

Experiencia peruana en el tratamiento de hepatitis crónica C con las nuevas drogas antivirales de acción directa

Peruvian experience in the treatment of chronic hepatitis C with the new direct acting antiviral drugs

Milagros Davalos Moscol¹, Martín Tagle Arróspide², Martín Padilla Machaca³, Pedro Montes Teves⁴

¹ Hospital Edgardo Rebagliati Martins. Lima, Perú.

² Clínica Angloamericana. Lima, Perú.

³ Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen Lima, Perú.

⁴ Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión. Lima, Perú.

Recibido: 14.01.19

Aprobado: 18.03.19

RESUMEN

Objetivos: La terapia ideal para la hepatitis crónica C consiste en el uso de drogas antivirales de acción directa (DAA). En el Perú la experiencia en vida real con DAA no se conoce, por lo que el objetivo del presente estudio es reportar la alta eficacia terapéutica con estos esquemas. **Material y métodos:** Mediante correo electrónico se invitó a participar a través de una encuesta a médicos hepatólogos a nivel nacional. Se incluyeron los datos de 4 médicos. Los resultados fueron analizados con estadística descriptiva. **Resultados:** Se incluyeron 63 pacientes, la edad promedio fue 59 años, varones fueron 49,21%, cirrosis estuvo presente en el 49,21% (31/63), 34,92% había sido no respondedor a terapia con PEGIFN/RBV. El Genotipo 1 estuvo presente en 93,65% de casos, siendo el 1a el predominante (58,73%). Solo hubo dos casos de genotipo 2 y uno de genotipo 3. Se utilizaron 10 esquemas de combinación con DAA, siendo los más eficaces, Sofosbuvir/Ledipasvir, Sofosbuvir/Ledipasvir/Ribavirina y Sofosbuvir/Simeprevir, en todos ellos se logró Respuesta Viral Sostenida (RVS) de 100%. Con los otros 7 esquemas la RVS fue menor a 90% o solo se había incluido uno o dos pacientes. La tolerancia a la terapia fue adecuada y todos los pacientes culminaron la terapia. **Conclusiones:** En vida real los esquemas de terapia antiviral para hepatitis C con DAA tienen alta eficacia y seguridad. Las mejores respuestas se obtuvieron con Sofosbuvir/Ledipasvir, Sofosbuvir/Ledipasvir/Ribavirina y Sofosbuvir/Simeprevir. Esta data puede ser útil para considerar estrategias de tratamiento con el enfoque de salud pública.

Palabras clave: Hepatitis C crónica; Antivirales; Terapéutica (fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

Objective: The ideal therapy for chronic hepatitis C is the use of direct acting antivirals (DAA). In Peru there is no data in this aspect, in that sense it is necessary to report real life experience with these drugs. **Material and methods:** A digital survey was sent through e-mail to hepatologists, and the data of four is considered in this study. Statistical analysis was descriptive. **Results:** We included 63 patients, mean age was 59 years, 49.21% were male, cirrhosis was present in 49.21%, and 34.92% was non-responder to PEGIFN and Ribavirin. Genotype 1 was present in 93.65%, and subtype 1a was 58.73%, there were only 2 cases with Gt 2 and one with Gt 3. There were 10 different DAA combinations used, and the most effective were Sofosbuvir/Ledipasvir, Sofosbuvir/Ledipasvir/Ribavirina and Sofosbuvir/Simeprevir, in all these cases the Sustained Viral Response (SVR) was 100%. The other combinations had SVR < 90% or only 1-2 patients included. All patients tolerated treatments and no serious adverse events occurred. **Conclusions:** In real life antiviral treatment for hepatitis C with AAD is effective and well tolerated. The best SVR was obtained with Sofosbuvir/Ledipasvir, Sofosbuvir/Ledipasvir/Ribavirina and Sofosbuvir/Simeprevir. This report may be useful to consider treatment strategies with focus in public health.

Keywords: Hepatitis C, chronic; Antivirals; Therapeutics (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

El virus de la hepatitis C (VHC) es un patógeno viral que puede causar hepatitis aguda, hepatitis crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular ⁽¹⁾. Descubierta en 1989 ⁽²⁾, era la principal causa de la antiguamente denominada hepatitis No A No B. Se estima una prevalencia mundial de 1,6%; aunque la prevalencia es variable entre los continentes y entre los países. Se estima que en Sudamérica la prevalencia estaría entre 1,2-1,5% ⁽³⁻⁷⁾.

El VHC es un virus RNA de cadena simple que pertenece a la familia Flaviviridae, la que también incluye otros virus como el de la fiebre amarilla y el virus del dengue. Junto con los virus GBV-B está incluido en el género Hepacivirus. Existen siete genotipos del VHC y numerosos subtipos, los que tienen una distribución mundial diferenciada y características diferentes en relación a los esquemas de tratamiento ⁽⁸⁾. El gran progreso en la bioingeniería molecular ha permitido contar con modelos de laboratorio adecuados para conocer la biología celular del VHC y así poder

desarrollar nuevos esquemas terapéuticos. Ahora se sabe que el ciclo de vida del virión de hepatitis C está ligado estrechamente con el metabolismo lipídico del hepatocito (biogénesis de VLDL), lo que explica la asociación con diabetes, resistencia a la insulina y mayor riesgo de fibrosis en casos haya coexistencia de estas entidades. Asimismo, gracias a estos avances se ha logrado una evolución extraordinaria en el tratamiento erradicador de esta infección, que iba desde un 10% en los años 90⁽⁹⁾, hasta una tasa superior al 95% para el año 2017⁽¹⁰⁻¹²⁾.

Ya está demostrado que la infección por VHC es condición de riesgo para desarrollar cirrosis y carcinoma hepatocelular, entidades que conllevan a alto riesgo de morbimortalidad y gastos elevados en la atención de salud. El lograr la erradicación del virus permitirá detener la progresión de enfermedad, e incluso reducir el grado de fibrosis, y detener la diseminación de la enfermedad al eliminar los casos con infección activa.

