

TRATAMIENTO SIMPLIFICADO DE LA HEPATITIS C: OTRA ESTRATEGIA PARA SUPERAR LAS BARRERAS HACIA SU ELIMINACIÓN

EZEQUIEL RIDRUEJO^{1,3}, MANUEL MENDIZABAL^{2,3}, MARCELO O. SILVA^{2,3}

¹Sección Hepatología, Departamento de Medicina, Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas Norberto Quirno, CEMIC, ²Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Austral, Pilar,

³Latin American Liver Research Educational and Awareness Network (LALREAN), Pilar, Buenos Aires, Argentina

Resumen El manejo clínico de la infección por el virus de la hepatitis C (HCV) presenta varios desafíos en la actualidad. El objetivo de la OMS es eliminarlo para el 2030. Es un objetivo ambicioso y muy difícil de cumplir dadas las barreras al cuidado que se presentan. Sin embargo, esto es posible hoy gracias al descubrimiento de los antivirales de acción directa (AAD). Este tratamiento logra una alta tasa de curación y prácticamente está libre de efectos adversos. Para tratar de cumplirlo, además del uso de los AAD, es necesario reducir la tasa de pacientes no diagnosticados y facilitar el acceso de los diagnosticados al cuidado y el tratamiento. Para eso se propone llevar adelante el tratamiento simplificado del HCV. Esto implica reducir los controles durante y después del tratamiento. Esta simplificación varía según los pacientes tengan o no cirrosis. De esta manera se busca aumentar significativamente el número de pacientes tratados y curados para así poder reducir el impacto en la salud pública de esta enfermedad.

Palabras clave: antivirales de acción directa, tratamiento, eliminación, hepatitis C

Abstract *Simplified treatment of hepatitis C: another strategy to overcome the barriers to its elimination.* The clinical management of hepatitis C virus (HCV) infection presents several challenges today. WHO's goal is to eliminate it by 2030. It is an ambitious goal and difficult to meet given the barriers to care that arise. This is possible today thanks to the discovery of direct-acting antivirals (DAAs). This treatment achieves a high cure rate and is virtually free of adverse effects. To try to comply with this, in addition to the use of DAAs, it is necessary to reduce the rate of undiagnosed patients and facilitate the access of those diagnosed to care and treatment. For that, it is proposed to carry out the simplified treatment of HCV. This involves reducing controls during and after treatment. This simplification varies according to whether patients have cirrhosis or not. In this way, it seeks to significantly increase the number of patients treated and cured to reduce the burden on public health of this disease.

Key words: direct-acting antivirals, treatment, elimination, hepatitis C

PUNTOS CLAVE

- La hepatitis C es hoy una enfermedad curable en la mayoría de los casos. El objetivo de la OMS es eliminar esta enfermedad para 2030. Para esto debemos aumentar el número de personas diagnosticadas y lograr que accedan al tratamiento. Hoy se ha simplificado el tratamiento con AAD para lograr incrementar la cantidad de pacientes tratados y curados, y así llegar al objetivo de la eliminación del HCV.

La infección por el virus de la hepatitis C (HCV) es un problema de salud pública global, con una tasa de

prevalencia estimada del 1%, que equivale a 71 millones de personas infectadas en todo el mundo¹. En Latinoamérica, las estimaciones sugieren que solo el 25% de las personas con sospecha de infección por el HCV han sido diagnosticadas, y menos del 4% reciben tratamiento². En la Argentina la prevalencia de la infección por HCV se estima en 0.5-1%³. Se calcula que solamente el 30% de los infectados están diagnosticados y de éstos, menos de la mitad están en seguimiento. Solo el 20% de los pacientes evaluados y en seguimiento acceden al tratamiento adecuado³. Es decir que un porcentaje muy reducido del total de personas infectadas accede a un adecuado diagnóstico, cuidado y tratamiento en tiempo y forma. Las limitaciones en el acceso a un diagnóstico masivo en las poblaciones de riesgo, a un servicio médico capacitado para su tratamiento, y el costo operativo de las campañas de detección y de tratamiento, conspiran contra la eliminación de esta silenciosa pandemia. Más aún, el acceso al tratamiento en fases tardías de la enfer-

Recibido: 2-XI-2020

Aceptado: 19-I-2021

Dirección postal: Ezequiel Ridruejo, Sección Hepatología, Departamento de Medicina, Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas Norberto Quirno, CEMIC, Av. Las Heras 2981, Oficina #3, 1425 Buenos Aires, Argentina

e-mail: eridruejo@gmail.com

medad hace que, en algunos casos, a pesar de obtener cura virológica, no se pueda evitar la progresión del daño hepático y sus complicaciones clínicas⁴.

