

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Virus de la Hepatitis C: panorama y terapias actuales

GONZÁLEZ-GONZÁLEZ, JUAN E.¹
ASCENCIO-LÓPEZ, ÁNGEL R.¹
BOLAÑOS-CHANG, ANDRÉS J.¹
LEDESMA-MIJARES, ROBERTO A.¹
GUZMÁN-CASTELLANOS, JESÚS F.¹
MARTÍNEZ-AYALA, PEDRO²

RESUMEN

Actualmente, el virus de la hepatitis C (VHC) representa un problema de salud pública mundial. Se estima que en todo el mundo hay alrededor de 60 a 70 millones de individuos crónicamente infectados. Se calcula que durante el 2015 ocurrieron 1.75 millones de nuevas infecciones. Actualmente se reconocen 8 genotipos, el principal en México y en el mundo es el 1. El VHC es un virus ARN de la familia *Flaviviridae*, cuyo genoma codifica para una única poliproteína que después es procesada por proteasas en tres proteínas estructurales y siete no estructurales. El mecanismo de transmisión más importante es la exposición a sangre contaminada. Los principales grupos de riesgo son usuarios de drogas intravenosas y hombres que tienen sexo con hombres. El largo periodo de incubación y la poca clínica generada en la fase aguda provocan el subdiagnóstico hasta etapas avanzadas. Después de la exposición aguda, 75-80% de los individuos desarrollan una infección crónica. Alrededor de 10-20% de los individuos con infección crónica desarrolla complicaciones (cirrosis descompensada o cáncer hepatocelular) en un periodo de 20-30 años, también puede acompañarse de múltiples complicaciones extrahepáticas. La terapia antiviral de acción directa, dirigida a las proteínas no estructurales del virus, es curativa en el 95% de los pacientes.

PALABRAS CLAVE: agentes antivirales, cirrosis, sangre contaminada, virus ARN, virus de la hepatitis C

ABSTRACT

Currently, HCV represents a global public health issue, with an estimated 60 to 70 million individuals chronically infected. It is calculated that in 2015, 1.75 million new HCV infections occurred. There are 8 currently recognized genotypes, with genotype 1 being the predominant one in Mexico and worldwide. HCV is an RNA virus of the *Flaviviridae* family, whose genome encodes a single polyprotein that is later processed by proteases into three structural and seven non-structural proteins. The primary mode of transmission is exposure to contaminated blood. The main risk groups are people who inject drugs and men who have sex with men. The long incubation period and the mild clinical symptoms during the acute phase result in underdiagnosis until advanced stages. Following acute exposure, 75-80% of individuals develop chronic infection. Around 10-20% of individuals with chronic infection develop complications (decompensated cirrhosis or hepatocellular carcinoma) over a period of 20-30 years, and it can also be accompanied by multiple extrahepatic complications. Direct-acting antiviral therapy, targeting the non-structural proteins of the virus, is curative in 95% of patients.

KEY WORDS: Antiviral agents, cirrhosis, hepatitis C virus, infected blood, RNA virus

¹Tecnológico de Monterrey, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud Guadalajara, Jalisco

²Unidad de VIH, Antiguo Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde" Guadalajara, Jalisco

CORRESPONDENCIA:

Juan Efrén González-González
+52 4492255540
A01620144@tec.mx

INTRODUCCIÓN

La hepatitis C es una enfermedad infecciosa causada por el virus de la hepatitis C (VHC), que es un virus ARN de la familia Flaviviridae. Es un problema importante de salud pública que afecta a 58 millones de personas en todo el mundo. La mayoría de los pacientes (80% a 85%) que se infectan de forma aguda no pueden eliminar el virus y progresan a una infección crónica, con consecuencias que incluyen cirrosis, hipertensión portal, descompensación hepática con encefalopatía, carcinoma hepatocelular y patologías extrahepáticas¹.

Hasta el momento, se han informado ocho genotipos y 86 subtipos del VHC confirmados. El 44% de las infecciones por el VHC en todo el mundo y el 60% de las infecciones por el VHC en países de ingresos altos y medios son del genotipo 1². De acuerdo a algunos estudios, la prevalencia en países Latinoamericanos varía entre 1.2 y 2%, con predominio del genotipo 1 en porcentajes mayores de 80% en Perú, México y Puerto Rico, y cercanos a 60% en Argentina y Brasil; en cuanto al subtipo, el 1b fue más frecuente en México, Venezuela y Brasil, y el 1a, en Puerto Rico y Perú, siendo este último el que predomina también en Estados Unidos^{3, 4, 5}.

Desde su introducción al mercado en 2011, los antivirales de acción directa (AAD) han reemplazado al interferón alfa y la ribavirina como el tratamiento de elección por sus mejores resultados terapéuticos y reducción marcada en tiempos de tratamiento y reacciones adversas, logrando respuestas virológicas sostenidas post-tratamiento a la semana 12 del 95%. Dicho eso, es poco probable que la eliminación del VHC se logre con el tratamiento solo, ya que todavía se deben afrontar ciertos obstáculos como el costo de los medicamentos y, de manera más novedosa debido a las respuestas al tratamiento previamente mencionadas, las tasas de reinfección en pacientes curados. La búsqueda de una vacuna sigue siendo esencial para prevenir la transmisión y la reinfección en los grupos de riesgo⁶.

HISTORIA

El 5 de octubre de 2020, Harvey J. Alter, Michael Houghton y Charles M. Rice fueron conjuntamente

galardonados con el Premio Nobel de Medicina y Fisiología por la identificación del Virus de la Hepatitis C (VHC). Este significativo reconocimiento marca la culminación del estudio de un notable caso microbiológico, ya que el VHC fue descubierto en 1989 y en un lapso de aproximadamente 30 años desde su aislamiento, se ha logrado el desarrollo de pruebas diagnósticas serológicas y virológicas confiables, junto con el exitoso diseño de tratamientos efectivos que brindan esperanza de cura para todos los pacientes. Estos logros se reflejan en las metas propuestas por la OMS, que establecieron una reducción de nuevas infecciones en un 30% en 2020 y un 90% en 2030, además de una reducción en la mortalidad relacionada con la hepatitis de 10 y 65%, respectivamente^{7, 8, 9, 10}.

Enfermedades parecidas a la hepatitis, tanto en individuos como en brotes en grupos, se informaron en China y Sumeria desde hace 5000 años. Hipócrates notó una enfermedad que llamó "ictericia epidémica benigna" en *De Morbis Internis* que ciertamente se parecía a casos de hepatitis. En el siglo XVII comenzaron a aparecer descripciones más precisas de esta enfermedad, a menudo asociadas con campañas militares. Estudios realizados durante estas etapas, incluyendo esfuerzos realizados durante la Segunda Guerra Mundial, dieron como resultado la identificación de dos formas de hepatitis que generalmente eran conocidas como "hepatitis infecciosa" y "hepatitis del suero", designados de tal manera por las diferencias que presentaban en rutas de transmisión (la hepatitis infecciosa se transmitía por vía fecal-oral, mientras que la hepatitis sérica se transmitía por inyección o hemoderivados), periodos de incubación, etc. No fue hasta los 1950s que las primeras designaciones de "tipo A" y "tipo B" fueron usadas, como en un reporte de un comité experto de la OMS^{11, 12, 13}.