De otra parte, hay diversas manifestaciones extrahepáticas asociadas a la infección por virus C, lo que se denomina síndrome de hepatitis C crónica⁽¹³⁾. Entre las que tienen fuerte asociación están la crioglobulinemia mixta y la vasculitis asociada; asociación significativa tienen las gammopatías monoclonales, la glomerulonefritis, la porfiria cutánea tarda, la tiroiditis autoinmune, así como el linfoma no Hodgkin de células B; asociación posible tendrían el síndrome Sicca, la alveolitis pulmonar, la neuropatía periférica, el liquen plano, entre otros⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Otra ventaja adicional de lograr curación de la hepatitis C, es que estas manifestaciones van a poder ser tratadas

de manera más eficaz o se va a evitar su desarrollo y así reducir los costos de la atención de salud.

En el Perú, la prevalencia e incidencia de infección por VHC no se conoce realmente. En tal sentido, data exacta de la prevalencia de infección por VHC se puede inferir de manera indirecta a través de lo reportado por el Programa Nacional de Hemoterapia y Bancos de Sangre (PRONAHEBAS), entidad que reporta una prevalencia de infección por VHC en donantes de sangre en el año 2017 de 0,6%, lo que traducido a población general implica aproximadamente 1 980 000 personas potencialmente infectadas. Un estimado más conservador sería de 0,5%, lo que daría un estimado de 1 650 000 personas infectadas. Se calcula que hasta 34% de las personas expuestas al VHC pueden aclarar espontáneamente el virus, y que un 10-20% de los infectados harán cirrosis en un lapso de 20 años^(17,18).

Estos cálculos, si bien supuestos, nos indican que el impacto de esta infección en nuestro país es altamente costoso por los gastos de salud asociados al tratamiento de las complicaciones de la cirrosis. Más aún hay que considerar que la cirrosis esta entre las 6 causas más importantes de mortalidad en adultos de edad mediana (ASIS 2012).

Por todo lo mencionado es necesario contar con un tratamiento eficiente, costo-efectivo, de corta duración y que pueda ser utilizado con seguridad en la mayoría de casos que requieran tratamiento para esta infección.

Es en ese sentido que el presente reporte señalando la experiencia con diversos esquemas terapéuticos

Tabla 1. Esquemas de tratamiento con DAA utilizados en 63 pacientes

| | Pacientes | RVS |
|---|-----------|-------|
| Genotipo 1 | | |
| Sofosbuvir/Ledipasvir (12 semanas) | 26 | 100% |
| Sofosbuvir/Ledipasvir más Ribavirina (12 semanas) | 7 | 100% |
| Sofosbuvir más Daclatasvir (12 semanas) | 3 | 66,7% |
| Sofosbuvir/Veltapasvir con o sin Ribavirina (12 semanas) (2/4) | 6 | 83,3% |
| Daclatasvir más Asunaprevir (24 semanas) | 5 | 80% |
| Sofosbuvir más Simeprevir (12 semanas) | 4 | 100% |
| Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir/Dasabuvir más Ribavirina (12 semanas) | 5 | 80% |
| Sofosbuvir/Ledipasvir (24 semanas) | 1 | 100% |
| Elbasvir más Grazoprevir (12 semanas) | 2 | 100% |
| Total | 59 | |
| Genotipo 2 | | |
| Sofosbuvir/Veltapasvir (12 semanas) | 2 | 100% |
| Sofosbuvir más Ribavirina por 12 semanas | 1 | 100% |
| Genotipo 3 | | |
| Sofosbuvir más Daclatasvir por 12 semanas | 1 | 0% |

Tabla 2. Características de los pacientes tratados con DAA.

| | |
|---------------------------------|--------------------|
| Pacientes | 63 |
| Edad | 59,08 (24-82) |
| Sexo masculino | 31 (49,21%) |
| Grado de fibrosis | |
| Estadio 0 | 8 (12,70%) |
| Estadio 1 | 9 (14,29%) |
| Estadio 2 | 9 (14,29%) |
| Estadio 3 | 6 (9,52%) |
| Estadio 4 | 31 (49,21%) |
| Genotipo viral | |
| 1 A | 37 (58,73%) |
| 1 B | 20 (31,75%) |
| 1 | 2 (3,17%) |
| 2 | 3 (4,76%) |
| 3 | 1 (1,59%) |
| Carga viral | |
| CV>800,000 UI/mL | 25 (39,68%) |
| CV<800,000 UI/mL | 38 (60,32%) |
| Tipo de Paciente | |
| Naive | 41 (65,08%) |
| No Respondedor | 22 (34,92%) |
| Exámenes de laboratorio | Rangos |
| TGO (UI/mL) | 77,47 (21 - 277) |
| TGP (UI/mL) | 88,36 (20 - 459) |
| Plaquetas x10 ³ / cc | 179,78 (52 - 341) |
| Albumina (gr/dL) | 3,98 (3,0 - 5,06) |
| Bilirrubina total (mg/dL) | 1,05 (0,19 - 2,51) |
| I.N.R. | 0,92 (0,8 a 1,21) |
| HBsAg negativo | 100% |
| HIV negativo | 98,44% |

con drogas de acción antiviral directa es sumamente importante para que las autoridades de salud puedan tomar en cuenta estos datos para implementar una estrategia sanitaria nacional en relación a la infección crónica por el virus de la hepatitis C.

MATERIALES Y MÉTODOS

Mediante correo electrónico se invitó a participar a través de una encuesta a varios médicos hepatólogos a nivel nacional, solicitándoles que envíen la información relacionada a aquellos pacientes que habían tratado con drogas antivirales de acción directa (DAA). Se incluyeron los datos de 4 médicos que habían tratado pacientes con DAA. Los resultados fueron analizados con estadística descriptiva.

Los tratamientos recibidos en la vida real se decidieron por el médico tratante de acuerdo a la disponibilidad local de los medicamentos antivirales o a la disposición del paciente de realizar un trámite administrativo a través de Dirección General de Medicamentos y Drogas (DIGEMID) para poder importar personalmente la medicación de algún país donde los esquemas de tratamiento propuestos por el médico tratante estuviesen disponibles para la adquisición/importación personal. Cabe señalar que todos los casos que recibieron Sofosbuvir/Ledipasvir, Sofosbuvir/Ledipasvir/Ribavirina, y Sofosbuvir/Veltapasvir tuvieron que realizar el trámite mencionado previamente. La mayoría de los esquemas de tratamiento utilizados provinieron de la India como medicación genérica. (85,3% en los esquemas que contenían Sofosbuvir/Ledipasvir y 100% en el esquema Sofosbuvir/Veltapasvir). En el periodo señalado se administraron 10 esquemas de tratamiento, los que figuran en la Tabla 1. El esquema de Daclatasvir 60 mg/día y Asunaprevir 100 mg dos veces al día se utilizó a través del programa de uso compasivo de Bristol-Myers-Squibb.

