



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA

Tesis

“Efectividad de los antivirales de acción directa para tratamiento de virus de Hepatitis C e impacto en marcadores de fibrosis hepática post tratamiento. ”

Para obtener grado en la Especialidad en

Gastroenterología

Presenta

Dra. Olivia De Jesús Montoya Montoya

Tesista

Dra. Scherezada María Isabel Mejía Loza

Asesora De Tesis



Ciudad de México. Julio de 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Índice

Glosario	2
Marco teórico	4
Justificación.....	11
Pregunta de investigación.....	12
Objetivos primarios	
Objetivos secundarios	
Metodología.....	13
- Diseño de la investigación	
- Criterios de selección	
- Descripción operativa del estudio	
- Definición de variables	
- Tamaño de la muestra	
- Definición de la población	
- Técnicas, instrumentos y procedimientos de recolección de la información	
- Consideraciones éticas	
Resultados	29
Discusión	35
Conclusiones	38
Bibliografía.....	39

Glosario de Abreviaturas

- VHC: Virus de Hepatitis C
- UTR: Región no traducida en 5'
- IRES: Sitio de entrada al ribosoma interno
- AAD: Antivirales de acción directa
- RVS: Respuesta viral sostenida
- CHC: Carcinoma hepatocelular
- VIH: Virus de inmunodeficiencia humana

Marco Teórico

El virus de la hepatitis C (VHC) es un virus ARN perteneciente al género *Hepacivirus* de la familia *Flaviviridae*. Se trata de un virus con envoltura de 50 nm de diámetro (1). Las dos proteínas de la envoltura, E1 y E2, forman heterodímeros que se organizan en tetrámeros. Las proteínas de la envoltura están ancladas en una cubierta bicapa lipídica derivada de la célula huésped, que rodea a la nucleocápside.

(2) El VHC circula en distintas formas en el suero del huésped infectado, incluido:

- Viriones unidos a las lipoproteínas de muy baja y baja densidad y que parecen corresponder a la fracción infecciosa
- Viriones unidos a inmunoglobulinas
- Viriones libres.

Organización Genómica

El VHC es un virus ARN monocatenario de sentido positivo, perteneciente a la familia *Flaviviridae* y clasificado como único miembro del género *Hepacivirus*. (3) El genoma está conformado por aproximadamente 9,000 nucleótidos con un marco de lectura abierto (MLA) que está flanqueado en la parte proximal por una región no traducida en 5' (UTR), que actúa como un sitio de entrada al ribosoma interno (IRES) para dirigir la traducción independiente del cap (es decir, sin añadir un ribonucleótido extra en el extremo 5' del ARN mensajero del virus), y en sentido distal por una UTR en 3' clave para iniciar la síntesis de la nueva cadena de ARN. (4)

Replicación y ciclo vital del virus

Los hepatocitos son el principal sitio de replicación del virus, aunque se han descrito otros sitios como células dendríticas, linfocitos T y B. (5) La entrada del VHC depende de la unión de las proteínas de envoltura E1 y E2 a las moléculas de la superficie celular. La expresión y la función de CD81, un miembro de la superfamilia tetraspanina, son claves para la entrada del VHC en los hepatocitos. (6) Cuando el VHC se une a la célula, se produce endocitosis del virión ligado. La reducción del pH dentro de la vesícula produce cambios de conformación de las glucoproteínas,

que permiten la fusión de las membranas del virus y las células y la liberación del ARN viral al citoplasma.(7) En el citosol, el UTR 5' contiene dominios que dirigen el ARN a su sitio de anclaje en el retículo endoplasmico e inician la traducción mediante reclutamiento de proteínas celulares, como los factores de iniciación eucariotas (eIF) 2 y 3, y de proteínas víricas. (8) La poliproteína generada mediante la traducción del genoma del VHC, se procesa mediante proteólisis de al menos 11 proteínas víricas, incluidas las proteínas estructurales. Tras el procesamiento de las poliproteínas, la expresión de NS4B causa alteraciones de la membrana (9). Por último, la formación de partículas del virus se inicia por la interacción de la proteína del Core con el ARN genómico en el retículo endoplásmico. (10) Una vez liberado, las partículas víricas pueden infectar los hepatocitos adyacentes o entrar en la circulación, para infectar a otra célula o huésped.

Función de las proteínas del virus

La creación de la poliproteína del VHC se lleva a cabo gracias a la traducción del genoma que se “rompe” por medio de proteasas celulares y víricas para formar las proteínas estructurales y no estructurales. Las proteínas estructurales se separan de las no estructurales por un péptido de membrana corto p7, que se considera una viroporina, una proteína implicada en la maduración y liberación de las partículas víricas. (11) En los viriones infecciosos del VHC, la proteína del Core forma la nucleocápside vírica, se une al ARN. Cuando se une a las balsas lipídicas, recluta proteínas no estructurales, y permite el ensamblaje de los viriones infecciosos. La proteína del core también puede interactuar con el sistema inmunitario del huésped inactivando la actividad silenciadora de Dicer, una endorribonucleasa celular que produce un ARN de interferencia pequeño que se une al ARN del VHC para su destrucción por la célula. (12)

Las proteínas E1 y E2 se separan del polipéptido por una peptidasa de señal del huésped.(13) Estas dos proteínas forman heterodímeros y tetrámeros, que son indispensables para el ensamblaje del virus. Adicionalmente, estas son responsables de la función entre la membrana de la célula huésped y la envoltura del virus. (14)

P7 se escinde por la peptidasa de señal del retículo endoplásmico y forma un canal iónico. Esta proteína viroporina es clave para un ensamblaje eficiente y la liberación de los viriones infecciosos, pero no para la entrada celular. (15)

NS2 forma un complejo con NS3 y cinc para dar origen a una cisteína proteasa. NS3 realiza varias funciones además de formar complejos con NS2 para la escisión autocatalítica del sitio NS2-NS3. (16) Su función se fomenta por medio de la asociación a NS4A. Esta enzima permite separar la poliproteína en los sitios NS3-NS4A, NS4A-NS4B, NS4B-NS5A y NS5A-NS5B. (17,18)

Por último, una parte de la proteína NS3 actúa como una helicasa, que despliega el ARN del virus y el ADN del huésped. (19) NS4A forma complejos con NS3 y estabiliza las funciones de proteasa y helicasa. Así mismo, ancla el complejo a la membrana del retículo endoplásmico (20) y regula la hiperfosforilación de NS5A. (21) La única función conocida de NS4B es inducir la formación de una tela membranosa sobre la cual se produce la transcripción del VHC. (22) NS5A se une al cinc y forma homodímeros que se unen a la membrana del retículo endoplásmico. (20) Lo cual resulta esencial para la replicación del virus, y se cree que aporta un sitio de unión del ARN dentro del complejo de replicación.

