



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“ACTUALIZACIÓN TERAPÉUTICA DE LA HEPATITIS C
CRÓNICA”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: HEIDI DENISSE GUAMÁN BRITO

DIRECTOR: DR. CARLOS ENRIQUE FLORES MONTESINOS

CUENCA - ECUADOR

2023

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“ACTUALIZACIÓN TERAPÉUTICA DE LA HEPATITIS C
CRÓNICA”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: HEIDI DENISSE GUAMÁN BRITO

DIRECTOR: DR. CARLOS ENRIQUE FLORES MONTESINOS

CUENCA - ECUADOR

2023

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Heidi Denisse Guaman Brito portador(a) de la cédula de ciudadanía N°0104903513. Declaro ser el autor de la obra: "Actualización terapéutica de la hepatitis c crónica", sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 27 de Octubre de 2023

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Heidi Guaman Brito', written over a horizontal line.

Heidi Guaman Brito

C.I. 0104903513



CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "**Actualización terapéutica de la hepatitis C crónica**" realizado por **Heidi Denisse Guaman Brito**, con documento de identidad No. **0104903513**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 27 de octubre 2023



Dr. Carlos Flores Montesinos

DIRECTOR / TUTOR

Dedicatoria

Con todo mi amor dedico este logro profesional a mis padres, quienes cuidaron, protegieron, amaron y sacrificaron para darme lo mejor, sin ellos nada de esto hubiera sido posible.

A mi mamita Aide Maritza Brito Quito, gracias a su amor, una madre incondicional, dedicada y fuerte, quien ha sido mi guía, mi mas grande inspiración, mi consuelo frente a todas las adversidades, es tan grato haber recorrido este camino que jamas te rendiste conmigo, confiaste y me otorgaste en absoluto todo.

A mi papá Edwin Humberto Guaman Zambrano, donde sea que se encuentre, estara orgulloso en lo que me he convertido y mas que nadie querria acompañarme, ha cuidado mi camino al ser mi angel y bendecido los dias dificiles.

Agradecimientos

Gracias a Dios por brindarme salud y la sabiduría para continuar y persistir este camino lleno de circunstancias, un dicho muy bonito por Horchner menciona que no hay huella demasiado pequeña para dejar una marca en este mundo.

Me siento grata de la gran oportunidad de haberme formado rodeada de grandes profesionales, a mi tutor el Doctor Carlos Flores por su paciencia, rigor y determinación para el desarrollo de este proyecto.

A mi familia por ser mi apoyo incondicional, primordialmente a mi mamá Aide Maritza Brito Quito gracias y Willian Punin por ser el apoyo a lograr este gran sueño, a mis hermanos, Jennifer, Briana y Fabricio.

Mi abuela Antonia Zambrano por cuidar mis días y contemplar las noches de desvelo, mis tíos Vinicio Guaman y Milton Guaman quien han calzado y cumplido en su promesa, mis tías Fanny Brito y Yolanda Guaman por sus consejos y su cariño sincero.

Gracias a cada persona que me acompañó, todos quienes apoyaron mi sueño sobre todo a los que hoy no me pueden acompañar.

RESUMEN

Antecedentes: la prevalencia de hepatitis C crónica (HCC) varía enormemente, sur de Europa y EE. UU. 1% al 3%; Egipto >20%, Inglaterra 0,67%, India 0,27%. Esta infección puede desarrollar cirrosis hepática, carcinoma hepático y causar alrededor de 500 000 muertes anuales.

Objetivo: describir la actualización terapéutica de la hepatitis C crónica.

Metodología: se realizó una revisión bibliográfica narrativa sobre la HCC, recogidos de diferentes bases de datos (Medline, Lilacs, TripDataBase, Epistemonikos) y basado en el rango de calidad de Scimago Journal Rank.

Resultados: los antivirales de acción directa (AAD) son efectivas en HCC, demostrando excelente respuesta virológica (mayores al 90%) en diferentes grupos etarios y con comorbilidades, pero la eficacia disminuye con cirrosis hepática. Se destaca estrategias como pruebas simplificadas y atención descentralizada para superar obstáculos, o intervenciones centradas en personas y la combinación de servicios son esenciales para eliminar el virus. Acceso equitativo a terapias es desafiante por barreras económicas, y se requieren enfoques multidisciplinarios con políticas de salud sólidas para avanzar. Los sistemas de salud enfrentan desafíos en el inicio del tratamiento debido a barreras geográficas, concienciación y estigma, que se deben abordar con estrategias multifacéticas y centros multidisciplinarios para lograr adherencia y éxito del tratamiento.

Conclusiones: pese a la elevada eficacia de los AAD sobre la HCC, hay barreras originadas por parte del sistema sanitario, proveedores de salud y pacientes, que frenan el cribado, acceso y continuación del tratamiento.

Palabras clave: Anticuerpos Antivirales, hepatitis C crónica, resultado del tratamiento, tratamiento secundario.

ABSTRACT

Background: The prevalence of chronic hepatitis C (CHC) varies greatly, with rates in Southern Europe and the USA ranging from 1% to 3%, while in Egypt, it exceeds 20%; in England, it is 0.67%, and in India, it is 0.27%. This infection can lead to liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma, resulting in approximately 500,000 annual deaths.

Objective: To describe the therapeutic update for chronic hepatitis C.

Methodology: A narrative literature review on CHC was conducted, gathering data from various databases, including Medline, Lilacs, TripDatabase, and Epistemonikos, based on the Scimago Journal Rank quality ranking.

Results: Direct-acting antivirals (DAAs) effectively treat CHC, demonstrating excellent virological response (greater than 90%) in different age groups and with comorbidities; however, their efficacy decreases in the presence of liver cirrhosis. It emphasizes strategies such as simplified testing and decentralized care —crucial for overcoming obstacles— along with person-centered interventions and the integration of services —to eliminate the virus—. Equitable access to therapies is challenging due to economic barriers and multidisciplinary approaches with robust health policies being required to move forward. Healthcare systems face challenges initiating treatment due to geographic obstacles, awareness, and stigma, which should be addressed with multifaceted strategies and multidisciplinary centers to achieve treatment adherence and success.

Conclusions: Despite the high effectiveness of DAAs in treating CHC, there are barriers originating from the healthcare system, healthcare providers, and patients that hinder screening, access, and continued treatment.

Keywords: Antiviral antibodies, chronic hepatitis C, treatment result, secondary treatment

ÍNDICE	
RESUMEN	7
ABSTRACT	8
CAPÍTULO I	11
1.1. INTRODUCCIÓN	11
1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
1.3. JUSTIFICACIÓN	12
CAPÍTULO II	13
2.1 MARCO TEÓRICO	13
2.1.1 Historia	13
2.1.2 Definición	13
2.1.3 Epidemiología	13
2.1.4 Fisiopatología	14
2.1.5 Manifestaciones clínicas	14
2.1.6 Diagnóstico	15
2.1.7 Pruebas de detección del ARN del VHC	15
2.1.8 Tratamiento del VHC	17
CAPÍTULO III	18
3 OBJETIVOS	18
3.1. Objetivo general	18
3.2. Objetivos específicos	18
CAPÍTULO IV	19
4 METODOLOGÍA	19
4.1.1 Diseño metodológico	19
4.1.2 Criterios de Inclusión y Exclusión	19
4.1.3 Estrategia de búsqueda:	19
4.1.4 Bases de datos	19
4.1.5 Términos de la búsqueda o palabras clave	19
4.1.6 Bibliométrica	20
4.1.7 Síntesis y presentación de los resultados y cuadro de síntesis	20
4.1.8 Idioma de publicación	20
4.1.9 Financiamiento	20
4.1.10 Aspectos éticos	20
CAPÍTULO V	21
5.1 RESULTADOS	21

	10
5.2 DISCUSIÓN	31
5.4 IMPLICACIONES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA	40
CAPÍTULO VI	41
6. CONCLUSIONES	41
CAPÍTULO VII	42
7. BIBLIOGRAFÍA	42

CAPÍTULO I

1.1. INTRODUCCIÓN

El virus de la hepatitis C (VHC) es un flavivirus de ARN monocatenario de sentido positivo con seis subtipos conocidos que se definen según los diferentes genotipos, 1a, 1b, 2, 3, 4 y 6 (1). Estos genotipos tienen una prevalencia variable en los distintos países (2). Debido a su propensión a la necro inflamación crónica, el VHC continúa siendo una de las principales causas de hepatopatías crónicas, como la cirrosis y el carcinoma hepatocelular (3), y además, es transmitido principalmente por vía sanguínea (3,4).

Su prevalencia varía ampliamente en los distintos países (5), por ejemplo, en los países escandinavos <0,3% de la población está infectada, mientras que en los países del sur de Europa y EE. UU. entre el 1% al 3%; Egipto >20% (6), Inglaterra 0,67%, pero se observó una prevalencia diferente entre las personas que emigraron de países del sur de Asia: 1,9% entre las de origen pakistaní, 0,32% entre las de origen bangladesí y 0,27% para las de origen indio (7). Se espera una mayor prevalencia del VHC entre las personas que emigraron a Europa desde países con una alta prevalencia (8).

Otros estudios revelaron que las poblaciones de minorías étnicas tienen más probabilidades de sufrir una mayor morbilidad y mortalidad debido a la hepatitis C crónica (HCC), lo que podría deberse a las barreras de acceso a los servicios sanitarios, mayor duración de la infección no detectada o no tratada y la prevalencia de comorbilidades (8). Cada año se producen entre 3 y 4 millones de nuevos casos de infecciones agudas por el VHC en todo el mundo. En países desarrollados, el principal factor de riesgo de infección aguda es el consumo de drogas inyectables. Otros factores son la actividad sexual, transmisión vertical, procedimientos médicos y contactos ocasionales y domésticos (6).

1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Alrededor del 25% de los pacientes infectados de forma aguda por el VHC presentan signos clínicos de la enfermedad (9). Sin embargo, entre el 70-80% desarrollará una infección persistente (150 millones de personas, >2% de la población mundial) (10). La infección persistente desarrolla hepatitis crónica, que causa alrededor de 500.000

muerres al año en todo el mundo (9,11). Además, la infección adiciona perdidas ausencias de días de trabajo, incluidas bajas por enfermedad, incapacidad a corto y largo plazo, que genera una importante carga en el sistema sanitario (12).

Los esquemas de terapias combinadas incluyen diferentes antivirales de acción directa (AAD) que bloquean la replicación del VHC, con tasas de respuesta virológica sostenida (RVS) superiores al 98% (1,2). Aun así, la sustitución asociada a la resistencia y el CHC durante o después del tratamiento se han convertido en preocupaciones clínicas destacadas. Además, tras la erradicación con éxito del VHC mediante AAD, siguen sin resolverse varios problemas de importancia clínica, como el tratamiento de pacientes con enfermedad renal crónica o cirrosis hepática descompensada (13,14).

1.3. JUSTIFICACIÓN

A lo largo de los últimos años, ha habido avances significativos en el tratamiento de la HCC, con la aparición de terapias AAD altamente efectivas y seguras. Estos avances han revolucionado el manejo de la enfermedad y han llevado a altas tasas de curación en comparación con las terapias anteriores basadas en interferón. Sin embargo, a medida que surgen nuevas terapias y se acumula más evidencia científica, es esencial realizar una revisión bibliográfica actualizada enfocada en los avances más recientes en el tratamiento de la hepatitis C crónica. Esta revisión permitió recopilar y evaluar la evidencia científica más actual sobre la eficacia y seguridad de las terapias AAD, así como sobre las estrategias de manejo óptimo, como la duración del tratamiento, la selección de pacientes y la monitorización de la respuesta virológica. Además, se pudo identificar posibles barreras para el acceso a los tratamientos y abordar cuestiones relacionadas con la implementación de las terapias AAD en diferentes contextos de atención médica. Así, este trabajo proporcionó información actualizada y relevante para los profesionales de la salud, contribuyendo a mejorar la atención y los resultados de los pacientes afectados por esta enfermedad.

