

Artículo de revisión

Tratamiento actual de la hepatitis C en Colombia
*Current treatment for hepatitis C in Colombia**Juan Ignacio Marín-Zuluaga¹, Gabriel Sebastián Díaz-Ramírez²***Resumen**

La infección por el virus de hepatitis C (VHC) es una epidemia global que afecta a 71 millones de personas. El diagnóstico inicial se hace mediante la detección de anticuerpos contra el VHC, que luego requiere una prueba confirmatoria molecular, debido a que la determinación de anticuerpos no diferencia los individuos que tienen una infección activa, de aquellos con una infección resuelta y sin viremia. El objetivo del tratamiento de la infección crónica por VHC es curar la enfermedad, lo que se determina cuando se logra una respuesta viral sostenida; es decir, cuando no se detecta carga viral 12 semanas o más después de terminada la terapia. Para un tratamiento óptimo de la infección y alcanzar la curación, se recomienda evaluar previamente de manera no invasiva el estadio de fibrosis, y garantizar la adherencia durante todo el tiempo de tratamiento. En la presente revisión se incluyen las recomendaciones para el tratamiento de la infección crónica por VHC, según el genotipo viral, basadas en los medicamentos disponibles en nuestro medio y en los que próximamente estarán llegando al país.

Palabras clave: hepatitis C, tratamiento, genotipo, antivirales, respuesta virológica sostenida.

Abstract

Infection with hepatitis C virus (HCV) is a global epidemic that affects 71 million people. Initial diagnosis is made by detecting antibodies against HCV, which then requires a confirmatory molecular assay in order to discriminate individuals who have an active infection from those with a resolved infection and without active viremia. The goal of treating chronic HCV infection is to cure the disease, which is determined when a sustained virological response is achieved; that is, when viral load is not detected 12 weeks or more after completing treatment. For an optimal treatment of the infection and to achieve a cure, it is recommended to previously and non-invasively evaluate the fibrosis stage, and to guarantee adherence throughout the treatment period. This review includes some guidelines for the treatment of chronic HCV infection, according to the viral genotype, and based on the drugs available and soon to be available in our country.

Keywords: hepatitis C, treatment, genotype, antiviral agents, sustained virologic response.

¹ Médico, Especialista en Medicina Interna, Especialista en Hepatología Clínica y Trasplante Hepático. Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Pablo Tobón Uribe. Profesor, Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia. E-mail: jmarin@hptu.org.co.

² Médico, Especialista en Medicina Interna, Especialista en Hepatología Clínica. Unidad de Trasplante Hepático, Fundación Valle del Lili. Profesor, Departamento de Medicina Interna, Universidad del Valle. Cali, Colombia.

Conflicto de interés: los autores declaran que no tienen conflicto de interés.
Hepatología 2020;1:99-115. Editora Médica Colombiana S.A., 2020®.
Recibido el 20 de mayo 2020; aceptado el 28 de mayo 2020.

Introducción

La infección por virus de la hepatitis C (VHC) es una epidemia global. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), 71 millones de personas viven actualmente con la infección [1-3]. Se estima que la prevalencia a nivel global es del 1% y las regiones del mundo más afectadas, de acuerdo con la OMS, son las del Mediterráneo Oriental y Europa, con una prevalencia del 2,3% y 1,5%, respectivamente. La mortalidad relacionada con enfermedad hepática crónica, en particular el desarrollo de cirrosis y carcinoma hepatocelular, asociada a la infección por VHC, supera las 450.000 muertes por año [2-6]. En Estados Unidos se considera como la infección de transmisión por vía sanguínea más común, con una prevalencia del 0,9% [7], en tanto que en Latinoamérica, la prevalencia de la infección fluctúa entre el 0,5% al 1,0% [8]. Dependiendo del país, la infección por VHC puede concentrarse en algunos grupos de población, y actualmente se considera como principal factor de riesgo el uso de drogas por vía endovenosa, en particular en los países desarrollados donde hay prácticas para una hemovigilancia adecuada [9].

En Colombia no existe a la fecha un estudio de prevalencia general de la infección por VHC; sin embargo, se han realizado estudios en poblaciones seleccionadas, particularmente en donantes de bancos de sangre, lo que constituye un sesgo muestral considerable [10]. Se estima que el principal factor de riesgo para adquirir la infección es haber recibido transfusiones de hemoderivados o trasplantes de órganos antes de 1996, momento en el que se generalizó el uso de la prueba de tamización con anticuerpos contra el VHC. Un estudio realizado en Antioquia, en 166 individuos con hepatitis C crónica, encontró una prevalencia del 6,6% en aquellos que habían reci-

do transfusiones de hemoderivados antes de 1994 [11]. En Pereira, en 2014, se reportó una prevalencia serológica de VHC del 17,4% en usuarios de drogas intravenosas [12], por lo que es necesario empezar a tener en cuenta este factor de riesgo en nuestra población.

El objetivo del tratamiento de la infección crónica por VHC es curar la enfermedad. La mayoría de los pacientes infectados pueden ser tratados de forma efectiva con los antivirales de acción directa (AAD), muchos de ellos disponibles en Colombia. Con la llegada de estos antivirales en sus diferentes combinaciones, se logran alcanzar tasas de respuesta viral sostenida (RVS) superiores al 90% [13, 14]. En esta revisión se presentan las recomendaciones para el tratamiento de la infección crónica por VHC, de acuerdo con el genotipo viral, basadas en los medicamentos disponibles en nuestro medio y en los que próximamente estarán llegando al país.

Genotipos virales

Hasta el momento, se han descrito 8 genotipos del VHC y 86 subtipos [2, 15], con una variabilidad entre los genomas del 30%, aproximadamente [5, 16]. Esta variabilidad genética ha sido un obstáculo para el desarrollo de una vacuna, y debe ser tenida en cuenta para un tratamiento antiviral efectivo, ya que cada genotipo e incluso subtipo, puede tener una sensibilidad diferente a los medicamentos disponibles [5]. El genotipo 1 es el más prevalente a nivel mundial, causando el 45% de las infecciones, seguido del genotipo 3, con el 25% a 30% [2, 16], en tanto que los genotipos 2, 4 y 6 representan la causa del 9%, 8% y 6% de las infecciones, respectivamente [16]. Finalmente, los genotipos 5, 7 y 8 están presentes en menos del 1% de las infecciones a nivel mundial, y se ubican en su gran mayoría en África [2]. En Colombia, en 2017,

se realizó un estudio que incluyó 1.527 pacientes infectados por VHC, donde se confirmó que al igual que en la estadística a nivel mundial, el genotipo que predominó fue el tipo 1 (88,6%), siendo el subtipo 1b el más frecuente en el 70% de los casos, y el 1a en el 13,5% [17].

