana Oral: 5 diario	24
LDV/SFV	Oral	Oral: 1 diario	12

Nota: Elaboración propia, 2019

La Tabla 7 muestra un resumen de los cuatro ensayos clínicos descritos, se puede observar que, con la evolución de la terapéutica, la vía de administración se torna más cómoda para el paciente, comenzando con 3 punzadas por semana con el IFN, hasta lo más reciente que sólo son tratamientos vía oral, una vez al día. Se nota también un cambio en la dosis, en especial el cambio de IFN a pegIFN, la introducción de una molécula de polietilenglicol al IFN, lo cual le confiere parámetros farmacocinéticos más favorables, especialmente la vida media de eliminación, el cual pasa de 2 horas (IFN) a 40 horas (pegIFN), casi 20 veces más larga. Lo cual implica directamente

una reducción en la dosis, pasando de 3 MU 3 veces por semana, a una dosis en microgramos/kilogramo de peso una vez a la semana.

Finalmente, existe una variación en la respuesta virológica sostenida. Los tratamientos que emplean interferón requieren de una ventana más amplia para cerciorarse de que los niveles séricos de ARN VHC sean indetectables, mientras que los AAD requieren a lo sumo 12 semanas para cumplir con el mismo propósito, inclusive en algunos casos con solo 4 semanas es suficiente para verificar que el paciente ya se haya curado de la enfermedad. Gracias a un estudio realizado por Chen y colaboradores (2013), a partir de esa publicación, para tratamientos que salieron posteriores al pegIFN, se puede utilizar RVS12 en vez del RVS24 porque son concordantes (1450-1455).

Tabla 8. Medicamentos empleados en el tratamiento de la hepatitis C según orden de aprobación por FDA.

Principios Activos	Fecha de Aprobación por FDA*	Vía Administración	Duración (semanas)	RVS (semanas)
IFN/RBV	1997	SC	24-48	24
	1998	Oral		
pegIFN/RBV	2001	SC, Oral	24-48	24
TLV/pegIFN/RBV	2011	SC, Oral	48	24
BCV/pegIFN/RBV	2011	SC, Oral	48	24
SMV	2013	Oral	12	12
PTV/rtv/OBV/DSV/RBV	2014	Oral	12	12
LDV/SFV	2014	Oral	12	12
DCV	2015	Oral	12	12
VPV/SFV	2016	Oral	12	12
EBV/GZV	2016	Oral	12	12
GCV/PBV	2017	Oral	8	12

*Datos tomados de la pagina web oficial de la FDA.

Nota: Elaboración propia, 2019

La Tabla 8 corrobora con lo anteriormente discutido, integrando, además, todos los AAD estudiados en este presente trabajo de investigación. Pese a que el tratamiento de la hepatitis C crónica comenzó mucho anterior a la primera aprobación de esta línea de medicamentos, es de importancia reconocer que posterior a la aprobación; por una entidad de significancia mundial, el fármaco es seguro y eficaz para usarse contra la enfermedad indicada.

Por tanto, no es inusual que un régimen terapéutico sea modificado, debido a que la finalidad de una terapéutica y un uso racional de medicamentos, es alcanzar lo más eficaz y seguro para el usuario. No obstante, podemos observar de esa Tabla 8, cómo ha ido evolucionando el tratamiento contra la hepatitis C, siempre buscando mejoras en la vía de administración (parenteral a solo enteral), duración del tratamiento (48 semanas a 8 semanas) y RVS (24 semanas a 12 semanas).

Referente a la segunda categoría de análisis, se analizará la clasificación de las distintas combinaciones medicamentosas según su clasificación farmacológica.

Categoría 2. Clasificación de las distintas combinaciones de antivirales según su categoría farmacológica.

Haciendo uso de los mismos tres artículos de la categoría anterior (Manns et al, McHutchinson et al y Afdhal et al), se desarrollará el análisis de esta categoría. No obstante, se incorporará una información adicional proveniente de esos mismos artículos, detallando las razones por las cuales se les suspendió el tratamiento a ciertos pacientes debido a reacciones adversas a los medicamentos (RAM).

En el trabajo de Manns et al. (2001), los eventos adversos se clasificaron como leves, moderados, graves o potencialmente mortales. La terapia fue suspendida permanentemente por eventos que amenazaran la vida. Para eventos adversos graves distintos de la anemia, la dosis de IFN o pegIFN se redujo en una dosis de RBV se redujo a 600mg/día. Las dosis completas se podrían reiniciar cuando el evento disminuyera. Si el evento persistía, ambos fármacos se suspendían. Para la anemia, la dosis de RBV se redujo a 600mg/día para caídas en la hemoglobina

de menos de 100 g/L, y la RBV se suspendió cuando las concentraciones de hemoglobina disminuyeron a menos de 85 g/L (pp. 958-965).

En el estudio del TLV, el rash fue el RAM más común y en el de LDV/SFV no hubo pacientes suspendidos.

Tabla 9. Clasificación de principios activos según su categoría farmacológica.

Principios Activos	Categoría Farmacológica	Dosis	Duración (semanas)	RVS12 (%)		Pacientes suspendidos por RAM
				GT1	GT1a	
IFN/RBV	Interferón Inmunomodulador	SC: 3/semana Oral: 1 diario	24-48	33	--	13
pegIFN/RBV	Interferón Inmunomodulador	SC: 1/semana Oral: 1 diario	24-48	42	--	14
TLV/pegIFN/RBV	Inhibidor NS3/4A	SC: 1/semana Oral: 5 diario	48	67	67	12
LDV/SFV	Inhibidor NS5A Inhibidor NS5B	Oral: 1 diario	12	97	97	2

Nota: Elaboración propia, 2019

A continuación, se describe brevemente un repaso conceptual sobre los mecanismos de acción de estos antivirales contra el VHC.

Los interferones son una familia de citoquinas secretadas por las células huésped en respuesta a diversos patógenos como virus, bacterias, hongos o parásitos, donde activan las defensas protectoras del sistema inmunológico. Para defenderse de los patógenos virales invasores,

se activan la transcripción de numerosos genes estimulados por IFN y, por lo tanto, promueven un amplio espectro de respuestas antivirales (Huang, Jiamg, J. y Peng, 2014, pp. 241-247).

La ribavirina ha demostrado ser invaluable como un fármaco antiviral de amplio espectro contra muchas infecciones, incluida la hepatitis C. Aunque tiene poco poder antiviral contra el VHC por sí solo, su combinación con IFN libera su potencial. Sin embargo, el mecanismo responsable del aumento de eficacia por parte de la RBV durante la administración concomitante con IFN no está bien establecido. Su efecto inmunomodulador no se ve demostrado en su actividad antiviral en cultivos celulares, y no se observan efectos directos sobre los niveles de ARN del VHC en pacientes con monoterapia de RBV (Te, Randall y Jensen, 2007, pp. 218-225).

Los AAD son medicamentos dirigidos hacia pasos específicos dentro del ciclo de vida del VHC. Los AAD son moléculas que se dirigen a proteínas no estructurales específicas del virus y dan como resultado la interrupción de la replicación viral y la infección.

En la Tabla 9, se observa nuevamente la trayectoria de la terapéutica ante el VHC, iniciando con IFN hasta los AAD en la actualidad. Los regímenes que contienen IFN no poseen una acción directa y definida sobre el ciclo de vida del VHC, por tanto, eso posiblemente conlleva hacia la utilización de dosis más altas y una mayor duración del tratamiento. No obstante, con la introducción de agentes que actúan sobre el ciclo de vida del VHC (AAD), estos ejercen un impacto directo sobre la dosificación y duración del tratamiento.

Los regímenes con IFN duran aproximadamente entre 24-48 semanas, comparado con 12 semanas de LDV+SFV. De la misma forma, se pasa de aplicaciones SC y una cápsula vía oral, a un tratamiento solamente vía oral. Realizando la comparación entre el TLV y LDV+SFV, el TLV, aunque siendo vía oral, es más incómodo que LDV+SFV, debido a que la dosis es cada 8 horas durante 12-24 semanas de tratamiento.

Por otra parte, también se puede hacer una comparación entre los medicamentos, usando el punto final primario de eficacia, la RVS12. El porcentaje de personas que alcanzaron la RVS12 en el tratamiento con IFN+RBV fue de un 33 %; un 42 % para los usuarios de pegIFN+RBV; un 67

% para TLV+pegIFN+RBV y un 97 % para LDV+SFV. Si se empleara el filtro del subtipo 1a, se observa que el TLV+pegIFN+RBV presenta un 67 % en la RVS12 en comparación con un 97 % para LDV+SFV. Entonces, a medida en que los fármacos puedan interrumpir el ciclo de vida del virus, mayor porcentaje de éxito es observado.

De igual manera sucede con los usuarios que suspenden un tratamiento debido a una RAM. El uso de la RBV implica muchos efectos adversos, razón por la cual en las combinaciones donde no se usa este medicamento, el número de pacientes suspendidos por una RAM naturalmente descenderán. El caso con esa cantidad elevada en la combinación de TLV+pegIFN+RBV, los autores explicaron que posiblemente sea producto del TLV porque en el grupo control (tomaban pegIFN+RBV) sólo hubo ocho casos de suspensión. Finalmente, hubo dos suspensiones en la combinación de LDV+SFV.