Genotipos

Debido a su alta tasa de error en la replicación, unida a la escasa capacidad correctora de los errores por parte de su ARN polimerasa, y la alta producción de partículas virales, el VHC posee una gran variabilidad genética, habiéndose descrito actualmente 6 genotipos mayores (del 1 al 6), con más de 50 subtipos.(22) Se produce una media de un error por cada 10^4 a 10^5 nucleótidos. Y debido a que la velocidad de recambio del virus es alta (se producen 10^{10} - 10^{12} viriones diarios) (23) La semivida estimada del VHC en el suero solo es de unos 45 min. (24) Se ha demostrado mediante secuenciación de nucleótidos una variación de hasta un 34% entre los diferentes genotipos.(25) El genotipo del VHC es una característica intrínseca de la cepa de virus responsable de la infección y no se modifica con el tiempo; así que solo es preciso determinar el genotipo una vez. Es posible la infección por genotipos mixtos, que indica coinfección por más de un genotipo de VHC. (26) Existe una importante correlación clínica entre el genotipo del VHC y la

respuesta al tratamiento, como se comentará más adelante. La formación de cuasi especies se debe a mutaciones durante la replicación que puede permitir evadir la respuesta inmunitaria del huésped y establecer una infección persistente. La ausencia de cuasi especies durante la infección aguda o durante el tratamiento se asocia a eliminación del virus, y por el contrario la aparición de numerosas cuasi especies se asocia a persistencia del virus.(27)

Epidemiología

La infección por hepatitis C tiene una prevalencia mundial de alrededor del 3%, con aproximadamente más de 170 millones de personas portadores de una enfermedad crónica y de manera global, la vía de transmisión más frecuente es la parenteral, seguida de la no parenteral. Siendo dentro de esta, exposición sexual de riesgo la más frecuente. (28)

La prevalencia es mayor en los hombres (2,1%) que en las mujeres (1,1%), y afroamericanos (3%) que en los blancos (1,5%). Otros factores de riesgo para adquirir el virus son el consumo de drogas intravenosas, haber recibido transfusiones antes de 1992 y haber tenido más de 50 parejas sexuales sin protección a lo largo de la vida y nivel socioeconómico bajo. (29)

Los subtipos más frecuentes son el 1b (genotipo más frecuente en México), 1^a y en menor proporción 2a, y 3b. La prevalencia de los diferentes genotipos se ve influida por la distribución geográfica. Un claro ejemplo de esto es en la ciudad de México donde se han descrito prevalencias distintas en el norte y sur de la ciudad. Otra variabilidad genética conocida es el genotipo 3a que es más frecuentemente encontrado en el norte y en el sur que en otras regiones del país; mientras que en el occidente predomina el genotipo 1a seguido del 1b desde hace más de 10 años. (30)

En México una de las principales vías de contagio es debido a procesos de esterilización de instrumental médico. Otros factores de riesgo para adquirir VHC es ser usuario de hemodiálisis de manera crónica, reportándose una prevalencia menor al 10% en E.U.A. (31)

Patogenia

Dentro de la patogenia es importante mencionar que existen factores que determinan la persistencia del VHC y estos son:

- Evasión de las respuestas inmune por mecanismos propios del virus
- Inducción inadecuada de la respuesta inmune innata
- Reducción en la capacidad para inducir puesta inmunitaria adaptativa o bien, para mantenerla
- Producción de cuasi especies
- Inducción de la tolerancia inmunitaria.(32)

Evolución clínica

Hepatitis aguda: VHC es responsable de aproximadamente el 20% de las hepatitis virales agudas y su detección es baja ya que tiene un curso asintomático en la mayoría de los casos. Los pacientes con infección aguda por VHC desarrollan hepatitis crónica en un 50-90% (33) y el virus puede detectarse los 7-21 días posterior a la transmisión. (34,35) Posterior a la infección, los niveles de ALT se elevan a partir de las 4-12 semanas y esto marca la lesión hepática. De manera característica se llegan a superar 10 veces el límite normal superior, acompañado de elevación en los niveles de bilirrubina sérica. (36) Los síntomas clínicos son inespecíficos, y entre ellos destacan fatiga, náuseas, dolor abdominal, anorexia, febrícula, prurito y mialgias. La ictericia, que es el síntoma hepático más específico, aparece en un 50-84% de los pacientes con una infección aguda. La frecuencia de persistencia vírica tras una infección aguda oscila entre un 45 y más del 90%. (37)

Hepatitis crónica: La mayor parte de los pacientes con hepatitis C crónica están asintomáticos antes de que aparezca una fibrosis hepática avanzada. Los niveles de ALT suelen estar elevados. Sin embargo, las concentraciones de ALT pueden ser normales durante períodos de tiempo prolongado en un 20% y ocasionar elevaciones transitorias. La complicación más temida de la infección crónica por el VHC es la mortalidad de origen hepático por descompensación de cirrosis o

aparición de un hepatocarcinoma (CHC), ya que el riesgo anual es de 1-4% y de descompensación un 3% anual. (38)

Diagnostico

Existen diferentes pruebas inmunologicas para la detección y monitorización del VHC. La presencia de títulos altos de anti-VHC en el suero indican exposición al virus, sin diferenciar entre las infecciones aguda, crónica y resuelta. Los anti-VHC suelen persistir durante muchos años en los pacientes tras la resolución espontánea de la infección o la RVM tras el tratamiento antiviral. Pero pueden estar presentes hasta 5-20 años posterior a la eliminación del virus. (39) Las pruebas serológicas se emplean inicialmente para el diagnóstico, pero se necesitan pruebas virológicas para confirmar la infección y monitorizar la respuesta al tratamiento. Las pruebas directas como el método de ELISA detecta anticuerpos frente a los antígenos del core, NS3, NS4 y NS5 del VHC a las 7-8 semanas de la infección, con una sensibilidad y una especificidad del 99%. (40) Las pruebas directas permiten una cuantificación en tiempo real para la detección del ARN de VHC. Las ventajas de estas pruebas tan sensibles es que son positivas a las 1-3 semanas de la infección aguda y que permiten detectar una infección residual durante el tratamiento antiviral. (41)

Tratamiento

La monoterapia con IFN se consideraba de primera instancia el tratamiento de elección desde el descubrimiento del VHC. Sin embargo, los efectos secundarios eran considerables. Por lo cual, en 2011 se aprobó el uso de los primeros AAD, telaprevir y boceprevir, para el tratamiento de la infección crónica por el genotipo 1 del VHC, y en 2013 se introdujeron simeprevir, otro inhibidor de proteasa, y sofosbuvir, un inhibidor de la nucleótido polimerasa. (42)

El principal objetivo del tratamiento de la infección por el VHC es conseguir erradicar el virus, esto mediante la respuesta viral sostenida (RVS). La cual se define como la ausencia de virus detectable en la sangre a las 12-24 semanas de terminar el tratamiento, es un excelente marcador indirecto de la resolución de la infección por el VHC. Las recaídas tardías son infrecuentes. Los estudios de seguimiento a largo

plazo confirman respuestas mantenidas en más del 98% de los casos cuando el ARN del VHC es negativo en el suero del paciente a las 24 semanas de terminar el tratamiento antiviral. (43)

Los nuevos AAD frente a la hepatitis C incluyen compuestos que antagonizan la proteasa del VHC, la proteína NS5A del virus y la polimerasa del VHC. Estos fármacos inhiben la replicación del virus, porque interfieren en el correspondiente paso del ciclo vital del virus.

Los inhibidores de proteasa del VHC (terminación “previr”) tienen una alta potencia antiviral, pero se diferencian en la aparición de resistencias. El boceprevir y el telaprevir son dos inhibidores de proteasa aprobados por la FDA en 2011. El simeprevir se aprobó en 2014. El simeprevir y el inhibidor de proteasa faldaprevir aportan importantes ventajas comparados con el boceprevir y el telaprevir en relación con el perfil de efectos secundarios y los protocolos de dosificación. (44)

Los inhibidores de NS5A (-asvir) se caracterizan por una potencia antiviral muy elevada en dosis picomolares. La eficacia cruzada frente a distintos genotipos de estos fármacos es variable. Se dispone de datos limitados sobre la eficacia de estos fármacos en los pacientes con un VHC de genotipo distinto del 1. El ledipasvir fue el primer inhibidor de este tipo aprobado por la FDA en 2014 .

Los inhibidores de la polimerasa del VHC (-buvir) se clasifican en inhibidores de la polimerasa de tipo análogos de nucleósidos o nucleótidos y distintos de los nucleósidos. Los inhibidores de la polimerasa distintos de los nucleósidos son el grupo de compuestos frente al VHC más débiles, porque tienen una baja barrera frente a la resistencia. La mayor parte de los fármacos de esta clase son activos principalmente frente al genotipo 1b del virus, y en menor medida frente al 1a. Se están desarrollando para usarlos exclusivamente en combinación con otro AAD, sobre todo inhibidores de proteasa e inhibidores de NS5A. Es posible antagonizar distintos dominios de la proteína polimerasa con inhibidores de la polimerasa no nucleósidos, y en teoría se puede usar una combinación de distintos inhibidores de la polimerasa no nucleósidos. Es importante recordar que no existen resistencias cruzadas entre los fármacos que antagonizan distintos dominios de la polimerasa.