Estrategia de eliminación de la Organización Mundial de la Salud para 2030

En 2016, la Organización Mundial de la Salud (OMS) aprobó la Estrategia Mundial del Sector de la Salud contra las Hepatitis Virales⁵. Esta estrategia propone objetivos muy exigentes orientados a que las hepatitis virales dejen de ser un problema de salud pública mundial. En lo referido al HCV las metas proponen la reducción en un 90% de nuevos casos de infección, y la disminución en un 65% de la mortalidad asociada a la progresión de la hepatopatía, para el año 2030⁵. Si bien estas metas son atractivas, muy pocos países se encuentran actualmente en vías de poder cumplirlas, y es probable que ellas deban replantearse⁶. Las barreras al acceso al diagnóstico, cuidado y cura antes mencionadas son las que imposibilitan cumplir con los objetivos de eliminación del HCV planteados por la OMS.

¿Qué intervenciones podrían ayudar a cumplir con esos objetivos? El paso fundamental es aumentar el número de diagnósticos a través del *screening* masivo en las poblaciones de riesgo, así como el test, una vez en la vida, en sujetos mayores de 40 años, aunque no tengan factores de riesgo, como se recomienda en muchas sociedades científicas. El diagnóstico temprano, es clave para luego continuar con toda la cascada de cuidados pertinentes a la enfermedad⁷⁻¹⁰. El diagnóstico se realiza mediante de la detección de anticuerpos del HCV por ELISA y la posterior detección del ARN del virus de la hepatitis C (HCV-RNA) para confirmar que la infección está activa. Una vez diagnosticados se debe asegurar el acceso al cuidado y al tratamiento adecuado. Para asegurar que ello sea posible se debe intentar modificar algunos aspectos estructurales de un sistema de salud como el de nuestro país, segmentado, fragmentado y centrado en la actividad de hospitales de tercer nivel. Para poder abordar de forma sistémica enfermedades ambulatorias crónicas, complejas y silenciosas, este tipo de sistema de salud no integrado hace aún más difícil vencer las barreras de acceso, y llegar de manera eficiente a la base de la pirámide poblacional. Esos pacientes están a mano de los médicos generalistas y de los de atención primaria y no llegan a los especialistas. Es por ello que la OMS está trabajando en el diseño de programas capaces de integrarse sectorialmente, y así trasladar el conocimiento de los sectores capacitados a otros de menor entrenamiento específico. Es así como se planea integrar a los programas de hepatitis virales, con los de HIV y de enfermedades de transmisión sexual (ETS). Para ello resulta fundamental que las guías de práctica clínica recomienden el tratamiento simplificado

de los pacientes con HCV. Un gran avance para lograr esto ha sido el desarrollo de los antivirales de acción directa (AAD), que son más seguros, efectivos y sencillos de usar que las terapias basadas en interferón, usadas previamente. Otro paso importante hacia la eliminación del HCV es la recomendación del tratamiento universal de todos los pacientes, independientemente del nivel de fibrosis hepática. Desde 2018 se suprimió la indicación del tratamiento con AAD según la prioridad, de acuerdo con la gravedad de la enfermedad hepática, en todas las guías de recomendación de tratamiento nacionales e internacionales^{3, 7-10}.

