

Recomendaciones para el Tratamiento
de la Hepatitis Crónica por Virus C
Indicaciones de Tratamiento
2018



Recomendaciones para el Tratamiento de la Hepatitis Crónica por Virus C **Indicaciones de Tratamiento** **2018**

Autores

Ridruejo E^{1,2}, Galdame O^{3,4},
*en representación de la Asociación Argentina
para el Estudio de las Enfermedades del Hígado.*

*1. Sección Hepatología, Departamento de Medicina.
Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas Norberto Quirno "CEMIC".
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.*

*2. Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático.
Hospital Universitario Austral. Pilar, Prov. de Buenos Aires.*

*3. Sección de Hepatología y Trasplante Hepático.
Hospital Italiano. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.*

*4. Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático.
Hospital Español. Prov. de Mendoza, Argentina.*

Reconocimiento: estas Guías se realizaron con la colaboración de los miembros de la Comisión de Expertos en Hepatitis Virales de la Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado: Bessone F, Colombato L, Daruich J, Fainboim H, Fassio E, Gadano A, González JE, Silva MO, Tanno H, Villamil F.



**Asociación Argentina para el Estudio
de las Enfermedades del Hígado**

Email: info@aaeeh.org.ar

Dirección: Azcuénaga 1222, 4to piso (1115) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Comisión Directiva

Dra. Beatriz Ameigeiras

Presidente

Dr. Fernando Cairo

Vicepresidente

Dra. Diana Krasniansky

Secretaria

Dra. Paola Casciato

Prosecretaria

Dr. Raúl Adrover

Tesorero

Dr. Mariano Cartier

Protesorero

Vocales titulares:

Dra. Silvina Paz

Dra. Nadia Daciuk

Dra. Margarita Anders

Vocales suplentes:

Dra. Paola Coisson

Dra. Marcela Sixto

Dra. Mirta Peralta

Órgano de Fiscalización

Titular: **Dr. Carlos Guma**

Suplente: **Dr. Hugo Tanno**

Indice

Introducción	7
Genotipo 1 a	10
Genotipo 1 b	13
Genotipo 2	16
Genotipo 3	17
Genotipo 4	19
Cirrosis descompensada	21
Recurrencia post trasplante hepático	24
Hepatitis aguda	26
HCC sin indicación de trasplante	26
Coinfeccion HCV HIV	26
Coinfección HCV HBV	27
Manifestaciones extrahepáticas	27
IRC y TX renal	28
Monitoreo del tratamiento	30
Contraindicaciones para el tratamiento	30
Tablas	33
Referencias	39

Introducción

En 2012 la Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado presentó las primeras guías de práctica clínica referidas al tratamiento de la hepatitis crónica por virus C (HCV) [1]. En 2014 se publicó un Consenso Argentino de Hepatitis C en el que se revisaron todos los temas concernientes a esta enfermedad [2]. Sucesivos avances en el tratamiento de la hepatitis crónica C nos llevan a actualizar las guías en forma periódica. Las sociedades científicas dedicadas al estudio de las enfermedades hepáticas han actualizado sus guías de tratamiento en base a las aprobaciones por la FDA (Food and Drug Administration) en Estados Unidos y por la EMA (European Medicines Agency) en Europa de los últimos tratamientos disponibles para la hepatitis C: American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) [3], European Association for the Study of the Liver (EASL) [4], Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado (ALEH) [5], Organización Mundial de la Salud (OMS) [6] y Asian-Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) [7]. Dado lo dinámico del avance de la información, la guía de AASLD se publica solo online y se actualiza periódicamente [3].

Es por esto que el Comité de expertos en hepatitis virales de la AAEEH ha decidido actualizar las "Recomendaciones para el Tratamiento de la Hepatitis Crónica por Virus C" incluyendo los últimos tratamientos recomendados, empleando los antivirales aprobados o en vías finales de aprobación por las autoridades regulatorias en nuestro país.

Estas recomendaciones están basadas en el análisis sistemático de la información relevante recientemente publicada. Las referencias se obtuvieron a través de una búsqueda informática en MEDLINE hasta marzo de 2018, de la revisión de las guías de práctica clínica de la AASLD, la EASL, la ALEH, la APASL y la OMS [3-7], de la revisión de las presentaciones en congresos internacionales, y de la experiencia publicada de líderes de opinión y expertos en el tratamiento de la hepatitis C. Para caracterizar la evidencia que sustenta cada afirmación, se le asignó a cada recomendación la Clase (reflejando beneficio versus riesgo) y el Nivel de Evidencia (evaluando potencia o certeza), según ha sido recomendado [8,9] (Tabla 1). Se recomendarán los esquemas de tratamiento que se apliquen a la mayoría de los pacientes.