(45)

Justificación

El tratamiento con los nuevos AAD ha representado un parteaguas en el impacto clínico de los pacientes con infección por hepatitis C. Por lo que la realización de esta investigación permite conocer las características demográficas, clínicas y paraclínicas de los pacientes con infección por VHC, tratados en el Hospital Juárez de México con AAD de tipo pangenotípico Epclusa (Sofosbuvir-Velpatasvir), Maviret (Glecaprevir/Pibentrasvir). Así como los efectos adversos, tolerabilidad, la respuesta a tratamiento en base a la respuesta viral sostenida y las características de aquellos en donde no fue exitosa. Esto nos brinda la oportunidad de evaluar el impacto clínico y la efectividad del tratamiento en nuestra población, al igual que identificar los escenarios clínicos, comorbilidades o características epidemiológicas de los pacientes que presentan fallo al tratamiento. En cuanto a esto último, es un conocimiento nuevo que se puede generar para clasificar aquellos factores de riesgo que predicen la ausencia de RVS tras el uso de AAD y así tener propuestas en el tratamiento de este tipo de pacientes. Ya que tanto la eficacia del tratamiento para la eliminación del virus (evaluada mediante la presencia de una respuesta viral sostenida) como el impacto clínico en relación a la enfermedad hepática crónica (evaluada por el grado de fibrosis, alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático y la presencia o regresión de estados de descompensación de la enfermedad) tienen relación directa con el pronóstico y la calidad de vida en el paciente. Esto tiene un impacto muy importante, debido a que una RVS sin identificación de otros factores de daño hepatocelular (como consumo de alcohol, herbolaria, obesidad, descontrol metabólico, hepatocarcinoma, coinfección de otros virus hepatotropos, etc.) no genera un beneficio completo en cuanto al pronóstico del paciente y pueden hacer que el estadio de la enfermedad avance y con ello, las complicaciones asociadas.

Pregunta de investigación

¿Cuál es la eficacia del uso de AAD pangenotípico (Sofosbuvir/Velpatasvir) para el tratamiento de la infección por virus de Hepatitis C en los pacientes del Hospital Juárez de México?

Objetivos primarios:

Determinar la eficacia del tratamiento con AAD pangenotípico en pacientes con infección por VHC del Hospital Juárez de México.

Describir las características epidemiológicas de los pacientes en tratamiento con AAD pangenotípico.

Objetivos secundarios:

- Determinar el impacto clínico del tratamiento mediante el grado de fibrosis y cambios en marcadores de daño hepatocelular antes y después del tratamiento con AAD
- Buscar otros factores de daño hepatocelular en aquellos pacientes que no presentan una mejoría clínica respecto al grado de fibrosis posterior al tratamiento con AAD.

Metodología

Diseño de la investigación

Estudio retrospectivo, descriptivo, observacional. Se llevará a cabo un análisis descriptivo de las variables demográficas, clínicas y analíticas previamente descritas que se hayan registrado antes, durante y después del tratamiento con AAD. Mediante el análisis de una base de datos en línea (sistema “ema medical” <https://medical.emasyst.com/>) y los datos complementarios del expediente clínico con el que se da seguimiento a los pacientes.

Se resumirán las variables categóricas usando las frecuencias y los porcentajes observados. Las variables ordinales o continuas que no tengan una distribución normal se resumirán usando la mediana de la distribución y los intervalos de los valores (cuartiles o valores mínimos y máximos). En el caso de todas las variables continuas se empleará la desviación estándar e intervalos de confianza del 95 %.

Criterios de selección

Criterios de inclusión: Pacientes mayores de 18 años, con infección crónica por VHC identificada mediante ELISA y confirmación de la presencia de ARN viral que cuenten con indicaciones para tratamiento (recomendado en todo paciente con infección crónica por VHC, haya o no sido tratado previamente sin contraindicaciones al tratamiento).

Se incluyen pacientes independientemente del estadio clínico de la enfermedad hepática crónica (Child Pugh A, B o C), estado de compensación o descompensación de la enfermedad y coinfectados con VIH.

Criterios de exclusión: Pacientes con contraindicación para tratamiento de VHC (Hipersensibilidad a los componentes) o menores de 18 años.

Descripción Operativa del estudio

Mediante datos presentes en el expediente clínico se revisaron las siguientes variables: Edad, sexo, comorbilidades, procedencia, año de diagnóstico de infección por virus C, mecanismo de transmisión, trasplante hepático, Fibroscan, APRI antes y después de tratamiento, Fib 4 antes y después del tratamiento, grado de fibrosis, cirrosis hepática descompensada, cirrosis hepática compensada, Índice de masa corporal, Hepatocarcinoma, estadio de Child Pugh, MELD antes y después de tratamiento, carga viral antes y después de tratamiento, genotipo de VHC, tratamiento previo para VHC, esquema de tratamiento, duración de tratamiento, respuesta viral sostenida post tratamiento, pruebas de funcionamiento hepático antes y después de tratamiento, perfil de lípidos antes y después de tratamiento, perfil tiroideo antes del tratamiento, efectos adversos durante el tratamiento.

Definición de variables

Variable	Definición	Definición operacional	Tipo	Valor de medición
Edad	Tiempo que transcurre desde el nacimiento, es medido en años.	Edad en años al momento de la inclusión en el estudio.	Cuantitativa	Años

Sexo	Características fenotípicas que definen a una persona como hombre o mujer.	Diferencia física y constitutiva del hombre y la mujer en términos de características sexuales.	Cualitativa nominal	Masculino Femenino
Comorbilidades	Coexistencia de dos o más enfermedades en un mismo individuo generalmente relacionadas	Presencia o ausencia de comorbilidades	Cualitativa nominal	Presente Ausente
Procedencia	Estado de la república donde se encuentra su residencia	Nombre del estado de la república donde se reside actualmente	Cualitativa Nominal	Aguascalientes, Baja California, Baja California Sur, Campeche, Coahuila, Colima, Chiapas, Chihuahua, Durango, Distrito Federal,

				Guanajuato, Guerrero, Hidalgo, Jalisco, México, Michoacán, Morelos, Nayarit, Nuevo León, Oaxaca, Puebla, Querétaro, Quintana Roo, San Luis Potosí, Sinaloa, Sonora, Tabasco, Tamaulipas, Tlaxcala, Veracruz, Yucatán, Zacatecas.
Año de Diagnóstico de Virus C	Año en el cual se encuentra carga viral positiva para virus de hepatitis C	Año en el cual se encuentra carga viral positiva para virus de hepatitis C	Cualitativa Nominal	