CAPÍTULO II

2.1 MARCO TEÓRICO

2.1.1 Historia

En 1956, la Dra. Sheila Sherlock evidenció dos tipos principales de "hepatitis viral" la denominada hepatitis infecciosa tipo A transmitida vía oral-fecal; el otro llamado suero hepatitis tipo B transmitida por agujas infectadas y/o transfusión sanguínea. Sin embargo, no pudo aislar virus de hepatitis (15). Años después, en la sangre de un aborigen australiano se reconoció un antígeno que reaccionó con un anticuerpo en el suero hemofílico, para el año 1969 se demostró que este antígeno estaba en personas infectadas con hepatitis B, antígeno que posteriormente promovió diagnóstico serológico sensible de métodos de detección del virus de la hepatitis A (VHA) (16). Por lo tanto, a los anticuerpos rezagados con respecto a los de VHB/VHA se denominó infección por no virus A o no virus B (NANB), en 1988 Science detalló el desarrollo y la aplicación de una prueba para detectar el anticuerpo de virus de la hepatitis C (VHC), usando material aislado de un chimpancé infectado experimentalmente con hepatitis NANB (6).

2.1.2 Definición

El VHC es un flavivirus de ARN monocatenario de sentido positivo con seis subtipos conocidos que se definen según los diferentes genotipos, 1a, 1b, 2, 3, 4 y 6 (1). Los cuales generan una infección aguda autolimitada o infección crónica que finalmente conlleva cirrosis o carcinoma hepatocelular (6).

2.1.3 Epidemiología

Según la organización mundial de la salud (OMS) la hepatitis C crónica se concentra en la Región del Mediterráneo Oriental y la Región de Europa, con 12 millones, en Regiones de Asia Sudoriental y del Pacífico Occidental, con 10 millones, en la región africana con 9 millones y 5 millones de personas en la Región de las Américas (17). Su prevalencia varía enormemente en los distintos países (5). Por ejemplo, en los países escandinavos <0,3% de la población está infectada, mientras que en los países del sur de Europa y en EE. UU. lo está entre el 1% y el 3%; en Egipto >20% (6), en Inglaterra, la prevalencia del

VHC en el conjunto de la población se estimó en un 0,67%, pero se observó una prevalencia diferente entre las personas que emigraron de países del sur de Asia: 1,9% entre las personas de origen pakistaní, 0,32% entre las de origen bangladesí y 0,27% para las de origen indio (7). Se espera una mayor prevalencia del VHC entre las personas que emigraron a Europa desde países con una alta prevalencia del VHC (8).

2.1.4 Fisiopatología

La transmisión del VHC se produce principalmente a través del contacto directo con sangre infectada, como el uso compartido de agujas, transfusiones de sangre contaminada o prácticas médicas inseguras. Una vez en el organismo, el virus ingresa al hígado a través de la circulación sanguínea y se adhiere a los hepatocitos, las células del hígado. Una vez dentro de los hepatocitos, el VHC comienza a replicarse utilizando las maquinarias celulares para producir copias del virus (18). Este proceso de replicación viral continua y persistente lleva a una infección crónica. El sistema inmunitario detecta la presencia del virus y desencadena una respuesta inmune. Se liberan citocinas y células inflamatorias en el hígado para intentar destruir los hepatocitos infectados. Sin embargo, el VHC tiene la capacidad de evadir y suprimir la respuesta inmune, lo que permite que la infección persista a largo plazo (19).

La respuesta inmune crónica y la inflamación en el hígado provocan daño progresivo en los tejidos hepáticos. Esto puede conducir a la formación de fibrosis, que es la acumulación excesiva de tejido cicatricial en el hígado. Con el tiempo, la fibrosis puede progresar a cirrosis, una condición en la cual el hígado desarrolla cicatrices extensas y pierde su función normal. La cirrosis hepática aumenta el riesgo de complicaciones graves, como insuficiencia hepática, hipertensión portal y carcinoma hepatocelular, un tipo de cáncer de hígado (18).

2.1.5 Manifestaciones clínicas

A menudo, las personas infectadas con el virus de la hepatitis C (VHC) pueden no presentar síntomas durante muchos años, lo que lleva a que la enfermedad se diagnostique en etapas avanzadas. Sin embargo, cuando los síntomas están presentes, pueden incluir (20):

- Fatiga: es uno de los síntomas más comunes de la hepatitis C crónica. Las personas pueden sentir una sensación de cansancio extremo y debilidad física.
- Hiporexia y pérdida de peso inexplicada: puede afectar el apetito, lo que puede ocasionar una disminución del consumo de alimentos y una pérdida de peso involuntaria.
- Dolor abdominal: algunas personas pueden experimentar dolor en hipocondrio derecho.
- Náuseas y vómitos.
- Hepatomegalia: en algunos casos, el hígado puede agrandarse debido a la inflamación causada por la infección crónica por el VHC.
- Ictericia: Es una manifestación menos común, pero en algunos casos, puede ocurrir ictericia.

2.1.6 Diagnóstico

La mayoría de los pacientes con infección aguda por el VHC desarrollarán una infección crónica (aproximadamente el 85%), mientras que aproximadamente el 15% eliminará el virus espontáneamente. Los anticuerpos VHC positivos indican la presencia de infección pasada, aclaramiento espontáneo, infección tratada previamente o resultado falso positivo. Sin embargo, solo una carga viral positiva (PCR de ARN) confirma la infección activa. Por lo tanto, se recomienda realizar una prueba de detección de anticuerpos a todos los pacientes sospechosos de infección por el VHC, y si los anticuerpos son positivos, es necesario realizar pruebas adicionales para detectar la presencia del ARN del VHC. Es importante destacar que los pacientes con anticuerpos positivos, pero PCR de ARN negativa no están protegidos contra la reinfección, aunque no tengan una infección activa. La PCR de ARN positiva es necesaria para confirmar la presencia de una infección activa por el VHC o la recidiva de una infección subyacente. (19).

2.1.7 Pruebas de detección del ARN del VHC

Estas pruebas son una opción a la PCR del ARN para los casos de anticuerpos positivos, ambas recomendadas y accesibles en la mayoría de los laboratorios. Las pruebas reflejas son fundamentales para acortar la fase preparatoria del tratamiento del VHC y

mejorar la vinculación para la atención. Esta metodología es útil para el hepatólogo/gastroenterólogo, que puede así tomar una decisión informada sobre el tipo de terapéutica ya en la primera reunión. La Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) y la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD) recomiendan las pruebas de detección de ARN-PCR (21,22).

Cribado

Dado que una parte significativa de los pacientes infectados por el VHC desconoce su estado de infección, es importante que cualquier paciente con factores de riesgo conocidos se someta a un cribado. La intervención activa es necesaria para el cribado de anticuerpos del VHC en aquellos pacientes con alto riesgo de VHC; en particular usuario de drogas intravenosas o las personas con acceso limitado al sistema sanitario, la población reclusa, los refugiados, minorías étnicas y las personas de nivel socioeconómico bajo, etc. En estos casos, podría ser útil el uso de pruebas de diagnóstico rápido (PDR) y de manchas de sangre secas de alta sensibilidad (23,24).

Evaluación de la fibrosis hepática

En el pasado, la biopsia hepática invasiva solía ser la mejor opción para evaluar la fibrosis hepática; sin embargo, hoy en día se dispone de pruebas de imagen y pruebas de panel de laboratorio, concretamente fibroscan y fibrotest. El fibroscan (elastografía hepática) o el fibrotest (cálculo de alfa-2-macroglobulina, haptoglobina, apolipoproteína A1, gamma-glutamil transpeptidasa (GGT), bilirrubina total y alanina transaminasa) han sustituido básicamente a la biopsia hepática en las pruebas de evaluación de la fibrosis en pacientes crónicos con VHC. Se recomiendan los biomarcadores de fibrosis, ya que son pruebas sencillas, baratas y fácilmente disponibles. Los paneles de fibrosis más comunes son el FIB-4 y el APRI (índice de relación entre AST y plaquetas), que implican cálculos de análisis de sangre sencillos y fácilmente disponibles. La prueba FIB-4 incluye el cálculo de la edad, AST, ALT y plaquetas, mientras que el APRI es un índice de relación entre AST y plaquetas (22). En caso de sospecha de fibrosis avanzada, es necesaria una evaluación adicional de la fibrosis (Fibrotest/Fibroscan) (19).

2.1.8 Tratamiento del VHC

Las recomendaciones actualizadas se centran en simplificar el diagnóstico, los requisitos previos al tratamiento y el tratamiento. La tasa de éxito del tratamiento es muy alta, alcanzando alrededor del 95-100% en varios estudios (25). La tasa de éxito depende del genotipo, del grado de fibrosis y de sí el paciente es “nuevo” o “experimentado”. A continuación se resumen las terapias farmacológicas más comunes aprobadas.

Sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa, pan-genotípico)

Una combinación de 400 mg de sofosbuvir y 100 mg de velpatasvir en un solo comprimido que se toma por vía oral una vez al día, con o sin alimentos. Se utiliza como medicamento pangenotípico para el tratamiento de todos los genotipos del VHC. La duración del tratamiento es de 12 semanas tanto en pacientes nuevos o experimentados como en pacientes cirróticos compensados.

Glecaprevir/pibrentasvir (Maviret, pan-genotípico)

Glecaprevir y pibrentasvir se utilizan como tratamiento pangenotípico del VHC y contienen 100 mg de glecaprevir y 40 mg de pibrentasvir, que deben tomarse en tres comprimidos, una vez al día con alimentos. La duración del tratamiento es de ocho semanas para pacientes nuevos no cirróticos o cirróticos compensados; sin embargo, se recomienda un tratamiento de 12 semanas para pacientes experimentados con cirrosis compensada (Child-Pugh A) (22).

Grazoprevir/elbasvir (Zepatier, genotipo 1 b)

Contiene 100 mg de grazoprevir y 50 mg de elbasvir en un solo comprimido, la dosis es de un comprimido una vez al día, con o sin comida. Está indicado para pacientes con genotipo 1 b conocido, dada la buena experiencia previa.

Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (tras fracaso de AAD, pan-genotípico)

La combinación de 400 mg de sofosbuvir, 100 mg de velpatasvir y 100 mg de voxilaprevir, en un solo comprimido, se utiliza como tratamiento pangenotípico en pacientes en los que ha fracasado el tratamiento con antivirales de acción directa (AAD) (19).

CAPÍTULO III

3 OBJETIVOS

3.1. Objetivo general

Describir la actualización terapéutica de la hepatitis C crónica

3.2. Objetivos específicos

1. Enunciar la eficacia y seguridad de las terapias antivirales de acción directa en el tratamiento de la hepatitis C crónica
2. Explicar las estrategias de manejo óptimo en el tratamiento de la hepatitis C crónica
3. Identificar las barreras y desafíos en el acceso y la implementación de las terapias antivirales de acción directa en diferentes contextos de atención médica

CAPÍTULO IV

4 METODOLOGÍA

4.1.1 Diseño metodológico

Revisión bibliográfica tipo narrativa.

Diseño del Estudio: en el presente estudio se realizó una revisión narrativa en la que se recopiló bibliografía acerca de la actualización terapéutica de la hepatitis C crónica.

4.1.2 Criterios de Inclusión y Exclusión

-Criterios de inclusión: artículos con referencia a la actualización terapéutica de la hepatitis C crónica, artículos en idioma inglés y español, rango de la calidad de la literatura entre cuartil del 1 al 4, con nivel de evidencia de I a III.

-Criterios de exclusión: literatura gris: cartas, editoriales, publicaciones en congresos, erratas, etc., estudios sin acceso abierto.

4.1.3 Estrategia de búsqueda:

-Tiempo de publicación: se incluirán artículos desde el año 2019 a 2023.

-Tipos de publicación: artículos científicos: metaanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados, estudios de cohortes.

4.1.4 Bases de datos

Medline, Lilacs, TripDataBase, Cochrane Library, Epistemonikos.

4.1.5 Términos de la búsqueda o palabras clave

Se diseñaron búsquedas concatenadas para las bases de datos, usando lenguaje controlado basado en Medical Subject Headings (MeSH), Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS), contando con la ayuda de operadores booleanos: and, not, or.

-Términos MeSH: (("Hepatitis C, Chronic/diagnosis"[Mesh] OR "Hepatitis C, Chronic/drug therapy"[Mesh] OR "Hepatitis C, Chronic/epidemiology"[Mesh] OR "Hepatitis C, Chronic/etiology"[Mesh] OR "Hepatitis C, Chronic/mortality"[Mesh] OR "Hepatitis C, Chronic/physiopathology"[Mesh] OR "Hepatitis C, Chronic/therapy"[Mesh]

OR "Hepatitis C, Chronic/transmission"[Mesh])) AND ("Drug Resistance, Viral"[Mesh]
OR "Antiviral Agents"[Mesh])

-Términos DeCS: hepatitis C crónica, tratamiento secundario, tiempo de tratamiento, cumplimiento y adherencia al tratamiento, duración de la terapia, resultado del tratamiento, privación de tratamiento, antivirales, farmacorresistencia viral

4.1.6 Bibliométrica

La métrica será, según Scimago Journal Rank con las revistas y estudios con rango de calidad de literatura correspondientes a cuartiles entre 1 al 4.

