

Hepatitis crónica por virus C. Evaluación de los pacientes tratados con antivirales de acción directa en el sistema público de Chile

GABRIEL MEZZANO^{1,2,3,4}, HERMAN AGUIRRE³, ANDREA PEÑA⁵,
FERNANDO GÓMEZ^{1,3}, LEYLA NAZAL⁶, JUAN PABLO ARAB^{7,8},
JUAN PABLO ROBLERO⁹, en representación de ACHHEP¹⁰

Evaluation of patients with virus C hepatitis treated with direct-acting antivirals in the Chilean public system

Background: Direct-acting antivirals (DAA) allowed a radical change in the treatment of hepatitis C virus (HCV), achieving the elimination of the virus or sustained viral response (SVR) in > 95% of patients, with good tolerance and few adverse effects. **Aim:** To characterize the treated population and evaluate the efficacy of DAA treatment in the Chilean public health system. **Material and Methods:** Retrospective analysis of data sheets of patients with chronic HCV infection collected by the Ministry of Health of Chile between 2016 and May 2019. **Results:** Two hundred and fifty-five patients with a mean age of 59 years (51% males) were collected. Genotype 1b was predominant, 72% patients had a diagnosis of cirrhosis at the beginning of treatment. Sofosbuvir-Velpatasvir was predominantly used in 56%. SVR was achieved in 92% of cases, only 4% persisted with detectable load at 24 weeks. A significant decrease in alanine aminotransferase values (88 and 31 U/L respectively, $p < 0.01$) and a significant increase in plasma albumin (3.7 and 3.9 mg/dl respectively, $p = 0.02$) were observed. The comparative analysis of MELD-Na before and after treatment did not show a significant variation (10.8 and 10.4 respectively, $p = 0.34$). **Conclusions:** These patients treated with DAAs presented SVR rates comparable with national and international data.

(Rev Med Chile 2021; 149: 1687-1693)

Key words: Hepacivirus; Hepatitis; Sustained Virologic Response.

Según recientes estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) existen 71 millones de personas en el mundo infectadas por el virus de la hepatitis C (VHC) y causaría 400 mil muertes anuales¹. Siete millones de infectados se encuentran en Latinoamérica, con incidencia de 6,4 x 100 mil habitantes, en América. La situación de Chile es distinta a la de los países orientales ya

que se estima una endemicidad baja, siendo la prevalencia reportada en distintos estudios nacionales entre 0,1 a 0,19% en población general. Sin embargo, estudios realizados en bancos de sangre muestran prevalencias que pueden alcanzar hasta 0,3%^{2,3}.

La infección crónica por este virus es una enfermedad silenciosa, con desarrollo de complicacio-

¹Sección de Gastroenterología, Hospital del Salvador, Santiago, Chile.

²Servicio Gastroenterología, Clínica Universidad de los Andes, Santiago, Chile.

³Sección de Medicina, Hospital del Salvador, Santiago, Chile.

⁴Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

⁵Departamento de Enfermedades Transmisibles, Ministerio de Salud de Chile, Santiago, Chile.

⁶Departamento de Gastroenterología, Clínica Las Condes, Santiago, Chile.

⁷Departamento de Gastroenterología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

⁸Centro de Envejecimiento y Regeneración (CARE), Departamento de Biología Celular y Molecular,

Facultad de Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

⁹Departamento de Medicina, Sección de Gastroenterología, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

¹⁰Asociación Chilena de Hepatología.

Trabajo no recibió financiamiento. Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 31 de octubre de 2020, aceptado el 27 de septiembre de 2021.

Correspondencia a:

Gabriel Mezzano Puentes

Sección Gastroenterología, Servicio Medicina Interna,

Hospital del Salvador, Avenida Salvador 364, Santiago, Chile.

Gmezzano@clinicaandes.cl

nes a largo plazo, como la cirrosis descompensada y hepatocarcinoma. Además, genera considerable impacto en la calidad de vida, sobrevida y gastos en el sistema de salud. Por la magnitud de los números previamente descritos, la OMS ha instado a los países a incrementar los esfuerzos en la pesquisa y la prevención, con miras a reducir en 90% la incidencia y en 65%, la mortalidad para el año 2030^{5,6}.