RESULTADOS

Se incluyeron 63 pacientes que recibieron terapia antiviral para hepatitis C crónica con drogas de acción antiviral directa entre enero 2015 y diciembre de 2018. La edad promedio fue 59 años, la relación hombre/mujer fue 31/32, estadio 4 de fibrosis estuvo presente en 49,21%; genotipo 1 fue el predominante (93,65%), y el subtipo 1a constituyó el 58,73% del total; carga viral por encima de 800 000 UI/mL ocurrió en el 39,68%, y pacientes no respondedores a terapia previa fueron el 34,92%. Tabla 2. Solo un paciente de la presente serie tuvo infección por virus VIH, y salvo la modificación en la terapia TARGA, no hubo mayor dificultad durante el tratamiento. Ningún paciente tuvo presencia del antígeno de superficie para hepatitis B.

Para evaluar el grado de fibrosis se utilizó la elastografía (Fibroscan®) en 33 casos (52,38%), en 21 casos (33,33%) se utilizó la biopsia hepática, y solo en

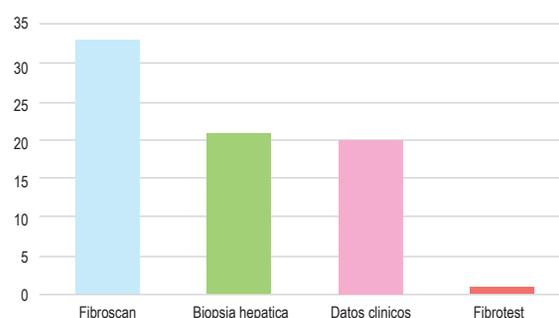


Figura 1. Métodos para la evaluación de la fibrosis hepática.

un caso se utilizó el examen Fibrotest®. En 20 casos (31,75%) el diagnóstico de cirrosis fue realizado con criterios clínicos, mediante el conjunto de exámenes de laboratorio, endoscópicos, de imágenes y de valoración clínica. Figura 1.

En relación a los resultados del tratamiento con DAA, en todos los pacientes se logró evaluar la respuesta viral sostenida (RVS). En relación a la RVS a las 12 semanas, esta fue 92,06% en global (58/63). En los casos de genotipo 1, la RVS global fue 93,22%, en los casos de infección por genotipo 2, la RVS fue 100%, mientras que el único paciente con genotipo 3, no respondió al tratamiento indicado.

Tabla 3. Terapia con Sofosbuvir 400 mg más Ledipasvir 90 mg por 12 semanas en genotipo 1.

| | |
|----------------------|--|
| Pacientes | 26 |
| Edad | 24-78 (57,81) |
| Sexo masculino | 12 (46,15%) |
| Grado de Fibrosis | |
| Estadio 0 | 3 (11,54%) |
| Estadio 1 | 6 (23,08%) |
| Estadio 2 | 7 (26,92%) |
| Estadio 3 | 1 (3,85%) |
| Estadio 4 | 9 (34,62%) |
| Genotipo | |
| 1 A | 18 (69,23%) |
| 1 B | 6 (23,08%) |
| 1 | 2 (7,69%) |
| Carga viral | |
| > 800 000 UI/mL | 10 (38,46%) |
| < 800 000 UI/mL | 16 (61,54%) |
| Tipo paciente | |
| Naive | 20 (76,92%) |
| No respondedor | 6 (23,08%) |
| Exámenes laboratorio | Rangos |
| TGO | 76,35 (21 - 277) |
| TGP | 88,31 (20 - 252) |
| Plaquetas | 193 962 (68 000 - 317 000) |
| Albumina | 4,28 (3,40 - 4,78) |
| Bilirrubina | 0,72 (0,19 - 1,75) |
| INR | 1,04 (1,0 - 1,21) |
| HBsAg negativo | 100% |
| HIV negativo | 100% |
| Eventos adversos | 23,1% (6) Cefalea, diarrea, astenia, prurito, discomfórt abdominal |
| Respuesta virológica | |
| RVS | 26 (100,00%) |

De los 10 esquemas utilizados los que demostraron mejor eficacia fueron Sofosbuvir/Ledipasvir (26/26, 100%), Sofosbuvir/Ledipasvir más Ribavirina (RBV) (7/7, 100%), y Sofosbuvir/Simeprevir (4/4, 100%). Los otros esquemas utilizados tuvieron respuestas por debajo de 90% o solo tuvieron uno o dos pacientes incluidos.

En lo que respecta al tratamiento con Sofosbuvir/Ledipasvir en los casos con infección por genotipo 1, nueve de los casos (34,62%) tenían cirrosis y en todos ellos la RVS fue 100%. Asimismo, en este grupo hubo cuatro pacientes (15,4%) que habían sido trasplantados (2 de hígado, uno de riñón, uno de medula ósea) y todos ellos alcanzaron RVS. Cabe resaltar que en este grupo de pacientes el 38,46% de casos tuvieron carga viral por encima de 800 000 UI/mL, y que aproximadamente 1 de cada 4 pacientes había sido no respondedor a terapia previa con interferón pegilado (IFN-PEG) y RBV. Tabla 3.

La combinación de Sofosbuvir 400 mg / Ledipasvir 90 mg en una sola toma diaria asociada a RBV fue utilizada en casos de fibrosis avanzada (F3/F4) en los casos por infección por genotipo 1. Este fue el esquema que mayor número de eventos adversos tuvo (57,14%), los que fueron de grado leve y no tuvieron impacto en la culminación del tratamiento. Cabe resaltar que el 57,14% de estos casos tuvo niveles altos de carga viral (>800 000 UI/mL). Asimismo, el 57,14% fue no respondedor a terapias previa con IFN-PEG y RBV. Tabla 4. En este grupo de terapia hubo un paciente con trasplante renal, la tolerancia al tratamiento fue buena, no fue necesario modificar el esquema inmunosupresor y aunque hubo anemia moderada por el uso de RBV no fue necesario suspender o modificar el tratamiento.