4.1.7 Síntesis y presentación de los resultados y cuadro de síntesis

La selección de los estudios pasó por un proceso de cuatro criterios: el primer llegó a encontrar todos los artículos científicos a través de una búsqueda exhaustiva, en el segundo, se excluyeron los duplicados entre las bases de datos, en el tercer criterio, se excluyeron documentos publicados en revistas que no tengan calificación de cuartil, según el Scimago Journal Rank y no cumplían con los criterios de inclusión, el cuarto criterio refiere a los artículos de mejor calidad y referentes al tema en investigación. Todo este proceso de la selección de estudios se llevó a un diagrama de flujo que estratifica la pérdida de estudios en la identificación-cribado-elegibilidad-selección de los artículos científicos. Además, se elaboró un cuadro para la síntesis de resultados para cada objetivo planteado, la que consta de autor, año de publicación, diseño del estudio, objetivo del estudio, población estudiada, y resultados.

4.1.8 Idioma de publicación

Español.

4.1.9 Financiamiento

Este trabajo fue autofinanciado.

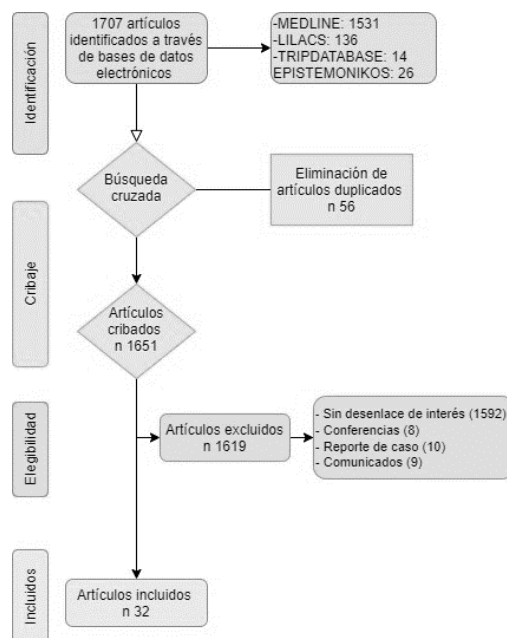
4.1.10 Aspectos éticos

Se declara no tener conflictos de interés.

CAPÍTULO V

5.1 RESULTADOS

La búsqueda inicial arrojó 1707 registros en bases de datos bibliográficas. Tras excluir los duplicados y los estudios no elegibles, se incluyeron en el análisis 32 estudios (flujograma 1).



Flujograma 1. Estrategia de selección de búsqueda de artículos. Autor: Heidi Guamán

5.1.1 Eficacia y seguridad de las terapias AAD en el tratamiento de la hepatitis C crónica.

En niños y adolescentes la respuesta virológica sostenida en la semana 12 (RVS12) fue del 100% (26), el uso de AAD pangentotípicos en adultos con HCC por genotipos 1, 2 y 4 la RVS12 fue del 94% (27), en tanto que, en adultos mayores llegó a ser entre 92,8% y 96% (28,29). Los pacientes con presencia de carcinoma hepatocelular (CHC), el uso de AAD produjo reducción del riesgo de muerte, descompensación, aparición y recurrencia de CHC, siendo la RVS12 un factor predictivo con relevancia clínica (30). La presencia de cirrosis hepática afectó la RVS, en niños alcanzó menor porcentaje (83%) (26) y en los adultos de 90% (27), en pacientes con CHC fue del 89.6%, siendo los

pacientes con CHC activo/residual, los que presentan mayor porcentaje de falta de respuesta, mientras tanto, los pacientes con CHC que recibieron un trasplante de hígado previo presentaron tasas de RVS más elevadas que los que no lo recibieron (31).

En tanto que, en enfermos renales crónicos (estadios 4 y 5) se mantuvo respuesta virológica elevada entre 97.69% a 99% (33,34). En los pacientes con coinfección por VIH, las tasas de RVS fueron semejantes con diferentes esquemas de AAD, siendo entre 94.8% a 95.6%, siendo los esquemas “sofosbuvir-ribavirina” y “sofosbuvir-simeprevir ± ribavirina” con menor porcentaje alcanzado (90%) (34). La eficacia en pacientes con genotipo 5, la RVS12 osciló entre el 94,4% y 100%, mientras que el genotipo 6, fue del 99,6% (35). Un artículo con estudios de Sudamérica evaluó la tasa de efectividad donde evidenció 92.6% de RVS (36). En una revisión sistemática, el elbasvir/grazoprevir fue más coste-efectivo que otros AAD en el tratamiento de la HCC por el genotipo 1 (37).

Referente a la seguridad, en niños y adolescentes el evento adverso (EA) más frecuente fue la cefalea y fatiga (26), en adultos, todos los regímenes de AAD se asociaron a pequeñas proporciones de personas con EA, EA graves (27). Los adultos mayores tuvieron 30% mayor riesgo de EA, siendo la anemia (tratada con ribavirina) la de mayor riesgo a suceder (28). En pacientes renales crónicos, los EA fueron elevados del 9%, siendo la anemia y la reducción de la TFGe los EA graves más frecuentes (33), en tanto que en pacientes con coinfección por VIH los EA graves fueron poco frecuentes y EA leves fueron superiores al 5% (34).

Tabla 1. Eficacia y seguridad de las terapias antivirales de acción directa en el tratamiento de la hepatitis C crónica.

Autor/ año	Diseño del estudio	Objetivo	Participantes	Resultados
Indolfi et al. (26)/ 2020	Revisión sistemática y metaanálisis	Resumir las pruebas de eficacia y seguridad de los AAD en niños y adolescentes con infección crónica por el VHC	1796 pacientes	Los que recibieron todas las dosis y alcanzaron una RVS12 posterior al tratamiento fue del 100%. Considerando los sujetos que recibieron al menos una dosis de tratamiento, las estimaciones más bajas se registraron entre los niños con cirrosis (83%). Los EA más frecuentes fueron cefalea y fatiga. Los EAG fueron infrecuentes.
Zoratti et al. (27)/ 2020	Revisión sistemática y metaanálisis	Identificar y sintetizar las pruebas de la eficacia y seguridad de los regímenes de AAD en adultos con infección crónica por el VHC.	19100 pacientes	RVS12 >0,94 para todos los regímenes pangentotípicos en los genotipos 1, 2 y 4. RVS12 (>0,90) con infección por genotipo 1 con cirrosis, aunque las pruebas variaron y fueron limitadas para los genotipos 2 a 4. Todos los regímenes se asociaron a pequeñas proporciones de personas con EA, EA graves o mortalidad por cualquier causa.
Mucke et al. (28)/ 2020	Revisión sistemática y metaanálisis	Evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento con AAD en pacientes de edad avanzada	34082	Las tasas globales de RVS fueron del 93,7% para < 65 años y del 92,8% para ≥65 años. Riesgo significativamente mayor de EA (RR 1,30; p = 0,001), pero no de EAG (p = 0,43) ni de interrupción del tratamiento (p = 0,15). El riesgo de anemia si se trataba con ribavirina adicional fue de 2,84 (p < 0,001) en los pacientes de edad avanzada en comparación con los pacientes < 65 años.
Lee et al. (29)/ 2022	Revisión sistemática y metaanálisis	Evaluar la eficacia y seguridad de los AAD en pacientes de edad avanzada	90 estudios en adultos >65 años	Los AAD en pacientes de edad avanzada mostraron una tasa de RVS notable del 96%.
Sahakyan et al. (30)/ 2021	Revisión sistemática y metaanálisis	Evaluar el impacto de los AAD en la progresión de la enfermedad hasta la descompensación hepática, la aparición y recurrencia de CHC y la mortalidad en pacientes con CHC.	39 estudios	Los pacientes tratados con AAD tuvieron un riesgo reducido de muerte (HR= 0,44), descompensación (HR= 0,54) y aparición de CHC (HR= 0,72). El logro de una RVS fue un factor predictivo significativo de la reducción de la mortalidad (HR = 0,33), la descompensación (HR = 0,11), la aparición de CHC (HR = 0,31) y la recurrencia de CHC (HR = 0,32).
Ji et al. (31)/ 2019	Revisión sistemática y metaanálisis	Investigar el efecto del tratamiento con AAD sobre la RVS en pacientes con CHC y CHC activo, inactivo o no	3341 con CHC 35701 sin CHC	La RVS agrupada fue inferior en los pacientes con CHC que en los que no lo tenían (89,6% frente a 93,3%), lo que se traduce en una reducción de la RVS del 4,8%. La mayor reducción de la RVS (18,8%) se produjo en pacientes con CHC activo/residual frente a CHC inactivo/ablación (RVS 73,1% frente a 92,6%, p= 0,002). Mientras tanto, los pacientes con CHC que recibieron un trasplante de hígado previo presentaron tasas de RVS más elevadas que los que no lo recibieron (p<0,001). Pacientes con CHC tratados con ledipasvir/sofosbuvir tuvieron tasas de RVS más bajas que los pacientes sin CHC (92,6% vs. 97,8%). La tasa de RVS fue similar en pacientes con/sin CHC tratados con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± dasabuvir (97,2% vs. 94,8%), o daclatasvir/asunaprevir (91,7% vs. 89,8%).
Fabrizi et al. (33)/ 2021	Revisión sistemática y metaanálisis	Evaluar la eficacia y la seguridad de los regímenes de AAD basados en SOF en pacientes con ERC en estadio 4-5	1537 pacientes	La tasa combinada de RVS12 y EAG fue de 0,99 y 0,09, respectivamente. Los acontecimientos adversos graves más frecuentes fueron la anemia (n = 26, 38%) y la reducción de la TFGe (n = 14, 19%). Los EAG fueron más frecuentes en los estudios que adoptaron sofosbuvir a dosis completa y en los basados en ribavirina.
De et al. (32)/ 2022	Revisión sistemática y metaanálisis	Determinar la eficacia y seguridad de SOF y VEL en pacientes con Hepatitis C crónica y ERTT.	410 pacientes	La tasa global de RVS combinada de SOF y VEL en pacientes con VHC en ERTT fue del 97,69%. La estimación conjunta de la eficacia de la combinación SOF-VEL en pacientes con cirrosis fue del 91,94%. No se notificó ningún acontecimiento adverso grave atribuible a SOF y VEL en los estudios incluidos.

Zheng et al. (34)/ 2020	Revisión sistemática y metaanálisis	Evaluar la eficacia y seguridad comparativa de los AAD para la coinfección por VIH/VHC	7877 pacientes	Grazoprevir-elbasvir ± ribavirina (GZR/EBR ± RBV: 95,6%) ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir ± ribavirina (3D ± RBV: 95,3%) sofosbuvir-ledipasvir ± ribavirina (SOF/ LDV ± RBV: 95,2%) sofosbuvir-daclatasvir ± ribavirina (SOF/DCV ± RBV: 94,8%) EAG fueron poco frecuentes. Sin embargo, las tasas de RVS de sofosbuvir-ribavirina (SOF/ RBV) y sofosbuvir-simeprevir ± ribavirina (SOF/SMV ± RBV) no alcanzaron el 90%, y las incidencias de EA fueron superiores al 5%.
Due et al. (35)/ 2019	Revisión sistemática y metaanálisis	Analizar la eficacia y la seguridad de los AAD para los genotipos 5 y 6	13 estudios	La eficacia en pacientes con genotipo 5, con una RVS12 que osciló entre el 94,4% y el 100%. La eficacia entre pacientes del genotipo 6, RVS12 del 99,6% para SOF+PR y 99,2% para SOF/ledipasvir. No se notificó ningún EAG relacionado con el tratamiento, mientras que los EA no graves fueron comparables a los de otros genotipos.
Castro et al. (36)/ 2020	Revisión sistemática y metaanálisis	Describir la eficacia de los AAD para el tratamiento del VHC en Sudamérica	7393 pacientes	RVS12 fue del 92,6% y del 95,5% por ITT.
Liu et al. (37)/ 2022	Revisión sistemática de coste efectividad	Revisar sistemáticamente las evaluaciones económicas recientes de elbasvir/grazoprevir (EBR/GZR) para la HCC	8 artículos	Se sugiere que, elbasvir/grazoprevir (EBR/GZR) era generalmente más coste-efectivo o dominante que daclatasvir/asunaprevir (DCV/ASV), sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL), ledipasvir/sofosbuvir (LDV/SOF), ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir (3D) pero no mejor coste-efectivo que glecaprevir/pibrentasvir (GLE/PIB).