Tamización

La tamización es uno de los requisitos fundamentales para que se cumpla la meta impuesta por la OMS de erradicar la infección por VHC para 2030 [18]. De acuerdo con las particularidades epidemiológicas descritas para nuestro país, y con base en las recomendaciones de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) [19], se recomienda hacer pruebas de tamización para aquellos pacientes con:

- Antecedentes de transfusión de hemoderivados, o trasplante de órganos antes de 1996
- Antecedentes de hemodiálisis
- Infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y/o virus de la hepatitis B (VHB)
- Antecedentes de uso de drogas intravenosas o inhaladas (incluso uso en solo una ocasión)
- Aumento de las enzimas aminotransferasas
- Exposición a sangre potencialmente contaminada con el VHC (lesiones accidentales con agujas o exposición de mucosa)
- Riesgo de transmisión vertical

Diagnóstico

Ante la sospecha de infección por VHC, la evaluación inicial deberá realizarse me-

dante inmunoensayos enzimáticos (EIA) que detecten anticuerpos totales contra el virus (anti-VHC), los cuales tienen una sensibilidad y especificidad cercanas al 100% [20,21]. Otra posibilidad es utilizar pruebas rápidas, no ampliamente difundidas en nuestro país [2,22,23].

Todo paciente con una prueba anti-VHC positiva requiere una prueba confirmatoria, debido a que la detección de anticuerpos totales no diferencia los individuos que tienen una infección activa, de aquellos con una infección resuelta y sin viremia; es decir, la prueba que busca anticuerpos solo sirve para tamización [20]. El estándar de oro son las técnicas moleculares, como las basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que detectan el ARN viral, con posterior genotipificación para determinar el tratamiento óptimo para cada paciente [2,20,23]. Aunque las PCR cualitativas y cuantitativas que determinan la carga viral tienen un límite inferior de detección muy similar, se recomienda solicitar las pruebas cuantitativas [24]. La **tabla 1** resume la interpretación de los posibles resultados de las pruebas diagnósticas para infección por VHC.

Tratamiento de la infección crónica por VHC en Colombia

El objetivo del tratamiento de la infección crónica por VHC es curar la infección, lo que se determina cuando se logra una RVS; es decir, cuando no se detecta carga viral, 12 semanas o más después de completarse el tratamiento [25]. Cuando hay una RVS, se alcanza en más del 99% de los pacientes la curación de la infección, lo cual se asocia con regresión de la actividad necroinflamatoria y la fibrosis en los pacientes que aún no tienen cirrosis, en tanto que en los cirróticos, se disminuyen las complicaciones y se incrementa la supervivencia [26,27].

Tabla 1. Interpretación de los resultados para las pruebas diagnósticas de la infección por VHC [13].

Anti-VHC	ARN VHC	Interpretación
+	+	Infección aguda o crónica dependiendo del contexto
+	-	Infección resuelta; infección aguda durante un período de baja viremia; prueba de anticuerpos falsa positiva
-	+	Infección aguda temprana; infección crónica en el contexto de inmunosupresión; prueba de ARN falsa positiva (muy infrecuente)
-	-	Ausencia de infección

En la última década se ha experimentado una revolución constante en el tratamiento de la infección por VHC [28]. En 2011 aparecieron los primeros AAD, telaprevir y boceprevir, para utilizarse en combinación con interferón pegilado (PEG-IFN) y ribavirina. Desde entonces, múltiples cambios se han dado en las pautas de tratamiento, y actualmente se dispone de diferentes combinaciones de AAD libres de interferón, con tasas de RVS superiores al 90% [13,14], acompañadas de un profundo impacto en la historia natural de la enfermedad [29,30].

Al inicio, la RVS dependía del genotipo específico del virus (con los genotipos del 1 al 6), la presencia o no de cirrosis y la historia de tratamientos previos. Ahora se dispone de medicamentos que son pangénóticos y con tasas de RVS que son independientes del grado de fibrosis hepática. Por lo tanto, la recomendación actual de la OMS para lograr la erradicación del VHC del mundo, es dar tratamiento a todos los pacientes con carga viral positiva, independiente del grado de fibrosis, con medicamentos pangénóticos, siendo solo necesario hacer genotipificación del VHC en aquellos pacientes que no se logre RVS [31].

El ARN del VHC codifica para una poliproteína que es fraccionada en 3 proteínas estructurales y 7 no estructurales. Las proteínas no estructurales se convirtieron en los blancos terapéuticos para el desarrollo de

los AAD [32]. Los inhibidores de la proteasa NS3/4A tienen nombres que terminan en **previr**, los inhibidores de la proteína NS5A terminan en **asvir** y los inhibidores de la RNA polimerasa viral (NS5B) terminan en **buvir** [32]. Las combinaciones más importantes de estos antivirales desarrolladas en la última década se muestran en la **figura 1**.

Desde la llegada a Colombia en 2013 de los primeros antivirales de acción directa, boceprevir y telaprevir, específicos para el genotipo 1, y que se debían utilizar en combinación con PEG-IFN y ribavirina, se ha procurado de acuerdo a la disponibilidad de los medicamentos, adherirse a las recomendaciones de tratamiento de las sociedades europea y americana para el estudio de las enfermedades hepáticas [33,34]. Luego en 2015 llegaron daclatasvir y asunaprevir, como combinación específica para el genotipo 1b, el más prevalente en Colombia. En 2015 también se dispuso de simeprevir para combinar con PEG-IFN y ribavirina, o combinar con sofosbuvir para el genotipo 1. En 2016 llegó la combinación de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir para el genotipo 1, y para el genotipo 4 sin dasabuvir. Finalmente, para 2017 la llegada de sofosbuvir y ledipasvir permitió la cura de otro gran número de pacientes. La experiencia colombiana con estos antivirales fue recopilada y publicada en 2019. De 195 pacientes tratados en 5 centros con diferentes combinaciones de AAD, se logró una