Dado que hay muchos esquemas disponibles, buscamos simplificar los tratamientos y priorizar los tratamientos cortos. Esto facilitará a los médicos tratantes el uso de estos regímenes. Además, esto aumentará el número de personas tratadas buscando cumplir los objetivos de la OMS de reducir en un 90% el número de pacientes infectados para 2030 [10,11].

Asumimos que el tratamiento de la hepatitis C con estas drogas debe ser indicado y monitoreado por profesionales altamente entrenados en este campo y que cuenten con el soporte tecnológico y multidisciplinario adecuados. Caso contrario, corremos el riesgo de desaprovechar las oportunidades terapéuticas y de mal utilizar un recurso caro y limitado.

Objetivos del tratamiento

El objetivo del tratamiento es curar la infección por el HCV para prevenir la cirrosis hepática, la descompensación, el hepatocarcinoma (HCC), las manifestaciones extrahepáticas y la muerte (A1).

El objetivo final del tratamiento, en la práctica, es lograr la respuesta virológica sostenida (RVS), definida por un RNA del HCV en sangre no detectable a las 12 semanas (RVS 12) o a las 24 semanas (RVS 24) después de haber finalizado el tratamiento, utilizando un método molecular sensible, con una sensibilidad no mayor a 15 UI/ml.

Los estudios de seguimiento a largo plazo han demostrado que la RVS corresponde a la cura definitiva de la infección por HCV en más de 99% de los casos.

En los pacientes con fibrosis avanzada (F3) y cirrosis, la erradicación del HCV reduce la tasa de descompensación de la hepatopatía y el riesgo de HCC, aunque no lo elimina definitivamente. En estos pacientes la vigilancia del HCC debe mantenerse independientemente de la RVS (A1).

Indicaciones de tratamiento: ¿quiénes deben ser tratados?

Todos los pacientes con hepatitis crónica por HCV, naïve o no respondedores a un tratamiento previo, que quieran ser tratados, que no tengan contraindicaciones, y que no tengan una corta expectativa de vida por una enfermedad que no sea solucionada por el tratamiento de la hepatitis C, **deben ser tratados independientemente del nivel de la fibrosis hepática (A1)**.

Recomendaciones

- Se recomienda el tratamiento a todos los pacientes con hepatitis crónica por HCV, naïve o no respondedores a un tratamiento previo, que quieran ser tratados, que no tengan contraindicaciones, y que no tengan una corta expectativa de vida por una enfermedad que no sea solucionada por el tratamiento de la hepatitis C, independientemente del nivel de la fibrosis hepática (A1).
- Los pacientes con cirrosis descompensada y con indicación de trasplante hepático deberán ser evaluados en un centro de trasplante hepático y la decisión de inicio del mismo dependerá del equipo tratante (B1).
- El tratamiento no se recomienda en pacientes con expectativa de vida limitada debido a comorbilidades no relacionadas con el hígado (B2).

Recomendaciones para el Tratamiento de la Hepatitis Crónica por Virus C

Estas guías presentan todas las opciones terapéuticas disponibles en nuestro país y su enumeración no incluye priorización de tratamiento o jerarquía de evidencia científica en la elección terapéutica.

Los regímenes **recomendados** en esta guía son los de elección en la mayoría de los pacientes en ese grupo, basado en la óptima eficacia, tolerancia favorable, perfil de seguridad y duración del tratamiento. Los regímenes considerados **alternativos** son aquellos que son efectivos pero tienen desventajas potenciales, limitaciones para el uso en ciertos subgrupos de pacientes o menor evidencia que sustente su uso, cuando se los compara con los regímenes recomendados. En algunas situaciones, un régimen alternativo puede ser un régimen óptimo, para alguna situación específica, de un paciente individual. Los regímenes **no recomendados** son claramente inferiores a los regímenes **recomendados** y **alternativos** en cuanto a su eficacia, tolerabilidad desfavorable, toxicidad, duración del tratamiento y/o en el número de pastillas.