Abreviaturas: CHC: carcinoma hepatocelular; VHC: virus de hepatitis C; AAD: antivirales de acción directa; VIH: virus de inmunodeficiencia humana; ITT: intención a tratar; RVS: respuesta virológica sostenida; RVS12: respuesta virológica sostenida en la semana 12; ERTT: enfermedad renal terminal en tratamiento renal sustitutivo. EA: evento adverso; HCC: hepatitis C crónica.

Realizado por: Heidi Guamán

5.1.2 Estrategias de manejo óptimo en el tratamiento de la hepatitis C crónica

La síntesis narrativa de los estudios identificó cinco temas analíticos generales: los factores sociales en el consumo de sustancias y la recuperación, las comunidades terapéuticas, el tratamiento comunitario, las comunidades en línea y los subconjuntos de mujeres y jóvenes (38). Dentro de las estrategias de manejo óptimo se presentan intervenciones como: pruebas de anticuerpos en el punto de atención (vinculación a la atención); pruebas de manchas de sangre seca (aceptación de las pruebas de anticuerpos), y atención integrada (vinculación a la atención e inicio del tratamiento) (39) la educación del proveedor, las intervenciones que simplificaron las pruebas del VHC, las pruebas de ARN reflejo y el cribado de exclusión voluntaria, la mejora del apoyo al paciente mediante la educación del paciente, la coordinación de la atención y educación del proveedor, atención integrada y navegación del paciente o la coordinación de la atención (40), la atención integrada con gestión de casos, apoyo entre pares, intervenciones psicológicas, gestión de contingencias y cooperación entre los proveedores de atención sanitaria (41), control de comorbilidades (42), regímenes terapéuticos con fármacos pangenotípicos (sofosbuvir/velpatasvir y glecaprevir/pibrentasvir), vinculación a la atención sanitaria y acceso al tratamiento: tras el diagnóstico de infección por el VHC, todos los pacientes deben ser vinculados a centros clínicos capaces de proporcionar la estadificación de la enfermedad hepática y el tratamiento del VHC. El uso de tecnologías de telesalud también puede ofrecer soluciones para la vinculación a la atención de las personas que residen lejos de los centros asistenciales (18), tener un proveedor de confianza y el acceso a una atención multidisciplinar (43), acceso de tratamiento descentralizado del VHC (44), coordinación de la atención, la iniciación acelerada de AAD y educación de los pacientes, la educación de los proveedores, la telemedicina, los equipos multidisciplinares y atención dirigida por médicos generales, políticas de acceso universal a los AAD y la oferta de servicios para el VHC en cuatro entornos (atención primaria, atención secundaria, atención terciaria y entornos comunitarios) (45) mejoraron la vinculación a la atención y aceptación del tratamiento con AAD.

Tabla 2. Estrategias de manejo óptimo en el tratamiento de la hepatitis C crónica.

Autor/ año	Diseño del estudio	Objetivo	Participantes	Resultados						
Cunningham et al. (39)/ 2023	Revisión sistemática y metaanálisis	Estudiar las intervenciones para mejorar las pruebas y la vinculación al tratamiento de la infección por hepatitis C en consumidores de drogas inyectables	45 estudios	Tres intervenciones diferentes para abordar las barreras a nivel del sistema para la atención del VHC fueron eficaces en diferentes etapas de la atención del VHC: pruebas de anticuerpos en el punto de atención (vinculación a la atención); pruebas de manchas de sangre seca (aceptación de las pruebas de anticuerpos), y atención integrada (vinculación a la atención e inicio del tratamiento).						
Cunningham et al. (40)/ 2022	Revisión sistemática y metaanálisis	Evaluar la eficacia de las intervenciones para mejorar las pruebas de detección de anticuerpos del VHC, las pruebas de detección del ARN del VHC, la vinculación a la atención sanitaria del VHC y el inicio del tratamiento.	142 estudios	La educación del proveedor y las pruebas de anticuerpos en el punto de atención. Las intervenciones que simplificaron las pruebas del VHC, incluidas las pruebas de manchas de sangre seca, las pruebas de anticuerpos en el punto de atención, las pruebas de ARN reflejo y el cribado de exclusión voluntaria. La mejora del apoyo al paciente y proveedor mediante la educación del paciente, la coordinación de la atención y educación del proveedor. La atención integrada y navegación del paciente o la coordinación de la atención mejoraron significativamente la vinculación a la atención y aceptación del tratamiento con AAD.						
Ortiz et al. (45)/ 2022	Revisión sistemática	Identificar las intervenciones existentes diseñadas para mejorar la aceptación de los AAD entre las mujeres infectadas por el VHC, PID, los HSH y pueblos indígenas.	39 estudios	<table border="1" data-bbox="1058 634 1906 810"> <tr> <td data-bbox="1058 634 1205 686">Pacientes</td> <td data-bbox="1205 634 1906 686">Coordinación de la atención, la iniciación acelerada de AAD y educación de los pacientes</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1058 686 1205 738">Proveedores</td> <td data-bbox="1205 686 1906 738">Educación de los proveedores, la telemedicina, los equipos multidisciplinarios y la atención dirigida por médicos generales</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1058 738 1205 810">Sistema</td> <td data-bbox="1205 738 1906 810">Políticas de acceso universal a los AAD y la oferta de servicios para el VHC en cuatro entornos (atención primaria, atención secundaria, atención terciaria y entornos comunitarios).</td> </tr> </table>	Pacientes	Coordinación de la atención, la iniciación acelerada de AAD y educación de los pacientes	Proveedores	Educación de los proveedores, la telemedicina, los equipos multidisciplinarios y la atención dirigida por médicos generales	Sistema	Políticas de acceso universal a los AAD y la oferta de servicios para el VHC en cuatro entornos (atención primaria, atención secundaria, atención terciaria y entornos comunitarios).
Pacientes	Coordinación de la atención, la iniciación acelerada de AAD y educación de los pacientes									
Proveedores	Educación de los proveedores, la telemedicina, los equipos multidisciplinarios y la atención dirigida por médicos generales									
Sistema	Políticas de acceso universal a los AAD y la oferta de servicios para el VHC en cuatro entornos (atención primaria, atención secundaria, atención terciaria y entornos comunitarios).									
Amoako et al. (43)/ 2021	Revisión sistemática	Identificar las barreras y los facilitadores percibidos por los pacientes y los proveedores para el inicio del tratamiento con AAD en subgrupos de pacientes clave: PID, HSH y población indígena.	12 estudios	Simplicidad de los regímenes de AAD y la identidad profesional como médico para defender a los pacientes, tener un proveedor de confianza y el acceso a una atención multidisciplinaria.						
Schwarz et al. (41)/ 2022	Revisión sistemática	Evaluar la eficacia de las intervenciones sobre la vinculación del VHC a la atención sanitaria y el cumplimiento del tratamiento entre los consumidores de drogas inyectables	2718	La atención integrada con gestión de casos, apoyo entre pares, intervenciones psicológicas, gestión de contingencias y cooperación entre los proveedores de atención sanitaria mejoró el compromiso y la adherencia a la atención del VHC en la mayoría de los estudios. Sin embargo, la calidad de las pruebas fue predominantemente de baja a moderada.						
Donaldson et al. (38)/ 2023	Revisión sistemática	identificar acciones, intervenciones y tratamientos que ofrezcan la oportunidad de un cambio de identidad y apoyen un viaje de recuperación, así como las implicaciones para la atención del VHC	36 estudios	La síntesis narrativa de los estudios identificó cinco temas analíticos generales: los factores sociales en el consumo de sustancias y la recuperación, las comunidades terapéuticas, el tratamiento comunitario, las comunidades en línea y, por último, los subconjuntos de mujeres y jóvenes. El cambio de una identidad de "adicto" a una identidad de "recuperación" se describe como un aspecto clave de la marcha de recuperación, y este proceso puede apoyarse mediante el apoyo social y las oportunidades de cambio.						
Castro et al. (44)/ 2020	Revisión sistemática y metaanálisis	Estudiar la eficacia de las estrategias descentralizadas de tratamiento del VHC con AAD	2099 pacientes	El riesgo relativo (RR) combinado de RVS12 no fue estadísticamente diferente entre la estrategia descentralizada y el tratamiento por especialistas [RR = 1,05; IC del 95%: 0,98-1,1]. La tasa de RVS12 para el tratamiento descentralizado del VHC fue del 81% y del 95% con el análisis por intención de tratar y el análisis por protocolo, respectivamente.						

Cárdaba et al. (42)/ 2021	Estudio retrospectivo, observacional, unicéntrico	Establecer la eficacia de estos fármacos en la práctica clínica habitual, así como determinar los factores que podrían influir en la respuesta al tratamiento.	330 pacientes	La presencia de diabetes y complicaciones relacionadas con la enfermedad hepática (esplenomegalia, hipertensión portal, gastropatía hipertensiva portal), índice de masa corporal ≥ 30 , mayor fibrosis hepática, recibir simeprevir y mayores niveles basales de glucosa, aspartato-aminotransferasa, alanino-aminotransferasa y alcalino-fosfatasa, se identificaron como factores predictivos de no respuesta ($p < 0,05$). Factores independientes de falta de respuesta: índice de masa corporal ≥ 30 y presencia de complicaciones relacionadas con la enfermedad hepática.
Marco et al. (18)/ 2022	Revisión bibliográfica			El acceso rápido y fácil al tratamiento antiviral es una prioridad mundial y los regímenes terapéuticos con fármacos pangenotípicos (sofosbuvir/velpatasvir y glecaprevir/pibrentasvir) pueden utilizarse en todos los pacientes con hepatitis crónica o cirrosis compensada. Vinculación a la atención sanitaria y acceso al tratamiento: tras el diagnóstico de infección por el VHC, todos los pacientes deben ser vinculados a centros clínicos capaces de proporcionar la estadificación de la enfermedad hepática y el tratamiento del VHC. El uso de servicios de información y apoyo social y educativo. El uso de tecnologías de tele salud también puede ofrecer soluciones para la vinculación a la atención de las personas que residen lejos de los centros asistenciales.
Abreviaturas: PID: personas que se inyectan drogas; HSH: hombres que tienen relaciones sexuales con hombres,				

Realizado por: Heidi Guamán

5.1.3 Barreras y desafíos en el acceso e implementación de las terapias AAD.

En las barreras de pacientes destacan barreras lingüísticas, culturales: gestor de casos, bajo cumplimiento: falta de apoyo local, poca confianza para iniciar el tratamiento (46), infección asintomática, temor al tratamiento, prioridades sanitarias contrapuestas, estigma sobre el VHC (47), comorbilidades, acceso restringido a hospitales o profesionales sanitarios, vivienda en residencias de ancianos, edad avanzada, sexo masculino (48), preocupación por los efectos adversos, lagunas en la atención comunitaria, responsabilidades sociales contrapuestas (43), adherencia al seguimiento clínico, desconocimiento de la enfermedad (49), experiencia no satisfactoria en los centros de tratamiento, preferencia en recibir medicinas complementarias y alternativas (50), escasa adherencia a las citas clínicas, abuso activo de sustancias (alcoholismo y de drogas intravenosas), enfermedad psiquiátrica significativa (51).

Dentro de las barreras referentes a proveedores: la evaluación no invasiva de la enfermedad hepática (52), seguimiento inadecuado o ausente, baja adherencia al cribado: estigmas, concienciación: enfermedades, baja adherencia a las citas: gastos, desconfianza en la atención sanitaria (46), conceptos erróneos sobre el tratamiento (47), limitación de recursos y de conocimientos de los proveedores (43), falta de servicios de flebotomía in situ, ausencia de equipos de estadificación de la hepatopatía, falta de acceso venoso entre los usuarios de drogas inyectables, no recibir apoyo del gestor clínico para comprometerse con la atención del VHC (53).