Por lo tanto, a medida en que se dejen los regímenes con IFN/RBV y utilicen más las combinaciones de AAD; la dosificación, duración, eficacia y seguridad mejorarán para el usuario, lo cual trae consigo un mejor estado anímico emocional de la persona y una actitud más deseable ante los resultados de la enfermedad.

Referente a la tercera categoría de análisis, se analizará la eficacia de los antivirales de acción directa.

Categoría 3. Eficacia de los antivirales de acción directa

Retomando algunos conceptos descritos en el capítulo II, la interpretación de esta categoría se basa en un parámetro de eficacia que se denomina respuesta virológica sostenida (RVS). Durante décadas, las investigaciones clínicas han basado la valoración de los medicamentos contra el VHC, apoyándose sobre este parámetro, el cual se define como un ARN VHC sérico que no se detecta (o que está por debajo del límite inferior de cuantificación) después de haber completado el tratamiento. Antes del 2013, se daban 24 semanas posterior a la conclusión del tratamiento para medir si aún había presencia de ARN VHC (RVS24).

No obstante, gracias a una revisión realizada por Chen y colaboradores en dicho año, se concluyó que una RVS, medida a las 12 semanas, era concordante con una RVS24, por lo cual, hasta la presente fecha, los investigadores miden una RVS12 como parámetro principal de eficacia.

Los artículos seleccionados cumplen con los criterios de inclusión descritos en el capítulo III, del cual se tienen pacientes mayores de 18 años que no hayan recibido tratamiento previo contra la hepatitis C crónica, pueden presentar fibrosis, pero no cirrosis y que sean del genotipo 1 cuanto menos y subtipo 1a.

Tabla 10. Listado de artículos científicos empleados en la interpretación de la categoría 3.

Autores	Año	Medicamentos estudiados	Punto final primario de eficacia
Manns et al	2001	IFN/RBV	SVR24
Manns et al	2001	pegIFN/RBV	SVR24
McHutchinson et al	2009	TLV/pegIFN/RBV	RVS 24, ARN VHC < 30UI/mL
Poordad et al	2011	BCV/pegIFN/RBV	RVS 24, ARN VHC < 25IU/mL
Kwo et al	2016	SMV/SFV	RVS 12, ARN VHC < 25IU/mL
Feld et al	2014	PTV/rtv/OBV/DSV/RBV	RVS 12, ARN VHC < 25IU/mL
Ferenci et al	2014	PTV/rtv/OBV/DSV/RBV	RVS 12, ARN VHC < 25IU/mL
Afdhal et al	2014	LDV/SFV	RVS 12, ARN VHC < 25IU/mL
Kowdley	2014	LDV/SFV	RVS 12, ARN VHC < 25IU/mL
Sulkowski et al	2014	DCV/SFV	RVS 12, ARN VHC < 25IU/mL
Everson et al	2015	VPV/SFV	RVS 12, ARN VHC < 25IU/mL

Feld et al	2015	VPV/SFV	RVS 12, ARN VHC < 15IU/mL
Sulkowski et al	2014	EBV/GZV	RVS 12, ARN VHC < 25IU/mL
Zeuzem et al	2015	EBV/GZV	RVS 12, ARN VHC < 15IU/mL
Kwo et al	2017	GCV/PBV	RVS 12, ARN VHC < 15IU/mL
Zeuzem	2018	GCV/PBV	RVS 12, ARN VHC < 15IU/mL

Nota: Elaboración propia, 2019

La Tabla 10 muestra el listado de autores de los 15 artículos empleados para la interpretación de esta categoría. Cabe destacar que todos utilizan la RVS como punto final primario de eficacia y el límite de cuantificación depende de la herramienta técnica aplicada.

Tabla 11. Combinaciones farmacológicas recomendadas en el tratamiento de la hepatitis C crónica según dosis, duración y RVS12.

Principios Activos	Dosis	Duración (semanas)	RVS12 (%)	
			GT1	GT1a
IFN/RBV	SC: 3 MU 3 veces/semana Oral: 1000-1200mg/día	24-48	33	--
pegIFN/RBV	SC: 1,5mcg/Kg/semana Oral: 1000-1200mg/día	24-48	42	--
TLV/pegIFN/RBV	SC: 1,5mcg/Kg/semana Oral (RBV): 1000-1200mg/día Oral (TLV): 750mg/8h	48	67	67
BCV/pegIFN/RBV	SC: 1,5mcg/Kg/semana Oral (RBV): 1000-1200mg/día	48	68	68

	Oral (TLV): 800mg/8h			
SMV/SFV	Oral: 150mg SMV + 400mg SFV, una vez al día	12	97	97
PTV/rtv/OBV/DSV/RBV	Oral: 150mg PTV + 100mg rtv + 25mg OBV + 500mg DSV + RBV por peso	12	97	96
LDV/SFV	Oral: 90mg LDV + 400mg SFV, una vez al día	12	97	97
DCV/SFV	Oral: 60mg DCV + 400mg SFV, una vez al día	12	98	98
VPV/SFV	Oral: 100mg VPV + 400mg SFV	12	99	99
EBV/GZV	Oral: 50mg EBV + 100mg GZV	12	97	92
GCV/PBV	Oral: 300mg GCV + 120mg PBV	8	98	98

Nota: Elaboración propia, 2019

En la categoría uno se observó que al ampliar la comprensión del ciclo de vida y los mecanismos asociados del virus, se logró el diseño y construcción de nuevas moléculas para combatir contra la enfermedad de la hepatitis C. En la categoría dos se contempló cómo las distintas clases de moléculas -sobre todo los fármacos que actúan directamente sobre el ciclo de vida del virus- afectan la eficacia de los tratamientos y de esta manera mejoran la calidad de vida del usuario. En esta categoría y en la siguiente por medio de los artículos seleccionados, se demostrará en forma numérica el impacto que ha logrado el desarrollo de los antivirales de acción directa.

La Tabla 11 exhibe la información pertinente a la interpretación de esta categoría. Se detalla claramente la combinación de medicamentos que se estudia en cada ensayo, junto con la dosis estudiada y la duración del tratamiento completo. Se acentúa esta observación puesto que las entidades o asociaciones de salud basan su recomendación con base en estas características. Se

sabe que mientras un estudio sea más específico y limitado, se considera que es de mejor calidad, por lo cual los regímenes de tratamiento se establecen con base en la calidad de los estudios involucrados.

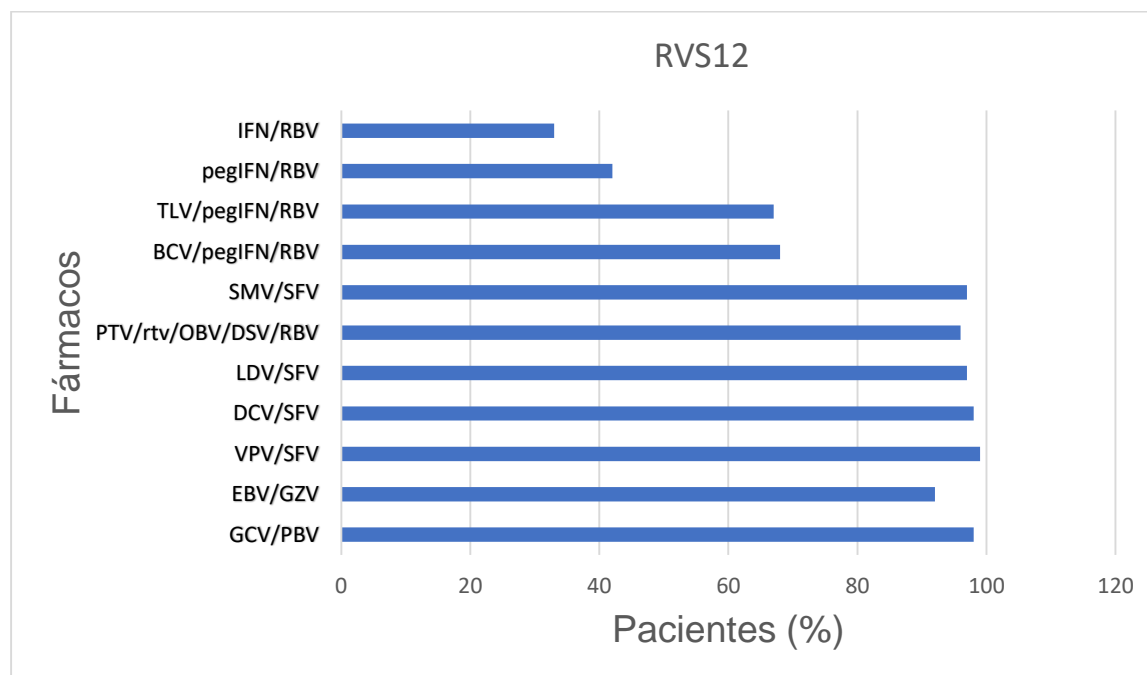
Se puede observar que la duración de los tratamientos se ha reducido cuanto menos un 50 %. Los regímenes de IFN duraban hasta 48 semanas, mientras que los AAD actuales, son de 12 semanas en su mayoría y dependiendo de las condiciones clínicas, existen unos que sólo necesitan 8 semanas. Esto implica que existe un avance en cuanto a eficacia y/o potencia de los nuevos medicamentos, debido a que se necesita menos tiempo para cumplir con el mismo objetivo.