El tratamiento de los pacientes con situaciones clínicas especiales como la coinfección HIV/HCV, cirrosis descompensada, recurrencia post trasplante hepático, insuficiencia renal y post trasplante renal serán desarrolladas en capítulos aparte.

Los esquemas disponibles en nuestro país para el tratamiento de la hepatitis C crónica son:

1- Sofosbuvir + Daclatasvir (SOF/DCV)

El esquema consiste en un comprimido de sofosbuvir (400 mg) y un comprimido de daclatasvir (60 mg) una vez por día con alimentos. La dosis de daclatasvir debe ajustarse a 30 o 90 mg según las interacciones medicamentosas con otros fármacos.

2- Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir/Dasabuvir (3D, OMV/PTV/RTV + DSV)

El esquema consiste en comprimidos coformulados de ombitasvir (12.5 mg), paritaprevir (75 mg) y ritonavir (50 mg) (posología: dos comprimidos juntos una vez por día con alimentos), y comprimidos de dasabuvir (250 mg) (un comprimido dos veces por día)

3- Ledipasvir + Sofosbuvir (LDV/SOF)

El esquema consiste en un comprimido coformulado de ledipasvir (90 mg) y sofosbuvir (400 mg) una vez por día con o sin alimentos.

4- Elbasvir/Grazoprevir (EBR/GZR)

El esquema consiste en un comprimido coformulado de elbasvir (50 mg) y grazoprevir (100 mg) una vez por día con o sin alimentos.

5- Sofosbuvir + Velpatasvir (SOF/VEL)

El esquema consiste en un comprimido coformulado de sofosbuvir (400 mg) y velpatasvir (100 mg) una vez por día con o sin alimentos.

6- Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir (SOF/VEL/VOX)

El esquema consiste en un comprimido coformulado de sofosbuvir (400 mg), velpatasvir (100 mg) y voxilaprevir (100 mg) una vez por día con alimentos.

Este esquema puede no estar disponible en nuestro país por estar pendiente la aprobación por la autoridad regulatoria y/o comercialización al momento de escribir estas recomendaciones.

7- Glecaprevir + Pibrentasvir (GP)

El esquema consiste en tres comprimidos coformulados juntos de glecaprevir (100 mg) + pibrentasvir (40 mg) una vez por día con alimentos.

Este esquema puede no estar disponible en nuestro país por estar pendiente la aprobación por la autoridad regulatoria y/o comercialización al momento de escribir estas recomendaciones.

Las recomendaciones de la AAEEH para el tratamiento de la hepatitis C crónica con los medicamentos disponibles se efectúan teniendo en cuenta genotipo, subtipo, tratamiento previo y presencia o ausencia de cirrosis (Tablas 2-11, los regímenes recomendados aparecen resaltados en negritas).

GENOTIPO 1a

1-1 Pacientes naïve

Sin cirrosis:

Elbasvir/grazoprevir por 12 semanas (A1)†.

Glecaprevir/pibrentasvir por 8 semanas (A1). Los pacientes naïve con estadíos de fibrosis F0-3, pueden recibir tratamiento por 8 semanas.

Ledipasvir/sofosbuvir por 12 semanas (A1). Los pacientes naïve con estadíos de fibrosis F0-2, HIV negativos, con HCV RNA <6.000.000 UI/ml pueden recibir tratamiento por 8 semanas (B1).

Sofosbuvir/velpatasvir por 12 semanas (A1).

Sofosbuvir/daclatasvir por 12 semanas (A1)

Esquemas alternativos

3D + ribavirina por 12 semanas (A1)

Elbasvir/grazoprevir por 16 semanas (B2a)1.

Con cirrosis:

Elbasvir/grazoprevir por 12 semanas (A1)1.

Glecaprevir/pibrentasvir por 12 semanas (A1).

Ledipasvir/sofosbuvir por 12 semanas (A1).

Sofosbuvir/velpatasvir por 12 semanas (A1).

Esquemas alternativos

Elbasvir/grazoprevir por 16 semanas (A1).

Sofosbuvir/daclatasvir + ribavirina por 12 semanas (A1)

Sofosbuvir/daclatasvir por 24 semanas (si no tolera ribavirina) (A1)

3D + ribavirina por 12 semanas (A1)

1-2 Pacientes no respondedores a Peg IFN + Ribavirina

Sin cirrosis:

Elbasvir/grazoprevir por 12 semanas (A1) 1.

Glecaprevir/pibrentasvir por 8 semanas (A1).