Tratamiento simplificado

Dado que ya no habría restricciones para acceder al tratamiento con AAD, debemos simplificar el proceso de acceso al mismo. Para ello, en nuestro país se recomienda el tratamiento simplificado como primera opción de tratamiento⁸⁻¹⁰. Éste se basa en acotar la evaluación previa al tratamiento y los controles durante el mismo, y reducir el número de regímenes de AAD recomendados de primera elección¹⁰. Los candidatos a seguir esta estrategia son los pacientes adultos con cualquier genotipo, con o sin cirrosis, que no han recibido previamente tratamiento. Lo más importante es diferenciar quien tiene cirrosis y quien no, ya que el tratamiento puede variar.

La evaluación de la fibrosis hepática de manera previa al tratamiento es fundamental para definir quienes requieren controles luego de obtenida la cura virológica. Aquéllos con ausencia de fibrosis o con fibrosis leve, pueden ser dados de alta definitiva una vez confirmada la curación, en cambio, los que tengan fibrosis avanzada/cirrosis, deberán continuar en forma prolongada con la vigilancia de hepatocarcinoma (HCC) y otros controles. Dicha evaluación se puede hacer a través de distintos métodos no invasivos de valoración de la fibrosis hepática, utilizando calculadores disponibles en la *web*. Entre los más recomendados están el *score* FIB-4 o el índice de APRI. Este último, es el más simple, ya que incorpora niveles séricos de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), y el recuento de plaquetas⁸⁻¹⁰. Se presume que un paciente tiene cirrosis si el puntaje FIB-4 es > 3.25 o si tiene un índice de APRI ≥ 2 . En el caso de sospecha de cirrosis por estos métodos, de ser posible, se confirmaría por métodos más específicos. Otro método no invasivo para estadificar el grado de fibrosis hepática por imágenes es la elastografía transitoria: un valor de rigidez hepática por *FibroScan* > 12.5 kPa confirma la presencia de cirrosis. Ante la evidencia por imágenes de cirrosis (p. ej., bordes hepáticos irregulares con estructura hepática heterogénea, aumento del lóbulo caudado y/o esplenomegalia en imágenes, recuento de plaquetas $< 150\ 000/\text{mm}^3$, várices esófago-gástricas, etc.), no es necesario utilizar

métodos complementarios para evaluar la fibrosis. En último término, de ser necesaria, la biopsia hepática sigue siendo un método válido, aunque ha caído en desuso ante el desarrollo de los métodos no invasivos¹⁰.

En la evaluación inicial del paciente con HCV también debemos realizar estudios de laboratorio de rutina [hemograma completo con recuento de plaquetas, albúmina, bilirrubina total y directa, alanina ALT, AST, tiempo de *quick* o de protrombina y razón internacional normatizada (RIN), tasa de filtración glomerular estimada (TFGe), etc.]. Se realizarán las pruebas de antígeno/anticuerpo del HIV y del HBV (HBsAg, antiHBs, antiHBc) dado que el tratamiento simplificado no está indicado en los pacientes coinfectados con estos virus. Solo se realizará la cuantificación del HCV RNA (conocida como carga viral del HCV) y no será necesario realizar la genotipificación para decidir el esquema AAD. La utilización de esquemas pangéniticos permite obviar este paso, ya que alcanzan tasas de curación, conocida como respuesta viral sostenida (RVS), que superan el 95-98% en todos los genotipos por igual⁸⁻¹⁰. Debe realizarse también, dentro de los 3 meses previos al inicio del tratamiento, una ecografía abdominal para descartar la presencia de lesiones focales hepáticas.

Las combinaciones de AAD disponibles son variadas, pero se recomiendan como primera elección los esquemas pangéniticos de última generación: glecaprevir (GLE)/pibrentasvir (PIB) y sofosbuvir (SOF)/velpatasvir (VEL) (Tabla 1)⁸⁻¹⁰. En los pacientes sin cirrosis se recomienda seguir los esquemas GLE/PIB por un período de 8 semanas o SOF/VEL por un período de 12 semanas. En aquellos con cirrosis compensada (*Score* de Child Pugh

A, 5 o 6 puntos) se recomienda los esquemas GLE/PIB por un período de 8 semanas o SOF/VEL por un período de 12 semanas. En el caso de los pacientes cirróticos, el esquema SOF/VEL tiene menor tasa de RVS en infectados por el genotipo 3; en caso de usar este esquema debería realizarse la genotipificación¹⁰.