Las barreras del sistema se identifican el acceso limitado al tratamiento: largo tiempo de espera al especialista, evaluación limitada de la fibrosis hepática: política/protocolos poco claros y organizados, acceso a pruebas en el punto de atención: falta de recursos, cribado: personal poco cualificado, prescriptores autorizados: cumplimiento de la atención primaria, centralización del diagnóstico y el tratamiento: coordinación, acceso a pruebas de laboratorio: falta de personal (46), precio elevado de los medicamentos (47,54), falta de programas de apoyo entre iguales y/o de gestores de casos para facilitar la vinculación a la atención, falta de administración in situ de la terapia (52), falta de equipos y tecnología de laboratorio limita las ventajas de la NAT, cribado inadecuado en donantes de sangre, cribado universal no se realiza antes y durante el embarazo (4).

Tabla 3. Barreras y desafíos en el acceso y la implementación de las terapias antivirales de acción directa en diferentes contextos de atención médica.

Autor/ año	Diseño del estudio	Objetivo	Participantes	Resultados	
Nguyen et al. (49)/ 2023		Evaluar la tasa de tratamiento del CHC y las barreras al tratamiento en la era de los AAD.	1760352 pacientes	La escasa adherencia al seguimiento clínico fue la causa de la ausencia de tratamiento en el 74,7% de los pacientes en Australia, el 37,0% en Norteamérica, el 7,9% en Europa y el 14,3% en Asia ($p < 0,0001$).	
Chang et al. (48)/ 2022	Estudio observacional retrospectivo	Examinar las razones del rechazo de los AAD entre los pacientes con VHC cubiertos por el sistema del Seguro Nacional de Salud de Taiwán	3566 pacientes	El sexo masculino, niveles de plaquetas y visitas al médico de atención primaria se asociaron al rechazo de los AAD. Las causas de rechazo del tratamiento fueron las comorbilidades múltiples, bajos conocimientos sanitarios, acceso restringido a los hospitales, vivienda en residencias de ancianos y edad avanzada. La tasa de rechazo de los AAD sigue siendo elevada (10%).	
Hasem et al. (50)/ 2023	Estudio observacional retrospectivo	Investigar las razones de la negativa a recibir tratamiento contra el virus de la hepatitis C en Egipto	220280 pacientes	Tener dudas sobre el tratamiento (82,14%) y su principal preocupación fue el miedo a los EA (85,5%), la experiencia no satisfactoria en los centros de tratamiento (13,09%) y que los pacientes preferían recibir medicinas complementarias y alternativas (4,7%).	
Amoako et al. (43)/ 2021	Revisión sistemática	Identificar las barreras y los facilitadores percibidos por los pacientes y los proveedores para el inicio del tratamiento con AAD en subgrupos de pacientes clave: PID, HSH, población indígena.	12 estudios	Falta de recursos y la falta de conocimientos de los proveedores. Entre los pacientes, consumo actual de drogas, la preocupación por los efectos secundarios de los AAD, el estigma, las lagunas en la atención comunitaria, las responsabilidades sociales contrapuestas y los problemas de salud mental.	
Haley et al. (55)/ 2022	Estudio multicéntrico de cohortes	Caracterizar la cascada de tratamiento del VHC con DAA y las barreras existentes entre hombres y mujeres de EE. UU. con VIH o en riesgo de contraerlo.	415 pacientes	Los hombres negros y los consumidores de sustancias recibieron tratamiento con menos frecuencia. Las mujeres que iniciaron el tratamiento (frente a las que no lo hicieron) señalaron menos barreras para el paciente (14%/33%).	
Khazraji et al. (51)/ 2020	Estudio observacional retrospectivo	Identificar las barreras al tratamiento en la infección por CHC	1024 pacientes	Pérdida de visitas clínicas de seguimiento y escasa adherencia a las citas clínicas Abuso activo de sustancias (alcoholismo y abuso de drogas intravenosas) Pacientes con enfermedad psiquiátrica significativa.	
Marsall et al. (53)/ 2020	Estudio transversal	Investigar las barreras y los facilitadores para el tratamiento del VHC entre los médicos generalistas (MG) que prescriben terapia con agonistas opiáceos (TAO) y los especialistas en drogas y alcohol.	30 médicos	Falta de servicios de flebotomía in situ Falta de equipos de estadificación de la hepatopatía Falta de acceso venoso entre los usuarios de drogas inyectables No recibir apoyo del gestor clínico para comprometerse con la atención del VHC.	
Zhang et al. (54)/ 2020	Estudio transversal	Examinar la evolución de los enfoques para superar las barreras de acceso de los pacientes al tratamiento de la hepatitis C basado en DAA en la ciudad de Tianjin, China.		Las barreras financieras de acceso al nuevo tratamiento de la hepatitis C para los pacientes podrían desbloquearse con el compromiso del gobierno y modelos de financiación novedosos. Las experiencias internacionales demostraron que la adquisición centralizada a granel es una buena palanca para la negociación de precios, principalmente cuando se utilizan enfoques de pago innovadores.	
Litwin et al. (52)/ 2019	Estudio transversal	Evaluar las barreras percibidas en relación con las pruebas, la gestión y el tratamiento del VHC entre los médicos que ejercen en clínicas que ofrecen TAO.	203 médicos	Barreras clínicas	Falta de programas de apoyo entre iguales y/o de gestores de casos de VHC para facilitar la vinculación a la atención la necesidad de derivar a las personas fuera de las instalaciones para la estadificación no invasiva de la enfermedad hepática Falta de apoyo para la flebotomía in situ Falta de administración in situ de la terapia contra el VHC

				Proveedores	Acceso deficiente a la venopunción in situ (35%) pruebas del VHC en el punto de atención (16%) evaluación no invasiva de la enfermedad hepática (25%)
				Sistema	Falta de financiación para las pruebas no invasivas de la enfermedad hepática Largos tiempos de espera para ver a un especialista en el VHC Falta de financiación para las nuevas terapias contra el VHC Restricciones de reembolso basadas en el consumo de drogas/alcohol
Taha et al. (46)/ 2023	Revisión bibliográfica			Paciente	Barreras lingüísticas; falta de coordinador/enfermero navegador Barreras culturales: gestor de casos Bajo cumplimiento: apoyo local, poca confianza para iniciar el tratamiento
				Proveedores	Consumo de sustancias: seguimiento Baja adherencia al cribado: estigmas Concienciación: enfermedades Baja adherencia a las citas: gastos, desconfianza en la atención sanitaria.
				Sistema	Acceso limitado al tratamiento: largo tiempo de espera al especialista Evaluación limitada de la fibrosis hepática: política/protocolos poco claros y organizados. Acceso a pruebas en el punto de atención: falta de recursos. Cribado: personal poco cualificado Prescriptores autorizados: cumplimiento de la atención primaria Centralización del diagnóstico y el tratamiento: coordinación Acceso a pruebas de laboratorio: falta de personal
Mendizabal et al. (47)/ 2019	Revisión bibliográfica			Paciente	Acceso a los profesionales sanitarios Prioridades sanitarias contrapuestas Escasos conocimientos sobre el VHC Infección asintomática Temor al tratamiento Estigma del VHC
				Proveedores	Conocimientos limitados Conceptos erróneos sobre el tratamiento
				Sistema	Insuficiencia de proveedores que puedan tratar el VHC Directrices nacionales de tratamiento Pruebas de diagnóstico inasequibles Precio elevado de los medicamentos contra el VHC Falta de estrategias nacionales/regionales contra el VHC
Zhou et al. (4)/ 2023	Revisión bibliográfica				La escasa concienciación de los médicos sobre el cribado del VHC Desconocimiento de los pacientes sobre su estado de infección por el VHC contribuyen a que la transmisión del VHC continúe y a que se pierda la prevención. Gran parte de los participantes no reciben atención sanitaria tras el cribado. La limitación de los recursos sanitarios y de los planes de cobertura de los seguros induce un acceso deficiente a las pruebas del VHC. La falta de equipos y tecnología de laboratorio limita las ventajas de la NAT. El cribado del VHC en donantes de sangre es inadecuado. El cribado universal rara vez se realiza antes y durante el embarazo.
Abreviaturas: NAT: tecnología de amplificación de ácidos nucleicos; TAO: tratamiento agonista con opiáceos. PID: personas que se inyectan drogas; HSH: hombres que tienen relaciones sexuales con hombres,					

Realizado por: Heidi Guamán

5.2 DISCUSIÓN

En todos los tratamientos, los resultados para las personas con infección por genotipo 1 fueron los mejor representados (mayor prevalencia)), lo que refleja la alta prevalencia de esta cepa en Estados Unidos y Europa (56). En los análisis generales de la población, todos los tratamientos se asociaron a tasas elevadas de RVS12 en los genotipos 1 a 4, en diferentes grupos etarios (niños, adolescentes, adultos y >65 años) (27–30). Estos resultados fueron en general coherentes en toda la estratificación. Las tasas de RVS12 volvieron a ser elevadas en todos los tratamientos para las personas con infección por el genotipo 1, los datos disponibles sobre las infecciones por los genotipos 2, 3 o 4 fueron relativamente limitados (27), mientras que para los genotipos 5 y 6 las tasas de RVS12 fueron elevadas y oscilaron entre el 94,4% al 100%, según Due et al. (35).

Por otro lado, Ji et al. (31) refiere que los pacientes con CHC que recibieron regímenes basados en SOF y LDV/SOF experimentaron tasas de RVS inferiores en comparación con los pacientes sin CHC, con una reducción de la RVS del 9,2% y el 6,4%, respectivamente, además de ser más propensos a padecer cirrosis, y aquellos con cirrosis presentaron tasas de RVS más bajas (86,7%, vs. 92,7%). Mientras que Fangazio, et al. (58) señala que pacientes con CHC activo presentaron una reducción del 18,8% en la tasa de RVS en comparación con los pacientes con CHC inactivo debido al número de muestra estudiada. El mecanismo de las menores tasas de RVS en pacientes con CHC activo no está del todo claro (59). De hecho, se ha sugerido que debería sospecharse la presencia de CHC en los pacientes de alto riesgo que no logran RVS con el tratamiento con AAD (58).

En el estudio de Castro et al. (36) informó una elevada tasa global de RVS conjunta de los AAD para el tratamiento del VHC en Sudamérica. Demostrando que la eficacia de los regímenes sin interferón fue similar a la observada en otras regiones. Los pacientes tratados con SOF/DCV y aquellos con GT-1, cirrosis, coinfección por VIH obtuvieron tasas de RVS agrupadas similares ya que la presencia de cirrosis se asoció a un riesgo significativamente mayor de fracaso terapéutico en comparación con los pacientes sin cirrosis.

En pacientes con enfermedad renal crónica, según el metaanálisis de estudios observacionales de Fabrizi et al. (33), la tasa conjunta de RVS12 fue excelente y similar a la observada con tratamientos no basados en SOF. El análisis estratificado informó de una menor eficacia en el subconjunto de estudios que incluyeron niveles elevados de ARN del VHC y en pacientes de edad avanzada (edad media, >60 años), respectivamente. Los ancianos presentan un gran número de comorbilidades, lo que podría explicar la baja eficacia de los tratamientos basados en SOF en este grupo.

Una minoría de estudios de la revisión sistemática de Fabrizi et al. (33) proporcionó información detallada sobre la relación entre sofosbuvir y la progresión de la ERC. Los niveles de FGe basales y posteriores al tratamiento antiviral; no observaron un deterioro consistente de la función renal. Kumar et al. (60) reveló que la mediana de la TFGe al inicio del tratamiento de 34ml/min/1,73 m² y a las 12 semanas de interrumpir el tratamiento, la mediana de la TFGe también era de 34 es decir sin deterioro funcional al tratamiento iniciado. Sin embargo, los datos relativos a la relación entre los tratamientos basados en SOF y la progresión de la ERC continúan siendo controvertidos dado que en algunos estudios realizados en pacientes con ERC moderada, se observó un deterioro de la función renal con el tratamiento con sofosbuvir (61). Por el contrario, la curación se asoció a una mejora de 9,3 ml/min por 1,73 m² en la TFGe durante el período de seguimiento de 6 meses posterior al tratamiento (62). A pesar de esta evidencia controvertida, la creatinina sérica debe controlarse cuidadosamente durante el tratamiento con SOF en pacientes con ERC.