Mecanismo de transmisión	Factor de riesgo identificado para transmisión de virus de hepatitis C	Mecanismos identificados de transmisión de virus de hepatitis C	Cualitativa Nominal	Transfusiones Procedimientos quirúrgicos Sexual Procedimientos dentales Drogas
Transplante Hepático o Renal	Procedimiento quirúrgico de extracción de hígado o riñón con posterior colocación de un nuevo órgano procedente de donador	Antecedente quirúrgico de trasplante hepático o renal	Cualitativa Nominal	Si No
Trastorno por consumo de alcohol	afección médica caracterizada por la capacidad disminuida de detener o controlar el	Consumo de alcohol >30 gramos/día en mujeres y 40 gramos/día en hombres	Cualitativa Nominal	Si No

	consumo del alcohol a pesar de las consecuencias adversas sociales, ocupacionales o de salud			
FibroScan Basal	El método comercializado que utiliza la ET para medir la rigidez del hígado se denomina Fibroscan y se mide en Kilopascuales (kPa)	Fibroscan previo a iniciar tratamiento con AAD	Cuantitativa	KiloPascuales
APRI Basal	Modelo bioquímico no invasivo a partir de niveles de plaquetas y aspartato aminotransferasa (AST) para la predicción de	Valores <0.5 Ausencia de fibrosis 0.5 - 1.5 Fibrosis significativa >1.5 Fibrosis severa.	Cuantitativa	<0.5 0.5 - 1.5 >1.5

	fibrosis hepática.			
FIB- 4 Basal	<p>indicador de fibrosis hepática calculado en función de la edad, los niveles de aspartato aminotransferasa (AST), los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) y el recuento de plaquetas</p>	<p>Puntos < 1,45: Cirrosis menos probable</p> <p>Puntos \geq 1,45 y \leq 3,25: Indeterminado</p> <p>Puntos > 3,25: Cirrosis más probable</p>	Cuantitativa	<p>>1.45</p> <p>\geq 1.45</p> <p>> 3.25</p>
Cirrosis descompensada	<p>Enfermedad hepática crónica sin la presencia de Ascitis, encefalopatía o hemorragia</p>	<p>Daño hepático crónico sin presencia de hipertensión portal clínicamente significativa la cual se define</p>	Cualitativa	Compensada/Descompensada

	digestiva variceal	por la presencia de ascitis grado>1, encefalopatía hepática grado >1 o hemorragia digestiva variceal		
Hepatocarcinoma	Cáncer de origen hepatocelular	Diagnóstico histopatológico o por imagen típico de carcinoma hepatocelular	Cualitativo	Presente/ Ausente
Estadio de Child Pugh	Grado de severidad de la enfermedad hepática crónica	Determinado por el puntaje de la escala de Child Pugh: A (0-6 puntos), B(7-9 puntos) y C (10-15 puntos)	Cualitativa	Child Pugh A, B o C.
MELD Basal	Puntuación en la escala de MELD previo a	Puntuación en la escala de MELD (Escala de valor pronóstica de	Cuantitativa	0-9 puntos (Mortalidad 1.9%)

	tratamiento con AAD	sobrevida a 90 días en pacientes con enfermedad hepática crónica) previo al inicio de tratamiento con AAD		10-19 puntos (mortalidad 6.0%) 20-29 puntos (mortalidad 19.6%) 30-39 puntos (mortalidad 52.6%)
Carga Viral Inicial	Número de copias del virus de hepatitis C antes de iniciar tratamiento con AAD	Número de copias del RNA detectadas por PCR en sangre del virus de hepatitis C antes de iniciar tratamiento con AAD	Cuantitativa	Detectable: >10-20 UI/ml Indetectable: <10-20 UI/ml
Virgen a Tratamiento	Pacientes con infección por VHC sin ningún tratamiento previo	Pacientes con infección por VHC que reciben tratamiento por primera vez	Cualitativa	Si/No

Respuesta Viral Sostenida	Carga viral indetectable tras 12 semanas de tratamiento con AAD	Ausencia de copias detectables por metodo de PCR del virus de hepatitis C tras 12 semanas de tratamiento con AAD	Cualitativa	Si/No
Laboratorios Pre Tratamiento	Valor de pruebas de laboratorio previo al inicio de los AAD	Valor de pruebas de laboratorio que evalúan la función hepática (Hemoglobina, plaquetas, AST, ALT, Bilirrubinas, Creatinina, Tiempo de protrombina, INR, GGT, Fosfatasa alcalina, Albúmina) antes de iniciar AAD	Cuantitativa	Cuantificació n de los siguientes valores: Hemoglobin a, plaquetas, AST, ALT, Bilirrubinas, Creatinina, Tiempo de protrombina, INR, GGT, Fosfatasa alcalina, Albúmina

Laboratorios Post Tratamiento	Valor de pruebas de laboratorio tras el término del tratamiento con AAD	Valor de pruebas de laboratorio que evalúan la función hepática (Hemoglobina, plaquetas, AST, ALT, Bilirrubinas, Creatinina, Tiempo de protrombina, INR, GGT, Fosfatasa alcalina, Albúmina) después de terminar tratamiento con AAD	Cuantitativa	Cuantificación de los siguientes valores: Hemoglobina, plaquetas, AST, ALT, Bilirrubinas, Creatinina, Tiempo de protrombina, INR, GGT, Fosfatasa alcalina, Albúmina
Efecto Adverso	Presencia de efectos adversos secundarios al tratamiento con AAD	Presencia de signos o síntomas relacionados con el inicio de AAD (Cefalea, fatiga, náuseas y vómitos)	Cualitativa	Si/No

CHILD PUGH Final	Grado de severidad de la enfermedad hepática crónica	Determinado por el puntaje de la escala de Child Pugh: A (0-6 puntos), B(7-9 puntos) y C (10-15 puntos) al final del tratamiento	Cualitativa	Child Pugh A, B o C.
MELD Final	Puntuación en la escala de MELD posterior al tratamiento con AAD	Puntuación en la escala de MELD (Escala de valor pronóstica de sobrevida a 90 días en pacientes con enfermedad hepática crónica) posterior al tratamiento con AAD	Cuantitativa	0-9 puntos (Mortalidad 1.9%) 10-19 puntos (mortalidad 6.0%) 20-29 puntos (mortalidad 19.6%) 30-39 puntos (mortalidad 52.6%)
APRI Final	Modelo bioquímico no invasivo a partir de niveles de plaquetas y aspartato	Valores posteriores al tratamiento con AAD. <0.5	Cuantitativa	<0.5 0.5 - 1.5 >1.5

	aminotransferasa (AST) para la predicción de fibrosis hepática.	Ausencia de fibrosis 0.5 - 1.5 Fibrosis significativa >1.5 Fibrosis severa.		
FIB-4 Final	indicador de fibrosis hepática calculado en función de la edad, los niveles de aspartato aminotransferasa (AST), los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) y el recuento de plaquetas	Puntuación posterior al tratamiento con AAD. Puntos < 1,45: Cirrosis menos probable Puntos $\geq 1,45$ y $\leq 3,25$: Indeterminado Puntos > 3,25: Cirrosis más probable	Cuantitativa	>1.45 ≥ 1.45 > 3.25
FibroScan Final	El método comercializado que utiliza la ET para medir la rigidez del	Fibroscan posterior tratamiento con AAD	Cuantitativa	KiloPascales

	hígado se denomina Fibroscan y se mide en Kilopascuales (kPa)			
--	--	--	--	--

Tamaño de la muestra

Debido a la gravedad de la enfermedad y por conveniencia se incluyeron en el estudio a todos los pacientes que recibieron tratamiento con AAD por infección de VHC. Obteniendo un total de 77 pacientes.

Definición de la población

Se analizará a todos los pacientes con infección por VHC tratados con AAD durante 2019-2022, que recibieron tratamiento durante este periodo. Un total de 77 pacientes fueron incluidos durante este periodo.

Técnicas, instrumentos y procedimientos de recolección de la información

Los datos se recabarán mediante la revisión de expedientes. Toda la información fue recolectada en la base de datos en línea Medical Emasyst (<https://medical.emasyst.com/>) .

Consideraciones éticas

Este trabajo de investigación se llevará a cabo de acuerdo con el marco jurídico de la Ley General de Salud, el cual, en su artículo 17 reza lo siguiente: “Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este Reglamento, las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías: I. Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta” que clasifica la investigación como sin riesgo, dado que se trata de un estudio observacional retrospectivo y la información se obtuvo de expedientes”. Por tal razón se clasifica esta investigación como “sin riesgo”.