En la Figura 29, se aprecia una imagen en forma escalonada, en el cual se inicia con el primer tratamiento planteado para combatir contra el VHC (IFN/RBV), hasta los fármacos que se utilizan en la actualidad (desde SMV/SFV hasta GCV/PBV).

En promedio, los AAD actuales, presentan una RVS12 entre el 90 %-99 %, del cual, es posible estimar que menos del 1 % de esta población, que alcanzó la RVS, sufra de una recaída (Chen et al, 2013). Por lo tanto, con el uso de estos medicamentos innovadores, es posible afirmar de una curación y erradicación de la enfermedad, términos que, con los regímenes pasados, no era posible hacer mención. Razón por la cual la OMS/OPS han realizado acuerdos con las empresas farmacéuticas para reducir los precios en la venta de estos productos para los países medios o bajos económicamente.

Desde el 2017, Costa Rica es uno de los países que goza de ese acuerdo, puesto que la CCSS introdujo a Harvoni (LDV/SFV) dentro de la LOM a un precio de 6 millones por tratamiento completo por paciente, y según la publicación del 2018 por la prensa de la CCSS, se obtuvo una RVS12 del 97 %.

Figura 29. Respuesta virológica sostenida de los medicamentos utilizados en el tratamiento de la hepatitis C crónica genotipo 1a en pacientes mayores de 18 años sin tratamiento previo y sin cirrosis.



Nota: Elaboración propia, 2019

Referente a la cuarta categoría de análisis, se analizará la seguridad de los antivirales de acción directa.

Categoría 4. Seguridad de los antivirales de acción directa

En el campo de la terapéutica, desde sus inicios hasta la actualidad, se ha evaluado el concepto de riesgo/beneficio. El tratamiento contra la hepatitis C, no se escapa de esa realidad, los investigadores y terapeutas clínicos siempre han valorado el peso entre los beneficios y los riesgos. En esta categoría se examinarán los posibles riesgos que conlleva el uso de los AAD, en comparación con los regímenes antiguos con IFN.

Los artículos seleccionados cumplen con los criterios de inclusión descritos en el capítulo III, del cual se tienen pacientes mayores de 18 años que no hayan recibido tratamiento previo contra

la hepatitis C crónica, pueden presentar fibrosis, pero no cirrosis y que sean del genotipo 1 cuanto menos y subtipo 1a.

Tabla 12. Listado de artículos científicos empleados en la interpretación de la categoría 4.

Autores	Año	Medicamentos estudiados	Reacciones adversas más comunes
Manns et al	2001	IFN/RBV	Anemia, neutropenia, síntomas que asemejan una gripe, náusea, prurito, diarrea, vómito
Manns et al	2001	pegIFN/RBV	Anemia, neutropenia, síntomas que asemejan una gripe, náusea, prurito, diarrea, vómito
McHutchinson et al	2009	TLV/pegIFN/RBV	Anemia, neutropenia, rash, síntomas que asemejan una gripe, náusea, prurito, diarrea, vómito
Poordad et al	2011	BCV/pegIFN/RBV	Anemia, neutropenia, fatiga, cefalea, náusea, disgeusia
Kwo et al	2016	SMV/SFV	Náusea, cefalea, fatiga
Feld et al	2014	PTV/rtv/OBV/DSV/RBV	Náusea, cefalea, fatiga
Ferenci et al	2014	PTV/rtv/OBV/DSV/RBV	Náusea, cefalea, fatiga
Afdhal et al	2014	LDV/SFV	Náusea, cefalea, fatiga, insomnio

Kowdley	2014	LDV/SFV	Náusea, cafalea, fatiga
Sulkowski et al	2014	DCV/SFV	Náusea, cafalea, fatiga
Everson et al	2015	VPV/SFV	Náusea, cafalea, fatiga
Feld et al	2015	VPV/SFV	Náusea, cafalea, fatiga, nasofaringitis
Sulkowski et al	2014	EBV/GZV	Náusea, cafalea, fatiga, diarrea
Zeuzem et al	2015	EBV/GZV	Náusea, cafalea, fatiga
Kwo et al	2017	GCV/PBV	Náusea, cafalea, fatiga
Zeuzem	2018	GCV/PBV	Náusea, cafalea, fatiga

Nota: Elaboración propia, 2019

Brevemente, en cuanto al manejo de la seguridad en el campo clínico, los investigadores siguen de forma minuciosa las condiciones clínicas de los pacientes, antes, durante y después del tratamiento. En caso de que ocurran eventos adversos –tanto asociados a medicamentos o como los que no lo están - los investigadores tienen la obligación de emplear protocolos de seguridad para salvaguardar la vida de los pacientes.

En el caso de los regímenes que contienen IFN y/o RBV, exigen una reducción en la dosis de los medicamentos para disminuir la intensidad de los eventos adversos. No obstante, si los efectos adversos llegan a comprometer la vida de un usuario, se suspende el tratamiento para dicho paciente.

La Tabla 12 muestra los efectos adversos más comunes para los medicamentos seleccionados en este trabajo de investigación. Anemia, neutropenia, síntomas que asemejan a una gripe y condiciones dermatológicas que son más frecuentes con el uso de IFN y RBV. Mientras

que, con los AAD, la fatiga, cefalea y náuseas son los eventos adversos más comunes, lo cual se toleran con relativamente facilidad y no son razones de peso para suspender un tratamiento.

Como se puede observar, los AAD son más tolerables en comparación con los regímenes con IFN y RBV, lo cual es importante puesto que la tolerabilidad de un tratamiento asegura en parte, la continuidad de una terapia. Si los eventos adversos son muy intensos o frecuentes, el usuario puede decidir abandonar el tratamiento y de esta manera no se le mejoraría la calidad de vida a largo plazo y tendría un mayor riesgo de progresar con las complicaciones de la enfermedad hepática.

Tabla 13. Combinaciones farmacológicas recomendadas en el tratamiento de la hepatitis C crónica según dosis, duración y porcentaje de pacientes suspendidos.

Principios Activos	Dosis	Duración (semanas)	Pacientes suspendidos por RAM
IFN/RBV	SC: 3 MU 3 veces/semana Oral: 1000-1200mg/día	24-48	13
pegIFN/RBV	SC: 1,5mcg/Kg/semana Oral: 1000-1200mg/día	24-48	14
TLV/pegIFN/RBV	SC: 1,5mcg/Kg/semana Oral (RBV): 1000-1200mg/día Oral (TLV): 750mg/8h	48	12
BCV/pegIFN/RBV	SC: 1,5mcg/Kg/semana Oral (RBV): 1000-1200mg/día Oral (TLV): 800mg/8h	48	7
SMV/SFV	Oral: 150mg SMV + 400mg SFV, una vez al día	12	0

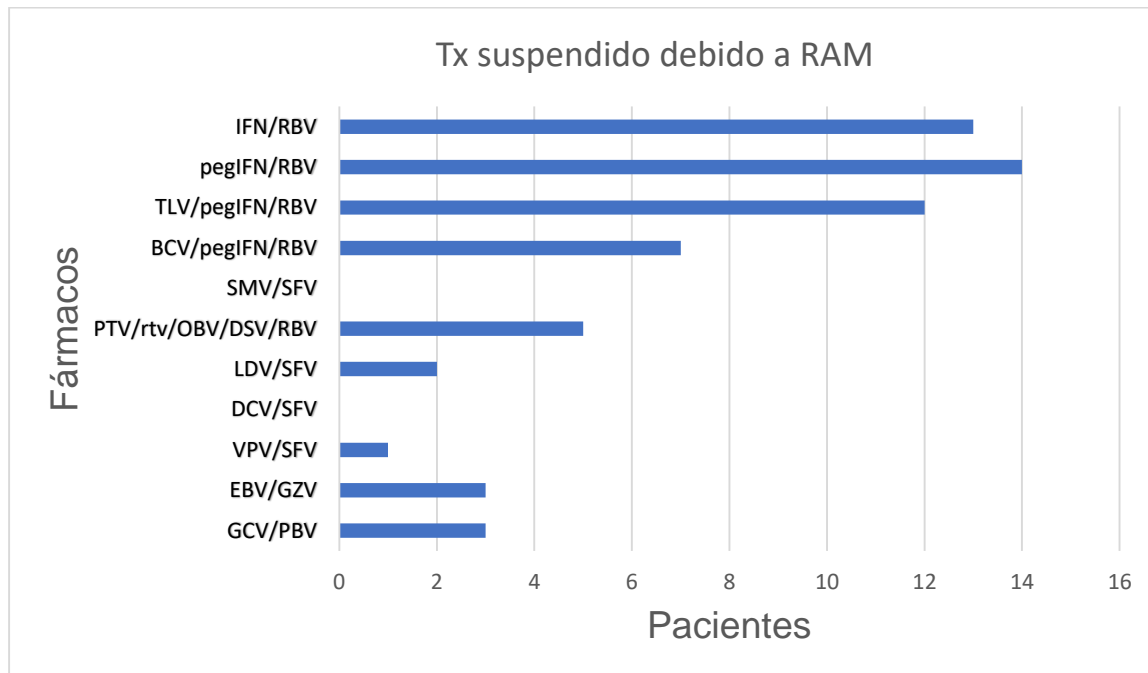
PTV/rtv/OBV/DSV/RBV	Oral: 150mg PTV + 100mg rtv + 25mg OBV + 500mg DSV + RBV por peso	12	5
LDV/SFV	Oral: 90mg LDV + 400mg SFV, una vez al día	12	2
DCV/SFV	Oral: 60mg DCV + 400mg SFV, una vez al día	12	0
VPV/SFV	Oral: 100mg VPV + 400mg SFV	12	1
EBV/GZV	Oral: 50mg EBV + 100mg GZV	12	3
GCV/PBV	Oral: 300mg GCV + 120mg PBV	8	3

Nota: Elaboración propia, 2019

La frecuencia y/o intensidad de las reacciones adversas a medicamentos se asocian con la dosis utilizada y la duración del tratamiento. A mayor dosis y duración, se observa mayor frecuencia e intensidad en las RAM. Esta descripción aplica para la mayoría de los xenobióticos, tal como es este caso con los medicamentos contra la hepatitis C crónica (Tabla 13). Los antiguos regímenes con IFN se prescribían hasta por 48 semanas; de igual manera con TLV y BCV, y pese a que son AAD, la dosis oral es cada 8 horas; los AAD más recientes, son una sola dosis diaria por 12 u 8 semanas, más cómodo para el paciente y menos riesgo para que se le olvide la toma de una dosis.