En este sentido, los antivirales de acción directa (AAD) han permitido un cambio radical de la enfermedad logrando la eliminación del virus o respuesta viral sostenida (RVS) en más de 95% de los tratados, con buena tolerancia y escasos efectos adversos, además de reducir los riesgos de hepatocarcinoma y mortalidad de causa hepática y de cualquier causa^{5,7-9}. En Chile, la experiencia con AAD no ha tenido diferencias significativas con series internacionales, siendo el informe del Ministerio de Salud (MINSAL) sobre 162 pacientes tratados por el mecanismo de auxilio extraordinario entre los años 2016-2018¹⁰ y la serie reportada por Soza et al.¹¹ las más grandes a nivel nacional.

El año 2018, posterior a la compra de AAD por auxilio extraordinario, se adquirieron 650 terapias que fueron asignadas por priorización a pacientes trasplantados hepáticos (o de otros órganos) o en lista de espera de trasplante hepático; con fibrosis hepática en etapa 3 y 4 de la clasificación de METAVIR; coinfectados con VIH; con hemofilia y pacientes que fallaron a un ciclo previo de terapia antiviral (Figura 1). Los enfermos beneficiados

con la asignación de tratamiento fueron tratados de acuerdo a los registros propios de cada centro asistencial.

El propósito de este estudio es caracterizar en lo demográfico y clínico este último grupo de pacientes tratados y, además, estimar la eficacia del tratamiento con AAD.

Material y Método

La información proviene del análisis de datos de planillas de casos con infección crónica por virus hepatitis C recolectados prospectivamente por el Ministerio de Salud de Chile entre los años 2016 y mayo de 2019. Análisis de variación de MELD-Na *score* previo y posterior a tratamiento antiviral. Este puntaje es habitualmente utilizado para estimar el pronóstico de pacientes cirróticos y priorización de candidatos en lista de espera de trasplante hepático.

Respetando la ley N°19.628 sobre datos sensibles, se manejó una base datos sin RUT y codificada desde el MINSAL. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética Oriente.

Se utilizó medidas de estadística descriptiva para precisar las características de la población en terapia antiviral y para los resultados asociados a ella. Se comparó las medias de los exámenes previos a tratamiento con las medias después de 24 semanas del inicio de este. Esto se hizo, también, con las medias de MELD Na y, en ambos casos, se utilizó el test de t de Student para muestras emparejadas obteniendo valor p de significancia bilateral de alfa 0,05.

Resultados

Del total de 650 tratamientos con AAD adquiridos y distribuidos a los hospitales públicos de Chile, se logró recolectar 255 hojas de seguimiento hasta mayo de 2019 (Tabla 1).

De los 255 pacientes, 47,0% (n = 120) pertenece a la Región Metropolitana de Santiago, siendo el Hospital del Salvador y el Hospital San José las instituciones con mayor cantidad de enfermos: 14,9% (n = 38) y 11,7% (n = 30), respectivamente. En regiones, los hospitales con mayor cantidad de pacientes son Gustavo Fricke y Guillermo Grant Benavente, con 10,98% (n = 28) y 5,88% (n = 15), respectivamente (Figura 2).

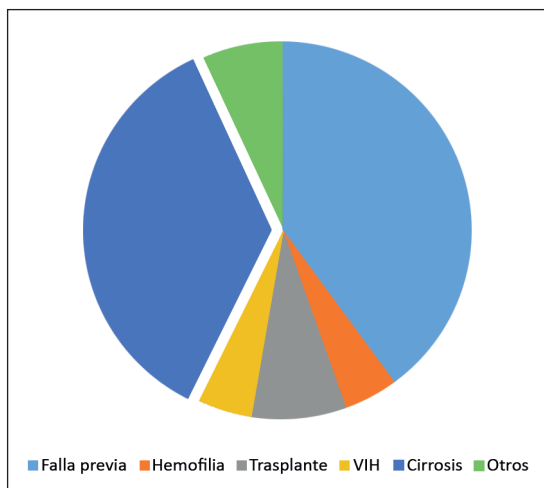


Figura 1. Causa de priorización.