En relación al esquema de terapia Sofosbuvir 400 mg OD más Daclatasvir 60 mg OD por 12 semanas en casos de infección por genotipo 1, la falta de respuesta fue 33,33% (1/3), existiendo cirrosis en el 100%. Cabe resaltar que ninguno de los casos recibió terapia con ribavirina adicional. Tabla 5.

En relación a la terapia con Sofosbuvir 400 mg / Veltapasvir 100 mg, esta fue indicada en 6 pacientes. Dos pacientes recibieron además ribavirina 1000 mg/día, ya que no habían respondido a terapias previas. En los casos de infección por genotipo 1, la RVS fue 83,3%. La única paciente que no respondió había sido no respondedora a IFN-PEG más RBV y a la combinación Daclatasvir 60 mg más Asunaprevir 200 mg al día. Es altamente probable que esta paciente tenga resistencia a los inhibidores NS5A, hecho que debe tenerse en cuenta cuando se decida que esquema de DAA se utilizará en caso el paciente haya sido expuesto a una droga antiviral de acción directa y haya hecho resistencia a dicha combinación farmacológica. Tabla 6.

La combinación Daclatasvir 60 mg OD más Asunaprevir 100 mg BID, es muy útil en genotipo 1b,

Tabla 4. Sofosbuvir 400 mg / Ledipasvir 90 mg más Ribavirina por 12 semanas en Infección por HVC Genotipo 1.

| | |
|--------------------------|--|
| Pacientes | 7 |
| Edad | 64,57 (53-78) |
| Sexo masculino | 4 (57,14%) |
| Grado de fibrosis | |
| Estadio 3 | 2 (28,57%) |
| Estadio 4 | 5 (71,43%) |
| Genotipo | |
| 1 A | 6 (85,7%) |
| 1 B | 1 (14,3%) |
| Carga viral | |
| > 800 000 UI/ml | 4 (57,14%) |
| < 800 000 UI/ml | 3 (42,86%) |
| Tipo paciente | |
| Naive | 3 (42,86%) |
| No respondedor a PEG/RBV | 4 (57,14%) |
| Exámenes laboratorio | Rangos |
| TGO | 56,86 (25 - 90) |
| TGP | 65,29 (29 - 113) |
| Plaquetas | 194 429 (78 000 - 341 000) |
| Albumina | 4,14 (3,50 - 5,06) |
| Bilirrubina | 1,31 (0,19 - 1,75) |
| INR | 1,15 (1,0 - 1,21) |
| HBsAg negativo | 100% |
| HIV negativo | 100% |
| Eventos adversos | 57,14% Dispepsia, náuseas, cefalea, astenia, anemia |
| Respuesta virológica | |
| RVS | 7 (100,00%) |

el cual ocupa el segundo lugar en frecuencia en Perú. Se trataron 5 pacientes, 4 de ellos con cirrosis, uno de ellos no logro RVS, y cabe señalar que a la semana 4 de tratamiento tenía carga viral positiva, aunque había descendido más de 2 log en relación a la carga basal. Es altamente probable que esta paciente tuviese resistencia primaria a los inhibidores NS5A. Todos los pacientes con cirrosis estaban en estadio Child-Pugh A y tenían evidencia endoscópica de hipertensión portal por la presencia de varices esofágicas. A pesar de que este esquema contenía un inhibidor de proteasa de primera generación, solo hubo en un caso una discreta elevación de bilirrubina total, lo que no tuvo ningún impacto en la tolerancia al tratamiento. Tabla 7.

En la Tabla 8, se muestran los datos de los pacientes que recibieron la combinación 3D (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir más dasabuvir), 4 tenían infección por genotipo 1a por lo que además recibieron

Tabla 5. Sofosbuvir 400 mg más Daclatasvir 60 mg por 12 semanas en infección por HVC Genotipo 1.

| | |
|--------------------------|----------------------------|
| Pacientes | 3 |
| Edad | 60,7 (58-63) |
| Sexo masculino | 3 (100,0%) |
| Grado de fibrosis | |
| Estadio 4 | 3 (100,00%) |
| Genotipo | |
| 1 A | 2 (66,7%) |
| 1 B | 1 (33,3%) |
| Carga viral | |
| > 800 000 UI/ml | 2 (66,7%) |
| < 800 000 UI/ml | 1 (33,3%) |
| Tipo paciente | |
| Naive | 1 (33,3%) |
| No respondedor a PEG/RBV | 2 (66,7%) |
| Exámenes laboratorio | Rangos |
| TGO | 125,33 (76 - 180) |
| TGP | 122,33 (81 - 174) |
| Plaquetas | 121 000 (68 000 - 170 000) |
| Albumina | 3,6 (3,00 - 4,00) |
| Bilirrubina | 1,5 (0,80 - 2,51) |
| INR | 1,13 (0,8 - 1,2) |
| HBsAg negativo | 100% |
| HIV negativo | 100% |
| Eventos adversos | 0 |
| Respuesta virológica | |
| RVS | 2 (66,7%) |

ribavirina, un caso tuvo infección con genotipo 1b. La RVS fue 80%, el único paciente que recayó había sido respondedor nulo a IFN-PEG y RBV. Uno de los pacientes de este grupo tiene falla renal en hemodiálisis, y cabe resaltar que este paciente logró RVS.

En la Tabla 9, se muestran los resultados de la terapia con Sofosbuvir más Simeprevir por 12 semanas. La RVS en este grupo de pacientes con infección por genotipo 1 fue 100%, aun cuando el 75% tenía fibrosis avanzada (2 con F3 y 1 con F4).

En un paciente con cirrosis hepática Child-Pugh B (7 puntos) y síndrome convulsivo en terapia de mantenimiento se le indico Sofosbuvir/Ledipasvir por 24 semanas para evitar el uso de ribavirina. Dos pacientes recibieron la combinación Elbasvir/Grazoprevir por 12 semanas, y en ambos se obtuvo RVS.