Finalmente, la Figura 30, muestra gráficamente la disminución en la cantidad de personas que suspenden el tratamiento debido a una reacción adversa. Cabe destacar que no sólo es menor la cantidad de personas que suspenden el tratamiento, sino que las RAM son menos frecuentes e intensas y más tolerables. De esta manera, la duración del tratamiento completo es más corta y la vía de administración es totalmente oral y una sola dosis diaria. Estos factores en conjunto, implican mejor adherencia y tolerabilidad al tratamiento.

Figura 30. Pacientes suspendidos por RAM en el tratamiento de la hepatitis C crónica genotipo 1a en pacientes mayores de 18 años sin tratamiento previo y sin cirrosis.



Nota: Elaboración propia, 2019

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En este capítulo se expondrán las conclusiones y recomendaciones derivadas del análisis documental realizado con los artículos científicos contemplados en este estudio, con base en la pregunta y objetivos propuestos.

Conclusiones

Categoría 1. Evolución terapéutica de la hepatitis C crónica desde el antiguo régimen hasta la actualidad.

- A medida en que los conocimientos sobre los mecanismos del VHC se expanden y la tecnología avanza, nacen el diseño y construcción de nuevas moléculas más eficaces y seguros en pro de una mejor calidad de vida de los pacientes con hepatitis C crónica.
- Se contempla cómo los cambios en los regímenes de tratamiento se asocian al uso racional de medicamentos, puesto que siempre se buscan terapéuticas más eficaces y seguras, las cuales solventan problemas de salud pública.
- Una mejora en la biodisponibilidad del IFN –introduciendo una molécula de polietilenglicol- le confiere una disminución en la dosis semanal del medicamento.
- La duración del tratamiento completo ha pasado de 48 semanas (antiguo régimen) a 12 u 8 semanas (régimen actual).
- Tanto la posología como la vía de administración, se han vuelto más cómodas para el usuario.

Categoría 2. Clasificación de las distintas combinaciones de antivirales según su categoría farmacológica.

- Fármacos como el IFN y la RBV que de manera indirecta influyen sobre la replicación o la infección del VHC, presentan una eficacia y seguridad más baja.
- Fármacos como los AAD que influyen directamente sobre el ciclo de vida del VHC se asocian con una eficacia y seguridad más alta.

Categoría 3. Eficacia de los antivirales de acción directa.

- A manera que evoluciona la terapéutica contra la hepatitis C, se observa una forma escalonada -de menor a mayor- en cuanto a la eficacia de los tratamientos contra el VHC.
- Los regímenes que contienen IFN poseen una eficacia del 33 % -68 %, con una duración de hasta 48 semanas de tratamiento.
- Exceptuando los AAD de primera generación, TLV y BCV, esta familia de medicamentos presentan una RVS12 de un 90 %-99 %, es decir, altamente efectivos contra el VHC.
- Entre los mismos AAD, no existe una variación importante en términos de eficacia.

Categoría 4. Seguridad de los antivirales de acción directa.

- El uso de regímenes que contienen IFN y/o RBV se relacionan con mayores incidencias de reacciones adversas a medicamentos, en comparación con los AAD.
- Los efectos adversos más comunes en el empleo de AAD son fatiga, náuseas y cefalea, mientras que los regímenes que contienen IFN, se debe tener cuidado con la anemia y la neutropenia.
- A medida en que se deje de emplear los regímenes que contienen IFN, se vincula con una mejor tolerabilidad y adherencia hacia el tratamiento.

Por último, en concordancia con lo expuesto anteriormente, se puede concluir que, con la expansión del conocimiento multidisciplinario y el desarrollo de nuevas tecnologías, cada día se tiene mejores herramientas para combatir enfermedades, que en décadas pasadas era como un sueño hablar de su curación. De esta manera, se responde a la pregunta de investigación planteada, que los antivirales de acción directa, en este momento aprobados y disponibles en el mercado internacional y/o nacional, son muy efectivos (tasas de RVS12 entre 90 %-99 %) contra el virus de la hepatitis C; además, lo suficientemente seguros como para ofrecer comodidad de uso y adherencia al paciente.

Recomendaciones

- Se recomienda a los usuarios que poseen factores de riesgo para contraer hepatitis C, buscar ayuda en los servicios de salud respectivos para cerciorarse de que no portan este virus y en dado caso, iniciar el tratamiento para evitar futuras complicaciones hepáticas.
- Se recomienda a los profesionales en Farmacia, actualizarse sobre el manejo farmacológico contra la hepatitis C crónica.
- Se recomienda al Colegio de Médicos y Cirujanos y al Colegio de Farmacéuticos, impartir educación continua a sus agremiados, con el fin de mantenerlos actualizados.
- El Ministerio de Salud debe promocionar con mayor énfasis las medidas de prevención, tamizaje y diagnóstico de la hepatitis C crónica, sobre todo en usuarios que presentan factores de riesgo.
- A otros investigadores, se recomienda la extensión de la presente investigación mediante un enfoque cuantitativo, que pueda evidenciar la situación actual en el país, referente a esta patología.

Referencias

- Abdalla, E., Vauthey, J. y Couinaud, C. (2002). The caudate lobe of the liver: implications of embryology and anatomy for surgery. *Surgical Oncology Clinics of North América*, pp. 835-848.
- Aceijas, C. y Rhodes, T. (2007). Global estimates of prevalence of HCV infection among injecting drug users. *The International journal on drug policy*, pp.352–358. Doi: 10.1016/j.drugpo.2007.04.004.
- Afdhal, N., Zeuzem, S., Kwo, P., Chojkier, M., Gitlin, N., Puoti, M., Romero-Gomez, M., Zarski, J., Agarwal, K., Buggisch, P., Foster, G., Bräu, N., Buti, M., Jacobson, I., Subramanian, G., Ding, X., Mo, H., Yang, J., Pang, P., Symonds, W., McHutchison, J., Muir, A., Mangia, A., Marcellin, P. y investigadores del ION-1. (2014). Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *New England Journal of Medicine*, pp.1889-1898. Doi: 10.1056/NEJMoa1402454.
- Alter, H., Holland, P., Morrow, G., Purcell, R., Feinstone, S., y Moritsugu, Y. (1975). Clinical and serological analysis of transfusion-associated hepatitis. *Lancet*, pp.838–841. Doi: 10.1016/S0140-6736(75)90234-2.
- Alter, H., Purcell, R., Holland, P. y Popper, H. (1978). Transmissible agent in non-A, non-B hepatitis. *Lancet*, pp.459–463.
- American Association for the Study of Liver Diseases [AASLD]. (2018). AASLD-IDS Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. Recuperado en: <https://www.aasld.org/sites/default/files/2019-06/PracticeGuidelines-HCV-November2018.pdf>
- Ampuero, J., Reddy, K. y Romero, M. (2016). Hepatitis C virus genotype 3: Meta-analysis on sustained virologic response rates with currently available treatment options. *World Journal of Gastroenterology*, pp. 22. Doi: 10.3748/wjg.v22.i22.5285.
- Andino, R. y Domingo, E. (2015). Viral quasispecies. *Virology*, pp. 46–51. Doi: 10.1016/j.virol.2015.03.022
- André, P., Komurian-Pradel, F., Deforges, S., Perret, M., Berland, J., Sodoyer, M., Pol, S., Bréchet, C., Paranhos-Baccalà, G. y Lotteau, V. (2002). Characterization of low- and very-low-density hepatitis C virus RNA-containing particles. *Journal of Virology*, pp.6919–6928.