Tabla 1. Características generales de 255 pacientes

n	255
Edad (años)	58,69+ -11,85
Género masculino (%)	50,58 (129/255)
Genotipo VHC (%)	
- 1	10,98 (28/255)
- 1 a	6,67 (17/255)
- 1 b	62,35 (159/255)
- 2	1,56 (4/255)
- 3	9,41 (24/255)
- 3 a	3,92 (10/255)
- 4	4,31 (11/255)
- 3 y 4	0,39 (1/255)
- Sin datos	0,39 (1/255)
Coinfección VIH (%)	7,45 (19/255)
Coinfección VHB (%)	0,78 (2/255)
Hemofilia (%)	5,49 (14/255)
Cirrosis (%)	70,98 (181/255)
ERC etapa 5 (%)	1,56 (4/255)
Ascitis (%)	18,43 (47/255)
Encefalopatía (%)	14,5 (37/255)
Hemorragia variceal (%)	10,98 (28/255)
Hepatocarcinoma (%)	4,7 (12/255)
Falla a terapia (%)	25,88 (66/255)
Trasplante hepático (%)	7,45 (19/255)
Trasplante renal (%)	0,39 (1/255)

VHC: Virus hepatitis C; VIH: Virus de inmunodeficiencia humana; VHB: Virus hepatitis B; ERC: enfermedad renal crónica.

La edad promedio de los pacientes fue $58,69 \pm 11,85$ años, con $56,52 \pm 11,16$ años para el género masculino y $60,93 \pm 11,02$ años para el género femenino. El 50,58% (129/255) correspondió al género masculino.

El genotipo 1b fue predominante, con 62,35% (159/255), seguido de genotipo 3 y 4 (9,4% y 4,3%, respectivamente). La principal causa de priorización para tratamiento fueron la falla a tratamiento previo en 40% ($n = 103$) y la presencia de cirrosis en 35,8% ($n = 92$). Coinfección con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) se presentó en 7,45% (19/255) de los pacientes, seguido de solo 2 pacientes con virus hepatitis B (VHB) en (0,78%). El antecedente de trasplante de hígado y riñón se presentó en 7,45% (19/255) y 0,39% (1/255), respectivamente. Solo 5,49% (14/255) de los pacientes fue tratado por hemofilia.

Ciento ochenta y cuatro (72,15%) pacientes tenían el diagnóstico de cirrosis al iniciar el tratamiento, de los cuales 72,28% (133/184) Child-Pugh A, 25% (46/184) Child-Pugh B y 2,71% (5/184) Child-Pugh C. Respecto al antecedente de descompensaciones al momento del inicio del tratamiento se registró el antecedente de ascitis en 18,43% (47/255), encefalopatía hepática en 14,5% (37/255) y hemorragia variceal en 10,98% (28/255) de los pacientes.

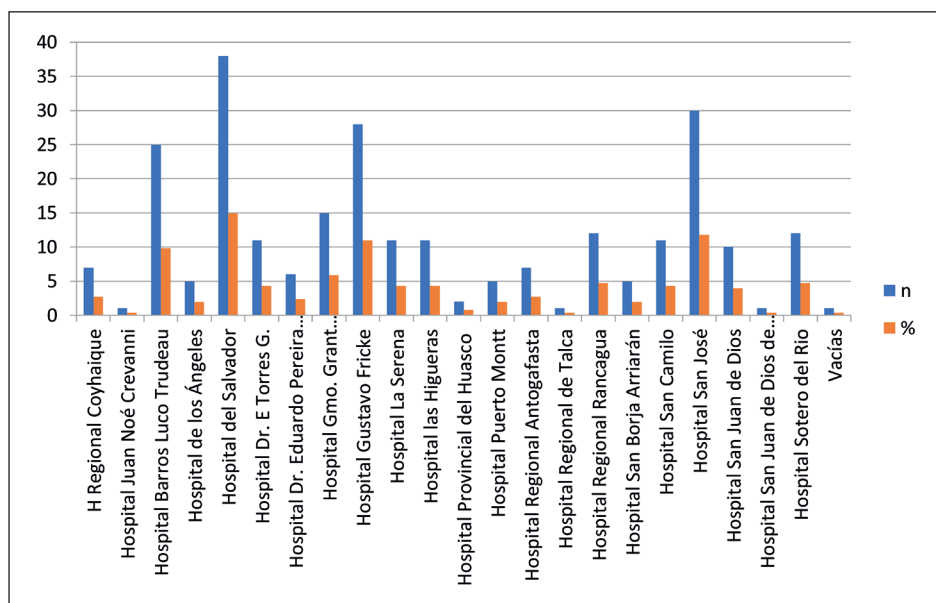


Figura 2. Distribución geográfica de pacientes.