Finalmente, hubo 3 pacientes con infección por genotipo 2 y un paciente con genotipo 3. Los 3 casos con infección por genotipo 2 tuvieron RVS, dos

Tabla 6. Sofosbuvir 400 mg más Veltapasvir 100 mg por 12 semanas en HVC crónica Genotipo 1.

| | |
|--------------------------|----------------------------|
| Pacientes | 6 |
| Edad | 56,57 (53 - 82) |
| Sexo masculino | 1 (16,7%) |
| Grado de fibrosis | |
| Estadio 0/1 | 2 (33,3%) |
| Estadio 4 | 4 (66,7%) |
| Genotipo | |
| 1a | 2 (33,3%) |
| 1b | 4 (66,7%) |
| Carga viral | |
| > 800,000 UI/mL | 2 (33,3%) |
| < 800,000 UI/mL | 4 (66,7%) |
| Tipo paciente | |
| Naive | 4 (66,7%) |
| No respondedor a PEG/RBV | 2 (33,3%) |
| No respondedor a DCV-ASP | 1 (16,7%) |
| Exámenes laboratorio | Rangos |
| TGO | 83,83 (32 - 186) |
| TGP | 64 (23 - 459) |
| Plaquetas | 179 667 (96 000 - 269 000) |
| Albumina | 3,83 (3,2 - 4,65) |
| Bilirrubina | 1,08 (0,86 - 1,97) |
| INR | 1,00 (0,98 - 1,20) |
| HBsAg negativo | 100% |
| HIV negativo | 100% |
| Eventos adversos | 0 |
| Respuesta virológica | |
| RVS | 5 (83,3%) |
| Recaída | 1 (16,7%) |

fueron tratados con Sofosbuvir/Veltapasvir y uno con Sofosbuvir/ribavirina. El único caso de infección por genotipo 3, no respondió al esquema de Sofosbuvir/Daclatasvir por 12 semanas.

DISCUSIÓN

Está demostrado en varios estudios que la infección por el VHC pasa a la cronicidad en aproximadamente 75% de las personas que se infectan. De ellas, entre 16-40% pueden llegar a la cirrosis en un lapso de 20-30 años. Es claro que una vez que el paciente infectado llega a la cirrosis el riesgo de descompensación hepática es de 3-6% anual, y que el riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular (HCC) es de 1-5% anual ⁽¹⁸⁻²⁰⁾. Por tanto, lograr detener la replicación viral tiene un impacto significativo para detener la progresión de las consecuencias de esta

Tabla 7. Daclatasvir 60 mg OD más Asunaprevir 100 mg BID en HVC crónica genotipo 1b.

| | |
|----------------------------|----------------------------|
| Pacientes | 5 |
| Edad | 66 (62-70) |
| Sexo masculino | 1 (20%) |
| Grado de fibrosis | |
| Estadio 2 | 1 (20%) |
| Estadio 4 | 4 (80%) |
| Genotipo 1b | 5 (100%) |
| Carga viral | |
| > 800,000 UI/mL | 1 (20%) |
| < 800,000 UI/mL | 4 (80%) |
| Tipo paciente | |
| Naive | 2 (40%) |
| No respondedor a PEG/RBV | 3 (60%) |
| Exámenes laboratorio | Rangos |
| TGO | 104,4 (70 - 147) |
| TGP | 91 (39 - 161) |
| Plaquetas | 101 800 (52 000 - 156 000) |
| Albumina | 3,7 (3,5 - 3,93) |
| Bilirrubina | 1,32 (0,71 - 1,81) |
| INR | 1,06 (0,89 - 1,21) |
| HBsAg negativo | 100% |
| HIV negativo | 100% |
| Eventos adversos | |
| Incremento bilirrubina | 1 (20%) |
| Respuesta virológica (RVS) | 4 (80%) |

infección en el hígado y así mejorar la sobrevivencia de los pacientes afectados por esta infección.

Desde la era del IFN-PEG asociado a RBV se comprobó que los pacientes que alcanzaban RVS lograban reducir el riesgo de descompensación de la hepatopatía, así como el desarrollo de HCC ⁽²¹⁻²³⁾. Incluso se había demostrado que era posible reducir el grado de fibrosis en algunos pacientes ^(21,22). Afortunadamente desde el año 2011 han aparecido nuevas drogas antivirales, y ahora contamos con nuevas combinaciones terapéuticas que permiten un tratamiento antiviral fácil, de corta duración, de administración oral y que logra alcanzar respuestas virológicas por encima del 90% con mínimos efectos adversos ⁽¹⁰⁻¹²⁾. A pesar que existen en el mercado farmacéutico internacional diversas combinaciones terapéuticas, con alta tasa de erradicación virológica, los altos costos del tratamiento han hecho que el acceso a estas terapias sea limitado y que sea muy difícil el acceso en países de ingreso medio o bajo como es el Perú.

En la presente serie reportamos la alta eficacia antiviral de la combinación Sofosbuvir/Ledipasvir con

Tabla 8. Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir/Dasabuvir por 12 semanas en HVC crónica genotipo 1.

| | |
|--------------------------|-----------------------------|
| Pacientes | 5 |
| Edad | 46,80 (62-70) |
| Sexo masculino | 1 (20%) |
| Grado de fibrosis | |
| Estadio 0 | 1 (20%) |
| Estadio 1 | 2 (40%) |
| Estadio 2 | 1 (20%) |
| Estadio 3 | 1 (20%) |
| Genotipo | |
| 1b | 1 (20%) |
| 1a | 4 (80%) |
| Carga viral | |
| > 800 000 UI/mL | 2 (40%) |
| < 800 000 UI/mL | 3 (60%) |
| Tipo paciente | |
| Naive | 4 (80%) |
| No respondedor a PEG/RBV | 1 (20%) |
| Exámenes laboratorio | Rangos |
| TGO | 60,6 (20 - 135) |
| TGP | 81,4 (13 - 168) |
| Plaquetas | 261 000 (209 000 - 328 000) |
| Albumina | 4,3 (3,8 - 4,83) |
| Bilirrubina | 0,63 (0,32 - 1,00) |
| INR | 1,0 (0,89 - 1,21) |
| HBsAg negativo | 100% |
| HIV negativo | 100% |
| Eventos adversos | |
| Anemia | 1 (20%) |
| Respuesta virológica | |
| RVS | 4 (80%) |

o sin RBV aun en pacientes con niveles elevados de carga viral e incluso en pacientes no respondedores a IFN-PEG y RBV y con cirrosis establecida. Afdhal ⁽²⁴⁾ utilizando este esquema reporto una eficacia de 99% (sin RBV) y 97% (con RBV), lo que es confirmado con esta serie de vida real, en donde la RVS fue de 100% en ambos grupos. En la serie de Afdhal, solo el 16% tuvo cirrosis mientras que en nuestra serie la cirrosis estuvo presente en él 34,62% de aquellos que recibieron Sofosbuvir/Ledipasvir (S/L) y en el 71,43% de los que recibieron Sofosbuvir/Ledipasvir/Ribavirina. Asimismo, los no respondedores fueron 23,08% y 57,14% en ambos esquemas respectivamente; a pesar de ello se logró RVS en todos los que completaron el tiempo de seguimiento, lo cual confirma la alta eficacia terapéutica de estos dos esquemas terapéuticos en la