- Baltimore, D. (1971). Expression of Animal Virus Genomes. *Bacteriological Reviews*, pp.235–241.
- Bartenschlager, R. y Lohmann, V. (2000). Replication of hepatitis C virus. *Journal of General Virology*, pp. 1631–1648. Doi: 10.1099/0022-1317-81-7-1631
- Bataller, R. y Brenner, D. (2005). Liver fibrosis. *Journal of Clinical Investigation*, pp.209–218. Doi: 10.1172/JCI24282
- Bertram, G. (2016). Farmacología básica y clínica, 13e. Recuperado de <https://accessmedicina.mhmedical.com/book.aspx?bookID=1832>
- Bismuth, H. (1982). Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. *World Journal of Surgery*, pp.3-9
- Blanco, M. (2003). Tratamiento de la hepatitis C crónica con interferón-alfa pegilado. BINASS. Recuperado de: <http://www.binasss.sa.cr/revistas/farmacos/v15n2/art6.htm>
- Brunicardi, F., Andersen, D., Billiar, T., Dunn, D., Hunter, J., Matthews, J. y Pollock, R. Principios de cirugía, 10e. Recuperado de: <https://accessmedicina.mhmedical.com/Book.aspx?bookid=1513>
- Brunton, L., Hilal-Dandan, R. y Knollmann, B. (2018) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e. Recuperado de: <https://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookid=2189>
- Butterworth, J., Mackey, D. y Wasnick, J. (2013). Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology, 5e. Recuperado de: <https://accessmedicine.mhmedical.com/Book.aspx?bookid=2444>
- Cantlie, J. (1897). On a new arrangement of the right and left lobes of the liver. *Proceedings of the Anatomical Society of Great Britain and Ireland*, p.4.
- Chen, J., Florian, J., Carter, W., Fleischer, R., Hammerstrom, T., Jadhav, P., Zeng, W., Murray, J. y Birnkrant, D. (2013). Earlier sustained virologic response end points for regulatory approval and dose selection of hepatitis C therapies. *Gastroenterology*, pp. 1450-1455. Doi: 10.1053/j.gastro.2013.02.039
- Choo, Q., Kuo, G., Weiner, A., Overby, L., Bradley, D. y Houghton, M. (1989). Isolation of a cDNA clone derived from a blood-born non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*, 244, pp.359-362
- Clark, V., Peter, J. y Nelson, D. (2013). New therapeutic strategies in HCV: Second-generation protease inhibitors. *Liver International*, pp.80–84. Doi: 10.1111/liv.12061

- Couinaud, C. (1954). Lobes de segments hepaticques: notes sur l'architecture anatomique et chirurgical de foie. *La Presse Medicale*, pp.709-712.
- Cox, A., Netski, D., Mosbrugger, T., Sherman, S., Strathdee, S., Ompad, D., Vlahov, D., Chien, D., Shyamala, V., Ray, S. y Thomas, D. (2005). Prospective evaluation of community-acquired acute-phase hepatitis C virus infection. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, pp. 951–958. doi: 10.1086/428578.
- Cox, A. (2015). MEDICINE: Global control of hepatitis C virus. *Science*, 349, pp 790-791
- Craggs, J., Ball, J., Thomson, B., Irving, W. y Grabowska, A. (2001). Development of a strand-specific RT-PCR based assay to detect the replicative form of hepatitis C virus RNA. *Journal of Virological Methods*, pp.111–120.
- Davis, G., Balart, L., Schiff, E., Lindsay, K., Bodenheimer, H., Perrillo, R., Carey, W., Jacobson, I., Payne, J., Dienstag, J. y Hepatitis Interventional Therapy Group. (1989). Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa. A multicenter randomized, controlled trial. *New England Journal of Medicine*, pp. 1501-1506. Doi. 10.1056/NEJM198911303212203
- De Clercq, E. (2015). Curious (old and new) antiviral nucleoside analogues with intriguing therapeutic potential. *Current Medicinal Chemistry*, pp. 3866–3880.
- De Torres, M. y Poynard, T. (2003). Risk factors for liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Annals of Hepatology*, pp.5–11.
- Egger, D., Wölk, B., Gosert, R., Bianchi, L., Blum, H., Moradpour, D. y Bienz, K. (2002). Expression of hepatitis C virus proteins induces distinct membrane alterations including a candidate viral replication complex. *Journal of Virology*, pp.5974–5984.
- Ekta, G., Meenu, B. y Aashish, C. (2014). Hepatitis C virus: screening diagnosis, and interpretation of laboratory assays. *Asian Journal of Transfusion Science*, pp. 19-25
- European Association for the Study of the Liver. [EASL] (2011). EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology*, 55, pp.245-264.
- European Association for the Study of the Liver. [EASL] (2015). EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015. *Journal of Hepatology*, 63, pp. 199-236
- Everson, G., Towner, W., Davis, M., Wyles, D., Nahass, R., Thuluvath, P., Etkorn, K., Hinestrosa, F., Tong, M., Rabinovitz, M., McNally, J., Brainard, D., Han, L., Doehle, B., McHutchison,

- J., Morgan, T., Chung, R. y Tran, T. (2015). Sofosbuvir with Velpatasvir in Treatment-Naive Noncirrhotic Patients with Genotype 1 to 6 Hepatitis C Virus Infection: A Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine*, pp.818-826. Doi: 10.7326/M15-1000
- Fattovich, G., Stroffolini, T., Zagni, I. y Donato, F. (2004). Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology*, pp.35-50.
- Feld, J., Kowdley, K., Coakley, E., Sigal, S., Nelson, D., Crawford, D., Weiland, O., Aguilar, H., Xiong, J., Pilot-Matias, T., DaSilva-Tillmann, B., Larsen, L., Podsadecki, T. y Bernstein, B. (2014). Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *New England Journal of Medicine*, pp.1594-1603. Doi: 10.1056/NEJMoa1315722
- Feld, J., Jacobson, I., Hézode, C., Asselah, T., Ruane, P., Gruener, N., Abergel, A., Mangia, A., Lai, C., Chan, H., Mazzotta, F., Moreno, C., Yoshida, E., Shafran, S., Towner, W., Tran, T., McNally, J., Osinusi, A., Svarovskaia, E., Zhu, Y., Brainard, D., McHutchison, J., Agarwal, K., Zeuzem, S. y investigadores del ASTRAL-1. (2015). Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *New England Journal of Medicine*, pp.2599-2607. Doi: 10.1056/NEJMoa1512610
- Ferenci, P., Bernstein, D., Lalezari, J., Cohen, D., Luo, Y., Cooper, C., Tam, E., Marinho, R., Tsai, N., Nyberg, A., Box, T., Younes, Z., Enayati, P., Green, S., Baruch, Y., Bhandari, B., Caruntu, F., Sepe, T., Chulanov, V., Janczewska, E., Rizzardini, G., Gervain, J., Planas, R., Moreno, C., Hassanein, T., Xie, W., King, M., Podsadecki, T., Reddy, K. y investigadores del PEARL-III y PEARL-IV. (2014). ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *New England Journal of Medicine*, pp.1983-1992. Doi: 10.1056/NEJMoa1402338
- Fernández-Tresguerres, J., Ruiz, C., Cachofeiro, V., Cardinali, D., Escriche, E., Gil-Loyzaga, P., Juliá, V., Teruel, F., Pardo, M. y Menéndez, J. (2010). Fisiología humana, 4e. Recuperado de:
<https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1858§ionid=134361713>
- Ferreira, V., Tonin, F., Assis, N., Ramires, Y. y Pontarolo, R. (2017). Efficacy of interferon-free therapies for chronic hepatitis C: s systematic review of all randomized clinical trials. *Clinical Drug Investigation*, 37, pp.635-646. Doi: 10.1007/s40261-017-0521-4

- Fierro, N., González-Aldaco, K., Torres-Valadez, R., Martínez-López, E., Román, S. y Panduro, A. (2014). Immunologic, metabolic and genetic factors in hepatitis C virus infection. *World Journal of Gastroenterology*, pp.3443–3456.
- Frank, C., Mohamed, M., Strickland, G., Lavanchy, D., Arthur, R., Magder, L., El Khoby, T., Abdel-Wahab, Y., Aly Ohn, E., Anwar, W. y Sallam, I. (2000). The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. *Lancet*, pp.887–891.
- Friebe, P., Lohmann, V., Krieger, N. y Bartenschlager, R. (2001). Sequences in the 5' Nontranslated Region of Hepatitis C Virus Required for RNA Replication. *Journal of Virology*, pp.12047–12057. Doi: 10.1128/JVI.75.24.12047-12057.2001
- Friebe, P. y Bartenschlager, R. (2002). Genetic analysis of sequences in the 3' nontranslated region of hepatitis C virus that are important for RNA replication. *Journal of virology*, pp. 5326–5338.
- Friedman, S. (2000). Molecular regulation of hepatic fibrosis, and integrated cellular response to tissue injury. *Journal of Biological Chemistry*, pp.2247–2250.
- Friedman, S., Parola, M., Marra, F. y Pinzani, M. (2008). Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology*; pp.1655–1669. Doi: 10.1053/j.gastro.2008.03.003.
- Gaeta, G., Stornaiuolo, G., Precone, D., Lobello, S., Chiaramonte, M., Stroffolini, T., Colucci, G. and Rizzetto, M. (2003). Epidemiological and clinical burden of chronic hepatitis B virus/hepatitis C virus infection. A multicenter Italian study. *Journal of Hepatology*, pp.1036–1041.
- Gaudieri, S., Rauch A., Pfafferott, K., Barnes, E., Cheng, W., McCaughan, G., Shackel, N., Jeffrey, G., Mollison, L., Baker, R., Furrer, H., Gunthard, H., Freitas, E., Humphreys, I., Klenerman, P., Mallal, S., James, I., Roberts, S., Nolan D. y Lucas M. (2009). Hepatitis C virus drug resistance and immune-driven adaptations: relevance to new antiviral therapy. *Hepatology*, pp.1069-1082.
- Ghany, M., Strader, D., Thomas, D., Seeff, L. y American association for the study of liver diseases group. (2009). Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: An update. *Hepatology*, pp. 1335-1374
- Global Burden of Disease 2016 Mortality and Causes of Death Collaborators. (2016). Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for