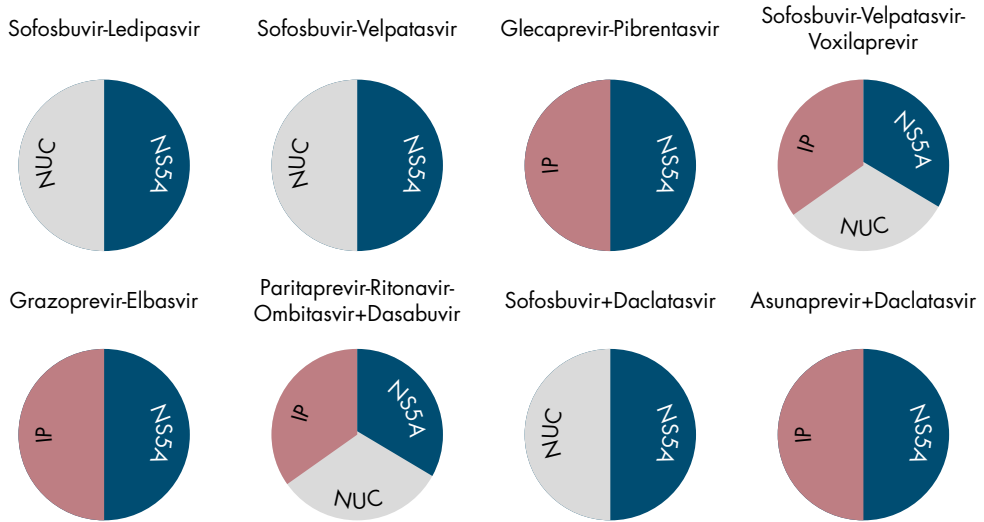


Figura 1. Combinación de antivirales de acción directa. IP: inhibidor de proteasa NS3/4A; NUC: análogo de nucleótido inhibidor de la RNA polimerasa viral (NS5B); NS5A: inhibidor de la NS5A.

RVS de 95,4%, como se muestra en la **tabla 2** [35], estando acorde con la experiencia publicada en el resto del mundo.

Recomendaciones de tratamiento según grupos específicos de pacientes

Las recomendaciones que se enuncian a continuación, se basan en los medicamentos disponibles en nuestro medio, y en los que próximamente estarán llegando al país.

1. Pacientes *naive* o pretratados con sofosbuvir más ribavirina, con o sin PEG-IFN

Genotipo 1

- Genotipo 1a

Se recomiendan las siguientes combinaciones: elbasvir/grazoprevir, glecaprevir/pibrentasvir y sofosbuvir/velpatasvir.

» Elbasvir/grazoprevir

Indicado en pacientes *naive* al tratamiento o tratados con PEG-IFN, sin cirrosis o con cirrosis compensada (Child-Pugh A), con una viremia basal inferior a 800.000 UI/mL, con una duración de 12 semanas. Lo anterior se basa en los estudios C-EDGE-TN y C-EDGE-TE [36,37], en los que se observó una tasa de RVS de 92% para pacientes *naive* (144/157) y pretratados con PEG-IFN (55/60). En un análisis integrado de todos los pacientes con genotipo 1a incluidos en estudios fase II y fase III con esta combinación, se observó una tasa de RVS de 99% (121/122) en los pacientes con una carga viral inferior a 800.000 UI/mL [34]. Sin embargo, la tasa de RVS se vio disminuida en el grupo de pacientes con carga viral mayor de 800.000 UI/mL que tenían cepas virales con sustituciones asociadas a resistencia basal a inhibidores de NS5A. Por lo anterior, antes de iniciar tratamiento, y ya que

Tabla 2. Proporción de pacientes que lograron RVS. Tomado y adaptado [18].

Esquema AAD	n	RVS	%
PrOD	65	65	100
DCV/ASV	60	56	93
PrOD+RBV	41	38	93
SOF/DCV+RBV	10	10	100
DCV/SMV+RBV	9	8	89
SOF/SMV	4	3	75
SOF/DCV	3	3	100
SOF/LDV+RBV	2	2	100
SOF+RBV	1	1	100
Total	195	186	95,4

RVS: respuesta viral sostenida; AAD: antivirales de acción directa; PrOD: paritaprevir/ritonavir/ombitasvir/dasabuvir; DCV: daclatasvir; ASV: asunaprevir; RBV: ribavirina; SOF: sofosbuvir; SMV: simeprevir; LDV: ledipasvir.

existen otras opciones terapéuticas, no se recomienda su uso en el grupo de pacientes con genotipo 1a y carga viral basal mayor de 800.000 copias. Además, esta combinación está contraindicada en pacientes cirróticos descompensados o con historia previa de descompensación [34].

» Glecaprevir/pibrentasvir

Se recomienda en pacientes *naive* y pretratados con PEG-IFN, con una duración de 8 semanas en los pacientes no cirróticos, y de 12 semanas en los pacientes con cirrosis. Esta recomendación se basa en los estudios ENDURANCE-1, donde la tasa de RVS fue de 98% (150/152) en pacientes sin cirrosis, con 8 semanas de tratamiento [38], y en el EXPEDITION-1 [39], con una tasa de RVS del

98% (47/48) en pacientes con cirrosis, con una duración de 12 semanas. Esta combinación se contraindica en pacientes cirróticos descompensados o con historia previa de descompensación.

» Sofosbuvir/velpatasvir

Indicado en pacientes *naive* o pretratados, con o sin cirrosis compensada, con una duración de 12 semanas. Esta recomendación se basa en el estudio ASTRAL-1 [40], en el que se obtuvo una tasa de RVS de 98% (206/210), incluyendo pacientes con los genotipos 1, 2, 4, 5 y 6, cirróticos y no cirróticos, resultados que han sido confirmados con datos de vida real [41,42]. Esta combinación puede administrarse en pacientes con cirrosis descompensada, adicionando ribavirina,

y con una duración del tratamiento de 12 semanas. El uso de sofosbuvir no se recomienda en pacientes con tasa de filtración glomerular (TFG) menor de 30 mL/min/1,73m².

Recomendaciones para el genotipo 1a

Se puede utilizar cualquiera de estas combinaciones:

- » Elbasvir/grazoprevir: 12 semanas en los pacientes sin cirrosis o con cirrosis compensada, con carga viral basal <800.000 UI/mL
- » Glecaprevir/pibrentasvir: 8 semanas en pacientes sin cirrosis, y 12 semanas en pacientes con cirrosis compensada
- » Sofosbuvir/velpatasvir: 12 semanas en los pacientes sin cirrosis o con cirrosis compensada

• Genotipo 1b

Para el tratamiento de la infección por VHC genotipo 1b se recomiendan las siguientes combinaciones: elbasvir/grazoprevir, glecaprevir/pibrentasvir y sofosbuvir/velpatasvir.

- » Elbasvir/grazoprevir

Se recomienda en pacientes *naive* y pretratados con PEG-IFN, sin cirrosis o con cirrosis compensada (Child-Pugh A), con una duración de 12 semanas. Esta recomendación se basa en los resultados del estudio C-EDGE-TN (*naive*) [36] y C-EDGE-TE (experimentados) [37], en los que se obtuvieron tasas de RVS de 99% (129/131) y 100% (34/34), respectivamente. Esta combinación está contraindicada en pacientes cirróticos descompensados o con historia previa de descompensación.