En 1965, Blumberg *et al.* descubrieron el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), originalmente conocido como antígeno de Australia, que en ese momento se consideraba que era la causa principal de la hepatitis sérica. Para prevenir la hepatitis postransfusional, se desarrollaron pruebas sensibles para HBsAg, reduciendo así el número de casos en un 50%. Sin embargo, a pesar de que los pacientes ahora

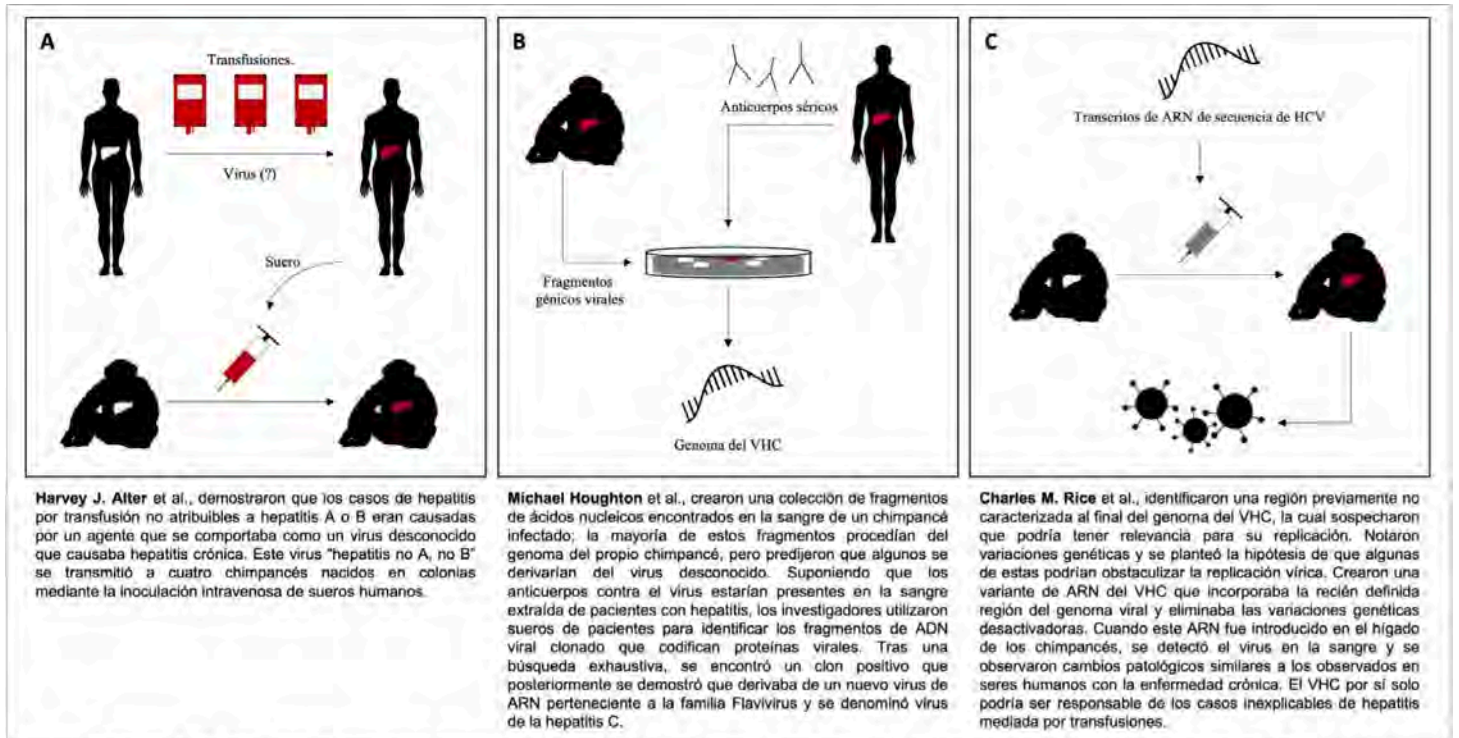


IMAGEN 1. Progresión de descubrimientos seminales que llevaron a la elucidación del Virus del Hepatitis C. A) Harvey J. Alter et al. reconocen un virus desconocido "no A no B" que causaba hepatitis. B) Michael Houghton et al. logran clonar el virus previamente desconocido. C) Charles M. Rice et al. demuestran que por sí solo, el VHC causa hepatitis.

recibían sangre de donantes que tenían HBsAg negativa, todavía surgían nuevos casos de hepatitis. La primera existencia del VHC se reconoció plenamente en 1975, cuando Feinstone et al. lograron detectar propiamente el virus de la hepatitis A, ya que ahora se podía deducir que los casos de las hepatitis asociadas a transfusiones no se correlacionaron con los dos virus de la hepatitis ahora detectables, por lo que la enfermedad se describió como "hepatitis no A, no B" (NANBH)^{14, 15, 16}.

Como se puede observar en la **figura 1**, una serie de descubrimientos secuenciales, comenzando en los 1970s por parte de los previamente mencionados ganadores del Premio Nobel, dieron pie no solo a la identificación del NANBH, ahora nombrado VHC, sino que proporcionaron los cimientos microbiológicos para el desarrollo de programas de análisis de sangre para prevenir la transmisión y de regímenes de tratamiento médico altamente efectivos para pacientes con infección persistente¹⁷. Sin embargo, siguen existiendo desafíos para optimizar los regímenes farmacológicos actuales, al igual que todavía no existe una vacuna contra el VHC¹⁸.

VIRUS DE LA HEPATITIS C

El VHC es un virus de 50-80 nm en diámetro con ARN monocatenario de sentido positivo, con envoltura y

pertenece al género Hepacivirus dentro de la familia *Flaviviridae*¹⁹. El genoma de RNA (alrededor de 9.6 kb) codifica para una única poliproteína que después es procesada por proteasas virales y del huésped en tres proteínas estructurales (C, E1, E2) y siete proteínas no-estructurales (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B)^{20, 21}. El entendimiento de las funciones de las distintas proteínas antes nombradas, ha permitido el desarrollo de antivirales directos como más adelante se ahonda. Las distintas funciones de las proteínas víricas se resaltan en la **tabla 1**²⁰.