- 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*, 388, pp. 1459-1544
- Glynn, S., Wright, D., Kleinman, S., Hirschhorn, D., Tu, Y., Heldebrandt, C., Smith, R., Giachetti, C., Gallarda, J. y Busch, M. (2005). Dynamics of viremia in early hepatitis C virus infection. *Transfusion*, pp.994–1002. Doi: 10.1111/j.1537-2995.2005.04390.x.
- Gokhale, N., Vazquez C. y Horner, S. (2014). Hepatitis C Virus. Strategies to Evade Antiviral Responses. *Future Virol*, pp.1061-1075.
- Goossens, N., Clément, S. y Negro, F. (2016). Handbook of Hepatitis C. Suiza: Springer Nature.
- Gouttenoire, J., Castet, V., Montserret, R., Arora, N., Raussens, V., Ruyschaert, J., Diesis, E., Blum, H., Penin, F. y Moradpour, D. (2009). Identification of a novel determinant for membrane association in hepatitis C virus nonstructural protein 4B. *Journal of Virology*, pp.6257–6268. Doi: 10.1128/JVI.02663-08
- Grebely, J., Conway, B., Raffa, J., Lai, C., Krajden, M. y Tyndall, M. (2006). Hepatitis C virus reinfection in injection drug users. *Hepatology*, pp.1139–1145. Doi: 10.1002/hep.21376.
- Grossman, S. y Porth, C. (2014). Porth Fisiopatología. España, novena edición. Wolters Kluwer Health España S.A, Lippincott Williams & Wilkins.
- Halfon, P. y Locarnini, S. (2011). Hepatitis C virus resistance to protease inhibitors. *Journal of Hepatology*, pp. 192–206. Doi: 10.1016/j.jhep.2011.01.011
- Hammer, G. y McPhee, S. (2019). Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine, Eighth Edition. Recuperado de: <https://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookID=2468>
- Hajarizadeh, B., Grebely, J. y Dore, G. (2013). Epidemiology and natural history of HCV infection. Nature reviews. *Gastroenterology & Hepatology*, pp.553–562. Doi: 10.1038/nrgastro.2013.107.
- Hayashi, N. y Takehara, T. (2006). Antiviral therapy for chronic hepatitis C: Past, present, and future. *Journal of Gastroenterology*, pp.17-27.
- Honda, M., Beard, M., Ping, L. y Lemon, S. (1999). A phylogenetically conserved stem-loop structure at the 5' border of the internal ribosome entry site of hepatitis C virus is required for cap-independent viral translation. *Journal of virology*, pp.1165–1174.
- Hoofnagle, J., Mullen, K., Jones, D., Rustgi, V., Di Bisceglie, A., Peters, M., Waggoner, J., Park, Y y Jones, E. (1986). Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human

- alpha interferon. *New England Journal of Medicine*, pp.1575–1578. Doi: 10.1056/NEJM198612183152503
- Horner, S. y Gale, M. (2013). Regulation of hepatic innate immunity by hepatitis C virus. *Nature medicine*, pp.879–888. Doi: 10.1038/nm.3253.
- Huang, M., Jiang, J. y Peng, Z. (2014). Recent advances in the anti-HCV mechanisms of interferon. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, pp.241-247. Doi: 10.1016/j.apsb.2014.06.010
- Jiang, J. and Luo, G. (2009). Apolipoprotein E but not B is required for the formation of infectious hepatitis C virus particles. *Journal of Virology*, pp.12680–12691. Doi: 10.1128/JVI.01476-09
- Jirasko, V., Montserret, R., Lee, J., Gouttenoire, J., Moradpour, D., Penin, F. y Bartenschlager, R. (2010). Structural and functional studies of nonstructural protein 2 of the hepatitis C virus reveal its key role as organizer of virion assembly. *PLoS Pathogens*, pp.1-22. Doi: 10.1371/journal.ppat.1001233
- Kapoor, A., Kumar, A., Simmonds, P., Bhuvu, N., Chauhan, L., Lee, B., Alpha Sall, A., Jin, Z., Morse, S., Shaz, B., Burbelo, P. y Lipkin, W. (2015). Virome Analysis of Transfusion Recipients Reveals a Novel Human Virus That Shares Genomic Features with Hepaciviruses and Pegiviruses. *mBio*, pp.1–12. Doi: 10.1128/mBio.01466-15
- Kong, L., Giang, E., Nieusma, T., Kadam, R., Cogburn, K., Hua, Y., Dai, X., Stanfield, R., Burton, D., Ward, A., Wilson, I. y Law, M. (2013). Hepatitis C virus E2 envelope glycoprotein core structure. *Science*, pp.1090–1094. Doi: 10.1126/science.1243876
- Kowdley, K., Gordon, S., Reddy, K., Rossaro, L., Bernstein, D., Lawitz, E., Shiffman, M., Schiff, E., Ghalib, R., Ryan, M., Rustgi, V., Chojkier, M., Herring, R., Di Bisceglie, A., Pockros, P., Subramanian, G., An, D., Svarovskaia, E., Hyland, R., Pang, P., Symonds, W., McHutchison, J., Muir, A., Pound, D., Fried, M. y investigadores del ION-3. (2014). Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *New England Journal of Medicine*, pp.1879-1888. Doi: 10.1056/NEJMoa1402355
- Kwo, P., Gitlin, N., Nahass, R., Bernstein, D., Etzkorn, K., Rojter, S., Schiff, E., Davis, M., Ruane, P., Younes, Z., Kalmeijer, R., Sinha, R., Peeters, M., Lenz, O., Fevery, B., De La Rosa, G., Scott, J., Witek, J. (2016). Simeprevir plus sofosbuvir (12 and 8 weeks) in hepatitis C virus genotype 1-infected patients without cirrhosis: OPTIMIST-1, a phase 3, randomized study. *Hepatology*, pp.370-380. Doi: 10.1002/hep.28467

- Kwo, P., Poordad, F., Asatryan, A., Wang, S., Wyles, D., Hassanein, T., Felizarta, F., Sulkowski, M., Gane, E., Maliakkal, B., Overcash, J., Gordon, S., Muir, A., Aguilar, H., Agarwal, K., Dore, G., Lin, C., Liu, R., Lovell, S., Ng, T., Kort, J. y Mensa, F. (2017). Glecaprevir and pibrentasvir yield high response rates in patients with HCV genotype 1-6 without cirrhosis. *Journal of Hepatology*, pp.263-271. Doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.039
- Laskus, T., Wilkinson, J., Gallegos-Orozco, J., Radkowski, M., Adair, D., Nowicki, M., Operskalski, E., Buskell, Z., Seeff, L., Vargas, H. y Rakela, J. (2004). Analysis of hepatitis C virus quasispecies transmission and evolution in patients infected through blood transfusion. *Gastroenterology*, pp. 765-776. Doi: 10.1053/j.gastro.2004.06.005
- Law, M. (2019). *Hepatitis C Virus Protocols*. Nueva York, Estados Unidos: Springer New York.
- Lawitz, E., Mangia, A., Wyles, D., Rodriguez-Torres, M., Hassanein, T., Gordon, S., Schultz, M., Davis, M., Kayali, Z., Reddy, K., Jacobson, I., Kowdley, K., Nyberg, L., Subramanian, G., Hyland, R., Arterburn, S., Jiang, D., McNally, J., Brainard, D., Symonds, W., McHutchison, J., Sheikh, A., Younossi, Z., Gane, E. (2013). Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *New England Journal of Medicine*, pp. 1878-1887. Doi: 10.1056/NEJMoa1214853
- Lenz, O., Verbinnen, T., Fevery, B., Tambuyzer, L., Vijgen, L., Peeters, M., Buelens, A., Ceulemans, H., Beumont, M., Picchio, G. y De Meyer, S. (2015). Virology analyses of HCV isolates from genotype 1-infected patients treated with simeprevir plus peginterferon/ribavirin in Phase IIb/III studies. *Journal of Hepatology*, pp. 1008-1014. Doi: 10.1016/j.jhep.2014.11.032
- Lindenbach, B. y Rice, C. (2007). Flaviviridae: The Viruses and Their Replication. *Fields Virology*, pp.1101–1151.
- Li, K., Foy, E., Ferreon, J., Nakamura, M., Ferreon, A., Ikeda, M., Ray, S., Gale, M. y Lemon, S. (2005). Immune evasion by hepatitis C virus NS3/4A protease-mediated cleavage of the Toll-like receptor 3 adaptor protein TRIF. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, pp.2992–2997. Doi: 10.1073/pnas.0408824102.
- Liu, X., Wang, Y., Zhang, G., Li, N., Zhu, Q., Chang, H., Han, Q., Lv, Y. y Liu, Z. (2014). Efficacy and safety of sofosbuvir-based therapy for the treatment of chronic hepatitis C in treatment-naïve and treatment-experienced patients. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 44, pp.145-151. Doi: 10.1016/j.ijantimicag.2014.04.018