Tabla 9. Terapia con Sofosbuvir mas Simeprevir por 12 semanas en HVC crónica Genotipo 1.

| | |
|----------------------|-----------------------------|
| Pacientes | 4 |
| Edad | 55,75 (40-69) |
| Sexo masculino | 3 (75%) |
| Grado de fibrosis | |
| Estadio 0 | 1 (25%) |
| Estadio 3 | 2 (50%) |
| Estadio 4 | 1 (25%) |
| Genotipo | |
| 1a | 3 (75%) |
| 1b | 1 (25%) |
| Carga viral | |
| > 800 000 UI/mL | 2 (50%) |
| < 800 000 UI/mL | 2 (50%) |
| Tipo paciente | |
| Naive | 4 (100%) |
| Exámenes laboratorio | Rangos |
| TGO | 85,25 (59 - 129) |
| TGP | 118,25 (74 - 194) |
| Plaquetas | 204 250 (150 000 - 255 000) |
| Albumina | 4,5 (3,97 - 4,91) |
| Bilirrubina | 0,73 (0,72 - 0,74) |
| INR | 1,00 (1,00) |
| HBsAg negativo | 100% |
| HIV negativo | 100% |
| Eventos adversos | |
| Náuseas | 1 (20%) |
| Respuesta nirológica | |
| RVS | 4 (100%) |

vida real, aun en pacientes difíciles, lo que incluso ha sido superior a lo reportado previamente por Afdhal et al. ⁽²⁵⁾, quienes reportaron una RVS con la combinación S/L de 94% y para la S/L más RBV de 96%.

La eficacia de la combinación pangenotípica Sofosbuvir/Veltapasvir también queda demostrada en este estudio, aun en pacientes con cirrosis. En el estudio de Feld ⁽²⁶⁾, solo se incluyeron 19% de pacientes con cirrosis y 32% de pacientes no respondedores, mientras que, en la presente serie, 66,7% de los casos tenían cirrosis y el 33,3% habían sido no respondedores a IFN-PEG más RBV, por lo que, a pesar de tener pacientes difíciles, consideramos que la respuesta virológica de 83,3% es adecuada. En esta serie, la recaída de un paciente que había recibido previamente IFN-PEG más RBV y también a la combinación Daclatasvir/Asunaprevir hace suponer que la paciente tenía ya una resistencia primaria al inhibidor de NS5A. La asociación de

la resistencia basal a los inhibidores NS5A a la falla virológica con las nuevas terapias basadas en DAA ya ha sido demostrada previamente con Sofosbuvir/Ledipasvir⁽²⁴⁾, lo que ocurre hasta en el 66,7% de estos casos. Las variantes encontradas asociadas a esta resistencia primaria son la L31M y Y93H⁽²⁴⁾. En el caso de la combinación Sofosbuvir/Veltapasvir se ha reportado que la resistencia primaria a los inhibidores NS5A que fallan a este esquema tienen las variantes Q30R, Y93N, Q30L, L31M y Y93H⁽²⁶⁾. Por ello es muy importante que el médico tratante elija bien el esquema terapéutico a utilizar en caso el paciente haya recibido previamente un inhibidor NS5A. En el estudio virológico basal realizado en el estudio de Feld⁽²⁶⁾, 9% (54 casos) de los pacientes presentaron variantes de resistencia para el inhibidor de nucleósido NS5B, pero no tuvieron impacto en la RVS ya que todos respondieron, por lo que se puede señalar que este tipo de variantes no tienen impacto negativo en la RVS. De otra parte, en este mismo estudio se incluyeron pacientes que habían recibido inhibidores de proteasa asociados a RBV, y en ninguno de esos casos hubo falla virológica.

En relación al esquema Sofosbuvir mas Daclatasvir llama la atención que haya recaída en un tercio de los casos, sobre todo considerando que es uno de los esquemas recomendados por las guías de tratamiento para HVC de EASL, AASLD y OMS⁽¹⁰⁻¹²⁾. Poordad⁽²⁷⁾ reportó 82% de eficacia en pacientes con cirrosis e infección por VHC genotipo 1 solo que en este estudio se utilizó RBV 600-1000 mg/día dependiendo del peso y del estado funcional del paciente con cirrosis. Welzel⁽²⁸⁾, en otro estudio realizado en vida real y que tiene sesgos de inclusión, reporta que la eficacia es similar entre la combinación Sofosbuvir/Daclatasvir y Sofosbuvir/Daclatasvir/ribavirina (89% y 92% respectivamente). Es necesario resaltar que, en el reporte de Welzel, la terapia se administró por 24 semanas y que en ambos grupos se suspendió el tratamiento en el 6,7% y 32,6% respectivamente, siendo esta diferencia significativa y por tanto ambos esquemas terapéuticos no son similares en eficacia. En nuestro grupo de tratamiento ninguno recibió RBV, lo que podría explicar la baja RVS; llama la atención que los dos casos que respondieron habían recibido previamente IFN-PEG y RBV.

En relación al esquema Daclatasvir mas Asunaprevir, si bien se ha demostrado su eficacia y seguridad en genotipo 1b⁽²⁸⁻³²⁾, en la actualidad la disponibilidad de esquemas pangenotípicos que son superiores en eficacia, facilidad de administración, menos interacciones medicamentosas y probablemente menos costosos, hacen que este esquema ya no sea considerado. En la presente serie, se logró una RVS de 80% que está por debajo de los esquemas pangenotípicos por lo que no es una alternativa costo-eficiente⁽²⁶⁾.

La combinación Sofosbuvir más Simeprevir se utilizó en cuatro pacientes y en todos se logró erradicación viral. Lamentablemente la evidencia ha demostrado que la combinación Sofosbuvir/Daclatasvir es superior a la de Sofosbuvir/Simeprevir (96,9% vs. 93,3%)^(33,34), por lo que ya no es un esquema ideal, ya que el primero además es pangenotípico, y el segundo solo es para genotipo 1.