En pacientes coinfectadas por el VIH y el VHC, la escasez de pruebas disponibles para las personas, tanto en lo que respecta a los genotipos como a los tratamientos en general, es probablemente un reflejo de que los resultados en estas personas son similares a los de las personas mono infectadas. Esta observación ha sido reconocida por las directrices internacionales (63). Sin embargo, sigue estando justificada la consideración de esta subpoblación, dadas las pruebas que sugieren que las personas coinfectadas por el VIH y el VHC corren el riesgo de fracasar en el tratamiento por factores como el consumo continuo de drogas intravenosas y enfermedades mentales (64). Así, los análisis de daños sugieren una coherencia entre los tratamientos en

cuanto a la proporción muy baja de personas con EA leves, EA graves o mortalidad por cualquier causa. Esta es una marcada diferencia con respecto a las generaciones anteriores de tratamientos antivirales para la infección crónica por el VHC (65).

La incidencia de EA graves fue superior a la de los pacientes con riñones intactos, en consonancia con los factores de riesgo típicos de esta población (edad avanzada, falla renal grave, cirrosis, trasplante hepático/renal). Los EA graves fueron más frecuentes en el subconjunto de estudios que adoptaron terapias basadas en dosis completas de sofosbuvir y RBV. La frecuencia de abandonos relacionados con EA fue baja (tasa de abandonos agrupados debidos a acontecimientos adversos, 2%) (33).

Existen múltiples intervenciones que pueden abordar los obstáculos a la atención de HCC, Cunningham et al. (40) identificó que las intervenciones que simplificaron las pruebas del VHC (pruebas de manchas de sangre seca, pruebas de anticuerpos en el punto de atención, pruebas de ARN reflejo y cribado de exclusión voluntaria), mejoraron significativamente los resultados de la captación y cribado de pacientes. Así también, la mejora del apoyo al paciente mediante la educación del paciente, la coordinación de la atención del proveedor y educación del proveedor. La atención integrada y la navegación del paciente o la coordinación de la atención mejoraron significativamente la vinculación a la atención y aceptación del tratamiento con AAD (39).

A pesar de su gran eficacia, el tratamiento con AAD sigue representando una carga económica importante en varios países con economías limitadas. Así, una revisión sistemática de Liu et al. (37) evaluaron la relación coste-efectividad de los fármacos para la hepatitis C crónica. Según las pruebas disponibles, el EBR/GZR para la HCC podría ser coste-efectivo en comparación otros AAD (SOF/VEL, 3D, DCV/ASV, LDF/SOF) o la ausencia de terapia. Sin embargo, bajo ciertos supuestos, EBR/GZR no fue una alternativa coste-efectiva para los pacientes con CHC con o sin cirrosis o frente a GLE/PIB.

Las pruebas disponibles sugieren que los enfoques integrados y centrados en las personas pueden mejorar el compromiso a lo largo de la atención continua entre los usuarios de drogas inyectables. Para avanzar en los esfuerzos de eliminación del VHC,

las intervenciones deben aplicarse junto con actividades de reducción de daños y asesoramiento, y en combinación con servicios adicionales, como el tratamiento de sustitución de opiáceos, la terapia de observación directa, el apoyo entre iguales o la gestión de contingencias (41). Debido a que la recuperación de la adicción es un proceso socialmente mediado. Las acciones, intervenciones y tratamientos que apoyan el trayecto de recuperación proporcionan conexiones sociales, identidad de recuperación y ciudadanía (reclamar un lugar en la sociedad) (38).

Ortiz et al. (45) manifiestan en su estudio que las intervenciones aplicadas con más frecuencia fueron la coordinación de la atención para los pacientes, los equipos multidisciplinarios para los profesionales sanitarios y la ubicación de la atención en entornos comunitarios para el sistema sanitario. Estas intervenciones abordan una amplia variedad de obstáculos a los que se enfrentan todas las subpoblaciones por igual, como el estigma, las lagunas en la continuidad de la atención, el acceso geográfico limitado y la falta de hogar.

Además, Kredo y colaboradores. (66) menciona que el interés por ofrecer una atención descentralizada, situando los servicios lo más cerca posible de los pacientes. Esto indica que la atención del VHC está tomando una dirección similar a la de otras enfermedades infecciosas, como el VIH y la tuberculosis (67), en las que la atención descentralizada ha demostrado ser una forma eficaz de implicar a las poblaciones clave. Según la revisión sistemática de Castro et al. (44) las tasas de RVS12 con AAD administrados por personal sanitario no especializado fueron satisfactorias y similares a las obtenidas por especialistas. Esta nueva estrategia de administración puede mejorar el acceso al tratamiento del VHC, especialmente en entornos con recursos limitados.

Se ha demostrado claramente que la identificación y designación de recursos para facilitar la vinculación a la atención pueden mejorar la tasa de evaluación del tratamiento y la RVS. Los AAD requieren un seguimiento mínimo y pueden ser administrados eficazmente por personal no especializado y otros proveedores con una eficacia comparable (68). En un estudio de revisión (69), sobre el uso de tecnologías de telesalud realiza las soluciones para la vinculación a la atención de las personas

que residen lejos de los centros asistenciales. Asimismo Parmar. Et al. (70) indica que los programas de telesalud abarcan desde recursos educativos y consulta hasta el posible contacto con especialistas de centros de tratamiento, pasando por videollamadas o llamadas telefónicas y plataformas en línea.

En un estudio de cohorte retrospectivo (71) se evidencia que el acceso a la terapia para todas las personas con infección por VHC es esencial para mejorar los resultados de los pacientes con enfermedad grave y reducir el riesgo de transmisión de la infección en la población general. El acceso a la terapia sólo para pacientes con enfermedad grave o para pacientes de grupos de riesgo que abandonaron el consumo de sustancias o alcohol se ha debido al elevado coste de los fármacos. Este elevado coste ha determinado las diferencias en el acceso a la terapia AAD entre los países desarrollados y países en vías de desarrollo y es una de las principales barreras para lograr la erradicación mundial del VHC antes de 2030, tal y como ha declarado la OMS (72). La reducción de costes y la simplificación del acceso al tratamiento permiten la puesta en marcha de programas de erradicación para grupos de riesgo o para países con una alta prevalencia de la infección según un estudio cualitativo (72).

Las terapias genéricas contra el VHC ya están disponibles en más de 100 países con costes muy bajos (menos de 200 USD) y se han desarrollado modelos de atención sencillos para tratar al mayor número de personas (73). Para superar las barreras y mejorar el acceso de los pacientes al tratamiento se deben implementar modelos multidisciplinarios y programas estratégicos que incluyan médicos de cabecera, farmacias especializadas, enfermeras y trabajadores sociales (74).

Barreras

Los sistemas sanitarios tienen que superar las barreras en la preparación e inicio del tratamiento. La estructura del sistema sanitario varía según el país. En la mayoría de los países, el ministerio de sanidad regula el sistema sanitario. Mientras tanto, en otros países, el ministerio de sanidad presta servicios sanitarios. Los programas deben adaptarse a la forma de organización en la que vayan a funcionar (46).

Ferraro, Et al. (75) menciona que la principal barrera es el acceso a las pruebas de detección del VHC para identificar a las personas infectadas no diagnosticadas. Las pruebas de detección de anticuerpos deben estar disponibles en función de la prevalencia regional de personas de alto riesgo o de la población general. Las siguientes poblaciones de riesgo deberían ser invitadas a someterse a las pruebas de anticuerpos del VHC: usuarios de drogas intravenosas, receptores de transfusiones de sangre anteriores a 1992, receptores de trasplantes de órganos anteriores a 1992, receptores de concentrado de factor de coagulación anteriores a 1987, niños nacidos de madres virémicas VHC, pacientes en hemodiálisis, casos seropositivos, hombres que tienen relaciones sexuales con hombres y emigrantes de un país con alta prevalencia del VHC (76,77).

Una tasa elevada de hepatitis C en un país se define como una seroprevalencia de anticuerpos del VHC $\geq 2\%$ o $\geq 5\%$ en la población general (78). Por lo que en un estudio de 1.179 participantes, demostro ser necesario el cribado universal de la población. Las nuevas pruebas orales anti-VHC en el punto de atención son una opción viable para el cribado universal en regiones con altas tasas de VHC (79). Las ventajas de las pruebas orales anti-VHC en el punto de atención son su administración sencilla, rapidez de respuesta y coherencia de los resultados (80).

Debido a la falta de fondos de los sistemas sanitarios para las modalidades no invasivas de evaluación de la fibrosis, como la evaluación basada en el laboratorio, el índice de relación entre AST y plaquetas (APRI), la puntuación FIB-4 (cálculo de la edad, AST, ALT y plaquetas), el Fibrotest (cálculo de $\alpha 2$ -macroglobulina, haptoglobina, apolipoproteína A1, y bilirrubina) y gamma-glutamyl transpeptidasa (GGT), o FibroScan (elastografía hepática y medición de la rigidez del hígado) para detectar la gravedad de la enfermedad hepática, además de los largos tiempos de espera y las grandes distancias geográficas para acudir a los especialistas en VHC, son barreras complejas para el inicio del tratamiento (52,81).

La falta de una política sanitaria relativa al tratamiento, la financiación deficiente y escaso acceso al tratamiento son barreras sustanciales que deben superarse según Taaha G., Ezra L., Abu- freha. (46). Por lo tanto, los sistemas sanitarios deberían

adoptar estrategias para aumentar las pruebas con servicios comunitarios de detección de la hepatitis y proporcionar acceso al tratamiento para todos los grados de fibrosis. En algunos países, como Rusia, el acceso al tratamiento está restringido a los estadios avanzados de fibrosis (82).

Otra barrera es iniciar el tratamiento del VHC mediante un proceso descentralizado para minimizar la burocracia y el papeleo. Se ha demostrado la eficacia y la viabilidad de las pruebas y el tratamiento descentralizados del VHC para pacientes de alto riesgo en entornos de atención primaria (83). La autorización de los prescriptores es fundamental. En la mayoría de los países, la prescripción de un tratamiento contra el VHC debe realizarla un especialista (hepatólogo, gastroenterólogo o especialista en enfermedades infecciosas). En cambio, hay países en los que el tratamiento puede ser prescrito por un sanitario de atención primaria o un farmacéutico (83,84).

Así una intervención del sistema sanitario debería abordar los tres niveles de la cascada sanitaria: cribado, vinculación al tratamiento y tratamiento. Los programas nacionales deben planificarse y ejecutarse en función de la cantidad y la calidad de los recursos nacionales disponibles. Es responsabilidad del sistema sanitario diseñar políticas y normativas que respalden los esfuerzos de eliminación de la hepatitis C, en concreto, el aumento de la financiación de los programas contra la hepatitis C (46).

Obstáculos entre proveedor

El papel de los proveedores de servicios sanitarios directos es de suma importancia, ya que es el primero en conocer a los pacientes. El profesional desempeña un papel crucial en el inicio y el seguimiento de todo el proceso. El proceso comienza con el cribado, el diagnóstico y tratamiento, y continúa con el seguimiento. Los médicos de familia pueden prescribir DAA para tratar a pacientes con VHC con un grado de fibrosis bajo (19) y renunciar a consultas innecesarias con gastroenterólogos o hepatólogos, con lo que se agiliza el tiempo desde el diagnóstico hasta el tratamiento (46).

No obstante, existen varias barreras entre los médicos de familia. Por ejemplo, la mayoría de los médicos de familia están saturados de pacientes sintomáticos y otras tareas. Además, la baja adherencia al tratamiento, el abuso de sustancias y la falta de

tratamiento para los drogodependientes dificultan el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con VHC (85).

Quizá algunos médicos de familia no crean que el tratamiento de la hepatitis sea responsabilidad suya. El desconocimiento del tratamiento con AAD puede afectar a la confianza a la hora de iniciar el tratamiento. Las clínicas locales carecen de apoyo para el tratamiento del VHC, que requiere personal para las extracciones de sangre, gestores de casos o enlaces con coordinadores de atención, y un protocolo autorizado para las pruebas del VHC (52). Se necesitan trabajadores médicos y recursos para ponerse en contacto con los pacientes a fin de iniciar las pruebas y el tratamiento. En los sistemas sanitarios con una medicina de familia de buena calidad, el médico de familia y el personal del dispensario local deberían formar parte de la detección y tratamiento (46).

Barreras a nivel del paciente

La principal barrera a la que se enfrentan los pacientes es la concienciación. En concreto, la falta de concienciación sobre la importancia del cribado y consecuencias de una infección crónica por VHC no tratada dificulta el inicio del tratamiento. Las campañas de concienciación sobre el VHC a nivel local y nacional pueden abordar el problema de la concienciación. Las campañas deben adaptarse cultural y lingüísticamente a cada país, especialmente en el caso de las minorías con altas tasas de infección. También persisten las barreras psicosociales, como la falta de asistencia a las citas y de realización de pruebas, pérdida de seguimiento y abuso de sustancias (86).