- » Glecaprevir/pibrentasvir

La combinación glecaprevir/pibrentasvir se recomienda en pacientes *naive* y previamente tratados con PEG-IFN, con una duración de 8 semanas en los pacientes no cirróticos y de 12 semanas en los pacientes con cirrosis. Esta recomendación está basada en los estudios ENDURANCE-1 [38], donde la tasa de RVS fue del 100% (198/198) en pacientes sin cirrosis, con 8 semanas de tratamiento, y en el EXPEDITION-1 [39], con una tasa de RVS del 100% (39/39) en pacientes con cirrosis, con una duración de 12 semanas. Esta combinación está contraindicada en pacientes cirróticos descompensados o con historia previa de descompensación.

- » Sofosbuvir/velpatasvir

Se recomienda en pacientes *naive* o pretratados con PEG-IFN, con o sin cirrosis compensada, con una duración de 12 semanas. Esta recomendación se basa en el estudio ASTRAL-1 [40], en el que se obtuvo una tasa de RVS de 99% (117/118), incluyendo todo tipo de pacientes. Esta combinación puede administrarse en pacientes con cirrosis descompensada, adicionando ribavirina, y con una duración de tratamiento de 12 semanas. El uso de sofosbuvir no se recomienda en pacientes con TFG menor de 30 mL/min/1,73m².

Recomendaciones para el genotipo 1b

Se puede utilizar cualquiera de estas combinaciones:

- » Elbasvir/grazoprevir: 12 semanas en los pacientes sin cirrosis o con cirrosis compensada
- » Glecaprevir/pibrentasvir: 8 semanas en pacientes sin cirrosis, y 12 semanas en pacientes con cirrosis compensada

- » Sofosbuvir/velpatasvir: 12 semanas en los pacientes sin cirrosis o con cirrosis compensada

Genotipo 2

Para el tratamiento de la infección por VHC genotipo 2 se recomiendan las siguientes combinaciones: glecaprevir/pibrentasvir y sofosbuvir/velpatasvir.

- » Glecaprevir/pibrentasvir

La combinación glecaprevir/pibrentasvir se recomienda en pacientes *naive* y pretratados con PEG-IFN o sofosbuvir más ribavirina, con o sin PEG-IFN previo, con una duración de 8 semanas en los pacientes no cirróticos y de 12 semanas en los pacientes con cirrosis. Esta recomendación está basada en los resultados del estudio fase II SURVEYOR-2 [43], en el que se reportó una tasa de RVS de 98% (53/54) en pacientes sin cirrosis tratados durante 8 semanas. Esta combinación está contraindicada en pacientes cirróticos descompensados o con historia previa de descompensación.

- » Sofosbuvir/velpatasvir

La combinación sofosbuvir/velpatasvir se recomienda en pacientes *naive* o pretratados, con o sin cirrosis compensada, con una duración de 12 semanas. Esta recomendación se basa en el estudio ASTRAL-2 [44], en el que se obtuvo una tasa de RVS de 99% (133/134), incluyendo todo tipo de pacientes con genotipo 2. Estos resultados han sido confirmados con datos de vida real. Esta combinación puede administrarse en pacientes con cirrosis descompensada. El uso de sofosbuvir no se recomienda en pacientes con TFG menor de 30 mL/min/1,73m².

Recomendaciones para el genotipo 2

Se puede utilizar cualquiera de estas combinaciones:

- » Glecaprevir/pibrentasvir: 8 semanas en pacientes sin cirrosis, y 12 semanas en pacientes con cirrosis compensada
- » Sofosbuvir/velpatasvir: 12 semanas en los pacientes sin cirrosis o con cirrosis compensada

Genotipo 3

Las combinaciones disponibles para el tratamiento de la infección por VHC genotipo 3 son: sofosbuvir/velpatasvir y glecaprevir/pibrentasvir.

- » Sofosbuvir/velpatasvir

En pacientes no cirróticos se recomiendan 12 semanas de tratamiento. Esta recomendación está basada en el estudio ASTRAL-3 [44], en el que se obtuvo una tasa de RVS de 98% (160/163). En pacientes cirróticos se recomienda también la utilización por 12 semanas, sin ribavirina. Esta recomendación está basada en el estudio ASTRAL-3 [44], en el que se obtuvo una tasa de respuesta sin ribavirina de 91% (73/80), y en el estudio POLARIS-3 [45], en el que la tasa fue de 96% (105/109), también sin utilizar ribavirina. El beneficio del uso adicional de ribavirina en estos pacientes, se observó fundamentalmente en aquellos con cepas virales con sustituciones asociadas a resistencia basal a NS5A. Esta combinación puede administrarse en pacientes con cirrosis descompensada. El uso de sofosbuvir no se recomienda en pacientes con TFG menor de 30 mL/min/1,73 m².

» Glecaprevir/pibrentasvir

En pacientes no cirróticos se recomienda el tratamiento con glecaprevir/pibrentasvir durante 8 semanas. Esta recomendación está basada en el estudio ENDURANCE-3 [46], en el cual la tasa de RVS global fue de 95% (149/157) para el tratamiento de 8 semanas, y de 96% (223/233) para el tratamiento de 12 semanas. En pacientes con sustituciones asociadas a resistencia basal a NS3/4A, la tasa de RVS con 8 semanas de tratamiento fue de 86% (19/22), y con resistencias a NS5A (A30K) de 76% (12/16). De manera similar, en pacientes con fibrosis F3, la tasa de RVS fue de 89% (24/27). Por ello, cuando exista evidencia de la presencia de estos factores de mal pronóstico (fibrosis F3 o alguna de las citadas resistencias), se recomienda alargar el tratamiento a 12 semanas.

En pacientes cirróticos *naive*, se recomienda que la duración sea de 12 semanas, sustentado en el estudio SURVEYOR-2 [43], donde se encontró una tasa de RVS de 100% (48/48). En pacientes cirróticos sin respuesta previa a PEG-IFN, se recomienda una duración del tratamiento de 16 semanas. Esta recomendación se basa en el estudio SURVEYOR-2 [43]. Esta combinación está contraindicada en pacientes cirróticos descompensados o con historia previa de descompensación.

Recomendaciones para el genotipo 3

Se puede utilizar cualquiera de estas combinaciones:

- » Glecaprevir/pibrentasvir: 8 semanas para pacientes no cirróticos. En caso de que haya factores de mal pronóstico, extender el tratamiento a 12 semanas, y en pacientes con cirrosis compensada, a 16 semanas

- » Sofosbuvir/velpatasvir: 12 semanas en pacientes tanto cirróticos como no cirróticos

Genotipo 4

Las combinaciones recomendadas para el tratamiento de la infección por VHC genotipo 4 son: elbasvir/grazoprevir, glecaprevir/pibrentasvir y sofosbuvir/velpatasvir.