Se mantendrá la confidencialidad de la información recabada de cada sujeto participante y no se hará mal uso de esta, todos los datos serán tratados y protegidos de acuerdo con la normatividad vigente:

- Artículo 116 de la Ley General de Transparencia y Acceso a la Información Pública. Se considera información confidencial la que contiene datos personales concernientes a una persona identificada o identificable. La información confidencial no estará sujeta a temporalidad alguna y sólo podrán tener acceso a ella los titulares de esta, sus representantes y los Servidores Públicos facultados para ello. Asimismo, será información confidencial aquella que presenten los particulares a los sujetos obligados, siempre que tengan el derecho a ello, de conformidad con lo dispuesto por las leyes o los tratados internacionales.
- Artículo 113 fracción I de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública. Se considera información confidencial a la que contiene datos personales concernientes a una persona física

identificada o identificable. La información confidencial no estará sujeta a temporalidad alguna y sólo podrán tener acceso a ella los titulares de esta, sus representantes y los Servidores Públicos facultados para ello.

- Artículo 3 fracciones IX y X de la Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de los Sujetos Obligados. Para los efectos de la presente Ley se entenderá por datos personales: cualquier información concerniente a una persona física identificada o identificable. Se considera que una persona es identificable cuando su identidad pueda determinarse directa o indirectamente a través de cualquier información; se entenderá por datos personales sensibles: aquellos que se refieran a la esfera más íntima de su titular, o cuya utilización indebida pueda dar origen a discriminación o conlleve un riesgo grave para éste. De manera enunciativa más no limitativa, se consideran sensibles los datos personales que puedan revelar aspectos como origen racial o étnico, estado de salud presente o futuro, información genética, creencias religiosas, filosóficas y morales, opiniones políticas y preferencia sexual.

Además, nos comprometimos a tratar los datos personales a los que tuvimos acceso con motivo de esta investigación mediante un proceso de disociación de la información con la finalidad de proteger la identidad de los participantes, a fin de no permitir por su estructura, contenido o grado de desagregación la identificación del mismo, como lo establece la fracción XIII del artículo 3 y la fracción IX del artículo 22 de la Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados.

Por último, el estudio se apegó también a los principios éticos para investigaciones médicas en seres humanos establecidos por la Asamblea Médica Mundial en la declaración de Helsinki (1964) y ratificados en Río de Janeiro (2014). El protocolo será sometido a evaluación y aprobación al Comité Local de Bioética e Investigación. Se hizo uso correcto de los datos y se mantuvo absoluta confidencialidad de estos.

RESULTADOS

De acuerdo con este estudio, se reclutaron 63 expedientes de pacientes con VHC y se obtuvieron los siguientes resultados en donde se eliminaron los que no cumplieron con el seguimiento completo, al finalizar este estudio, únicamente 63 pacientes cumplieron con todo el protocolo.

En la tabla 1 se describen las características demográficas de la población estudiada, donde se muestra una población homogénea de 49.2% (n=31) pacientes de sexo Masculino y 50.8% (n=32) sexo femenino. Así como los mecanismos de transmisión más frecuentemente identificados donde la transfusión de hemoderivados fue la etiología identificable más prevalente 5%(n=5). Sin embargo, la causa no fue identificada en el 73% (n=46) de los casos. El tipo de combinación de AAD más utilizado fue Epclusa en el 54% (n=29) de los casos, seguido de Epclusa + Ribavirina 7% (n=4) en los pacientes con Cirrosis descompensada según dictan las guías internacionales de tratamiento. Y 2% (n=1) que recibieron Mavyret por alteración en la función renal.

Tabla 1: Datos demográficos y clínicos de los 63 pacientes con VHC previo al tratamiento

Variable	n=63	Kolmogorov-Smirnov
Edad, años ± DE	55.84 ± 12.90	.200
Sexo, n(%)		
Masculino	31 (49.2)	
Femenino	32 (50.8)	
Mecanismo de transmisión n(%)		
Desconocida	46 (73)	
Trasfusión de sangre o hemoderivados	5 (7.9)	
Trasmisión Sexual	1 (1.6)	
Piercing	4 (6.3)	
Cirugías	7 (11.1)	
Esquema de tratamiento n (%)		
*Epclusa	54 (85.7)	
*Epclusa+Ribavirina	7 (11.1)	
*Mavyret	2 (3.2)	

Tabla 1. A continuación se muestran las características demográficas de la población estudiada. Edad, sexo, mecanismo de transmisión de la infección por VHC y el esquema de tratamiento recibido. E

Tabla 2: Valores de laboratorio previos al tratamiento con AAD.

Variable	n=63	Kolmogorov-Smirnov
CV ± DE	694253.10 (11822720.21)	<.001
Función Renal ± DE	78.5 (35.99)	.018
Hemoglobina ± DE	13.85 (3.25)	.004
Leucocitos ± DE	40869.20 (129868.09)	.200
Plaquetas ± DE	139763.88 (90844.11)	.004
Glucosa ± DE	89.94. (51.36)	.002
Creatinina ± DE	.84 (.31)	.167
*TGO ± DE	74.19 (70.01)	.200
**TGP ± DE	65.28 (41.33)	.200
Albumina ± DE	3.29 (1.30)	.037
INR ± DE	1.10 (.40)	.038
***BT ± DE	.99 (.79)	.200

Tabla 2. En la siguiente tabla se hace referencia a los valores de laboratorio más relevantes previo al inicio de tratamiento con AAD. * Transaminasa glutámico-oxalacética. ** Transaminasa glutámica pirúvica. ***Bilirrubinas Totales.

Tabla 3: Marcadores pronosticos de funcion hepatica previas al tratamiento con AAD.

Variable	n=63	Kolmogorov-Smirnov
Estadio CHILD-PUGH n(%)		<.001
A	40 (63.5)	
B	16 (25.4)	
C	1 (1.6)	
No aplica	6 (9.5)	
MELD ± DE	9.29 (4.68)	.066
FibroScan ± DE	12.36 (12.34)	.002
APRI ± DE	1.72 (1.47)	.001
FIB-4 ± DE	3.98 (3.89)	<.000

Tabla 3. A continuación se muestran los puntajes de escalas pronosticas en los pacientes con Enfermedad hepática crónica y/o Cirrosis hepática previo al inicio del tratamiento con AAD.

Tabla 4: Valores de laboratorio posterior al tratamiento con AAD.

Variable	n=63	Kolmogorov-Smirnov
Hemoglobina ± DE	13.66 (3.82)	.062
Leucocitos ± DE	36312.21 (1972.59)	.200
Plaquetas ± DE	132974.53 (123900.05)	.014
Glucosa ± DE	94.77 (31.87)	.016
Creatinina ± DE	.85 (.25)	.200
TGO ± DE	38.44 (31.01)	<.001
TGP ± DE	37.39 (31.74)	<.001
Albumina ± DE	1.26 (1.47)	.009
INR ± DE	1.05 (.36)	<.001
BT ± DE	88 (.59)	.199

Tabla 4. En esta tabla se muestran los valores de laboratorio más importantes posterior al tratamiento con AAD.

Tabla 5: Marcadores pronosticos de funcion hepatica posterior al tratamiento con AAD.

Variable	n=49	Kolmogórov-Smirnov
Estadio CHILD-PUGH n(%)		<.001
A	58 (92.1)	
B	5 (7.9)	
MELD ± DE	7.98 (4.31)	.004
APRI ± DE	1.01 (1.08)	.029
FIB-4 ± DE	3.71 (3.07)	<.001

Tabla 5. En la siguiente tabla se enlistan los valores de escalas pronosticas posterior al tratamiento, que reflejan modificacion en la supervivencia y pronóstico de la enfermedad.