Los pacientes no cirróticos no requieren controles rutinarios de laboratorio durante el tratamiento simplificado. Los cirróticos se controlarán según la evolución clínica. Se recomienda el seguimiento por telemedicina durante el tratamiento, para facilitar el seguimiento. Doce semanas después de concluido el mismo debe realizarse un control completo de laboratorio incluyendo una carga viral para evaluar la RVS.

Los enfermos no contemplados dentro del tratamiento simplificado se tratarán de acuerdo con el genotipo y subtipo, el tratamiento previo recibido y el nivel de la fibrosis hepática, como está recomendado⁸⁻¹⁰.

Otro paso importante hacia la eliminación del HCV es la posibilidad de tratar exitosamente a los pacientes que fallan a un esquema de AAD. Se define la falla al tratamiento en los casos que, luego de haber completado el tratamiento con AAD, el HCV RNA continúa detectable 12 semanas después. Si bien este porcentaje es bajo, 2-10%, dependiendo de las características clínicas de cada uno, hoy se cuenta con esquemas y combinaciones que pueden utilizarse en estos casos. El esquema de mayor utilidad es la combinación sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (SOF/VEL/VOX). También puede utilizarse la combinación GLE/PIB con SOF y/o ribavirina. El uso de estos esquemas en la falla a los AAD puede consultarse en las guías de tratamiento nacionales e internacionales⁸⁻¹⁰.

TABLA 1.- Regímenes antivirales de acción directa disponibles en 2020

Genotipo	Regímenes pangéniticos				Regímenes genotipo específico	
	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/ VOX*	SOF/DCV#	SOF/LDV	GZR/EBR
1a	SÍ	SÍ	No	SÍ	SÍ	SÍ
1b	SÍ	SÍ	No	SÍ	SÍ	SÍ
2	SÍ	SÍ	No	SÍ	No	No
3	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	No	No
4	SÍ	SÍ	No	SÍ	SÍ	SÍ
5	SÍ	SÍ	No	SÍ	SÍ	No
6	SÍ	SÍ	No	SÍ	SÍ	No

*Terapia triple eficaz pero no recomendada en primera línea debido a la eficacia de los regímenes de combinación doble; puede usarse en algunos casos de infección por genotipo 3

#Terapia doble eficaz pero considerada de segunda elección frente a los regímenes de última generación

SOF/VEL: sofosbuvir/velpatasvir; GLE/PIB: glecaprevir/pibrentasvir; VOX: voxilaprevir;

GZR/EBR: grazoprevir/elbasvir

Beneficios del tratamiento antiviral

Dentro de los objetivos del plan de la OMS se incluye la reducción de la mortalidad de la enfermedad hepática por HCV⁵. Algunos estudios iniciales de la era de los tratamientos basados en interferón mostraron que la RVS se asociaba con una reducción significativa en la mortalidad por cualquier causa (*hazard ratio* [HR], 0.26; IC95%, 0.14-0.49; $p < 0.001$) y por causa hepática o necesidad de trasplante (HR, 0.06; IC95%, 0.02-0.19; $p < 0.001$)¹¹. También se ha podido demostrar que la RVS disminuye la mortalidad por causa extrahepática (HR, 0.44; IC95%, 0.24-0.82; $P = 0.010$)¹². Aun así, es importante reforzar el concepto de que, a pesar de estos beneficios, los pacientes cirróticos que logran una RVS aún mantienen un riesgo, aunque reducido, de desarrollar complicaciones hepáticas¹¹.

Los estudios en pacientes tratados con AAD confirman estos beneficiosos resultados clínicos de la RVS. El tratamiento con AAD se asocia con reducción significativa de la mortalidad por cualquier causa, por enfermedad hepática, o la necesidad de trasplante, y del riesgo de desarrollar HCC¹³⁻¹⁵. En el caso de los AAD, también los pacientes con enfermedad hepática avanzada tienen un riesgo reducido de progresión de su enfermedad, a pesar de haber alcanzado una RVS¹⁵. Esto avala la necesidad de acceder a un tratamiento en forma temprana, antes que la progresión de la enfermedad sea irreversible, a pesar de la cura virológica.