- » Elbasvir/grazoprevir

Se recomienda elbasvir/grazoprevir durante 12 semanas en pacientes *naive*. En un análisis conjunto de ensayos clínicos con elbasvir/grazoprevir, 97 de 101 (96%) pacientes *naive* infectados con genotipo 4, tratados por 12 semanas, sin ribavirina, lograron RVS [47]. Esta combinación está contraindicada en pacientes cirróticos descompensados o con historia previa de descompensación.

- » Glecaprevir/pibrentasvir

Se recomienda la utilización de glecaprevir/pibrentasvir durante 8 semanas en pacientes sin cirrosis, y por 12 semanas en pacientes con cirrosis. En el ensayo en fase III del ENDURANCE-4, se incluyeron 76 pacientes *naive* o pretratados con PEG-IFN y/o ribavirina y/o sofosbuvir, sin cirrosis hepática, que recibieron glecaprevir/pibrentasvir por 12 semanas [48]. De ellos, 76 (99%) lograron RVS. En el ensayo en fase III del EXPEDITION-1, se evaluaron 16 pacientes con el genotipo 4 y cirrosis compensada, que fueron tratados 12 semanas con glecaprevir/pibrentasvir, y todos lograron RVS [39]. Esta combinación está contraindicada en pacientes cirróticos descompensados o con historia previa de descompensación.

» Sofosbuvir/velpatasvir

Se recomienda la utilización de sofosbuvir/velpatasvir durante 12 semanas. En el ensayo ASTRAL-1, que globalmente incluyó un 19% de pacientes cirróticos, se trataron 116 pacientes infectados con el genotipo 4 con sofosbuvir/velpatasvir durante 12 semanas, de los cuales todos lograron RVS [40]. En el ensayo POLARIS-2 [45] se incluyeron 57 pacientes con el genotipo 4, tratados con sofosbuvir/velpatasvir, y el 98% alcanzó RVS. Igualmente, todos los 60 pacientes con el genotipo 4, incluidos en un análisis integrado de pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis, participantes en ensayos del desarrollo clínico de sofosbuvir/velpatasvir, consiguieron RVS [49]. El uso de sofosbuvir no se recomienda en pacientes con TFG menor de 30 mL/min/1,73 m².

Recomendaciones para el genotipo 4

Se puede utilizar cualquiera de estas combinaciones:

- » Elbasvir/grazoprevir: 12 semanas en pacientes *naive*
- » Glecaprevir/pibrentasvir: durante 8 semanas en pacientes sin cirrosis, y 12 semanas en pacientes con cirrosis compensada
- » Sofosbuvir/velpatasvir: 12 semanas en los pacientes sin cirrosis o con cirrosis compensada

Genotipos 5 y 6

En estos pacientes se pueden utilizar las pautas de tratamiento con glecaprevir/pibrentasvir y sofosbuvir/velpatasvir.

» Glecaprevir/pibrentasvir

Se recomienda la terapia con glecaprevir/pibrentasvir durante 8 semanas en pacientes sin cirrosis, y durante 12 semanas en pacientes cirróticos. En el estudio ENDURANCE-5,6, de 23 pacientes con genotipo 5, y 61 con genotipo 6, 22 (96%) y 60 (98%) lograron RVS, respectivamente, sin diferencias entre cirróticos y no cirróticos [50]. Esta combinación está contraindicada en pacientes cirróticos descompensados o con historia previa de descompensación.

» Sofosbuvir/velpatasvir

El tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir se recomienda por 12 semanas. Veintitrés de 24 (96%) pacientes con genotipo 5, y los 38 (100%) con genotipo 6, tratados durante 12 semanas con sofosbuvir/velpatasvir en el ensayo ASTRAL-1 [40], consiguieron RVS. Los 9 pacientes con genotipo 6 en la rama de sofosbuvir/velpatasvir del POLARIS-2 [45], también consiguieron RVS. En un análisis integrado de pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis, en ensayos clínicos con sofosbuvir/velpatasvir, los 13 (100%) y 20 (100%) con genotipo 5 y 6, respectivamente, consiguieron RVS [49]. El uso de sofosbuvir no se recomienda en pacientes con TFG menor de 30 mL/min/1,73 m².

Recomendaciones para los genotipos 5 y 6

Se puede utilizar cualquiera de estas combinaciones:

- » Glecaprevir/pibrentasvir: 8 semanas en pacientes sin cirrosis, y 12 semanas en pacientes con cirrosis compensada

- » Sofosbuvir/velpatasvir: 12 semanas en los pacientes sin cirrosis o con cirrosis compensada

2. Tratamiento ante una falla terapéutica inicial con AAD

Aunque la tasa de RVS es cada vez más alta, existe un número limitado de pacientes que presentan falla terapéutica a los AAD. En estos casos es esencial hacer un análisis del cumplimiento terapéutico, que incluye un régimen óptimo, con la duración adecuada. El nuevo tratamiento debe ser guiado por la probabilidad de respuesta según el perfil individual de resistencias, o bien de acuerdo al tratamiento previo recibido, si no existe opción de realizar determinación de resistencias.

La combinación sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir durante 12 semanas se recomienda en pacientes sin cirrosis o con cirrosis compensada, con fracaso a cualquier régimen de antivirales de acción directa; esta recomendación se basa en los estudios POLARIS-1 y POLARIS-4 [51]. En el estudio POLARIS-1, que incluyó pacientes con falla a esquemas con inhibidores de NS5A, y con 46% de pacientes cirróticos, se obtuvo con este régimen durante 12 semanas, una tasa de RVS de 96% (253/263). En el estudio POLARIS-4, que incluyó pacientes con falla a esquemas sin inhibidores de NS5A, y con 46% de pacientes cirróticos, se obtuvo una tasa de RVS de 98% (178/182), con 12 semanas de tratamiento. No se observó en estos estudios ningún impacto del genotipo ni de las resistencias basales en la tasa de RVS. No existe ningún dato que permita recomendar el uso concomitante de ribavirina. Para los pacientes cirróticos

descompensados que no pueden recibir un régimen que contenga un inhibidor de la proteasa, se recomienda sofosbuvir/velpatasvir con ribavirina durante 24 semanas [51].

No se recomienda el uso de glecaprevir/pibrentasvir como terapia de rescate. Esta recomendación se basa en el estudio MAGELLAN-1 [52]. La combinación de sofosbuvir/glecaprevir/pibrentasvir puede ser utilizada como último rescate en pacientes con criterios de mala respuesta. Esta recomendación está basada en la inhibición más potente *in vitro* conseguida por pibrentasvir, en comparación con el resto de inhibidores de NS5A, y en los datos preliminares de un estudio en el que esta combinación consiguió casi un 100% de RVS. En el estudio MAGELLAN-3, esta combinación consiguió rescatar 22/23 pacientes con fracaso previo a glecaprevir/pibrentasvir. Aunque no existe ninguna evidencia publicada, esta combinación podría considerarse en el rescate de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, que en muchos escenarios no alcanza el 100% de respuesta.