Tabla 6: Pruebas de correlación de Chi cuadrada

Variable	Chi cuadrado previo al tratamiento (p value)	Chi cuadrado post tratamiento (p value)
Estadio CHILD-PUGH	0.003	0.152
MELD	0.113	0.104
APRI	<0.001	0.195
FIB-4	0.226	0.090

Tabla 6. En la siguiente tabla se muestran los valores calculados de Chi cuadrada previo al tratamiento, así como posterior al tratamiento.

Gráfico 1: Comparación entre estadio CHILD-PUGH inicial y final de acuerdo con el esquema de tratamiento

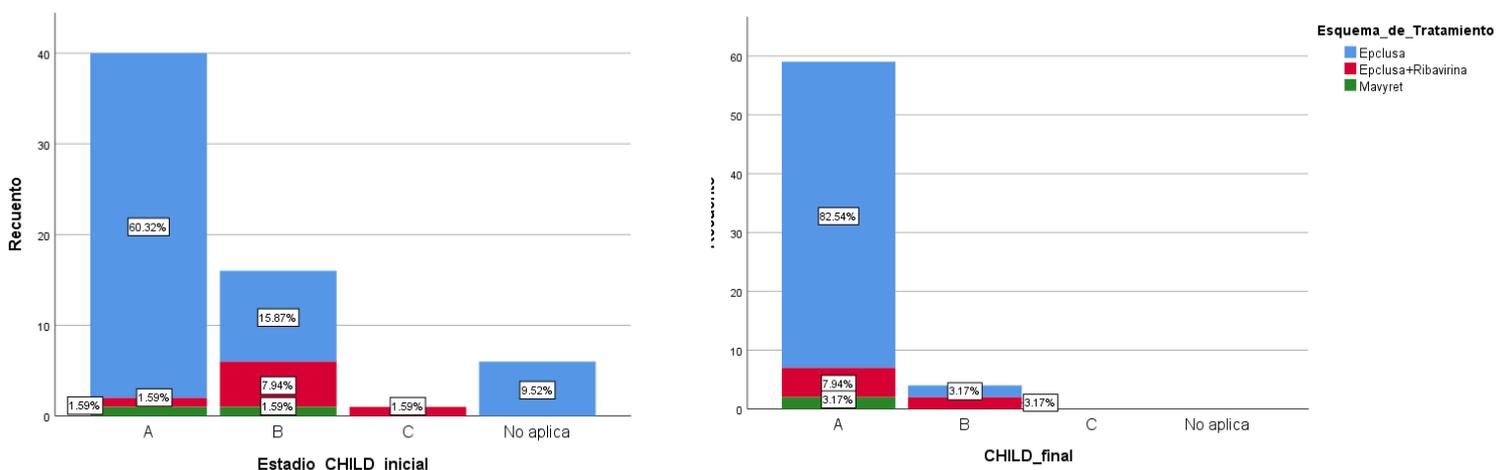


Gráfico 1. La siguiente gráfica muestra la prevalencia de pacientes clasificados como Child Pugh A, B y C previo al tratamiento. Así como el porcentaje de pacientes clasificados como Child Pugh A, B y C tras el término del tratamiento con AAD. Mostrando una disminución de los pacientes con un estadio avanzado (B y C) posterior al término del tratamiento.

Gráfico 2: Comparación entre APRI inicial y final de acuerdo con el esquema de tratamiento.

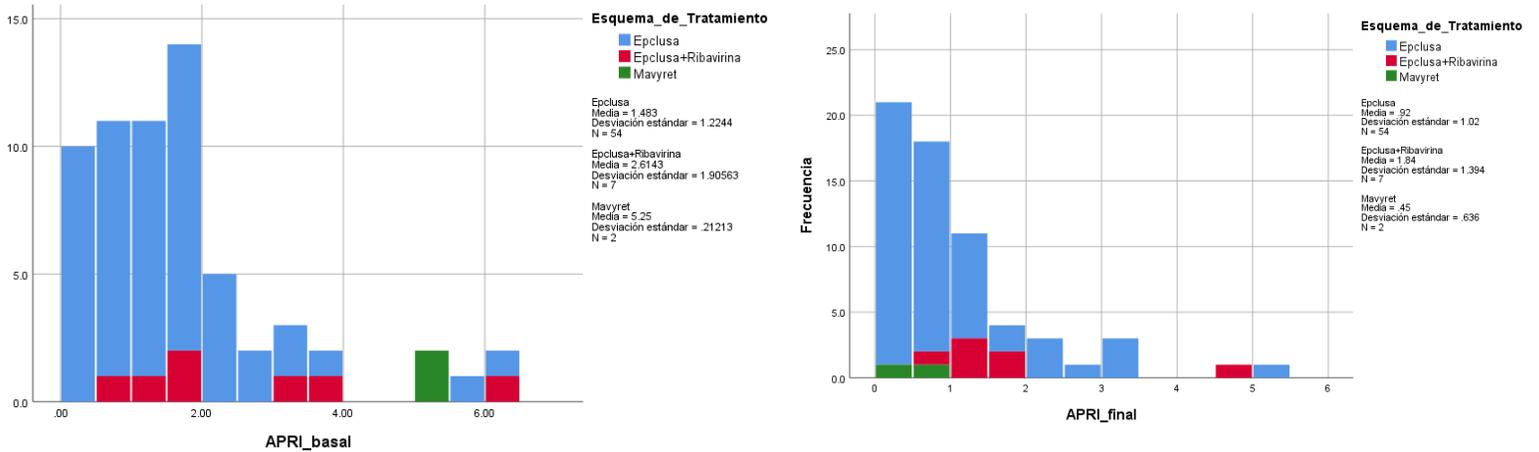


Gráfico 2. En es siguiente gráfico se muestran los valores de APRI previo al tratamiento con los tres esquemas utilizados y los valores posterior al tratamiento mostrando menores puntajes en el nivel de fibrosis hepatica posterior al tratamiento.

Gráfico 3: Comparación entre FIB-4 inicial y final de acuerdo con el esquema de tratamiento.

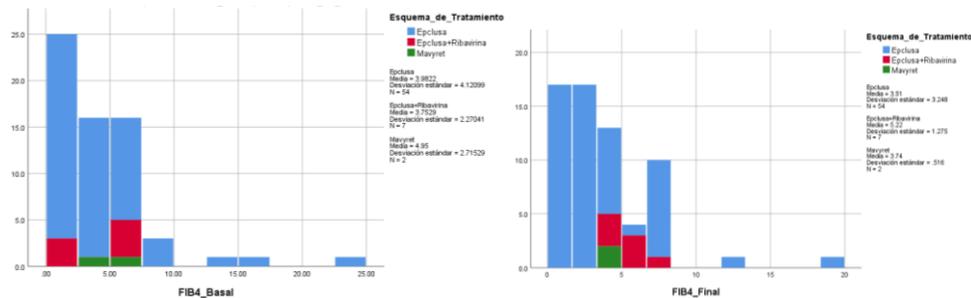


Gráfico 3. En el siguiente gráfico se muestran los valores de FIB 4 como marcador no invasivo de fibrosis previo al tratamiento con AAD asi como los valores posterior al tratamiento con AAD. Mostrando una disminucion en el puntaje de rigidez hepática.