Los beneficios del tratamiento con AAD de la enfermedad por HCV son indiscutibles. La eliminación viral mejora la supervivencia y la calidad de vida en forma costo eficiente, y mayores serán los beneficios cuanto más temprano se traten estos casos^{16, 17}. Además del resultado individual, el tratamiento con AAD debe reducir la carga de la enfermedad y así reducir el impacto de ésta en la Salud Pública. Inicialmente, las modelizaciones efectuadas a partir de estudios epidemiológicos muestran que esto será posible solo si se logra aumentar significativamente el número de tratados¹⁸. Estos modelos pueden llevarse a la práctica y tener resultados reales en el corto plazo. Por ejemplo, en Australia, el tratamiento universal del HCV con AAD ha logrado reducir la carga de la enfermedad en forma significativa¹⁹. Entre 2004 y 2015 la mortalidad por enfermedad hepática aumentó 2 a 3 veces. Desde la introducción de los AAD en 2015, llevando el porcentaje de tratados de 2% a 24% por año, se logró una reducción en diagnóstico de cirrosis descompensada del 21% y en la muerte por enfermedad hepática del 17%¹⁹.

La experiencia en con el tratamiento antiviral en Argentina y en Latinoamérica es similar a la registrada en otras regiones. El tratamiento se asocia con alta tasa de RVS, con escasos efectos adversos y claros beneficios clínicos^{15, 20-22, 23}.

Conclusiones

Los objetivos de la OMS son claros y están respaldados por la evidencia científica. Pero ellos no se están cumpliendo, principalmente por falta de políticas claras, en la mayoría de los países, para aplicar este plan⁶. Los principales lineamientos deben ser:

- Promover la detección de la enfermedad, mayoritariamente asintomática, en el nivel de atención primaria. Su participación en el diagnóstico es fundamental para alcanzar este objetivo^{23, 24}.
- Facilitar el acceso de los pacientes diagnosticados al cuidado adecuado
- Acceder al tratamiento universal, independientemente de los estadios de fibrosis y la gravedad de la enfermedad hepática, las comorbilidades extrahepáticas u otras situaciones particulares
- Promover el tratamiento simplificado, y así facilitar el acceso al mismo a la mayor cantidad de personas posible

Para alcanzar los objetivos propuestos es necesario un plan estratégico de trabajo conjunto de las autoridades sanitarias, las sociedades científicas y las organizaciones de pacientes, dentro de un sistema de salud más integrado y menos compartimentalizado.

Por último, quisiéramos dejar un mensaje, el Premio Nobel de Medicina del 2020 ha sido otorgado a Harvey Alter, Michael Houghton y Charles Rice por llevar adelante los trabajos que permitieron identificar la secuencia genética del HCV en los 90²⁵. En el 2014, es decir solo 24 años después, el salto tecnológico ha sido de tal magnitud que este virus tiene cura. ¿Puede ser que la humanidad se tome otros 20 años para ponerse de acuerdo en cómo eliminarlo de la faz de la tierra? Esta enfermedad mata casi un millón de individuos por año, más que el COVID-19, el cual no tiene cura. Creemos que es bueno escuchar el mensaje enviado desde Estocolmo.

Agradecimiento: a Silvina Heisecke, de CEMIC-CONICET, por su ayuda en la edición de este manuscrito y su traducción al inglés.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 161-76.
2. Oficina Regional para las Américas de la Organización Mundial de la Salud. OPS/OMS alienta a los países de las Américas a actuar para reducir muertes por hepatitis y mejorar prevención y el tratamiento. En: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=12334%3Aopsoms-alienta-paises-americas-reducir-muertes-por-hepatitis&Itemid=1926&lang=es, consultado octubre 2020.