Recomendaciones para el tratamiento ante una falla terapéutica inicial con AAD

- » Conocer el perfil de resistencias del paciente individual antes del nuevo esquema de tratamiento es útil, pero no imprescindible
- » La combinación sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir durante 12 semanas está recomendada como terapia de rescate en todos los pacientes sin cirrosis o con cirrosis compensada que han fracasado a un tratamiento previo, independiente del tipo de tratamiento o del genotipo

- » En pacientes con cirrosis descompensada se puede utilizar la combinación sofosbuvir/velpatasvir con ribavirina, durante 24 semanas
- » La combinación sofosbuvir/glecaprevir/pibrentasvir debe ser reservada para casos excepcionales, como podría ser el rescate de pacientes que fallan a la combinación sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir o a glecaprevir/pibrentasvir

En la **tabla 3** se resumen las recomendaciones para el tratamiento de la infección crónica por VHC, según el genotipo viral, basadas en los medicamentos disponibles en nuestro medio y en los que próximamente estarán llegando al país. En la **tabla 4** se resumen las recomendaciones para el tratamiento de pacientes en situaciones especiales.

Oportunidades para acceder al tratamiento

La carga de la enfermedad y el costo de los tratamientos para la hepatitis C, incentivaron a la OMS a crear estrategias de salud pública, con el fin de erradicar la hepatitis C para el 2030. La meta es prevenir 71 millones de muertes, y para lograr esto, se debe diagnosticar el 90% de los individuos infectados y tratar por lo menos al 80% de ellos [31]. Muchos países elaboraron un plan nacional para las hepatitis virales, y Colombia no fue la excepción [53]. Los esfuerzos de cada país se debían centrar en conocer la prevalencia y las diferencias poblacionales, determinar los principales factores de riesgo y aumentar la tamización de la infección, pero al mismo tiempo garantizar el acceso de los pacientes a los nuevos tratamientos. Y para lograr esto, era muy importante reducir el costo de los tratamientos, garantizando que los pacientes diagnosticados recibieran el manejo adecuado.

Por eso, desde el 2016, Colombia hace parte de una estrategia de la Organización Panamericana de la Salud (PAHO), y logró acceder a la compra centralizada de medicamentos, obteniendo con esto una reducción muy importante en los precios, que ha permitido tratar a la fecha más de 3.000 pacientes con hepatitis C [54], convirtiéndose el país en ejemplo mundial en la compra de medicamentos para VHC. Inicialmente se compraron sofosbuvir, daclatasvir y sofosbuvir/ledipasvir, y desde 2018 se dispone de la combinación sofosbuvir/velpatasvir en una sola tableta, pangenotípica, para un tratamiento por 12 semanas, que precluye la necesidad de genotipificación, con un perfil de seguridad excelente en pacientes cirróticos y no cirróticos; recomendado como terapia de elección a la par de glecaprevir/pibrentasvir, aún no disponible en Colombia, por las guías europea y americana para el manejo de la hepatitis C [33,34].

Según el informe de la cuenta de costo del Ministerio de Salud y Protección Social, entre enero de 2017 y diciembre de 2019 se prescribieron 3.855 tratamientos para VHC, y el porcentaje de pacientes con curación de VHC, con RVS posterior al tratamiento, es de 96,3%, siendo comparable con los resultados de vida real.

Conclusiones

Las opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento de la infección por VHC hacen posible la curación de esta entidad. La evolución de las terapias con AAD ha permitido en los últimos 10 años pasar de tasas de curación que iban entre 40% y 50%, y con muchos eventos adversos, a tener combinaciones de medicamentos antivirales de acción directa, pangenotípicos, altamente efectivos, con tasas superiores al 90% de RVS y con mucha seguridad para



Tabla 3. Recomendaciones para el tratamiento de la infección crónica por VHC según el genotipo viral.

Genotipo	SOF/VEL	GLE/PIB	ELB/GRAZ	SOF/VEL/VOX [†]
1a	12 semanas	Sin cirrosis: 8 semanas Cirrosis: 12 semanas	12 semanas (ARN del VHC <800.000 UI/mL)	12 semanas [‡]
1b	12 semanas	Sin cirrosis: 8 semanas Cirrosis: 12 semanas	12 semanas	12 semanas
2	12 semanas	Sin cirrosis: 8 semanas Cirrosis: 12 semanas	No	12 semanas
3	12 semanas	Sin cirrosis: 8 semanas Cirrosis: 16 semanas Factores de mal pronóstico*: 12 semanas	No	12 semanas [‡]
4	12 semanas	Sin cirrosis: 8 semanas Cirrosis: 12 semanas	12 semanas	12 semanas
5	12 semanas	Sin cirrosis: 8 semanas Cirrosis: 12 semanas	No	12 semanas
6	12 semanas	Sin cirrosis: 8 semanas Cirrosis: 12 semanas	No	12 semanas

*Fibrosis F3 o mayor, con sustituciones asociadas a resistencia a NS3/4A o NS5A basales.

[†]Para pacientes previamente tratados con un esquema con un inhibidor de NS5A.

[‡]Para pacientes previamente tratados con un esquema con sofosbuvir y sin un inhibidor de NS5A.

SOF/VEL: sofosbuvir/velpatasvir; GLE/PIB: glecaprevir/pibrentasvir; ELB/GRAZ: elbasvir/grazoprevir; SOF/VEL/VOX: sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.

Tabla 4. Recomendaciones para el tratamiento de pacientes en situaciones especiales.

	SOF/VEL	GLE/PIB	ELB/GRAZ	SOF/VEL/ VOX
Cirrosis con descompensación actual o previa	12 semanas con ribavirina*	No	No	No
TFG <30 mL/min/1,73 m ²	No	Sí	Sí	No
Postrasplante	Sí	Sí	Sí	No
Coinfección con VIH	Sí	Sí	Sí	No
Experimentados PEG-IFN, NS3/4A	Sí	Sí	Sí	No
Experimentados NS5A	No	No	No	12 semanas

*Dosis de ribavirina basada en el peso corporal: <70 kg: 1.000 mg; ≥70 kg: 1.200 mg.

TGF: tasa de filtración glomerular; SOF/VEL: sofosbuvir/velpatasvir; GLE/PIB: glecaprevir/pibrentasvir; ELB/GRAZ: elbasvir/grazoprevir; SOF/VEL/VOX: sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir; PEG-IFN: interferón pegilado.

los pacientes. La terapia con AAD es una alternativa que ha revolucionado el tratamiento de la infección por VHC, y Colombia también ha sido partícipe de todos estos cambios, logrando estar a la par del mundo en el acceso a estos medicamentos, los cuales deben tener un uso eficiente y racional. Para conseguir el objetivo trazado por la OMS para el año 2030 de erradicar la hepatitis C, se debe hacer una búsqueda activa de los pacientes infectados, y luego del diagnóstico, vincular estos pacientes en una ruta de atención en salud, que les permita acceder a la curación de la infección.