Con la combinación Elbasvir/Grazoprevir por 12 semanas se trataron dos pacientes, naive, y en ambos se alcanzó RVS. La efectividad de este esquema en genotipo 1b ya ha sido demostrada por Zeuzem, quien reportó RVS en el 99% de los casos tratados de infección por VHC genotipo 1b.⁽³⁵⁾ En dicho estudio ocurrieron 2 fallas virológicas en los casos de genotipo 1b que estuvieron asociadas a polimorfismos de resistencia basal a los inhibidores NS5A y NS3.

Sofosbuvir/Ledipasvir por 24 semanas se administró a un paciente naive, genotipo 1a, con cirrosis en estadio Child-Pugh-B. Tal como ha sido demostrado por Charlton y Manns^(36,37) se puede usar la combinación Sofosbuvir/Ledipasvir/ribavirina en pacientes con cirrosis avanzada (Child-Pugh B y C), si bien en este estudio no alcanzó significancia, hubo más recaídas en el grupo que recibió 12 semanas de tratamiento, y más eventos adversos en el grupo que recibió 24 semanas. Afdhal⁽²⁴⁾, ya había demostrado que la ribavirina no aporta beneficio adicional al esquema de 24 semanas, por lo que se siguió la recomendación de EASL⁽¹⁰⁾.

El esquema OMB/PRV/rit/DBV y RBV se utilizó en 5 pacientes, uno de ellos con insuficiencia renal en hemodiálisis, en un no respondedor a IFN-PEG más RBV y en un paciente con coinfección VIH. El paciente nefrópata logro RVS, en concordancia con el estudio RUBY, que reporto RVS de 90% en este grupo de pacientes⁽³⁸⁾. En relación al paciente que no tuvo RVS, los factores de riesgo para no respuesta fueron ser respondedor nulo, fibrosis avanzada (F3) y genotipo 1a, En el estudio de Feld⁽³⁹⁾, la RVS fue menor en genotipo 1a que en el 1b (95.3% vs 98%) y el grado de fibrosis no tuvo asociación con la falla terapéutica. Zeuzem et al.⁽⁴⁰⁾ reportaron que los pacientes con respuesta nula o recaída tuvieron menor RVS en relación a los pacientes que habían tenido respuesta parcial (95,2% y 95,3% vs 100%), como fue el caso del paciente que se reporta.

Si bien es poco frecuente la infección con VHC genotipo 2 en el Perú (3,17%). En esta serie, hubo 3 casos de infección por genotipo 2, lográndose RVS en todos. La combinación Sofosbuvir/Veltapasvir y Sofosbuvir más ribavirina por 12 semanas lograron RVS⁽³⁴⁾.

Solo hubo un caso con infección por genotipo 3, que además no respondió al esquema Sofosbuvir/Daclatasvir.

En global, con los diez esquemas utilizados se logró culminar el tratamiento, solo en un caso hubo evento adverso serio, pero no se requirió suspender terapia antiviral; la mayoría de eventos adversos fueron de grado leve. Los esquemas que incluían ribavirina fueron los que reportaron mayor frecuencia de eventos adversos, tal como ha sido descrito en varios estudios. Sin embargo, la presente serie demuestra que son manejables y que no influyen en la RVS, ya que esta se logró en el 92,06% de casos, aun cuando la mayoría tenían fibrosis avanzada.

Si bien es cierto hay cierta preocupación respecto al uso de la medicación genérica en relación a la medicación patentada, recientemente se ha publicado un estudio realizado en Egipto, en el cual los autores concluyen que ambos tipos de formulaciones son igualmente efectivas en alcanzar RVS y lograr la normalización de las transaminasas ⁽⁴¹⁾. La presente serie es consistente con lo publicado, ya que todos los pacientes que recibieron Sofosbuvir/Ledipasvir y 7 de los 8 pacientes (87,5%) que recibieron Sofosbuvir/Velpasvir genérico alcanzaron RVS.

En conclusión, la presente serie de tratamiento en vida real para hepatitis crónica C con DAA demuestra la alta eficacia de las diversas combinaciones utilizadas, siendo la combinación de Sofosbuvir/Ledipasvir con o sin ribavirina la más utilizada. Este esquema es seguro y permite lograr RVS tanto en pacientes naive como en no respondedores, incluso en casos de cirrosis hepática establecida. La tolerancia es adecuada, con poca frecuencia de eventos adversos. Es necesario que se amplíe la investigación en hepatitis C en el Perú para poder implementar políticas de salud que permitan mejorar el diagnóstico y el acceso al tratamiento con DAA, ya que son altamente efectivos.

Conflicto de intereses: Milagros Dávalos declaró haber recibido financiamiento en los últimos dos años (2017 al 2019) para inscripción en cursos, congresos, viajes por las siguientes empresas o instituciones: ABBVIE, Gilead, Biotoscana, BMS, MSD, IC-HEP, ALEH y AASLD. Ha participado en sesiones de Advisory Board por Gilead y ha recibido remuneración como speaker por Biotoscana y Gilead. Pedro Montes declaró ser speaker de Gilead. Martín Tagle declaró ser speaker de Gilead y MSD. Martín Padilla declaró haber recibido subvenciones del Grupo Biotoscana Farma.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36(suppl 1):S35-46.
2. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989;244(4902):359-62.
3. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global Epidemiology of Hepatitis C virus infection: New

estimates of age-specific antibody to HVC seroprevalence. *Hepatology* 2013;57(4):1333-42.

4. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(2):107-15.
5. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razav H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2014;61(1 Suppl):S45-57.
6. Sanchez JI, Sjogren Mh, Callahan Jd, Watts Dm, Lucas C, Abdel-Hamid M, et al. Hepatitis C in Peru: risk factors for infection, potential iatrogenic transmission, and genotype distribution. *Am J Trop Med Hyg*. 2000;63(5-6):242-8.
7. Dávalos M. Epidemiología de la infección por el Virus de la hepatitis C en Perú y Latinoamérica. *Rev Gastroenterol Peru*. 2009;29(4):347-54.
8. Dubuisson J and Cosset FL. Virology and cell biology of the hepatitis C virus life cycle – An update. *J Hepatol*. 2014;61(1 Suppl):S3-S13.
9. Reichard O, Schvarcz R, Weiland O. Therapy of hepatitis C: alpha interferon and ribavirin. *Hepatology*. 1997;26(3 Suppl 1):108S-11S.
10. World Health Organization. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. Geneva: WHO; 2018.
11. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol*. 2018;69(2):461-511.
12. American Association for the Study of Liver Diseases; Infectious Diseases Society of America. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C [Internet]. AASLD and IDSA; c2017-2018 [citado el 2 de diciembre de 2018]. Disponible en: https://www.hcvguidelines.org/sites/default/files/full-guidance-pdf/HCVGuidance_May_24_2018b.pdf
13. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, Colaci M, Fallahi P, Piluso A, et al. Hepatitis C virus syndrome: A constellation of organ- and non-organ specific autoimmune disorders, B-cell nonHodgkin's lymphoma, and cancer. *World J Hepatol*. 2015;7(3):327-43.
14. Hartridge-Lambert SK, Stein EM, Markowitz AJ, Portlock CS. Hepatitis C and non-Hodgkin lymphoma: the clinical perspective. *Hepatology*. 2012;55(2):634-41.
15. Matsuo K, Kusano A, Sugumar A, Nakamura S, Tajima K, Mueller NE. Effect of hepatitis C virus infection on the risk of non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Sci*. 2004;95(9):745-52.
16. Takahashi K, Nishida N, Kawabata H, Haga H, Chiba T. Regression of Hodgkin Lymphoma in Response to Antiviral Therapy for Hepatitis C Virus Infection. *Intern Med*. 2012;51(19):2745-7.
17. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: A meta-analysis and meta-regression. *Hepatology*. 2008;48(2):418-31.
18. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol*. 2014;61(1 Suppl):S58-68.
19. Ministerio de Salud del Perú, Dirección General de Epidemiología. Análisis de Situación de Salud del Perú [Internet]. Lima, Perú: MINSA; 2013 [citado el 2 de diciembre de 2018]. Disponible en: http://gestionensalud.medicina.unmsm.edu.pe/wp-content/uploads/2015/08/DP_RB_03_asis2013.pdf
20. Thomas DL, Asemborski J, Rai RM, Anania FA, Schaeffer M, Galai N, et al. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. *JAMA*. 2000;284(4):450-6.
21. Marcellin P, Boyer N, Gervais A, Martinot M, Pouteau M, Castelnau C, et al. Long-term histologic improvement and loss of detectable intrahepatic HCV RNA in patients with chronic hepatitis C and sustained response to interferon-alpha therapy. *Ann Intern Med*. 1997;127(10):875-81.
22. Poynard T, Moussalli J, Munteanu M, Thabut D, Lebray P, Rudler M, et al. Slow regression of liver fibrosis presumed

- by repeated biomarkers after virological cure in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2013;59(4):675-83.
23. Bang CS, Song IH. Impact of antiviral therapy on hepatocellular carcinoma and mortality in patients with chronic hepatitis C: systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2017;17(1):46.
 24. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2014;370(20):1889-98.
 25. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2014;370(16):1483-93.
 26. Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *N Engl J Med*. 2015;373(27):2599-607.
 27. Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, Landis C, Fontana RJ, Yang R, et al. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence. *Hepatology*. 2016;63(5):1493-1505.
 28. Welzel TM, Petersen J, Herzer K, Ferenci P, Gschwantler M, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, achieved high sustained virological response rates in patients with HCV infection and advanced liver disease in a real-world cohort. *Gut*. 2016;65(11):1861-70.
 29. Lok AS, Gardiner DF, Lawitz E, Martorell C, Everson GT, Ghalib R, et al. Preliminary study of two antiviral agents for hepatitis C genotype 1. *N Engl J Med*. 2012;366(3):216-24.
 30. Chayama K, Takahashi S, Toyota J, Karino Y, Ikeda K, Ishikawa H, et al. Dual therapy with the nonstructural protein 5A inhibitor, daclatasvir, and the nonstructural protein 3 protease inhibitor, asunaprevir, in hepatitis C virus genotype 1b-infected null responders. *Hepatology*. 2012;55(3):742-8.
 31. Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, Toyota J, Karino Y, Chayama K, et al. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology*. 2014;59(6):2083-91.
 32. Manns M, Pol S, Jacobson IM, Marcellin P, Gordon SC, Peng CY, et al. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. *Lancet*. 2014;384(9954):1597-605.
 33. Pott-Junior H, Bricks G, Grandi G, Figueiredo Senise J, Castelo Filho A. Sofosbuvir in combination with daclatasvir or simeprevir for 12 weeks in noncirrhotic subjects chronically infected with hepatitis C virus genotype 1: a randomized clinical trial. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(3):365-71.
 34. Akahane T, Kurosaki M, Itakura J, Tsuji K, Joko K, Kimura H, et al. Real-world efficacy and safety of sofosbuvir + ribavirin for hepatitis C genotype 2: A nationwide multicenter study by the Japanese Red Cross Liver Study Group. *Hepatol Res*. 2019;49(3):264-270.
 35. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros PJ, Ben Ari Z, Zhao Y, et al. Grazoprevir-elbasvir combination therapy for treatment-naïve cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus genotype 1, 4, or 6 infection: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015;163(1):1-13.
 36. Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown Jr RS, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin for treatment of HCV infection in patients with advanced liver disease. *Gastroenterology*. 2015;149(3):649-59.
 37. Manns M, Samuel D, Gane EJ, Mutimer D, McCaughan G, Buti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(6):685-97.
 38. Pockros PJ, Reddy KR, Mantry PS, Cohen E, Bennett M, Sulkowski MS, et al. Efficacy of Direct-Acting Antiviral Combination for Patients With Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection and Severe Renal Impairment or End-Stage Renal Disease. *Gastroenterology*. 2016;150(7):1590-8.
 39. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r- Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin. *N Engl J Med*. 2014;370(17):1594-603.
 40. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, Marinho RT, Poordad F, Bourlière M, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r- Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin. *N Engl J Med*. 2014;370(17):1604-14.
 41. Abozeid M, Alsebaey A, Abdelsameea E, Othman W, Elhelbawy M, Abdel-Ghaffar TS, et al. High efficacy of generic and brand direct acting antivirals in treatment of chronic hepatitis C. *Int J Infect Dis*. 2018;75:109-14.

Correspondencia:

Milagros Dávalos

E-mail: milagrosdavalosmoscol@gmail.com