Los estigmas generalizados, la desconfianza en la atención sanitaria, la falta de un cuadro sintomático, el miedo a las pruebas diagnósticas y el temor a los efectos adversos disuaden a los pacientes (52). El estigma asociado a la hepatitis C por su asociación con la inyección de drogas u otros comportamientos de alto riesgo disuade a las personas de someterse a las pruebas de detección. El miedo a la discriminación, el aislamiento social o los juicios negativos impiden que las personas utilicen los servicios de cribado de la hepatitis C. Además, el acceso a los servicios de cribado y atención sanitaria está limitado por la ubicación geográfica (restricciones de transporte

y económicas) y la cobertura del seguro (52). Además, es difícil contactar con determinados pacientes. En particular, no es fácil llegar a las minorías empobrecidas, usuarios de drogas inyectables y personas sin hogar (46).

Los gastos médicos son una barrera importante. Los gastos incluyen los costes directos e indirectos, los pagos por la medicación y los pagos por conceptos secundarios, como los gastos de viaje. En situaciones en las que los recursos son escasos, el tratamiento contra el VHC debe racionarse. Los pacientes con pronósticos desalentadores pueden no ser candidatos al tratamiento. Por ejemplo, pacientes con una esperanza de vida corta, neoplasias malignas avanzadas y otras enfermedades graves sin fibrosis hepática avanzada (86).

Las barreras lingüísticas pueden impedir la comunicación entre los pacientes y los profesionales sanitarios. Las dificultades para sortear la desconfianza en el sistema sanitario son barreras adicionales (52). Las creencias culturales, las prácticas y los conceptos erróneos afectan a las percepciones y decisiones de las personas sobre el cribado (86).

Las intervenciones deben ser diseñadas y llevadas a cabo por el ministerio de sanidad, las organizaciones sanitarias. Las intervenciones deben realizarse a nivel local (como clínicas), medio y nacional. Las campañas de concienciación pública, los programas educativos y los esfuerzos de divulgación comunitaria sobre la hepatitis C y sus riesgos fomentan el cribado y el tratamiento. Los centros multidisciplinarios son una opción excelente. En los centros multidisciplinarios, los pacientes pueden recibir atención especializada para abordar todas sus necesidades médicas y extra sanitarias. Es importante señalar que la adherencia al cribado y al tratamiento es una parte clave del proceso. Una baja adherencia provoca la interrupción del proceso y el fracaso a la hora de alcanzar la RVS (86).

5.3 LIMITACIONES

A pesar de la valiosa información obtenida de los metaanálisis y revisiones sistemáticas en la actualización terapéutica de la hepatitis C crónica, se presentan limitaciones importantes. Estas incluyen posibles sesgos en los estudios primarios seleccionados para el análisis, variabilidad en las poblaciones de pacientes y regímenes terapéuticos estudiados, así como la rápida evolución de las opciones de tratamiento que podría afectar la relevancia de los hallazgos a lo largo del tiempo. Además, la dependencia de datos previamente publicados puede limitar la inclusión de investigaciones más recientes y relevantes. Estas restricciones destacan la importancia de interpretar los resultados con cautela y considerar fuentes actualizadas.

5.4 IMPLICACIONES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Los documentos identificados proporcionan una síntesis de la evidencia existente, guiando la selección de tratamientos efectivos y personalizados. Además, al resumir datos de múltiples estudios, ayudan a identificar las terapias más prometedoras y aclaran la eficacia relativa de diferentes enfoques. Estas revisiones también enfatizan la necesidad de actualización constante debido a la rápida evolución de las opciones terapéuticas. Sin embargo, es fundamental considerar la calidad de los estudios incluidos y adaptar las recomendaciones a la situación individual del paciente.

CAPÍTULO VI

6. CONCLUSIONES

1. La eficacia de las terapias antivirales de acción directa en el tratamiento de la hepatitis C crónica se situaron con excelente respuesta virológica sostenida en la semana 12, probada en los diferentes grupos etarios (niños, adolescentes, adultos, adultos mayores), así con comorbilidades como enfermedad renal crónica en estadios avanzados, coinfección por VIH o carcinoma hepatocelular, en cambio, el porcentaje de respuesta virológica disminuyó cuando los pacientes presentaron cirrosis hepática. Los resultados arrojaron una proporción muy baja de personas con eventos adversos.
2. Esta revisión destaca diversas estrategias para superar obstáculos en la atención de la hepatitis C crónica, incluyendo pruebas simplificadas, apoyo al paciente y atención descentralizada. Las intervenciones integradas y centradas en las personas, junto con la combinación de servicios, son esenciales para la eliminación del VHC. Sin embargo, el acceso equitativo a terapias sigue siendo desafiante debido a barreras económicas y estructurales. Para lograr avances, se requiere la implementación de enfoques multidisciplinarios y estratégicos respaldados por políticas de salud sólidas.
3. Se destaca que los sistemas de salud enfrentan desafíos en el inicio del tratamiento de la hepatitis C. La estructura varía según los países, lo que exige adaptabilidad de los programas. La detección y el acceso al tratamiento son complicados, afectados por barreras geográficas, de concienciación y estigma. Los sistemas deben abordar estas barreras entre proveedores y pacientes mediante estrategias multifacéticas, campañas de concienciación y centros multidisciplinarios. La adherencia es clave para alcanzar el éxito del tratamiento.

CAPÍTULO VII

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Alqahtani S, Sulkowski M. Chronic Hepatitis C: Advances in Therapy and the Remaining Challenges. *Med Clin North Am.* 2023;107(3):423–33. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025712523000019>
2. Sarrazin C. Treatment failure with DAA therapy: Importance of resistance. *J Hepatol.* 2021;74(6):1472–82. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827821001690>
3. Blach S, Zeuzem S, Manns M. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(3):161–76. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2468125316301819>
4. Zhou J, Wang F, Li L. Management of in- and out-of-hospital screening for hepatitis C. *Front Public Heal.* 2023;10(2):85–92. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2022.984810/full>
5. Mohd K, Groeger J, Flaxman A. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: New estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology.* 2013;57(4):1333–42. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.26141>
6. Bukh J. The history of hepatitis C virus (HCV): Basic research reveals unique features in phylogeny, evolution and the viral life cycle with new perspectives for epidemic control. *J Hepatol.* 2016;65(1):2–21. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827816304056>
7. Harris R, Ramsay M, Hope V. Hepatitis C prevalence in England remains low and varies by ethnicity: an updated evidence synthesis. *Eur J Public Health.* 2012;22(2):187–92. <https://academic.oup.com/eurpub/article-lookup/doi/10.1093/eurpub/ckr083>
8. Mann A, Trotter C, Adekoyejo M. Hepatitis C in ethnic minority populations in England. *J Viral Hepat.* 2008;15(6):421–6. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2893.2007.00958.x>
9. Forns X, Poordad F, Pedrosa M. Ombitasvir/paritaprevir/r, dasabuvir and ribavirin for cirrhotic HCV patients with thrombocytopaenia and hypoalbuminaemia. *Liver Int.* 2015;35(11):2358–62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26248955>
10. Webster D, Klenerman P, Dusheiko G. Hepatitis C. *Lancet.* 2015;385(9973):1124–35. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673614624016>
11. Pawlotsky J. New Hepatitis C Therapies: The Toolbox, Strategies, and Challenges. *Gastroenterology.* 2014;146(5):1176–92. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508514003047>
12. Su J, Brook R, Kleinman N. The impact of hepatitis C virus infection on work

- absence, productivity, and healthcare benefit costs. *Hepatology*. 2010;52(2):436–42. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.23726>
13. Ortega A, Dorner M. Immune Evasion Strategies during Chronic Hepatitis B and C Virus Infection. *Vaccines*. 2017;5(3):24–32. <https://www.mdpi.com/2076-393X/5/3/24>
 14. Dietz C, Maasoumy B. Direct-Acting Antiviral Agents for Hepatitis C Virus Infection-From Drug Discovery to Successful Implementation in Clinical Practice. *Viruses*. 2022;14(6):13–6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35746796/>
 15. Maasoumy B, Wedemeyer H. Natural history of acute and chronic hepatitis C. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012;26(4):401–12. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521691812000923>
 16. Manns M, Maasoumy B. Breakthroughs in hepatitis C research: from discovery to cure. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022;19(8):533–50. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35595834/>
 17. World Health Organization. Hepatitis C. 2022. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
 18. Marco L, Mantia C, Marco V. Hepatitis C: Standard of Treatment and What to Do for Global Elimination. *Viruses*. 2022;14(3):14–9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8954407/>
 19. Abu-Freha N, Mathew B, Elhoashla A, et al. Chronic hepatitis C: Diagnosis and treatment made easy. *Eur J Gen Pract*. 2022;28(1):102–8. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13814788.2022.2056161>
 20. Butt A, Yan P. Natural history of hepatitis C virus infection in a large national seroconversion cohort in the direct-acting antiviral agent era: Results from ERCHIVES. *J Viral Hepat*. 2021;28(6):916–24. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jvh.13507>
 21. Ghany M, Morgan T. 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(2):686–721. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31816111/>
 22. Pawlotsky J, Negro F, Aghemo A. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol*. 2020;73(5):1170–218. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827820305481>
 23. Vázquez S, Ardizzone B, Jiménez M. Evaluation of the diagnostic accuracy of laboratory-based screening for hepatitis C in dried blood spot samples: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2019;9(1):26–36. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31086259/>
 24. Poiteau L, Soulier A, Rosa I. Performance of rapid diagnostic tests for the detection of antibodies to hepatitis C virus in whole blood collected on dried blood spots. *J Viral Hepat*. 2016;23(5):399–401. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26833561/>

25. Santander S, Gómez D, Lorente S. Hepatitis C: A Pharmacological Therapeutic Update. *J Clin Med.* 2021;10(8):39–46. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33917830/>
26. Indolfi G, Giometto S, Serranti D, et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy and safety of direct-acting antivirals in children and adolescents with chronic hepatitis C virus infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52(7):1125–33. <https://doi.org/10.1111/apt.16037>
27. Zoratti M, Siddiqua A, Morassut R, et al. Pangenotypic direct acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C virus infection: A systematic literature review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2020;18(8):10022–9. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2019.12.007>
28. Mücke M, Herrmann E, Mücke V, et al. Efficacy and safety of direct-acting antivirals for hepatitis C in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Liver Int.* 2019;39(9):1652–60. <https://doi.org/10.1111/liv.14126>
29. Lee J, Ahn S, Yim S, et al. Efficacy and safety of direct-acting antiviral therapy for hepatitis C virus in elderly patients (≥65 years old): A systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat.* 2022;29(7):496–517. <https://doi.org/10.1111/jvh.13679>
30. Sahakyan Y, Lee V, Bremner K, et al. Impact of direct-acting antiviral regimens on mortality and morbidity outcomes in patients with chronic hepatitis c: Systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat.* 2021;28(5):739–54. <https://doi.org/10.1111/jvh.13482>
31. Ji F, Yeo Y, Wei M, et al. Sustained virologic response to direct-acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2019;71(3):473–85. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.04.017>
32. De A, Roy A, Verma N, et al. Sofosbuvir plus velpatasvir combination for the treatment of chronic hepatitis C in patients with end stage renal disease on renal replacement therapy: A systematic review and meta-analysis. *Nephrology.* 2022;27(1):82–9. <https://doi.org/10.1111/nep.13968>
33. Fabrizi F, Cerutti R, Dixit V, et al. Sofosbuvir-based regimens for HCV in stage 4–stage 5 chronic kidney disease. A systematic review with meta-analysis. *Nefrologia.* 2021;41(5):578–89. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2021.11.011>
34. Zheng Y, Ma S, Xiong Y, et al. Efficacy and safety of direct acting antiviral regimens for hepatitis C virus and human immunodeficiency virus co-infection: systematic review and network meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020;35(9):1477–87. <https://doi.org/10.1111/jgh.15051>
35. Due O, Chaikledkaew U, Genuino A, et al. Systematic Review with Meta-Analysis: Efficacy and Safety of Direct-Acting Antivirals for Chronic Hepatitis C Genotypes 5 and 6. *Biomed Res Int.* 2019;2019(5):16–22. <https://doi.org/10.1155/2019/2301291>
36. Castro E, Piedade J, Castro R, et al. Effectiveness of direct-acting agents for