Referencias

1. **World Health Organization (WHO).** Eliminate hepatitis: WHO. Ginebra, Suiza: World Health Organization; 2017. Acceso 20 de marzo de 2020. Disponible en <https://www.who.int/news-room/detail/27-07-2017-eliminate-hepatitis-who>.
2. **Spearman CW, Dusheiko GM, Hellard M, Sonderup M.** Hepatitis C. *Lancet* 2019;394:1451-1466. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)32320-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)32320-7).
3. **Blach S, Zeuzem S, Manns M, Altraif I, Duberg A-S, Muljono DH, et al.** Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:161-176. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30181-9](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30181-9).
4. **World Health Organization (WHO).** Hepatitis C: fact sheets. Ginebra, Suiza: World Health Organization; 2019. Acceso 15 de marzo de 2020. Disponible en <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>.
5. **Petruzzello A, Loquercio G, Sabatino R, Balaban DV, Ullah Khan N, Piccirillo M, et al.** Prevalence of hepatitis C virus genotypes in nine selected European countries: A systematic review. *J Clin Lab Anal* 2019;33:e22876. <https://doi.org/10.1002/jcla.22876>.
6. **GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators.** Global, regional, and national age-sex



- specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;385:117-171. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61682-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61682-2).
7. Hofmeister MG, Rosenthal EM, Barker LK, Rosenberg ES, Barranco MA, Hall EW, et al. Estimating prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 2013-2016. *Hepatology* 2019;69:1020-1031. <https://doi.org/10.1002/hep.30297>.
 8. Mohd-Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology* 2013;57:1333-1342. <https://doi.org/10.1002/hep.26141>.
 9. Pol S, Lagaye S. The remarkable history of the hepatitis C virus. *Genes Immun* 2019;20:436-446. <https://doi.org/10.1038/s41435-019-0066-z>.
 10. Hoyos A, Vanegas N, Páez E. Epidemiología de la hepatitis C en Colombia. *Acta Med Colomb* 2002;27:209-217.
 11. Arroyave JC, Álvarez C, Correa G, Balcázar N, Arbeláez M MP, Navas MC. Infección por el virus de la hepatitis C en individuos transfundidos antes de 1994 en Antioquia, Colombia. *Rev Col Gastroenterol* 2014;29:383-389.
 12. Sepúlveda-Arias JC, Isaza C, Vélez JP. Hepatitis B and C prevalence among heroin addicts in methadone maintenance treatment (MMT) and not in MMT in Pereira, Colombia. *J Infect Dev Ctries* 2014;8:1228-1230. <https://doi.org/10.3855/jidc.4525>.
 13. Zeng H, Li L, Hou Z, Zhang Y, Tang Z, Liu S. Direct-acting antiviral in the treatment of chronic hepatitis C: Bonuses and challenges. *Int J Med Sci* 2020;17:892-902. <https://doi.org/10.7150/ijms.43079>.
 14. Daniel KE, Saeian K, Rizvi S. Real-world experiences with direct-acting antiviral agents for chronic hepatitis C treatment. *J Viral Hepat* 2020;27:195-204. <https://doi.org/10.1111/jvh.13218>.
 15. 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. *J Infect Dis* 2018;218:1722-1729. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy401>.
 16. Tsukiyama-Kohara K, Kohara M. Hepatitis C virus: Viral quasispecies and genotypes. *Int J Mol Sci* 2017;19:23. <https://doi.org/10.3390/ijms19010023>.
 17. Santos Ó, Gómez A, Vizcaíno V, Casas MC, Ramírez MdP, Olaya P. Genotipos circulares del virus de la hepatitis C en Colombia. *Biomédica* 2017;37:22-27. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v37i1.3173>.
 18. Hutin Y, Bulterys M, Hirschschall GO. How far are we from viral hepatitis elimination service coverage targets? *J Int AIDS Soc* 2018;21:e25050. <https://doi.org/10.1002/jia2.25050>.
 19. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Testing recommendations for hepatitis C virus infection. Atlanta, Georgia: CDC; 2020. Acceso 28 de febrero de 2020. Disponible en <https://www.cdc.gov/hepatitis/hcv/guidelinesc.htm>.
 20. Fourati S, Feld JJ, Chevaliez S, Luhmann N. Approaches for simplified HCV diagnostic algorithms. *J Int AIDS Soc* 2018;21:e25058. <https://doi.org/10.1002/jia2.25058>.
 21. Chevaliez S. Strategies for the improvement of HCV testing and diagnosis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2019;17:341-347. <https://doi.org/10.1080/14787210.2019.1604221>.
 22. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Testing for HCV infection: An update of guidance for clinicians and laboratorians weekly. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). Atlanta, Georgia: CDC; 2013. Acceso 11 de marzo de 2020. Disponible en <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6218a5.htm>.
 23. Arca-Lafuente S, Martínez-Román P, Matecано I, Madrid R, Briz V. Nanotechnology: A reality for diagnosis of HCV infectious disease. *J Infect* 2020;80:8-15. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2019.09.010>.
 24. Saludes V, González V, Planas R, Matas L, Ausina V, Martró E. Tools for the diagnosis of hepatitis C virus infection and hepatic fibrosis staging. *World*