- Lozach, P., Lortat-Jacob, H., De Lacroix De Lavalette, A., Staropoli, I., Fong, S., Amara, A., Houles, C., Fieschi, F., Schwartz, O., Virelizier, J., Arenzana-Seisdedos, F. y Altmeyer, R. (2003). DC-SIGN and L-SIGN Are High Affinity Binding Receptors for Hepatitis C Virus Glycoprotein E2. *Journal of Biological Chemistry*, pp.20358–20366. Doi: 10.1074/jbc.M301284200
- Maheshwari, A., Ray, S. y Thuluvath, P. (2008). Acute hepatitis C infection. *The Lancet*, pp. 321-332
- Manns, M., McHutchison, J., Gordon, S., Rustgi, V., Shiffman, M., Reindollar, R., Goodman, Z., Koury, K., Ling, M., Albrecht, J. (2001). Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *The Lancet*, pp. 958-965. Doi: 10.1016/s0140-6736(01)06102-5
- Manns, M., Marcellin, P., Poordad, F., De Araujo, E., Buti, M., Horsmans, Y., Janczewska, E., Villamil, F., Scott, J., Peeters, M., Lenz, O., Ouwerkerk-Mahadevan, S., De La Rosa, G., Kalmeijer, R., Sinha, R., Beumont-Mauviel, M. (2014). Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*, pp. 414-426. Doi: 10.1016/S0140-6736(14)60538-9
- Marks, K. y Naggie, S. (2019). Management of Hepatitis C in 2019. *JAMA*. Recuperado de: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2734262>
- Marra, F. (2007). Cellular and molecular mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology & Hepatology*, pp.99–105.
- Massard, J., Ratziu, V., Thabut, D., Moussalli, J., Lebray, P., Benhamou, Y. y Poynard, T. (2006). Natural history and predictors of disease severity in chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology*, pp.42–47. doi: 10.1016/j.jhep.2005.11.009.
- McHutchison, J., Gordon, S., Schiff, E., Shiffman, M., Lee, W., Rustgi, V., Goodman, Z., Ling, M., Cort, S. y Albrecht, J. (1998). Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *New England Journal of Medicine*, pp. 1485-1492. Doi: 10.1056/NEJM199811193392101
- McHutchison, J., Everson, G., Gordon, S., Jacobson, I., Sulkowski, M., Kauffman, R., McNair, L., Alam, J., Muir, A. y investigadores del PROVE-1. (2009). Telaprevir with peginterferon

- and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *New England Journal of Medicine*, pp.1827-1838. Doi: 10.1056/NEJMoa0806104
- McLauchlan, J. (2000). Properties of the hepatitis C virus core protein: a structural protein that modulates cellular processes. *Journal of Viral Hepatitis*, pp.2–14.
- McNaughton, A. (2017). Mixed genotype Hepatitis C virus infections: incidence in Scotland and methods of detection. (Tesis doctoral). University of Glasgow, Inglaterra
- Membreno, F., Lawitz, E. (2011). The HCV NS5B nucleoside and non-nucleoside inhibitors. *Clinical Liver Disease*, pp. 611–626.
- Méndez-Sánchez, N., Aguilar-Ramírez, J., Reyes, A., Dehesa, M., Juárez, A., Castañeda, B. y Grupo de estudio de la asociación mexicana de hepatología. (2004). Etiology of liver cirrhosis in Mexico. *Annals of Hepatology*, pp.30–33.
- Méndez-Sánchez, N. y Esquivel, M. (2010). Gastroenterología, 2e. Recuperado de: <https://accessmedicina.mhmedical.com/Book.aspx?bookid=1480>
- Messina, J., Humphreys, I., Flaxman, A., Brown, A., Cooke, G., Pybus, O. y Barnes, E. (2015). Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*, pp.77–87. Doi: 10.1002/hep.27259.
- Moqueet, N., Infante-Rivard, C., Platt, R., Young, J., Cooper, C., Hull, M., Walmsley, S. and Klein, M. (2015). Favourable IFNL3 genotypes are associated with spontaneous clearance and are differentially distributed in Aborigines in Canadian HIV-hepatitis C coinfecting individuals. *International journal of molecular sciences*, pp.6496–6512. Doi: 10.3390/ijms16036496.
- Moradpour, D. y Penin, F. (2013). Hepatitis C virus proteins: from structure to function. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, pp. 113–142. Doi: 10.1007/978-3-642-27340-7_5
- Nahum, M. y Uribe, M. (2016). Hepatología, conceptos básicos y clínicos. Recuperado de <https://accessmedicina.mhmedical.com/book.aspx?bookID=1804>
- Negash, A., Ramos, H., Crochet, N., Lau, D., Doehle, B., Papic, N., Delker, D., Jo, J., Bertoletti, A., Hagedorn, C. y Gale, M. (2013). IL-1b Production through the NLRP3 Inflammasome by Hepatic Macrophages Links Hepatitis C Virus Infection with Liver Inflammation and Disease. *PLoS Pathogens*, pp.1–13. Doi: 10.1371/journal.ppat.1003330.

- Neumann, A., Lam, N., Dahari, H., Gretch, D., Wiley, T., Layden, T. y Perelson, A. (1998) Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-therapy. *Science*, pp. 103–107. Doi: 10.1126/science.282.5386.103
- Novo, E., Cannito, S., Paternostro, C., Bocca, C., Miglietta, A. y Parola, M. (2014). Cellular and molecular mechanisms in liver fibrogenesis. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, pp.20–37.
- Organización Panamericana de la Salud. (2011). OPS/OMS advierte un aumento en la carga de la hepatitis sobre la salud. Recuperado de: https://www.paho.org/par/index.php?option=com_content&view=article&id=523:ops-oms-advierte-un-aumento-carga-hepatitis-sobre-salud&Itemid=212
- Organización Panamericana de la Salud. (2016). La hepatitis B y C bajo la lupa: la respuesta de salud pública en la Región de las Américas 2016. Recuperado de: <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/31447/9789275319291-spa.pdf?sequence=5&isAllowed=y>
- Papadakis, M. (2017). Diagnóstico clínico y tratamiento. Recuperado de <https://accessmedicina.mhmedical.com/book.aspx?bookID=2197>
- Park, C., Jiang, S. y Lawson, K. (2014). Efficacy and safety of telaprevir and boceprevir in patients with hepatitis C genotype 1: a metaanalysis. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 39, pp.14-24. Doi: 10.1111/jcpt.12106
- Park, S. and Rehermann, B. (2014). Immune responses to HCV and other hepatitis viruses. *Immunity*, pp.13–24. Doi: 10.1016/j.immuni.2013.12.010.
- Pawlotsky, J. (2016) Hepatitis C virus resistance to direct-acting antiviral drugs in interferon-free regimens. *Gastroenterology*, pp. 70–86. Doi: 10.1053/j.gastro.2016.04.003
- Perales, C., Quer, J., Gregori, J., Esteban, J. y Domingo, E. (2015). Resistance of hepatitis C virus to inhibitors: complexity and clinical implications. *Viruses*, pp. 5746–5766. Doi: 10.3390/v7112902
- Pham, S., Bull, R., Bennett, J., Rawlinson, W., Dore, G., Lloyd, A. y White, P. (2010). Frequent multiple hepatitis C virus infections among injection drug users in a prison setting. *Hepatology*, pp.1564–1572. Doi: 10.1002/hep.23885.

- Ploss, A., Evans, M., Gaysinskaya, V., Panis, M., Jong, Y. y Rice, C. (2009). Human occludin is a hepatitis C virus entry factor required for infection of mouse cells. *Nature*, pp.882–886. Doi: 10.1038/nature07684
- Poordad, F., McCone, J., Bacon, B., Bruno, S., Manns, M., Sulkowski, M., Jacobson, I., Reddy, K., Goodman, Z., Boparai, N., DiNubile, M., Sniukiene, V., Brass, C., Albrecht, J., Bronowicki, J. y investigadores del SPRINT-2 . (2011). Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *New England Journal of Medicine*, pp.1195-1206. Doi: 10.1056/NEJMoa1010494
- Prince, A., Kuhns, W., Grady, G., Levine, R., Hazzi, C. y Millian, S. (1974). Hepatitis Without Serological Evidence of Exposure to Hepatitis-B. *Lancet*, pp.241–246
- Ramos-López, O., Sonia, R., Ojeda-Granados, C., Sepúlveda-Villegas, M., Martínez-López, E., Torres-Valadez, R., Trujillo-Trujillo, E. y Panduro, A. (2013). Patrón de ingesta alimentaria y actividad física en pacientes con hepatopatías en el Occidente de México. *Revista de Endocrinología y Nutrición*, pp.7–15
- Reisner, H. (2015). Pathology: A Modern Case Study. Recuperado de: <https://accessmedicine.mhmedical.com/Book.aspx?bookid=1569>
- Saeed, M., Andreo, U., Chung, H., Espiritu, C., Branch, A., Silva, M. y Rice, C. (2015). SEC14L2 enables pan-genotype HCV replication in cell culture. *Nature*, pp.1-33. Doi: 10.1038/nature14899
- Schaefer, B., Rivas-Estilla, A., Meraz-Cruz, N., Reyes-Romero, M., Hernández-Nazara, Z., Domínguez-Rosales, J., Schuppan, D., Greenwel, P., Rojkind, M. (2003). Reciprocal modulation of matrix metalloproteinase-13 and type I collagen genes in rat hepatic stellate cells. *American Journal of Pathology*, pp.1771–1780. Doi: 10.1016/S0002-9440(10)64312-X
- Scott, J. y Gretch, D. (2007). Molecular diagnostics of hepatitis C virus infection: A systematic review. *Journal of the American Medicinal Association*, pp. 724-732
- Selby, M., Choo, Q., Berger, K., Kuo, G., Glazer, E., Eckart, M., Lee, C., Chien, D., Kuo, C. y Houghton, M. (1993). Expression, identification and subcellular localization of the proteins encoded by the hepatitis C viral genome. *The Journal of General Virology*, pp.1103–1113. Doi: 10.1099/0022-1317-74-6-1103