Las altas tasas de mutación del VHC debido a la polimerasa NS5B, permiten generar una diversidad genética vírica vasta dentro de un mismo individuo. Esta plasticidad molecular es una propiedad biológica clave que permite la supervivencia de subpoblaciones víricas ante una presión selectiva comandada por la respuesta inmune del anfitrión²⁰. La entrada del VHC en los hepatocitos es un proceso muy complejo que involucra una serie de factores de la célula huésped, incluidos receptor scavenger B1 (SRB1), CD81, claudina-1 (CLDN1) y ocludina (OCLN) como los principales factores de entrada, que se relacionan con las proteínas E1 y E2 virales. Una característica sorprendente y única de la biología del VHC es su asociación con las lipoproteínas,

como apoE, apoB, apoA1, apoC1, apoC2 y apoC3 que se pueden encontrar en relación con las partículas de VHC¹⁹.

Proteínas estructurales	Función
Core (C)	Proteína altamente conservada que conforma la nucleocápside viral y juega un rol importante en la patogénesis
E1	Proteína altamente glucosilada que participa en la entrada del virus a la célula
E2	Proteína altamente glucosilada que participa en la entrada del virus a la célula. Cuenta con tres regiones hipervariables.
Proteínas no estructurales	Función
p7	Polipéptido que sirve de secuencia señal para la translocación de NS2 al interior del retículo endoplásmico para su procesamiento ulterior
NS2	Proteína transmembrana necesaria para la replicación viral, con actividad proteasa
NS3	Función proteasa (afecta la vía de señalización del interferón y TLR-3) y helicasa
NS4A	Actúa como cofactor de la proteasa NS3 y de la proteína NS4B
NS4B	Proteína pequeña hidrofóbica requerida para el reclutamiento de otras proteínas virales
NS5A	Fosfoproteína hidrofílica necesaria para la replicación
NS5B	Polimerasa de RNA dependiente de RNA, altamente propensa a errores

Tabla 1. Proteínas del virus de la hepatitis C y sus funciones.

Se reconocen 8 genotipos confirmados y 86 subtipos han sido reportados². Los genotipos de VHC muestran una característica distribución que difiere entre distintas zonas geográficas. Existe alrededor de 30% de diversidad genética entre los genotipos de VHC, mientras que entre los subtipos exhiben un 15% de diversidad genética²⁰. Los genotipos más prevalentes

son el tipo 1 y 322. En el mundo el 44% de los casos son debido a HCV genotipo 1, 25% al HCV genotipo 3 y 15% por el HCV genotipo 4, el resto de las infecciones son debidas a los demás genotipo (2, 5, 6, 7 y 8)².

El mecanismo de transmisión más importante es la ruta parenteral (transfusiones, inyecciones, picaduras asociadas al cuidado de salud y uso de drogas IV). Se reconocen otros tipos de mecanismos de transmisión de menor impacto, como la transmisión sexual que es un factor de riesgo sobre todo en el grupo de hombres que tienen sexo con hombres, especialmente en aquellos coinfectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La transmisión vertical madre-neonato es posible, y sucede en el 6% de madres mono infectadas con VHC y en el 11% de madres coinfectadas con VIH. Es importante destacar, que a diferencia del virus de la hepatitis B, la modalidad de nacimiento (vaginal o cesárea) y la lactancia no tienen influencia en la transmisión vertical en la madre mono infectada. En concordancia los mecanismos de transmisión, los principales grupos de riesgo son personas que usar drogas IV, hombres que tienen sexo con hombres y prisioneros².

El largo periodo de incubación y la poca clínica generada en la fase aguda provocan que sea difícil precisar el momento de la infección del paciente, asimismo facilita el subdiagnóstico de esta enfermedad. La infección aguda de VHC es típicamente anictérica, menos del 25% de las infecciones agudas son clínicamente reconocibles (por lo que la mayoría de las infecciones pasan desapercibidas hasta incluso el desarrollo de complicaciones crónicas)²⁰. Los anticuerpos contra hepatitis C aparecen dentro de las primeras 12 semanas de infección, mientras que el RNA del VHC es detectable antes de la seroconversión anti-VHC. Lo anterior es de relevancia para el entendimiento del diagnóstico y screening como se puntualiza más adelante. La hepatitis aguda fulminante es rara (<1%) y está asociada a co-infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB), VIH e inmunosupresión concomitantes².

Después de la exposición a VHC, el 75-80% de los individuos desarrollan una infección crónica. Alrededor de 10-20% de los individuos con infección crónica desarrolla complicaciones (cirrosis descompensada, cáncer hepatocelular) en un periodo de 20-30 años¹. De los genotipos, el genotipo 1 se asocia con una

enfermedad más agresiva, mayor riesgo de cirrosis y desarrollo de hepatocarcinoma²⁰.

IMPACTO EN LA SALUD MUNDIAL Y LOCAL

En 2016, la asamblea mundial de la salud en su reunión número 69, aprobó una estrategia para eliminar la infección por el VHC para 2030²³. Al día de hoy la incidencia de infección por VHC continúa siendo elevada, se estima que durante 2015 ocurrieron 1.75 millones de nuevas infecciones por el VHC, con una incidencia máxima en la región europea y del mediterráneo oriental con una incidencia de 61.8 por cada 100,000 y 62.5 por cada 100,000 personas respectivamente, en cuanto a la prevalencia, esta es máxima en las mismas regiones donde se estima en 1.5% y 2.3% respectivamente.

En México, las zonas sur y norte cuentan con una mayor prevalencia, oscilando entre 1.2% y 2%, respectivamente. La prevalencia de la infección por VHC oscila entre 1.2% y 2% dependiendo de la zona del país, siendo las zonas sur y norte las que cuentan con mayor prevalencia respectivamente, estas diferencias con respecto a la prevalencia nacional pueden deberse a la presencia de grupos de riesgo o bien por un mayor índice diagnóstico⁵.

Actualmente se reconocen 8 genotipos del virus²⁴, siendo el genotipo 1 el responsable del 44% de las infecciones a nivel mundial. La genotipificación del virus es relevante ya que cada área geográfica tiene un genotipo predominante y se deben conocer por las implicaciones sobre la respuesta terapéutica para el tratamiento de la enfermedad²⁵. En México, el genotipo tipo 1 es el predominante con aproximadamente 60%^{3, 4, 5}.

Lo anterior es de suma relevancia debido a que en México, la cirrosis hepática ocupa el cuarto lugar dentro de las causas de mortalidad, la infección por el VHC constituye una importante etiología de cirrosis ya que hasta el 75-80% de los individuos expuestos, desarrollarán una infección crónica, de los cuales aproximadamente el 20% podrán progresar a cirrosis e inclusive a carcinoma hepatocelular en un periodo de 20 a 30 años, dicha evolución puede ser aún más rápida en pacientes con comorbilidades o infectados con el serotipo 3 del virus.