El 4,7% (12/255) de los pacientes presentó hepatocarcinoma durante su evolución. De estos pacientes, tres de ellos fueron diagnosticados durante el seguimiento. Otros tres pacientes fueron diagnosticados antes de iniciar la terapia, siendo sometidos a quimioembolización. Uno de los pacientes se diagnosticó hepatocarcinoma a las 24 semanas de seguimiento. No se cuentan con los detalles de los otros 5 pacientes informados.

Se observó en 1,56% (4/255) de los pacientes cursando una enfermedad renal crónica etapa 5, definida como filtrado glomerular menor de 15 ml/min/1,73 m² -calculado con MDRD-, siendo 1 de ellos con cirrosis concomitante y 1 de ellos trasplantado renal con falla crónica del injerto. En este período existía acceso muy limitado a terapias para insuficiencia renal.

Antivirales

Con respecto a la terapia con AAD, se utilizó predominantemente Sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VPR) en 56,07% (143/255), seguido de Sofosbuvir/ledipasvir (SOF/LVR) en 35,6% (91/255). La duración del tratamiento fue de 12 semanas en 245 pacientes (96,07%), siendo excepcional el tratamiento de mayor duración. El 70,58% (180/255) de los pacientes inició su tratamiento durante el año 2018.

Se logra en 92,3% (204/221) de los casos una RVS, además de 0,9% (2/221) de los casos que se informaron como fallecidos posteriores al tratamiento y que logran una RVS, sumando 93,2% de RVS total (206/221). No se incluyeron en el análisis a pacientes inasistentes a controles, aquellos con ausencia de datos de carga viral en hoja de seguimiento y otro grupo por encontrarse aun en seguimiento, siendo 34 pacientes del total (34/255).

La persistencia de carga viral positiva es de 4,07% (9/221) a las 24 semanas. De estos nueve pacientes, 8 eran genotipo 1b y un paciente genotipo 2. Presentaban cirrosis todos ellos en estadio Child - Pugh A y B (4 y 5 pacientes respectivamente). Se indicó terapia antiviral con SOF/LVR a 6 pacientes con carga viral positiva, en otros 2 enfermos se prescribió SOF/VPR y a 1 paciente se recetó SOF/RBV, este último no se informó el motivo por el cual recibió tratamiento sin inhibidores de la proteasa ni de la proteína no estructural NS5A, sin embargo, se describe mala tolerancia a tratamiento y necesidad de hospita-

lización, lo que pudiese hacer suponer una toma irregular del fármaco.

Durante el tratamiento fallece 1,8% (4/221) de los pacientes y post tratamiento entre las 12 y 24 semanas 0,9% (2/221) (Tabla 2).

Variación del MELD

Los exámenes disponibles para analizar en las hojas de seguimiento de pacientes previo al inicio de tratamiento y a las 24 semanas fueron transaminasas y pruebas de función hepática. Dentro de los parámetros más relevantes se observó una disminución significativa de los valores de transaminasa glutámico-pirúvica sérica (SGPT) (87,46 vs 31,0 U/L, $p < 0,001$), disminución de la bilirrubina total, sin lograr la significancia estadística (1,7 vs 1,1 mg/dl, $p: 0,138$) y un aumento significativo de la albumina plasmática (3,7 vs 3,9 mg/dl, $p: 0,02$), valores que reflejarían una mejoría