- Simmonds, P. (2013). The origin of hepatitis C virus. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 369, pp.1-15
- Simmonds, P., Bukh, J., Combet, C., Deléage, G., Enomoto, N., Feinstone, S., Halfon, P., Inchauspé, G., Kuiken, C., Maertens, G., Mizokami, M., Murphy, D., Okamoto, H., Pawlotsky, J., Penin, F., Sablon, E., Shin-I, T., Stuyver, L., Thiel, H., Viazov, S., Weiner, A. y Widell, A. (2005). Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*, pp.962–973. Doi: 10.1002/hep.20819.
- Simmons, B., Saleem, J., Heath, K., Cooke, G. y Hill, A. (2015). Long-Term Treatment Outcomes of Patients Infected with Hepatitis C Virus: A Systematic Review and Meta-analysis of the Survival Benefit of Achieving a Sustained Virological Response. *Clinical Infectious Diseases*, 61. Doi: 10.1093/cid/civ396
- Smith, D., Bukh, J., Kuiken, C., Muerhoff, A., Rice, C., Stapleton, J. y Simmonds, P. (2014). Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment Web resource. *Hepatology*, pp.318–327. Doi: 10.1002/hep.26744.
- Smyk-Pearson, S., Tester, I., Klarquist, J., Palmer, B., Pawlotsky, J., Golden-Mason, L. y Rosen, H. (2008). Spontaneous recovery in acute human hepatitis C virus infection: functional T-cell thresholds and relative importance of CD4 help. *Journal of Virology*, pp.1827–1837. Doi: 10.1128/JVI.01581-07.
- Steinhauer, D., Domingo, E. y Holland, J. (1992). Lack of evidence for proofreading mechanisms associated with an RNA virus polymerase. *Gene*, pp.281–288.
- Steinmann, E. y Pietschmann, T. (2010). Hepatitis C virus P7-A viroporin crucial for virus assembly and an emerging target for antiviral therapy. *Viruses*, pp. 2078–2095. Doi: 10.3390/v2092078
- Sulkowski, M., Gardiner, D., Rodriguez-Torres, M., Reddy, K., Hassanein, T., Jacobson, I., Lawitz, E., Lok, A., Hinestrosa, F., Thuluvath, P., Schwartz, H., Nelson, D., Everson, G., Eley, T., Wind-Rotolo, M., Huang, S., Gao, M., Hernandez, D., McPhee, F., Sherman, D., Hindes, R., Symonds, W., Pasquinelli, C., Grasela, D. y investigadores del AI444040. (2014). Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *New England Journal of Medicine*, pp.211-221. Doi: 10.1056/NEJMoa1306218

- Sulkowski, M., Hezode, C., Gerstoft, J., Vierling, J., Mallolas, J., Pol, S., Kugelmas, M., Murillo, A., Weis, N., Nahass, R., Shibolet, O., Serfaty, L., Bourliere, M., DeJesus, E., Zuckerman, E., Dutko, F., Shaughnessy, M., Hwang, P., Howe, A., Wahl, J., Robertson, M., Barr, E. y Haber, B. (2015). Efficacy and safety of 8 weeks versus 12 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 mono-infection and HIV/hepatitis C virus co-infection (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. *The Lancet*, 1087-1097. Doi: 10.1016/S0140-6736(14)61793-1
- Suwanthawornkul, T., Anothaisintawee, T., Sobhonslidsuk, A., Thakkinstian, A. y Teerawattananon, Y. (2015). Efficacy of Second Generation Direct-Acting Antiviral Agents for Treatment Naïve Hepatitis C Genotype 1: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLoS One*. Doi: 10.1371/journal.pone.0145953
- Te, H., Randall, G. y Jensen, D. (2007). Mechanism of Action of Ribavirin in the Treatment of Chronic Hepatitis C. *Gastroenterology and Hepatology*, pp. 218-225.
- Tellinghuisen, T., Foss, K. y Treadaway, J. (2008). Regulation of hepatitis C virion production via phosphorylation of the NS5A protein. *PLoS Pathogens*, pp.1-17. Doi: 10.1371/journal.ppat.1000032
- Thein, H., Yi, Q., Dore, G. y Krahn, M. (2008). Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: A meta-analysis and metaregression. *Hepatology*, pp.418–431. Doi: 10.1002/hep.22375.
- Thomson, E., Smith, J. y Klenerman, P. (2011). The natural history of early hepatitis C virus evolution; lessons from a global outbreak in human immunodeficiency virus-1-infected individuals. *Journal of General Virology*, pp.2227–2236. Doi: 10.1099/vir.0.033910-0.
- Timpe, J., Stamataki, Z., Jennings, A., Hu, K., Farquhar, M., Harris, H., Schwarz, A., Desombere, I., Roels, G., Balfe, P. and McKeating, J. (2008). Hepatitis C virus cell-cell transmission in hepatoma cells in the presence of neutralizing antibodies. *Hepatology*, pp.17–24. Doi: 10.1002/hep.21959
- Tsochatzis, E., Bosch, J. y Burroughs, A. (2014). Liver cirrhosis. *The Lancet*, pp.1–13. Doi: 10.1016/S1473-3099(13)70368-2.
- Wakita, T., Pietschmann, T., Kato, T., Date, T., Miyamoto, M., Zhao, Z., Murthy, K., Habermann, A., Kräusslich, H., Mizokami, M., Bartenschlager, R. y Liang, T. (2005). Production of

- infectious hepatitis C virus in tissue culture from a cloned viral genome. *Nature Medicine*, pp. 791-796. Doi: 10.1038/nm1268
- Westbrook, R. y Dusheiko, G. (2014). Natural history of hepatitis C. *Journal of Hepatology*. European Association for the Study of the Liver, pp. S58–S68. Doi: 10.1016/j.jhep.2014.07.012.
- Williams, I., Bell, B., Kuhnert, W. y Alter, M. (2011). Incidence and transmission patterns of acute hepatitis C in the United States, 1982-2006. *Archives of internal medicine*, pp. 242–248. Doi: 10.1001/archinternmed.2010.511.
- Wolters Kluwer Clinical Drug Information. (2019). Parámetros farmacocinéticos de los medicamentos. Recuperado de: <https://accessmedicine.mhmedical.com/drugs.aspx#letter=A&groupId=320&resourceIndexType=0&tab=tab0>
- Woolston, S. y Kim, N. (2018). Cost and Access to Direct-Acting Antiviral Agents. Recuperado de: <https://www.hepatitisc.uw.edu/go/evaluation-treatment/cost-access-medications/core-concept/all#references-unassigned>
- World Health Organization. (2011). Blood Safety: Global Database on Blood Safety reports, pp.3-5.
- World Health Organization. (2017). Hepatitis C Fact Sheet No 164 (Updated July 2017). Recuperado de: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>
- Yoshimi, S., Imamura, M., Murakami, E., Hiraga, N., Tsuge, M., Kawakami, Y., Aikata, H., Abe, H., Hayes, C., Sasaki, T., Ochi, H. y Chayama, K. (2015). Long term persistence of NS5A inhibitor-resistant hepatitis C virus in patients who failed daclatasvir and asunaprevir therapy. *Journal of Medical Virology*, pp. 1913-1920. Doi: 10.1002/jmv.24255
- Zayas, M., Long, G., Madan, V. y Bartenschlager, R. (2016). Coordination of Hepatitis C Virus Assembly by Distinct Regulatory Regions in Nonstructural Protein 5A. *PLoS Pathogens*, pp.1-31. Doi: 10.1371/journal.ppat.1005376
- Zeuzem, S., Ghalib, R., Reddy, K., Pockros, P., Ben Ari, Z., Zhao, Y., Brown, D., Wan, S., DiNubile, M., Nguyen, B., Robertson, M., Wahl, J., Barr, E. y Buttrick, J. (2015). Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naive Cirrhotic and Noncirrhotic Patients with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine*, pp.1-13. Doi: 10.7326/M15-0785

Zeuzem, S., Foster, G., Wang, S., Asatryan, A., Gane, E., Feld, J., Asselah, T., Bourlière, M., Ruane, P., Wedemeyer, H., Pol, S., Flisiak, R., Poordad, F., Chuang, W., Stedman, C., Flamm, S., Kwo, P., Dore, G., Sepulveda-Arzola, G., Roberts, S., Soto-Malave, R., Kaita, K., Puoti, M., Vierling, J., Tam, E., Vargas, H., Bruck, R., Fuster, F., Paik, S., Felizarta, F., Kort, J., Fu, B., Liu, R., Ng, T., Pilot-Matias, T., Lin, C., Trinh, R. y Mensa, F. (2018). Glecaprevir-Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in HCV Genotype 1 or 3 Infection. *New England Journal of Medicine*, pp.354-369. Doi: 10.1056/NEJMoa1702417