Se ha estimado que la probabilidad de desarrollar carcinoma hepatocelular aumenta hasta 4% por año²⁷. La infección por VHC también ha sido relacionada con manifestaciones extrahepáticas inflamatorias o inmunomediadas, estos eventos ocurren hasta en un 70% de los pacientes con infección crónica, algunas de las manifestaciones más frecuentes son la crioglobulinemia mixta, enfermedad cardiovascular, glomerulonefritis (focal segmentaria, membranoproliferativa, membranosa), enfermedades linfoproliferativas (linfoma no Hodgkin), porfiria cutánea, liquen plano y enfermedades tiroideas (Hashimoto o enfermedad de Graves)²⁸.

SCREENING Y DIAGNÓSTICO

Desde junio del año 2016, la Organización Mundial de la Salud (OMS) emitió una estrategia de salud global, donde colocó dentro del top 5 de objetivos a la eliminación de las hepatitis virales para antes del año 2030 debido a que son un problema mayor de salud pública²⁹. Junto con este objetivo, también definió algunas metas específicas: reducir la incidencia y prevalencia en un 90%, tratar al menos al 80% de las personas con infección crónica por el VHC elegibles para la terapia, reducir en un 65% las muertes asociadas a VHC y mejorar el acceso universal a los servicios que ofrecen la prevención y tratamiento de este virus. En consecuencia, varias organizaciones mundiales modificaron sus estrategias para la detección del virus en cuestión y emitieron sus recomendaciones particulares que se han utilizado por los últimos años.

La vigilancia universal es una herramienta crucial y necesaria para generar las estrategias de eliminación más adecuadas. En el año 2019, un grupo de investigadores de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD) y de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) recomendaron el cribado de VHC para todas las personas mayores de 18 años y desacreditaron el abordaje basado en el riesgo para contraer la infección por el agente en cuestión³⁰. Después, en abril del año 2020, los Centros para el Control y la Prevención de las Enfermedades (CDC) añadieron que a todas las personas mayores de 18 años se les debe someter al cribado al menos una vez en la vida excepto por aquellas localizaciones donde la prevalencia es menor al 0.1% y para todas las mujeres embarazadas (incluso

aquellas menores a 18 años), en cada embarazo, excepto por aquellas localizaciones donde la prevalencia es menor al 0.1%.

Por otro lado, el Grupo Especial de Servicios Preventivos de los Estados Unidos (USPSTF) emitió su recomendación a finales del año 2020, donde menciona que todas las personas de entre 18 y 79 años asintomáticos y sin enfermedad hepática conocida o fuera de ese rango de edad pero con factores de riesgo conocidos deben someterse a pruebas de detección de VHC³¹. Para aquellos que tienen alto riesgo de infectarse (usuarios de drogas intravenosas, hombres que viven con VIH y que tienen sexo sin protección con otros hombres, estados de inmunocompromiso, personas que recibieron componentes sanguíneos por transfusión antes de julio de 1992, entre otros factores de riesgo) se recomienda la determinación de VHC anualmente mientras estos sigan presentes.

El panel de expertos para la vigilancia de VHC recomienda la determinación de anticuerpos contra el VHC en todos los nacidos de madres infectadas siempre y cuando sean mayores a los 18 meses de edad. No se recomienda la medición antes de ese tiempo debido a que los anticuerpos de la madre infectada pueden persistir durante año y medio en el suero del bebé y, por lo tanto, aumenta el índice de falsos positivos. Para los lactantes mayores que tengan anticuerpos positivos se recomienda medir el RNA de VHC por PCR a los 3 años de edad para así diagnosticar una infección crónica versus un aclaramiento viral espontáneo^{31,41}.

El método de diagnóstico recomendado es a través de la determinación de anticuerpos (en un laboratorio certificado y experimentado) contra el VHC de manera inicial sobre todo en aquellas personas con un cuadro clínico compatible con enfermedad hepática (figura 2).

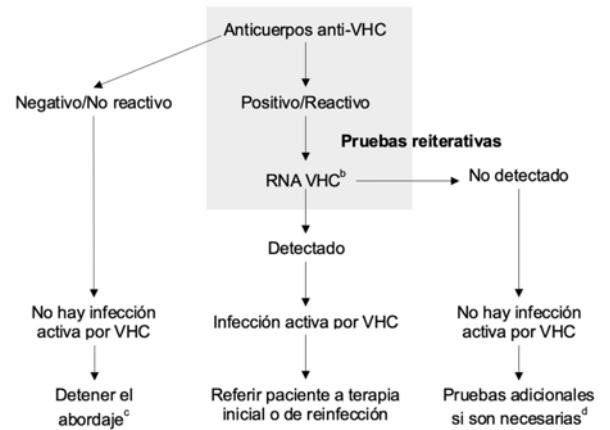


Figura 2. Pruebas recomendadas para el diagnóstico de infección activa por el Virus de Hepatitis C (VHC) activa o reinfección. ^aPara el diagnóstico de una infección activa o pasada se recomienda el análisis de anticuerpos del VHC. ^bPara detectar una infección actual de VHC se recomienda iniciar con una determinación de ácidos nucleicos del VHC. ^cLas personas que se han expuesto a usuarios infectados por el VHC en los últimos 6 meses o los organismos inmunocomprometidos se recomienda continuar el abordaje. ^dSe debe considerar una prueba diferente para disminuir la incidencia de falsos negativos. Adaptada de los CDC ⁴⁰.

Si los anticuerpos están presentes se concluye que la persona cursa con una infección activa, tuvo una infección por VHC que ahora está resuelta o se arrojó un resultado falso positivo en esa prueba. Debido a lo anterior se aconseja objetivar las infecciones activas por medio de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) del RNA del VHC. Esta prueba, en un laboratorio certificado por la FDA, puede detectar cargas de RNA a partir de 15 UI/mL².

En caso de que este se detecte, se confirma la infección activa y se debe canalizar al paciente a un centro capaz de iniciar el tratamiento. Si cualquiera de los estudios antes mencionados es negativo o no reactivo se concluye que no se trata de una infección activa y se aconseja continuar la investigación por otros métodos diagnósticos³⁰.

Múltiples estudios han demostrado que entre el 25% y el 50% de las personas que tienen anticuerpos positivos para VHC ya no regresan al centro hospitalario para la toma de una segunda muestra para el análisis de ácidos nucleicos y así diagnosticar una enfermedad activa^{32,33}. Por ello, la nueva tendencia que países como Estados Unidos intenta en salud pública es someter automáticamente esa misma muestra a un análisis de ácidos nucleicos por PCR. Una vez conociendo el resultado de esta segunda prueba molecular se notificará al paciente su resultado. Lo anterior ha demostrado un mejor perfil costo-beneficio y ha aumentado el índice de personas tratadas en los últimos 3 años.