Tabla 2. Tratamiento y outcomes

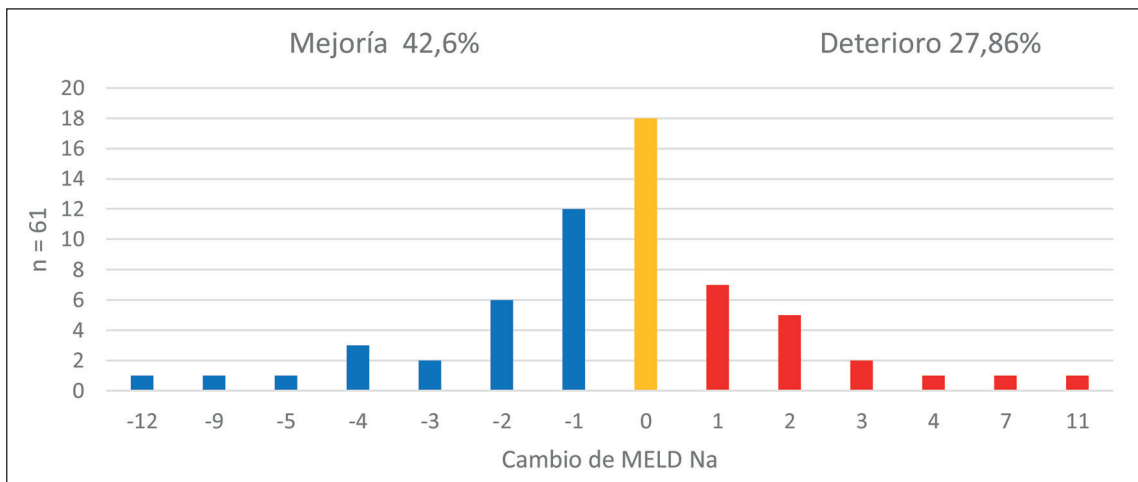
Terapia oral de acción directa (%)	
– SOF/DCV	5,09 (13/255)
– SOF/LVR	35,68 (91/255)
– SOF/RBV	1,17 (3/255)
– SOF/VPR	56,07 (143/255)
– VIEKIRA PAK	1,96 (5/255)
Duración terapia (%)	
– 12 semanas	96,07 (245/255)
– 20 semanas	0,39 (1/255)
– 24 semanas	3,52 (9/255)
Año inicio terapia (%)	
– 2016	18,43 (47/255)
– 2017	10,19 (26/255)
– 2018	70,58 (180/255)
– 2019	0,78 (2/255)
RVS (%)	92,3 (204/221)
Carga viral positiva (%)	4,07 (9/221)
Fallecidos durante tratamiento (%)	1,8 (4/221)
Fallecidos post tratamiento y RVS (%)	0,9 (2/221)
Tratamiento suspendido (%)	0,9 (2/221)

SOF/DCV: Sofosbuvir/daclatasvir; SOF/LVR: Sofosbuvir/ledipasvir; SOF/RBV: Sofosbuvir/Ribavirina; SOF/VPR: Sofosbuvir/Velpatasvir; VIEKIRA PAK: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir; RVS: Respuesta viral sostenida.

Tabla 3. Variación de laboratorio y MELD Na

	Pretratamiento	24 semanas post inicio tratamiento	p value
	Media (\pm DS)	Media (\pm DS)	
ALT/SGPT (U/L) (171/255)	87,46 (74,05)	31,9 (26,06)	< 0,001
Bilirrubina total (mg/dL) (166/255)	1,73 (5,24)	1,12 (0,76)	0,138
Albumina (g/dL) (132/255)	3,79 (0,58)	3,91 (0,61)	0,002
INR (152/255)	1,16 (0,2)	1,2 (0,22)	0,007
Creatinina plasmática (mg/dL) (155/255)	0,87 (0,68)	0,97 (0,95)	0,049
MELD Na (61/255)	10,84 (3,67)	10,46 (3,94)	0,345

ALT/SGPT: alanino aminotransferasa/transaminasa glutámico-piruvica serica; INR: índice internacional normalizado; MELD-Na: Model for End-Stage Liver Disease – serum sodium score.

**Figura 3.** Cambio de MELD Na.

de la función hepática. Además, se observó un aumento significativo del INR (1,16 vs 1,2, p: 0,007) y de la creatinina plasmática (0,87 vs 0,97 mg/dL, p: 0,049) (Tabla 3).

Al analizar la variación del MELD - Na en todos los pacientes con datos disponibles pre y post tratamiento se obtuvo sólo 61 datos completos. El 29,5% (18/61) no presentó variación de su puntaje durante el tratamiento; 42,6% (26/61) de los pacientes mejoró el MELD-Na siendo la mayoría una disminución de 1 punto respecto al basal. El 27,8% (17/61) de los pacientes tuvo aumento en el MELD-Na, siendo la mayoría 1 punto sobre el basal. La gran mayoría de los pacientes presentaron variación del MELD-Na de \pm 4 puntos, que es según lo descrito en otros

estudios internacionales. Sin embargo, 4 pacientes presentaron mayores variaciones, con mejorías de hasta 12 puntos y deterioro de hasta 11 puntos. (Figura 3). El análisis comparativo de MELD-Na pre y post tratamiento no mostró una variación significativa (10,8 vs 10,4, p : 0,34).