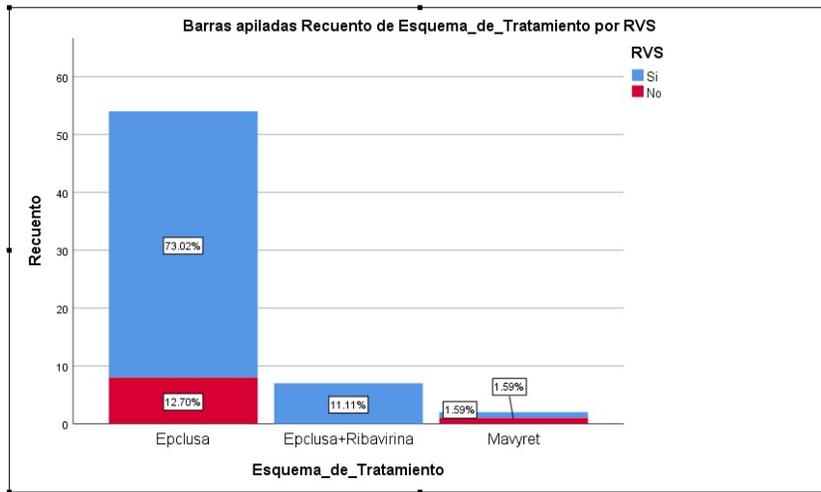


Grafico 4. Respuesta viral sostenida. El siguiente grafico muestra la tasa de respuesta al tratamiento en los diferentes esquemas.

DISCUSIÓN

De acuerdo a las características demográficas de nuestra población no hubo predilección de sexo, encontrándose 31 (49.2%) pacientes de sexo masculino y 32 (50.8%) de sexo femenino. El mecanismo de transmisión más frecuente no fue identificado mediante el interrogatorio y los antecedentes patológicos. Lo cual demuestra la poca consciencia en la población hacia las medidas de prevención para la infección por Hepatitis C, así como el mecanismo de adquisición de la enfermedad ya que a pesar de que se hace un interrogatorio dirigido. En muchas ocasiones el paciente no identifica como exposición de riesgo o no tiene consciencia de que sea necesario interrogar al personal de salud sobre los procedimientos quirúrgicos o dentales a los que se somete. Se observó también durante esos interrogatorios que buscan identificar el factor de riesgo previo, que en relación a tatuajes o piercings, la mayor parte de los pacientes no conocían los detalles de una técnica estéril para la colocación de una perforación. En muchas ocasiones siendo colocados de manera empírica solo que con materiales que bajo la observación subjetiva de los mismos, se consideraba limpio. Además de esto, se encontró que al interrogarse en el grupo de tatuajes si se conocía si la tinta que fue utilizada se encontraba cerrada y sin uso compartido o caducidad vencida a lo que el total de pacientes desconocía este dato.

En cuanto a la frecuencia de las causas identificables las más identificadas fueron procedimientos quirúrgicos previos $n=7$ (11.1%) y transfusión de hemoderivados o sangre $n=5$ (7.9%). Esto refleja que hay mayor información del personal de salud al paciente sobre la transfusión de hemoderivados, ya que hay un consentimiento previo para realizar dichos procedimientos y se lleva a cabo un control. En cambio, en la mayoría de los procesos quirúrgicos realizados, fueron cirugías de urgencia donde los detalles de la intervención fueron difícilmente comprendidos por los pacientes. Esto es una barrera cultural muy importante entre el personal de salud y los pacientes, ya que es difícil crear consciencia de los procedimientos y los riesgos a los que se enfrenta en un procedimiento de este tipo a pesar de que se les explique durante el momento. Ya que la gran mayoría refirieron haber sido explicados, pero

realmente no haber entendido y por “pena” hacia el personal, no solicitaron aclaración de la información. Esto es un reforzamiento de lo importante que es asegurar, aun en los momentos de urgencia, que el familiar y el paciente conozca los riesgos de llevar a cabo un procedimiento. Lo que debería incentivarlos a una mejor capacidad de comunicarnos con pacientes de los diferentes estratos socioculturales.

Durante el tratamiento, en este estudio se utilizaron los siguientes esquemas de Antivirales de acción directa: Epclusa(Sofosbuvir/Velpatasvir), Epclusa+Ribavirina y Mavyret(Glecaprevir/Pibentrasvir). El principal esquema de tratamiento en estos pacientes fue Epclusa n=54 (85.7%), ya que casi en su totalidad se atendieron pacientes compensados, sin contraindicación al uso de esta terapia Pangenotípica. El siguiente grupo fue el tratado con esquema Epclusa y Ribavirina n=7 (11.1%), que corresponde a los pacientes con un estadio más avanzado de la enfermedad, en fase de descompensación de la Cirrosis y que por lo tanto deben recibir un tratamiento dual con Ribavirina. Y por último Mavyret que solo fue usado en 2 pacientes (3.2%), de acuerdo a los valores de Creatinina que mostraban deterioro de la función renal.

En el 73% de los pacientes en tratamiento con Epclusa lograron respuesta viral sostenida con carga viral indetectable a las 12 semanas del tratamiento. El 3.17%(n=2) no alcanzaron RVS por mal apego al tratamiento, uno de ellos con un trastorno psiquiátrico de base y mala red de apoyo, el segundo con comorbilidades (VIH positivo) que no completó el tratamiento. El 98.5% de los demás esquemas cumplieron el objetivo de curación de la Hepatitis C mediante respuesta viral sostenida, correspondiendo a un 82.54%(n=52) Epclusa, 3.17%(n=7) con Mavyret y un 11.1% (n=7) de Epclusa/Ribavirina. Este último de suma importancia, ya que se asignó este esquema a pacientes con Cirrosis descompensada, que en la literatura es controversial el beneficio de administrarlos. Por lo tanto, podemos concluir que en nuestra población, a pesar de estar en un estadio avanzado de la

enfermedad y en una fase de descompensación, administrar los AAD a estos pacientes puede cambiar hacia un pronóstico favorable de la enfermedad. Esto demuestra el gran impacto de contar con una terapia lo suficientemente efectiva y rápida que logre la curación de una enfermedad crónica como la Hepatitis C, ya que esto se traduce en menor hospitalización por episodios de descompensación y menor riesgo de mortalidad asociada. En nuestro país existe poca literatura que incluya pacientes tratados con este esquema en estadios avanzados de la enfermedad, sobre todo Child Pugh C, como en el caso de nuestra investigación. Durante el estudio se demostró tanto efectividad como seguridad de los AAD en esta población.

En relación al grado de fibrosis, el cual se traduce en el pronóstico de la enfermedad, la probabilidad de supervivencia a 5 años y el riesgo de morbilidad por descompensación de la enfermedad hepática. Se observó por escalas de APRI, FIB-5 y MELD una disminución en los puntajes de los tres marcadores de fibrosis con un valor de P estadísticamente significativo en todos los esquemas utilizados. Esto tiene un gran impacto, ya que se demuestra en nuestra población con diagnóstico prolongado de la enfermedad, diferentes grados de fibrosis; entre ellos pacientes con estadio avanzado de la enfermedad, el tratamiento logró una regresión de la fibrosis. Como se ha citado en bibliografías previas, esto es una de las grandes ventajas de la terapia con AAD en el resto del mundo. Sin embargo, en nuestro caso, una población con factores concomitantes de daño hepático como sobrepeso, obesidad, Diabetes, Hipertensión, dislipidemia. Sin embargo, de los pacientes inicialmente clasificados en un estadio de Child Pugh C no tuvieron mayor respuesta a los pacientes inicialmente clasificados como Child Pugh A y B. Lo cual es de importancia ya que esto refleja la importancia de utilizar un tratamiento efectivo y temprano posterior a la infección.

CONCLUSIÓN

El tratamiento con Antivirales de acción directa en población Mexicana, con infección por virus de Hepatitis C fue efectivo en un 98.5 % demostrado por una respuesta viral sostenida tras 12 semanas de tratamiento con los diferentes esquema de Epclusa, Epclusa+Ribavirina y Mavyret.

El uso de este grupo de fármacos es seguro y efectivo incluso en pacientes con un grado avanzado de fibrosis, clasificados como Child Pugh B, C o Cirrosis descompensada. Y se demostró una mejoría del estadio de Child Pugh en el 78% tras el tratamiento, demostrando que la erradicación del virus de Hepatiits C es una de las intervenciones con mas relevancia para el pronóstico de supervivencia en estos pacientes, aún en el estadio más avanzado de la enfermedad.