Varios países desarrollados están realizando métodos novedosos que hacen sinergia con las herramientas que acortan la cifra de personas perdidas por limitantes económicos y de infraestructura. A través de las pruebas de diagnóstico rápido en el punto de atención se reduce la necesidad de enviar al paciente (o la muestra sanguínea del mismo) a un laboratorio especializado. Pueden realizarse por el personal de salud de primer contacto, solo requieren una muestra obtenida por punción dactilar y además son poco costosas³⁸. Además de los beneficios antes mencionados, un metaanálisis reciente demostró que los resultados arrojados son incluso mejores que los de un inmunoensayo enzimático de tercera generación en paneles de seroconversión⁴². En conclusión, los países en vías de desarrollo, sitios de alta exposición a factores de riesgo y con limitación económica o bajo acceso a los servicios de salud se ven más beneficiados de hacer el diagnóstico en una sola visita y comenzar el tratamiento de manera más oportuna.

Se recomienda que las personas inmunocomprometidas o que hayan tenido una exposición importante en los 6 meses previos a los síntomas se sometan a una prueba de PCR para RNA del VHC. Además, se aconseja una medición cuantitativa de base por este último método previo al inicio de la terapia antiviral debido a que ciertos fármacos deben ajustarse de acuerdo al valor de copias del virus^{31,41}.

TRATAMIENTOS ACTUALES

Tras la identificación de proteínas clave en el ciclo de vida del VHC, el desarrollo de los agentes antivirales directos (AAD) ha revolucionado el tratamiento de la infección crónica por este virus. Los objetivos de estos nuevos AAD son la proteasa NS3/4A, la polimerasa NS5B y la proteína NS5A. La combinación de 1 a 3 de estos diferentes AAD con o sin ribavirina puede conseguir tasas de respuesta viral sostenida del 90-100%¹. En la **tabla 2** se muestran los distintos fármacos disponibles contra el virus de la hepatitis C.

Clases de agentes antivirales directos contra VHC

Inhibidores de la proteasa NS3/4A

- Boceprevir
- Telaprevir
- Paritaprevir
- Simeprevir
- Asunaprevir
- Grazoprevir

Inhibidores de la polimerasa NS5B

- Sofosbuvir
- Dasabuvir

Inhibidores del complejo de replicación NS5A

- Daclatasvir
- Elbasvir
- Ledipasvir
- Ombitasvir
- Velpatasvir

Tabla 2. Las tres clases de agentes antivirales directos contra VHC.

Se debe brindar tratamiento con AAD a todos los individuos, ya sea con infección confirmada por VHC que no tengan experiencia previa con tratamiento o que ya hayan sido tratados previamente³⁴. Sin embargo, la excepción de la recomendación previa sería una expectativa de vida menor al año o la presencia de enfermedades muy avanzadas no remediables con AAD o trasplante hepático^{2,4}. Se debe de tratar de manera inmediata a aquellos pacientes con fibrosis avanzada (escala METAVIR de F2 o F3) o cirrosis (escala METAVIR F4), manifestaciones extrahepáticas, receptores de trasplante de hígado, mujeres en edad fértil con deseos de concepción y pacientes en hemodiálisis².

En la actualidad el tratamiento de la infección crónica por VHC se basa de manera casi exclusiva en AAD ya que es una terapia segura con efectos adversos mínimos, con una duración relativamente corta (8-12 semanas) y potencialmente curativa en la mayoría de las personas (eficacia del $\geq 90\%$)³⁴; además, se debe de tener en cuenta que al adoptar estas nuevas terapias basadas en AAD se tienen el beneficio de reducir la incidencia de cirrosis, carcinoma hepatocelular y mortalidad por todas las causas¹. En la **tabla 3** se resaltan los regímenes iniciales recomendados para pacientes sin experiencia previa con AAD.

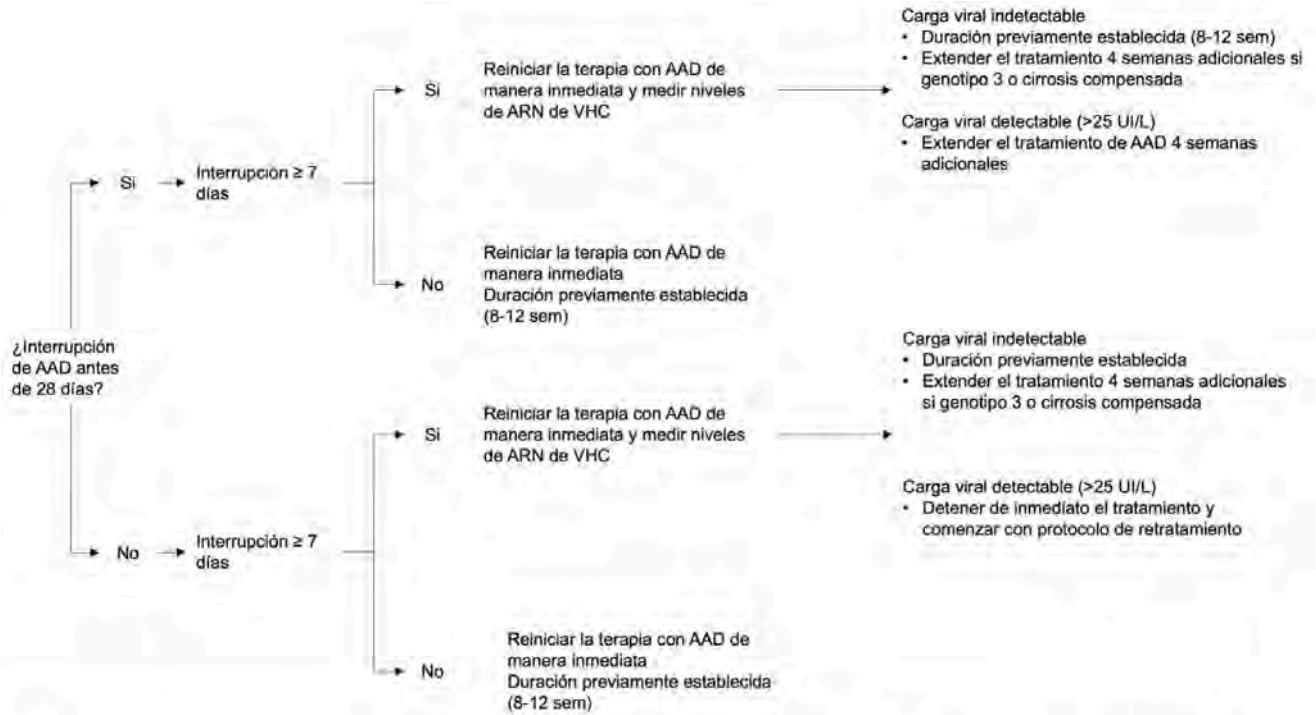


IMAGEN 3. Manejo recomendado para las interrupciones de tratamiento en pacientes si exposición previa a AAD, sin cirrosis o con cirrosis compensada