- chronic hepatitis C treatment in South America: A systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat.* 2020;27(12):1396–407. <https://doi.org/10.1111/jvh.13364>
37. Liu J, Guo M, Ke L, et al. Cost-Effectiveness of Elbasvir/Grazoprevir for the Treatment of Chronic Hepatitis C: A Systematic Review. *Front Public Heal.* 2022;10(5):986–95. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.836986>
 38. Donaldson S, Radley A, Dillon J. Transformation of identity in substance use as a pathway to recovery and the potential of treatment for hepatitis C: a systematic review. *Addiction.* 2023;118(3):425–37. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/add.16031>
 39. Cunningham E, Wheeler A, Hajarizadeh B, et al. Interventions to enhance testing and linkage to treatment for hepatitis C infection for people who inject drugs: A systematic review and meta-analysis. *Int J Drug Policy.* 2023;111(8):1039–47. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2022.103917>
 40. Cunningham E, Wheeler A, Hajarizadeh B, et al. Interventions to enhance testing, linkage to care, and treatment initiation for hepatitis C virus infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7(5):426–45. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00471-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00471-4)
 41. Schwarz T, Horváth I, Fenz L, et al. Interventions to increase linkage to care and adherence to treatment for hepatitis C among people who inject drugs: A systematic review and practical considerations from an expert panel consultation. *Int J Drug Policy.* 2022;102(16):1035–42. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2022.103588>
 42. Cárđaba M, Abad E, Calleja M. Effectiveness of direct-acting antiviral drugs against hepatitis C virus: predictive factors of response to the treatment. *Libyan J Med.* 2021;16(1):16–22. <https://doi.org/10.1080/19932820.2021.1949797>
 43. Amoako A, Ortiz D, Engler K, et al. Patient and provider perceived barriers and facilitators to direct acting antiviral hepatitis C treatment among priority populations in high income countries: A knowledge synthesis. *Int J Drug Policy.* 2021;96(6):56–62. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33853727/>
 44. Castro R, Perazzo H, Mendonça L, et al. Effectiveness of implementing a decentralized delivery of hepatitis C virus treatment with direct-acting antivirals: A systematic review with meta-analysis. *PLoS One.* 2020;15(2):229–35. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229143>
 45. Ortiz D, Amoako A, Ekmekjian T, et al. Interventions to Improve Uptake of Direct-Acting Antivirals for Hepatitis C Virus in Priority Populations: A Systematic Review. *Front Public Heal.* 2022;10(7):877–85. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.877585>
 46. Taha G, Ezra L, Abu N. Hepatitis C Elimination: Opportunities and Challenges in 2023. *Viruses.* 2023;15(7):1413–9. <https://pmc/articles/PMC10386528/>
 47. Mendizabal M, Alonso C, Silva M. Overcoming barriers to hepatitis C elimination. *Frontline Gastroenterol.* 2019;10(3):207–15. <https://pmc/articles/PMC6583574/>

48. Chang L, Chang H, Chen P, et al. Factors Associated with the Refusal of Direct-Acting Antiviral Agents for the Treatment of Hepatitis C in Taiwan. *Med.* 2022;58(4):6-12. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35454360/>
49. Nguyen V, Huang D, Le M, et al. Global treatment rate and barriers to direct-acting antiviral therapy: A systematic review and meta-analysis of 146 studies and 1 760 352 hepatitis C virus patients. *Liver Int.* 2023;43(6):1195–203. <https://doi.org/10.1111/liv.15550>
50. Hashem M, Badary H, Mahfouz N, et al. Evaluation of factors affecting patients' refusal of HCV treatment in a cohort of Egyptian patients. *J Public Health.* 2023;45(1):214–7. <https://academic.oup.com/jpubhealth/article/45/1/214/6396794>
51. Khazraji A, Patel I, Saleh M, et al. Identifying Barriers to the Treatment of Chronic Hepatitis C Infection. *Dig Dis.* 2020;38(1):46–52. <https://www.karger.com/Article/FullText/501821>
52. Litwin A, Drolet M, Nwankwo C, et al. Perceived barriers related to testing, management and treatment of HCV infection among physicians prescribing opioid agonist therapy: The C-SCOPE Study. *J Viral Hepat.* 2019;26(9):1094–104. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jvh.13119>
53. Marshall A, Grebely J, Dore G, et al. Barriers and facilitators to engaging in hepatitis C management and DAA therapy among general practitioners and drug and alcohol specialists—The practitioner experience. *Drug Alcohol Depend.* 2020;206(9):107705. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2019.107705>
54. Zhang P, Guo R, Lian J, et al. Unblocking barriers of access to hepatitis C treatment in China: Lessons learned from Tianjin. *Ann Glob Heal.* 2020;86(1):69-75. [/pmc/articles/PMC7181951/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33111951/)
55. Haley D, Edmonds A, Ramirez C, et al. Direct-Acting Antiviral Hepatitis C Treatment Cascade and Barriers to Treatment Initiation among US Men and Women with and without HIV. *J Infect Dis.* 2021;223(12):2136–44. <https://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiaa686>
56. Bruggmann P, Berg T, Øvrehus A, et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. *J Viral Hepat.* 2014;21(2):5–33. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jvh.12247>
57. Heo J, Kim Y, Lee S, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir-velpatasvir and sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir for hepatitis C in Korea: a Phase 3b study. *Korean J Intern Med.* 2023;38(4):504–13. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37424500/>
58. Fangazio S, Camatta D, Tran M, et al. Treatment failure after interferon-free treatment of hepatitis C as a clue of a yet undetected hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;68(1):212–3. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827817322808>
59. Sachdeva M. Immunology of hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol.*

- 2015;7(17):2080–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26301050>
60. Pawlotsky J, Aghemo A, Back D, et al. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol.* 2015;63(1):199–236. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827815002081>
 61. Cachay E, Mena A, Morano L, et al. Predictors of hepatitis C treatment failure after using direct-acting antivirals in people living with human immunodeficiency virus. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(3):36–42. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6440685/>
 62. Chou R, Hartung D, Rahman B, et al. Comparative Effectiveness of Antiviral Treatment for Hepatitis C Virus Infection in Adults: A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2013;158(2):114–21. <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-158-2-201301150-00576>
 63. Manoj K, Nayak S, Gupta E, et al. Generic sofosbuvir-based direct-acting antivirals in hepatitis C virus-infected patients with chronic kidney disease. *Liver Int.* 2018;38(12):2137–48. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29676846/>
 64. Rosenblatt R, Mehta A, Wagner M, et al. Baseline Creatinine Clearance is a Predictor of Worsening Renal Function while on HCV Treatment with Sofosbuvir-Ledipasvir. *J Hepatol.* 2016;64(2):819–25. [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(16\)01602-0/abstract](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(16)01602-0/abstract)
 65. Sise M, Backman E, Ortiz G, et al. Effect of Sofosbuvir-Based Hepatitis C Virus Therapy on Kidney Function in Patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(10):1615–23. <https://journals.lww.com/01277230-201710000-00010>
 66. Kredo T, Ford N, Adeniyi F, et al. Decentralising HIV treatment in lower- and middle-income countries. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(6):69–75. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009987.pub2/abstract>
 67. Ho J, Byrne A, Linh N, et al. Decentralized care for multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ.* 2017;95(8):584–93. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5537756/pdf/BLT.17.193375.pdf/>
 68. Lasser K, Heinz A, Battisti L, et al. A Hepatitis C Treatment Program Based in a Safety-Net Hospital Patient-Centered Medical Home. *Ann Fam Med.* 2017;15(3):258–61. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28483892/>
 69. Belperio P, Chartier M, Ross D, et al. Curing Hepatitis C Virus Infection: Best Practices From the U.S. Department of Veterans Affairs. *Ann Intern Med.* 2017;167(7):499–502. <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/M17-1073>
 70. Parmar P, Mackie D, Varghese S, et al. Use of Telemedicine Technologies in the Management of Infectious Diseases: A Review. *Clin Infect Dis.* 2014;60(7):1084–94. <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/ciu1143>
 71. Hagan L, Kasradze A, Salyer S, et al. Hepatitis C prevalence and risk factors in

- Georgia, 2015: setting a baseline for elimination. *BMC Public Health*. 2019;19(3):480–9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32326913/>
72. Chikovani I, Ompad D, Uchaneishvili M, et al. On the way to Hepatitis C elimination in the Republic of Georgia—Barriers and facilitators for people who inject drugs for engaging in the treatment program: A formative qualitative study. *PLoS One*. 2019;14(4):6123–9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31034530/>
 73. Dhiman R, Grover G, Premkumar M, et al. Decentralized care with generic direct-acting antivirals in the management of chronic hepatitis C in a public health care setting. *J Hepatol*. 2019;71(6):1076–85. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31325468/>
 74. Vu T, Toribio W, Riazi F, et al. Increasing Access to Hepatitis C Virus Medications: A Program Model Using Patient Navigators and Specialty Pharmacy to Obtain Prior Authorization Approval. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018;24(4):329–33. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29578854/>
 75. Ferraro M, Stantspainer M. Hepatitis C – Screening, Diagnosis, Management & Treatment. *Osteopath Fam Physician*. 2019;11(1):12–9. <https://ofpjournal.com/index.php/ofp/article/view/595>
 76. WHO guidelines. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. Vol. 3, Who. 2018. 1–108 p. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273174/9789241550345-eng.pdf?ua=1>
 77. Guss D, Sherigar J, Rosen P, et al. Diagnosis and Management of Hepatitis C Infection in Primary Care Settings. *J Gen Intern Med*. 2018;33(4):551–7. <https://doi.org/10.1007/s11606-017-4280-y>
 78. WHO. Guidelines on Hepatitis B and C Testing. Vol. 66, Who. 2017. 1–170 p. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549981>
 79. Lee S, Yearwood G, Guillon G, et al. Evaluation of a rapid, point-of-care test device for the diagnosis of hepatitis C infection. *J Clin Virol*. 2010;48(1):15–7. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1386653210000909>
 80. Liu L, Zhang M, Hang L, et al. Evaluation of a new point-of-care oral anti-HCV test for screening of hepatitis C virus infection. *Viol J*. 2020;17(1):1–11. <https://virologyj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12985-020-1293-7>
 81. Cardoso A, Figueiredo C, Villela C, et al. Staging Fibrosis in Chronic Viral Hepatitis. *Viruses*. 2022;14(4):660-8. <https://www.mdpi.com/1999-4915/14/4/660/htm>
 82. Isakov V, Nikityuk D. Elimination of HCV in Russia: Barriers and Perspective. *Viruses*. 2022;14(4):6–12. <https://pmc/articles/PMC9024583/>
 83. Shilton S, Markby J, Sem X, et al. Feasibility, effectiveness, and lessons learned from the introduction of decentralised HCV testing and treatment at primary healthcare clinics in three regions in Malaysia. En: *The International Liver Congress EASL*. 2021. p. 1–5.

https://www.researchgate.net/publication/353131164_Feasibility_effectiveness_and_lessons_learned_from_the_introduction_of_decentralised_HCV_testing_and_treatment_at_primary_healthcare_clinics_in_three_regions_in_Malaysia?channel=doi&linkId=60e8a2cc30e8e50

84. Patel A, Wang S, Gallipani A, et al. Partnerships for elimination: Ambulatory care clinical pharmacists dismantling barriers to hepatitis c cure. *Hepatology*. 2021;74(2):570–6. https://www.natap.org/2021/AASLD/AASLD_104.htm
85. Myles A, Mugford G, Zhao J, et al. Physicians' attitudes and practice toward treating injection drug users infected with hepatitis C virus: Results from a national specialist survey in Canada. *Can J Gastroenterol*. 2011;25(3):135–9. <https://www.hindawi.com/journals/cjgh/2011/810108/>
86. Malespin M, Harris C, Kanar O, et al. Barriers to treatment of chronic hepatitis C with direct acting antivirals in an urban clinic. *Ann Hepatol*. 2019;18(2):304–9. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1665268119300067>



AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Heidi Denisse Guaman Brito, portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 0104903513. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación "Actualización terapéutica de la hepatitis C crónica" de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 27 de octubre de 2023

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Heidi Denisse Guaman Brito', written in a cursive style.

Heidi Denisse Guaman Brito

C.I. 0104903513