Bibliografía

1. Yu X, Qiao M, Atanasov I, et al. Cryo-electron microscopy and three-dimensional reconstructions of hepatitis C virus particles. *Virology* 2007;367:126-34.
2. Moradpour D, Penin F. Hepatitis C virus proteins: From structure to function. *Curr Top Microbiol Immunol* 2013;369:113-42.
3. Robertson B, Myers G, Howard C, et al. Classification, nomenclature, and database development for hepatitis C virus (HCV) and related viruses: Proposals for standardization. International Committee on Virus Taxonomy. *Arch Virol* 1998;143:2493-503.
4. Ploss A, Dubuisson J. New advances in the molecular biology of hepatitis C virus infection: Towards the identification of new treatment targets. *Gut* 2012;61(Suppl 1): i25-35.
5. Pham T, King D, Macparland S, et al. Hepatitis C virus replicates in the same immune cell subsets in chronic hepatitis C and occult infection. *Gastroenterology* 2008;134:812-22.
6. Cormier E, Tsamis F, Kajumo F, et al. CD81 is an entry coreceptor for hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:7270-4.
7. Bartosch B, Dubuisson J, Cosset F. Infectious hepatitis C virus pseudo-particles containing functional E1-E2 envelope protein complexes. *J Exp Med* 2003;197:633-42.
8. Scheel TK, Rice CM. Understanding the hepatitis C virus life cycle paves the way for highly effective therapies. *Nat Med* 2013;19:837-49.
9. Gouttenoire J, Penin F, Moradpour D. Hepatitis C virus nonstructural protein 4B: A journey into unexplored territory. *Rev Med Virol* 2010;20:117-29.
10. Rice CM. New insights into HCV replication: Potential antiviral targets. *Top Antivir Med* 2011;19:117-20.

11. Gentsch J, Brohm C, Steinmann E, et al. Hepatitis C virus p7 is critical for capsid assembly and envelopment. *PLoS Pathog* 2013;9:e1003355.
12. Wang Y, Kato N, Jazag A, et al. Hepatitis C virus core protein is a potent inhibitor of RNA silencing-based antiviral response. *Gastroenterology* 2006;130:883-92.
13. Bartenschlager R, Lohmann V, Penin F. The molecular and structural basis of advanced antiviral therapy for hepatitis C virus infection. *Nat Rev Microbiol* 2013;11:482-96.
14. Bartosch B, Cosset F. Cell entry of hepatitis C virus. *Virology* 2006;348:1-12.
15. Steinmann E, Penin F, Kallis S, et al. Hepatitis C virus p7 protein is crucial for assembly and release of infectious virions. *PLoS Pathog* 2007;3:e103.
16. Lorenz I, Marcotrigiano J, Dentzer T, et al. Structure of the catalytic domain of the hepatitis C virus NS2-3 protease. *Nature* 2006;442:831-5.
17. Penin F, Dubuisson J, Rey F, et al. Structural biology of hepatitis C virus. *Hepatology* 2004;39:5-19.
18. Kim J, Morgenstern K, Lin C, et al. Crystal structure of the hepatitis C virus NS3 protease domain complexed with a synthetic NS4A cofactor peptide. *Cell* 1996;87:343-55.
19. Myong S, Bruno M, Pyle A, et al. Spring-loaded mechanism of DNA unwinding by hepatitis C virus NS3 helicase. *Science* 2007;317:513-6.
20. Dubuisson J. Hepatitis C virus proteins. *World J Gastroenterol* 2007;13:2406-15.
21. Lindenbach B, Pragai B, Montserret R, et al. The C terminus of hepatitis C virus NS4A encodes an electrostatic switch that regulates NS5A hyperphosphorylation and viral replication. *J Virol* 2007;81:8905-18.
22. Kuiken C, Simmonds P. Nomenclature and numbering of the hepatitis C virus. *Methods Mol Biol.* 2009;510:33-53.
23. Neumann A, Lam N, Dahari H, et al. Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alfa therapy. *Science* 1998;282:103-7.

24. Guedj J, Dahari H, Rong L, et al. Modeling shows that the NS5A inhibitor daclatasvir has two modes of action and yields a shorter estimate of the hepatitis C virus half-life. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:3991-6.
25. Pawlotsky J, Hepatitis C. virus genetic variability: Pathogenic and clinical implications. *Clin Liver Dis* 2003;7:45-66.
26. Pawlotsky J, Hepatitis C. virus genetic variability: Pathogenic and clinical implications. *Clin Liver Dis* 2003;7:45-66.
27. Burke KP, Cox AL, Hepatitis C. virus evasion of adaptive immune responses: A model for viral persistence. *Immunol Res* 2010;47:216-27.
28. Hanafiah KM, Groeger J, Flaxman AD, et al. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: New estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology* 2013;57:1333-42.
29. Klevens RM, Hu DJ, Jiles R, et al. Evolving epidemiology of hepatitis C virus in the United States. *Clin Infect Dis* 2012;55:S3-9.
30. Dehesa-Violante M, Bosques-Padilla F, Kersinobich-Stalnikowitz D. Mexican Study Group of Pegasy. Prevalence of hepatitis C virus genotypes in Mexican patients. *Rev Gastroenterol Mex* 2007;72:344-348.
31. Jimenez-Mendez R, Uribe-Salas F, Lopez-Guillen P, Cisneros-Garza L, Castañeda-Hernandez G. Distribution of HCV genotypes and HCV RNA viral load in different regions of Mexico. *Ann Hepatol* 2010;9:33-39.
32. Jadoul M, Barril G. Hepatitis C in hemodialysis: Epidemiology and prevention of hepatitis C virus transmission. *Contrib Nephrol* 2012;176:3541.
33. Rehermann B. Pathogenesis of chronic viral hepatitis: Differential roles of T cells and NK cells. *Nat Med* 2013;19:859-68.
34. Bartosch B, Cosset F. Cell entry of hepatitis C virus. *Virology* 2006;348:1-12
35. Mosley JW, Operskalski EA, Tobler LH, et al. Viral and host factors in early hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2005;42:86-92.
36. Deterding K, Wiegand J, Gruner N, et al. The German Hep-Net acute hepatitis C cohort: Impact of viral and host factors on the initial presentation of acute hepatitis C virus infection. *Z Gastroenterol* 2009;47:531-40.

37. Maasoumy B, Wedemeyer H. Natural history of acute and chronic hepatitis C. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012;26:401-12.
38. Puoti C, Guarisco R, Spilabotti L, et al. Should we treat HCV carriers with normal ALT levels? The "5Ws" dilemma. *J Viral Hepat* 2012;19:229-35.
39. Wiegand J, Jackel E, Cornberg M, et al. Long-term follow-up after successful interferon therapy of acute hepatitis C. *Hepatology* 2004;40:98-107.
40. Alborino F, Burighel A, Tiller FW, et al. Multicenter evaluation of a fully automated third-generation anti-HCV antibody screening test with excellent sensitivity and specificity. *Med Microbiol Immunol* 2000;200:77-83.
41. Chevaliez S, Rodriguez C, Pawlotsky JM. New virologic tools for management of chronic hepatitis B and C. *Gastroenterology* 2012;142. 1303-13 e1.
42. Scheel TK, Rice CM. Understanding the hepatitis C virus life cycle paves the way for highly effective therapies. *Nat Med* 2013;19:837-49.
43. Swain MG, Lai MY, Shiffman ML, et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon sifa-2a and ribavirin. *Gastroenterology* 2010;139:1593-601
44. Wedemeyer H. Hepatitis C in 2012: On the fast track towards IFN-free therapy for hepatitis C? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:76-8.
45. Halfon P, Sarrazin C. Future treatment of chronic hepatitis C with direct acting antivirals: Is resistance important? *Liver Int* 2012;32(Suppl 1):79-87.