Régimen	Genotipos	Duración	Comentarios
Regímenes recomendados para pacientes sin cirrosis o con cirrosis compensada			
Sofosbuvir + Velpatasvir	Pangenotípicos	12 semanas	Disponible en México
Sofosbuvir + Ledipasvir	1,4,5,6	12 semanas (8 semanas)	En pacientes con genotipo 1, sin cirrosis, sin VIH se puede considerar una duración de 8 semanas
Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir	Pangenotípicos	12 semanas	Considerar en pacientes con fallo previo a régimen con sofosbuvir o pacientes con genotipo 3 y cirrosis compensada
Glecaprevir + Pibrentasvir	Pangenotípicos	12 semanas	Considerarlo en pacientes con genotipo 1 y experiencia previa a otros AAD
Grazoprevir + Elbasvir	1b y 4	12 semanas	
Regímenes recomendados para pacientes con cirrosis descompensada			
Sofosbuvir + Velpatasvir + Rivabirina	Pangenotípico	12 semanas	Iniciar con dosis bajas de rivabirina en pacientes con Child-Pugh C e incrementar según tolerancia
Sofosbuvir + Ledipasvir	1,4,5,6	24 semanas	Pacientes que no son elegibles para rivabirina

Tabla 3. Regímenes de tratamiento inicial recomendados para la infección por VHC.

En México, la guía de práctica clínica recomienda un régimen basado en interferón pegilado (Peg-Interferón) con ribavirina, sin embargo, esta terapia está asociada a menor respuesta viral sostenida y más efectos adversos, por lo cual se recomienda siempre utilizar AAD como terapia de primera línea, en México ya hay disponible varios regímenes, entre ellos sofosbuvir + velpatasvir que deberían ser siempre la primera opción en caso de contar con ellos, seguramente la próxima actualización de la GPC incluye los AAD como terapia de primera línea ³⁷.

La adherencia incompleta al tratamiento es frecuente, se estima que entre el 11-40% de los pacientes en tratamiento con estos fármacos lo dejan en algún punto y por desgracia esto contribuye al fracaso de la terapia con AAD ⁶. Sin embargo, la falta de adherencia por un corto periodo de tiempo no se asocia a tasas más bajas de respuesta viral sostenida ⁶. El estudio SIMPLIFY determinó que la respuesta viral sostenida a las 12 semanas después de haber terminado el tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir fue de 94% entre los pacientes adherentes y no adherentes, definiéndose como no adherentes aquellos que tomaban menos del 90% de la dosis³⁶. Periodos más largos de no adherencia pueden disminuir significativamente la tasa de respuesta

viroológica sostenida ⁶. Se ha investigado la relación entre la discontinuación prematura de la terapia con AAD y la respuesta viral sostenida, se encontró que entre pacientes con un puntaje de la escala de fibrosis METAVIR F0-F3, la respuesta viral sostenida a las 12 semanas era de 50% en aquellos pacientes que completaron < 4 semanas de tratamiento comparado con 99% que completaron ≥ 4 semanas³⁵. En la **figura 3** se muestra el manejo de los pacientes con interrupciones del tratamiento con AAD.

Existen pacientes en los que fracasa el régimen estándar de AAD y no se consigue la respuesta viral sostenida a las 12 semanas. Se han agregado recomendaciones por parte de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA por sus siglas en inglés) con respecto al fracaso en terapias basadas con sofosbuvir, glecaprevir/pibrentasvir, o múltiples AAD⁶. El estudio POLARIS-4 demostró que pacientes con un fracaso previo con un régimen que incluyera sofosbuvir, se conseguía una respuesta viral sostenida de hasta el 98% con un régimen basado con Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir por 12 semanas, y en aquellos tratados previamente con Glecaprevir + pibrentasvir, se recomienda un régimen basado en Glecaprevir + Pibrentasvir + rivabirina + Sofosbuvir por 12 semanas alcanzando cifras similares de respuesta viral sostenida⁶. En la **figura 4** se resalta el protocolo recomendado de retratamiento. La meta del tratamiento con AAD es conseguir una respuesta viral sostenida, que se define

como desaparición de la viremia (ARN de VHC) a las 12 -24 semanas del inicio del tratamiento¹.

El régimen de 8 semanas de sofosbuvir y ledipasvir ha sido aprobado por la FDA para pacientes sin experiencia previa de tratamiento y sin cirrosis con infección por el genotipo 1 del VHC, el régimen de 8 semanas de glecaprevir y pibrentasvir ha sido aprobado para todos los pacientes sin experiencia previa de tratamiento y aquellos previamente tratados con interferón y ribavirina, sin cirrosis, con los genotipos 1, 2, 4, 5 o 6 del VHC, así como para todos los pacientes sin experiencia previa de tratamiento y sin cirrosis con infección por el genotipo 3 del VHC ³⁴.

ERRADICACIÓN Y PANORAMA ACTUAL

El paradigma del tratamiento del VHC ha cambiado dramáticamente con la introducción de los AAD dirigidos a proteínas claves no estructurales. El perfil de seguridad óptimo y la eficacia de los regímenes cortos se han confirmado en ensayos clínicos y universalmente en cohortes de la vida real. Los eventos adversos son raros o leves, y los pacientes con cirrosis compensada y otras comorbilidades a menudo son elegibles para recibir tratamiento. Los regímenes de AAD han cambiado las indicaciones de tratamiento de una población muy seleccionada de pacientes con enfermedad leve que eran elegibles para terapias basadas en interferón y ribavirina a un tratamiento potencialmente generalizado de todas las personas infectadas ³⁸.