Discusión

La historia de la enfermedad por el VHC ha presentado un cambio radical en la última década con la aparición de los AAD. Este grupo de antivirales han demostrado ampliamente su efectividad en lograr tasas de RVS superiores a 95% con un perfil de efectos adversos considerablemente me-

Tabla 4. Grupos de riesgo de infección crónica por VHC

1. Todas las personas mayores de 45 años una vez en la vida
2. Personas que hayan recibido una transfusión o trasplante de órganos antes de 1996
3. Personas que hayan usado o sean usuarias de drogas intravenosas
4. Pacientes hemofílicos expuestos a hemoderivados
5. Pacientes sometidos a diálisis
6. Pacientes con elevación persistente de aminotransferasas
7. Pacientes con cirrosis hepática de cualquier etiología
8. Pacientes con VIH/SIDA
9. Niños nacidos de una madre con VHC
10. Personal de salud expuesto a sangre infectada
11. Parejas sexuales de pacientes infectados

por que sus predecesores. Además, este marcador de curación de la enfermedad permite cambios significativos en la evolución de la enfermedad al lograr una reducción del riesgo de desarrollar hepatocarcinoma en 70%, reducción del riesgo de mortalidad de causa hepática en más de 90%, mejoría de la fibrosis, mejoría de las transaminasas, mejoría de síntomas y manifestaciones extra-hepáticas, mejoría de la calidad de vida, entre muchos otros beneficios^{12,13}.

Es por lo antes mencionado que la OMS ha planteado la necesidad de reducir la incidencia y mortalidad con miras al año 2030⁵. La piedra de tope para el desarrollo de estas metas está en lograr concientizar a los distintos participantes del equipo de salud en buscar en forma activa los potenciales infectados ya que la cobertura actual se ha extendido a la posibilidad de tratamiento universal (Tabla 4).

Las últimas guías ministeriales y el protocolo simplificado de manejo de VHC^{14,15} apuntan directamente a ser un elemento de ayuda para el reconocimiento y tratamiento de los pacientes infectados por el VHC.

Los datos obtenidos en este estudio son semejantes con los datos previamente publicados, siendo la población cercana a la quinta década de la vida el grupo más afectado. El genotipo 1b fue

el más frecuente, seguido del genotipo 3. La principal indicación de priorización fue la presencia de cirrosis, seguido de falla a terapias previas (con interferón). La terapia con AAD por 12 semanas fue lo más indicado. De estas terapias, se observó que la combinación de sofosbuvir/velpatasvir tuvo una mayor frecuencia de prescripción. La RVS fue cercana a 93%, datos que se condicen con los datos reportados a nivel nacional e internacional. Lamentablemente, la pérdida de seguimiento probablemente subestima el verdadero porcentaje de RVS. Un porcentaje menor de pacientes no logró la RVS a las 24 semanas, siendo un grupo heterogéneo, principalmente genotipo 1. Solo 2 pacientes debieron suspender el tratamiento por efectos adversos y 6 fallecieron durante el tratamiento. Un paciente que recibió tratamiento SOF/RBV correspondía a genotipo 2, y no se logró la RVS; si bien no se informó con precisión el motivo de la prescripción de esta terapia, se puede considerar que según el estudio ASTRAL-2, hubiese tenido una mayor probabilidad de conseguir la RVS al utilizar la combinación SOF/VEL¹⁶, sin poder descartar una mala adherencia por efectos adversos.

En general, los parámetros de función hepática sufrieron cambios hacia la mejoría en la mayoría de los casos, sin embargo, dado el pequeño tamaño muestral no lograron significancia estadística (Tabla 3). La creatinina plasmática presentó un aumento significativo a las 24 semanas post tratamiento, sin criterios de falla renal propiamente tal. Una teoría a plantear, para futuros estudios, es que la mejoría de la condición clínica de los pacientes, asociado a disminución de la sarcopenia y de un aumento de la albumina plasmática, pudiese generar un ligero aumento de la creatinina plasmática. Otra posibilidad a explorar en futuros estudios es que el deterioro de la función renal se asocie al uso de sofosbuvir.

Respecto a la variación del puntaje MELD-Na, no hubo una significancia estadística posterior al tratamiento antiviral. Sin embargo, se observó que dos pacientes que presentaron mejorías de 12 y 9 puntos se debieron principalmente por una mejoría del sodio plasmático. Por otro lado, en los pacientes que presentaron deterioro del MELD-Na, se observó un aumento de la creatinina plasmática y del INR, sin poder conocerse las causas de estos cambios.