3. Boletín sobre las hepatitis virales en la Argentina. Ministerio de Salud. En: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/boletin-sobre-las-hepatitis-virales-en-la-argentina-ndeg1>, consultado octubre 2020
4. Ridruejo E, Soza A. Which strategies should be implemented in Latin America to eradicate hepatitis C virus by 2030? *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2019; 13: 43-5.
5. World Health Organization. Assembly WHOS-NWH. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021 [WHO reference number: WHO/HIV/2016.06]. En: <https://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/en/>; consultado octubre 2020.
6. Razavi H, Blach S, Razavi-Shearer D; Polaris Observatory Collaborators. The case for simplifying and using absolute targets for viral hepatitis elimination goals. *J Viral Hepat* 2020. doi: 10.1111/jvh.13412. Epub ahead of print.
7. World Health Organization. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. En: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273174/9789241550345-eng.pdf?ua=1>; consultado octubre 2020.
8. American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America. HCV guidance: recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. En: <https://www.hcvguidelines.org/full-report-view>, consultado octubre 2020.
9. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol* 2020; 73: 1170-218.
10. Ridruejo E, Galdame O. AAEEH: Recomendaciones para el tratamiento de la hepatitis por Virus C: Actualización 2020. En: <https://www.aaeeh.org.ar/es/consensos-guias>, consultado octubre 2020
11. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012; 308 :2584-93.
12. Nahon P, Bourcier V, Layese R, et al. Eradication of hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis reduces risk of liver and non-liver complications. *Gastroenterology* 2017; 152: 142-56.
13. Butt AA, Yan P, Shaikh OS, Lo Re V 3rd, Abou-Samra AB, Sherman KE. Treatment of HCV reduces viral hepatitis-associated liver-related mortality in patients: An ERCHIVES study. *J Hepatol* 2020; 73: 277-84.
14. Carrat F, Fontaine H, Dorival C, et al. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. *Lancet* 2019; 393: 1453-64.
15. Mendizabal M, Piñero F, Ridruejo E, et al. Disease progression in patients with hepatitis C virus infection treated with direct-acting antiviral agents. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 2554-63.
16. Calvaruso V, Craxì A. Hepatic benefits of HCV cure. *J Hepatol* 2020; 73: 1548-56.
17. Ioannou GN, Feld JJ. What are the benefits of a sustained virologic response to direct-acting antiviral therapy for hepatitis C virus infection? *Gastroenterology* 2019; 156: 446-60.
18. Ridruejo E, Bessone F, Daruich JR, et al. Hepatitis C virus infection in Argentina: Burden of chronic disease. *World J Hepatol* 2016; 8: 649-58.
19. Alavi M, Law MG, Valerio H, et al. Declining hepatitis C virus-related liver disease burden in the direct-acting antiviral therapy era in New South Wales, Australia. *J Hepatol* 2019; 71: 281-8.
20. Marciano S, Haddad L, Reggiardo MV, et al. Effectiveness and safety of original and generic sofosbuvir for the treatment of chronic hepatitis C: A real world study. *J Med Virol* 2018; 90: 951-8.
21. Ridruejo E, Cheinquer H, Marciano S, et al. B.A.R.C.O.S. (Brazilian Argentine Hepatitis C Collaborative Observational Study): Effectiveness and clinical outcomes of HCV treatment with daclatasvir and sofosbuvir with or without ribavirin. *J Viral Hepat* 2019; 26: 1200-9.
22. Ridruejo E, Piñero F, Mendizabal M, et al. Decompensated cirrhosis and liver transplantation negatively impact in DAA treatment response: Real-world experience from HCV-LALREAN cohort. *J Med Virol* 2020; 92: 3545-55.
23. Ridruejo E, Fainboim H, Villamil A. Cribado, diagnóstico y tratamiento de la hepatitis por virus C en la práctica clínica. *Medicina (B Aires)* 2016; 76: 390-8.
24. Perez S, Steinbrecher L, Tavella S, Heine N, Warley E. Tratamiento de la hepatitis C en el conurbano de Buenos Aires. *Medicina (B Aires)* 2021; 1: 1-5. En prensa. En: [original_7230.pdf \(medicinabuenosaires.com\)](https://www.medicinabuenosaires.com/original_7230.pdf); consultado diciembre 2020.
25. Jaim Etcheverry G. La búsqueda del esquivo virus de la hepatitis C Premio Nobel de Fisiología o Medicina 2020. *Medicina (B Aires)* 2020; 80: 741-4.