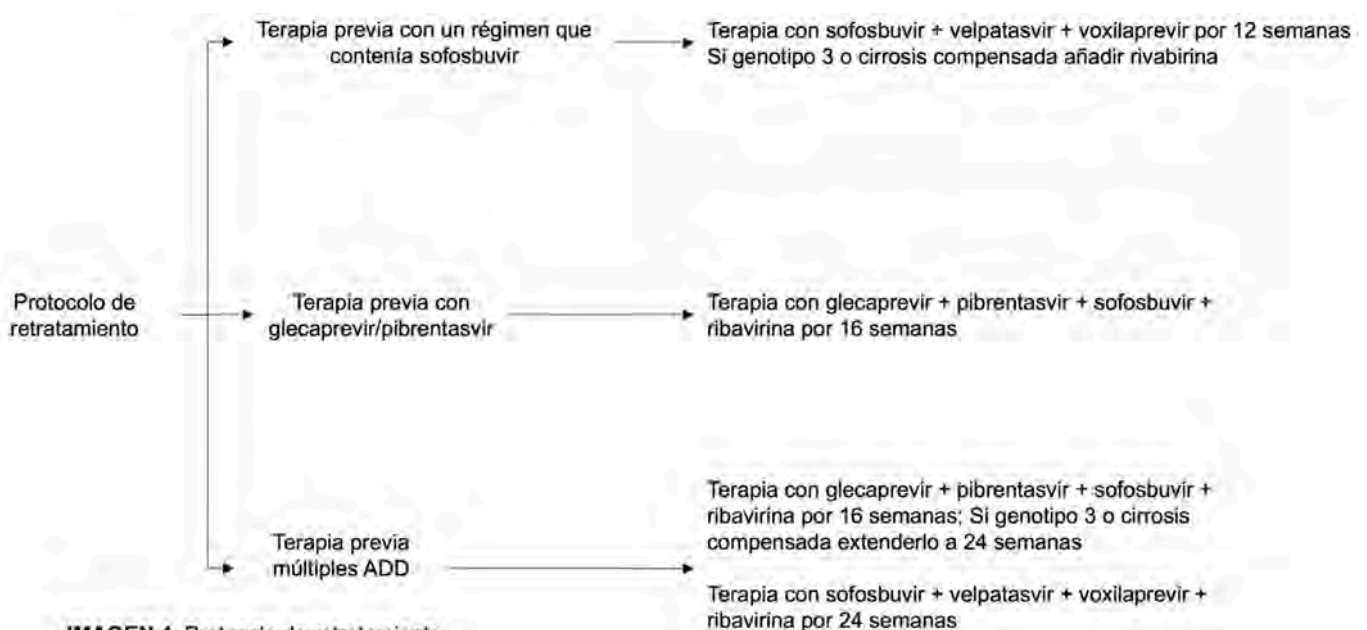


IMAGEN 4. Protocolo de retratamiento

A pesar de contar con tratamientos eficaces, sin la identificación oportuna y completa de los portadores crónicos no será posible considerar una erradicación eficaz. En la mayoría de los casos, los portadores de VHC permanecen sin diagnosticar hasta que tienen pruebas hepáticas anormales o desarrollan síntomas de cirrosis. Las pruebas en este momento se denominan "pruebas sintomáticas" y a menudo identifican a los pacientes con daño hepático inducido por VHC avanzado. Por lo tanto, se necesitan seguir los nuevos enfoques para el diagnóstico y screening de los que se habló en secciones previas ³⁸.

Los buenos planes de tamizaje permitirán un diagnóstico precoz y con una buena infraestructura médica se puede derivar para iniciar su tratamiento con AAD para buscar la curación. La disponibilidad de pruebas de diagnóstico rápido en el punto de atención es una oportunidad para ampliar las estrategias de detección de personas fuera de las estructuras de salud o donde los servicios de prueba basados en el laboratorio convencionales no están disponibles ³⁸.

Ante el auge de AAD, se ha hablado de una posible erradicación del virus, sin embargo, actualmente existen varios obstáculos que nos mantienen alejados de esa realidad. Las terapias basadas en DAA son efectivas y seguras y dan como resultado una respuesta viral sostenida de aproximadamente 95-97%. Esto significa que el 3-5% de los pacientes tratados no logran una supresión viral sostenida. Aunque esta proporción es pequeña, esto todavía representa un número absoluto significativo de pacientes que fallaron la erradicación del VHC, considerando el gran número de pacientes que son o serán tratados. Por otro lado, la erradicación del VHC sigue siendo difícil debido al alto coste de los AAD, la existencia de pacientes sin diagnosticar, la posibilidad de reinfección y la existencia y expansión de mutantes resistentes a los AAD. En general, si no se dispone de una vacuna profiláctica eficaz, la erradicación del VHC parece difícil de lograr en el futuro ³⁹.

CONCLUSIÓN

La mayoría de las infecciones agudas por VHC pasa desapercibida, no es hasta que se desarrollan las complicaciones crónicas hepáticas y extrahepáticas años después de la infección aguda, que se hace

evidente mediante la realización de pruebas serológicas. Los programas de detección (screening), la accesibilidad a los nuevos medicamentos y estrategias de tratamiento son cruciales para la reducción de la carga en el sistema de salud de México por el VHC en estos tiempos en los que aún no se cuenta con una vacuna.

REFERENCIAS

1. Manns MP, Buti M, Gane E, Pawlotsky JM, Razavi H, Terrault N, et al. Hepatitis C virus infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Mar 2;3(1):17006.
2. Spearman CW, Dusheiko GM, Hellard M, Sonderup M. Hepatitis C. *The Lancet*. 2019 Oct;394(10207):1451–66.
3. Kershenovich D, Razavi H, Sánchez-ávila J, Bessone F, Coelho H, Dagher L, et al. Trends and projections of hepatitis C virus epidemiology in Latin America. *Liver Int*. 2011;31(Suppl.2):18-29. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1478-3231.2011.02538.x>
4. Cheung RC. Epidemiology of hepatitis C virus infection in American veterans. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:740-7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.01854.x>
5. Sedeño-Monge V, Laguna-Meraz S, Santos-López G, Panduro A, Sosa-Jurado F, Jose-Abrego A, et al. A comprehensive update of the status of hepatitis C virus (HCV) infection in Mexico—A systematic review and meta-analysis (2008–2019). *Annals of Hepatology*. enero de 2021;20:100292.
6. Bhattacharya D, Aronsohn A, Price J. Hepatitis C Guidance 2023 Update: American Association for the Study of Liver Diseases– Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection.
7. Campollo O, Amaya G, McCormick PA. Milestones in the discovery of hepatitis C. *World J Gastroenterol*. 2022 Oct 7;28(37):5395-5402. doi: 10.3748/wjg.v28.i37.5395. PMID: 36312838; PMCID: PMC9611700.
8. Pol, S., Lagaye, S. The remarkable history of the hepatitis C virus. *Genes Immun* 20, 436–446 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41435-019-0066-z>