- J Gastroenterol 2014;20:3431-3442. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i13.3431>.
25. **American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)**. Monitoring patients who are starting HCV treatment, are on treatment, or have completed therapy. Virginia, USA: 2019. Acceso 18 de marzo de 2020. Disponible en <https://www.hcvguidelines.org/evaluate/monitoring>.
 26. **D'Ambrosio R, Aghemo A**. Treatment of patients with HCV related cirrhosis: many rewards with very few risks. *Hepat Mon* 2012;12:361-368. <https://doi.org/10.5812/hepatmon.6095>.
 27. **D'Ambrosio R, Aghemo A, Rumi MG, Ronchi G, Donato MF, Paradis V, et al**. A morphometric and immunohistochemical study to assess the benefit of a sustained virological response in hepatitis C virus patients with cirrhosis. *Hepatology* 2012;56:532-543. <https://doi.org/10.1002/hep.25606>.
 28. **Pawlotsky JM**. New hepatitis C therapies: the toolbox, strategies, and challenges. *Gastroenterology* 2014;146:1176-1192. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.03.003>.
 29. **Belli LS, Berenguer M, Cortesi PA, Strazzabocco M, Rockenschaub SR, Martini S, et al**. Delisting of liver transplant candidates with chronic hepatitis C after viral eradication: A European study. *J Hepatol* 2016;65:524-531. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.05.010>.
 30. **Wedemeyer H, Berg T, Flamm SL, Foster GR, Craxi A, Larrey D, et al**. P0808: Improvement in liver function and non-invasive estimates of liver fibrosis 48 weeks after treatment with ombitasvir/paritaprevir/R, dasabuvir and ribavirin in HCV genotype 1 patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2015;62:S637-S638. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(15\)31011-4](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(15)31011-4).
 31. **World Health Organization (WHO)**. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. Ginebra, Suiza; World Health Organization. 2018. p. 108. ISBN 978-92-4-155034-5.
 32. **Spengler U**. Direct antiviral agents (DAAs): A new age in the treatment of hepatitis C virus infection. *Pharmacol Ther* 2018;183:118-126. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.10.009>.
 33. **Ghany MG, Morgan TR, Panel A-IHCG**. 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* 2020;71:686-721. <https://doi.org/10.1002/hep.31060>.
 34. **Pawlotsky JM, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, et al**. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018. *J Hepatol* 2018;69:461-511. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>.
 35. **Varón A, Santos L, Tapias M, Cález C, Marín JI, Santos O, et al**. Colombian experience in the treatment of hepatitis C with direct-acting antiviral agents. *Medicina (B Aires)* 2019;79:29-36.
 36. **Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros PJ, Ben Ari Z, Zhao Y, et al**. 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. *Ann Intern Med* 2015;163:1-13. <https://doi.org/10.7326/m15-0785>.
 37. **Kwo P, Gane EJ, Peng C-Y, Pearlman B, Vierling JM, Serfaty L, et al**. Effectiveness of elbasvir and grazoprevir combination, with or without ribavirin, for treatment-experienced patients with chronic hepatitis C infection. *Gastroenterology* 2017;152:164-175.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.09.045>.
 38. **Zeuzem S, Foster GR, Wang S, Asatryan A, Gane E, Feld JJ, et al**. Glecaprevir-pibrentasvir for 8 or 12 weeks in HCV genotype 1 or 3 infection. *N Engl J Med* 2018;378:354-369. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1702417>.
 39. **Forns X, Lee SS, Valdes J, Lens S, Ghalib R, Aguilar H, et al**. Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2017;17:1062-1068. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(17\)30496-6](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(17)30496-6).
 40. **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;373:2599-2607. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1512610>.



41. Tsai N, Bacon B, Curry M, Dieterich D, Flamm S, Kowdley K, et al. Utilization of DAA therapies ledipasvir/sofosbuvir and sofosbuvir/velpatasvir in patients with genotype 1 HCV: real-world experience from the TRIO Network. *J Hepatol* 2017;66:S726. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(17\)31938-4](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(17)31938-4).
42. Khalili M, Welzel T, Lim J, Lutchman GA, Nelson D, Borg B, et al. Safety and efficacy of velpatasvir and sofosbuvir with or without ribavirin for the treatment of HCV genotypes 1-6: results of the HCV-TARGET Study. *J Hepatol* 2017;66:S716-S717. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(17\)31916-5](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(17)31916-5).
43. Kwo PY, Poordad F, Asatryan A, Wang S, Wyles DL, Hassanein T, et al. Glecaprevir and pibrentasvir yield high response rates in patients with HCV genotype 1-6 without cirrhosis. *J Hepatol* 2017;67:263-271. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.039>.
44. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Bräu N, Gane EJ, Pianko S, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 2 and 3 infection. *N Engl J Med* 2015;373:2608-2617. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1512612>.
45. Jacobson IM, Lawitz E, Gane EJ, Willems BE, Ruane PJ, Nahass RG, et al. Efficacy of 8 weeks of sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir in patients with chronic HCV infection: 2 phase 3 randomized trials. *Gastroenterology* 2017;153:113-122. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.03.047>.
46. Foster GR, Gane E, Asatryan A, Asselah T, Ruane PJ, Pol S, et al. ENDURANCE-3: safety and efficacy of glecaprevir/pibrentasvir compared to sofosbuvir plus daclatasvir in treatment-naïve HCV genotype 3-infected patients without cirrhosis. *J Hepatol* 2017;66:S33. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(17\)30326-4](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(17)30326-4).
47. Asselah T, Reesink H, Gerstoft J, de Ledinghen V, Pockros PJ, Robertson M, et al. Efficacy of elbasvir and grazoprevir in participants with hepatitis C virus genotype 4 infection: A pooled analysis. *Liver Int* 2018;38:1583-1591. <https://doi.org/10.1111/liv.13727>.
48. Asselah T, Kowdley KV, Zadeikis N, Wang S, Hassanein T, Horsmans Y, et al. Efficacy of glecaprevir/pibrentasvir for 8 or 12 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 2, 4, 5, or 6 infection without cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:417-426. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.09.027>.
49. Asselah T, Bourgeois S, Pianko S, Zeuzem S, Sulkowski M, Foster GR, et al. Sofosbuvir/velpatasvir in patients with hepatitis C virus genotypes 1-6 and compensated cirrhosis or advanced fibrosis. *Liver Int* 2018;38:443-450. <https://doi.org/10.1111/liv.13534>.
50. Asselah T, Lee SS, Yao BB, Nguyen T, Wong F, Mahomed A, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in patients with chronic hepatitis C virus genotype 5 or 6 infection (ENDURANCE-5,6): an open-label, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4:45-51. [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(18\)30341-8](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(18)30341-8).
51. Bourlière M, Gordon SC, Flamm SL, Cooper CL, Ramji A, Tong M, et al. Sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir for previously treated HCV infection. *N Engl J Med* 2017;376:2134-2146. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1613512>.
52. Poordad F, Pol S, Asatryan A, Buti M, Shaw D, Hézode C, et al. Glecaprevir/pibrentasvir in patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 and past direct-acting antiviral treatment failure. *Hepatology* 2018;67:1253-1260. <https://doi.org/10.1002/hep.29671>.
53. Ministerio de Salud y Protección Social. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Guía de práctica clínica para la tamización, diagnóstico y tratamiento de personas con infección por el virus de la hepatitis C. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social; 2018. p. 311. Acceso 15 de marzo de 2020. Disponible en http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Otros_conv/GPC_hepatitis/gpc_hepatitis_c_completa.aspx.
54. Ministerio de Salud y Protección Social. Ministerio de Hacienda y Crédito Público. Informe de seguimiento de casos con hepatitis C crónica en el marco de la estrategia de negociación y compra centralizada de medicamentos. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social; 2019. p. 25. Acceso 25 de febrero de 2020. Disponible en <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/MET/042019-ca-c3350-informe-hepatitisc.pdf>.