Dentro de las limitaciones del estudio se encuentra el carácter retrospectivo de la recolección

de datos, lo que se traduce en la pérdida de información demográfica, clínica y de laboratorio, además de evolución y efectos adversos reportados.

A la fecha, esta es la serie más grande de pacientes tratados con AAD en el sistema público de salud chileno, lo que refleja el éxito del trabajo en conjunto, coordinado y comprometido entre la Asociación Chilena de Hepatología (ACHHEP) y el Programa de Hepatitis del Ministerio de Salud. Este vínculo ha permitido facilitar y garantizar el acceso universal al tratamiento, lo que ha permitido tratar a la población identificada y promover medidas de pesquisa para pacientes no diagnosticados.

Conclusiones

La adquisición de tratamiento, para la infección crónica por VHC, por vía de priorización entre los años 2016 y 2019 con AAD presentó tasas de RVS comparables con los datos internacionales. Existe la necesidad de intensificar la pesquisa de potenciales enfermos infectados por el VHC, ya que por ley se encuentra disponible la terapia para todos los pacientes con VHC.

Referencias

1. Global Hepatitis Report 2017. Geneva: World Health Organization 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255016/9789?sequence=1> [Consultado el 10 de agosto de 2021].
2. Organización Mundial de la Salud, Ministerio de Salud de Chile. El caso de inversión para la Hepatitis C en Chile: Análisis del impacto en Salud y económico aplicando un enfoque de Salud Pública” 2018.
3. Peña A, Herrera T, Contreras P, Cáceres K, Caracterización del paciente con Hepatitis C bajo control en el Sistema Público de Salud, Chile. Año 2016. Gastroenterol. Latinoam. 2018; 29 (3): 104-22.
4. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. Hepatology. 2015; 61 (1): 77-87.
5. Organización Mundial de la Salud. Estrategia mundial del sector de la salud contra las hepatitis víricas 2016-2021: hacia el fin de las hepatitis víricas. Organización Mundial de la Salud 2016. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/250578> [Consultado el 28 de septiembre de 2020].
6. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, Francoz C, Mookerjee RP, Trebicka J, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol. 2018; 69 (2): 406-60.
7. Association E. Guidelines EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. J Hepatol. 2015; 63 (1): 199-236.
8. AASLD-IDSA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. <http://www.hcvguidelines.org>. [Consultado el 28 de septiembre de 2020].
9. Easl L, Group C. Response to the Cochrane systematic review on DAA-based treatment of chronic hepatitis C. J Hepatol. 2017; 67 (4): 663-4.
10. MINISTERIO DE SALUD. Informe: Pacientes con Hepatitis C tratados con Antivirales de Acción Directa, por vía Auxilio Extraordinario. Periodo 2016-2018. <https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2019/02/INFORME-PACIENTES-HEPATITIS-C-TRATADOS-POR-AUXILIO-EXTRAORDINARIO.2016-2018.pdf>. [Consultado el 28 de septiembre de 2020].
11. Vargas JI, Arab JP, Monrroy H, Labbé P, Sarmiento V, Fuster F, et al. Nuevas terapias orales de acción directa para tratamiento de virus de hepatitis C (VHC). Rev Med Chile 2017; 145 (10): 1235-42.
12. Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. Ann Intern Med. 2013; 158 (5 Pt 1): 329-37.
13. Zangneh H, Wong W, Sander B, Bell C, Mumtaz K, Kowgier M, et al. Cost-effectiveness of Hepatocellular Carcinoma Surveillance After a Sustained Virologic Response to Therapy in Patients With HCV Infection and Advanced Fibrosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018; S1542-3565 (18): 31394-6.
14. Subsecretaría de Salud Pública, División de Prevención y Control de Enfermedades, Departamento de Enfermedades Transmisibles. Protocolo de manejo simplificado para pacientes con hepatitis C crónica. Chile, 2019. Gastroenterol. latinoam 2020; 31 (1): 43-8.
15. Ministerio de Salud Chile. Guía Clínica AUGE Manejo y Tratamiento de la Infección Crónica por Virus de la Hepatitis C (VHC). 2015. Disponible en: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2016/04/GUIA-VHC.-2015-Editada.pdf>. [Consultado el 28 de septiembre de 2020].
16. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Bräu N, Gane EJ, Pianko S, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. N Engl J Med. 2015; 373 (27): 2608-17.