9. 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 Apr 21;244(4902):359-62. doi: 10.1126/science.2523562. PMID: 2523562.
10. World Health Organization. Global hepatitis report. <http://www.who.int/news-room/detail/27-07-2017-eliminate-hepatitis-who> Organization WH. Geneva. 2017.
11. Feinstone SM. History of the Discovery of Hepatitis A Virus. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2019 May 1;9(5):a031740. doi: 10.1101/cshperspect.a031740. PMID: 29712682; PMCID: PMC6496330.
12. Trepo C. A brief history of hepatitis milestones. *Liver Int*. 2014 Feb;34 Suppl 1:29-37. doi: 10.1111/liv.12409. PMID: 24373076.
13. MacCallum FO. 1953. Hepatitis. *Br Med Bull* 9: 221–225.
14. Blumberg BS, Sutnick AI, London WT. Australia Antigen and Hepatitis. *JAMA*. 1969;207(10):1895–1896. doi:10.1001/jama.1969.03150230109015
15. Oancea CN, Butaru AE, Streba CT, Pirici D, Rogoveanu I, Diculescu MM, Gheonea DI. Global hepatitis C elimination: history, evolution, revolutionary changes and barriers to overcome. *Rom J Morphol Embryol*. 2020 Jul-Sep;61(3):643-653. doi: 10.47162/RJME.61.3.02. PMID: 33817705; PMCID: PMC8112794.
16. Houghton M. Discovery of the hepatitis C virus. *Liver Int*. 2009 Jan;29 Suppl 1:82-8. doi: 10.1111/j.1478-3231.2008.01925.x. PMID: 19207970.
17. Bukh J. The history of hepatitis C virus (HCV): Basic research reveals unique features in phylogeny, evolution and the viral life cycle with new perspectives for epidemic control. *J Hepatol*. 2016 Oct;65(1 Suppl):S2-S21. doi: 10.1016/j.jhep.2016.07.035. PMID: 27641985.
18. Terrault NA. Hepatitis C elimination: challenges with under-diagnosis and under-treatment. *F1000Res*. 2019 Jan 14;8:F1000 Faculty Rev-54. doi: 10.12688/f1000research.15892.1. PMID: 30687501; PMCID: PMC6338244.
19. Dubuisson J, Cosset FL. Virology and cell biology of the hepatitis C virus life cycle – An update. *Journal of Hepatology*. 2014 Nov;61(1):S3–13.
20. Preciado MV, Valva P, Escobar-Gutierrez A, Rahal P, Ruiz-Tovar K, Yamasaki L, et al. Hepatitis C virus molecular evolution: Transmission, disease progression and antiviral therapy. *WJG*. 2014;20(43):15992.
21. Rabaan AA, Al-Ahmed SH, Bazzi AM, Alfouzan WA, Alsuliman SA, Aldrazi FA, et al. Overview of hepatitis C infection, molecular biology, and new treatment. *Journal of Infection and Public Health*. 2020 May;13(5):773–83.
22. Tsukiyama-Kohara K, Kohara M. Hepatitis C Virus: Viral Quasispecies and Genotypes. *IJMS*. 2017 Dec 22;19(1):23.
23. Blach S, Zeuzem S, Manns M, Altraif I, Duberg AS, Muljono DH, et al. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. marzo de 2017;2(3):161-76.
24. Borgia SM, Hedskog C, Parhy B, Hyland RH, Stamm LM, Brainard DM, et al. Identification of a Novel Hepatitis C Virus Genotype From Punjab, India: Expanding Classification of Hepatitis C Virus Into 8 Genotypes. *The Journal of Infectious Diseases*. 20 de octubre de 2018;218(11):1722-9.
25. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology*. noviembre de 2014;61(1):S45-57.
26. GBD compare [Internet]. [cited 2023 Aug 24]. Available from: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/#0>
27. Martínez-Bohorquez MC, Carnalla M, Chávez-Tapia N, Barrientos-Gutiérrez T. Hepatitis C mortality trends in Mexico from 2001 to 2017. *Annals of Hepatology*. mayo de 2023;28(3):101083.
28. Negro F, Forton D, Craxì A, Sulkowski MS, Feld JJ, Manns MP. Extrahepatic Morbidity and Mortality of Chronic Hepatitis C. *Gastroenterology*. noviembre de 2015;149(6):1345-60.
29. World Health Organization. Global health sector strategy on viral hepatitis, 2016– 2021.

- Published June 2016. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246177/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf>.
30. Ghany MG, Morgan TR, AASLD-IDSA Hepatitis C Guidance Panel. Hepatitis C Guidance 2019 Update: American Association for the Study of Liver Diseases–Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Hepatology*. febrero de 2020;71(2):686-721.
 31. US Preventive Services Task Force, Owens DK, Davidson KW, Krist AH, Barry MJ, Cabana M, et al. Screening for Hepatitis C Virus Infection in Adolescents and Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 10 de marzo de 2020;323(10):970.
 32. Spradling PR, Tong X, Rupp LB, Moorman AC, Lu M, Teshale EH, et al. Trends in HCV RNA Testing Among HCV Antibody-Positive Persons in Care, 2003-2010. *Clinical Infectious Diseases*. 1 de octubre de 2014;59(7):976-81.
 33. Applegate TL, Fajardo E, Sacks JA. Hepatitis C Virus Diagnosis and the Holy Grail. *Infectious Disease Clinics of North America*. junio de 2018;32(2):425-45.
 34. Baumert TF, Berg T, Lim JK, Nelson DR. Status of Direct-Acting Antiviral Therapy for Hepatitis C Virus Infection and Remaining Challenges. *Gastroenterology*. 2019 Jan;156(2):431–45.
 35. Fabbiani M, Lombardi A, Colaneri M, Del Poggio P, Perini P, D'Ambrosio R, et al. High rates of sustained virological response despite premature discontinuation of directly acting antivirals in HCV-infected patients treated in a real-life setting. *J Viral Hepat*. 2021 Mar;28(3):558–68.
 36. Cunningham EB, Amin J, Feld JJ, Bruneau J, Dalgard O, Powis J, et al. Adherence to sofosbuvir and velpatasvir among people with chronic HCV infection and recent injection drug use: The SIMPLIFY study. *International Journal of Drug Policy*. 2018 Dec;62:14–23.
 37. Cabrea G. Guía de Práctica Clínica, Diagnóstico y Tratamiento de Hepatitis C [Internet]. IMSS. Instituto Mexicano del Seguro Social; 2010 [cited 2023 Sep 5]. Available from: <https://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasc/linicas/336GER.pdf>
 38. Calvaruso V, Petta S, Craxì A. Is global elimination of HCV realistic? *Liver Int*. 2018 Feb;38:40–6.1.
 39. Lombardi A, Mondelli MU, ESCMID Study Group for Viral Hepatitis (ESGVH). Hepatitis C: Is eradication possible? *Liver Int*. 2019 Mar;39(3):416–26.
 40. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for laboratory testing and result reporting of antibody to hepatitis C virus. *MMWR* 2003;52(No. RR-3):[inclusive page numbers].
 41. Schillie S, Wester C, Osborne M, Wesolowski L, Ryerson AB. CDC Recommendations for Hepatitis C Screening Among Adults — United States, 2020. *MMWR Recomm Rep*. 10 de abril de 2020;69(2):1-17.
 42. Khuroo MS, Khuroo NS, Khuroo MS. Diagnostic Accuracy of Point-of-Care Tests for Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. Wong V, editor. *PLoS ONE*. 27 de marzo de 2015;10(3):e0121450