Ledipasvir/sofosbuvir por 12 semanas (A1).

Sofosbuvir/velpatasvir por 12 semanas (A1).

Esquemas alternativos

Sofosbuvir/daclatasvir por 12 semanas (B1)

3D + ribavirina por 12 semanas (A1)

Elbasvir/grazoprevir por 16 semanas (B2a) 1.

Con cirrosis:

Elbasvir/grazoprevir por 12 semanas (A1) 1.

Glecaprevir/pibrentasvir por 12 semanas (A1).

Sofosbuvir/velpatasvir por 12 semanas (A1).

Esquemas alternativos

Sofosbuvir/daclatasvir + ribavirina por 12 semanas (B1)

Sofosbuvir/daclatasvir por 24 semanas (si no tolera ribavirina) (B1)

3D + ribavirina por 24 semanas (A1)

Elbasvir/grazoprevir por 16 semanas (B2a) 1.

Ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina por 12 semanas (A1).

1-3 Pacientes no respondedores a Peg IFN + Ribavirina + un Inhibidor de Proteasa

Sin cirrosis:

Glecaprevir/pibrentasvir por 12 semanas (A1).

Ledipasvir/sofosbuvir por 12 semanas (A1).

Sofosbuvir/velpatasvir por 12 semanas (A1).

Esquemas alternativos

Elbasvir/grazoprevir + ribavirina por 12 semanas (B2a) 1.

Elbasvir/grazoprevir + ribavirina por 16 semanas (B2a) 1.

Con cirrosis:

Glecaprevir/pibrentasvir por 12 semanas (A1).

Sofosbuvir/velpatasvir por 12 semanas (A1).

Esquemas alternativos

Elbasvir/grazoprevir + ribavirina por 12 semanas (B2a) 1.

Elbasvir/grazoprevir + ribavirina por 16 semanas (B2a) 1.

Ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina por 12 semanas (A1).

1-4 Pacientes no respondedores a un Inhibidor no NS5a

Sin cirrosis:

Glecaprevir/pibrentasvir por 12 semanas (B2).

Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir por 12 semanas (A1).

Esquemas alternativos

Ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina por 12 semanas (B2).

Con cirrosis:

Glecaprevir/pibrentasvir por 12 semanas (B2).

Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir por 12 semanas (A1).

1-5 Pacientes no respondedores a un Inhibidor NS5a

Sin o con cirrosis:

Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir por 16 semanas (A1).

Esquemas alternativos

Glecaprevir/pibrentasvir por 16 semanas (B2).

Algunos de los esquemas recomendados en los puntos 1-4 y 1-5 pueden no estar disponibles en nuestro país por estar pendiente la aprobación por la autoridad regulatoria y/o comercialización al momento de escribir estas recomendaciones. En estos casos recomendamos seguir con las recomendaciones hechas en la guía anterior:

Sin y con cirrosis:

Sofosbuvir + 3D + ribavirina por 24 semanas (B1)

Sofosbuvir + Elbasvir/grazoprevir + ribavirina por 24 semanas (B1).

1. Si no pueden determinarse RASs basales, los pacientes infectados con genotipo 1a con HCV RNA basal >800.000 UI/ml deben tratarse con ribavirina por 16 semanas; si tienen HCV RNA basal <800.000 UI/ml deben tratarse sin ribavirina por 12 semanas (B1).

Si hay RASs basales (M28A/G/T, Q30D/E/G/H/K/L/R, L31F/M/V, H58D y/o Y93C/H/N/S) los pacientes infectados con genotipo 1a deben tratarse con ribavirina por 16 semanas; si no hay RASs basales deben tratarse sin ribavirina por 12 semanas (B1).

GENOTIPO 1b

1-1 Pacientes naïve

Sin cirrosis:

Elbasvir/grazoprevir por 12 semanas (A1). Los pacientes naïve con estadios de fibrosis F0-2, pueden recibir tratamiento por 8 semanas.

Glecaprevir/pibrentasvir por 8 semanas (A1). Los pacientes naïve con estadios de fibrosis F0-3, pueden recibir tratamiento por 8 semanas.

Ledipasvir/sofosbuvir por 12 semanas (A1). Los pacientes naïve con estadios de fibrosis F0-2, HIV negativos, con HCV RNA <6.000.000 UI/ml pueden recibir tratamiento por 8 semanas (B1).

Sofosbuvir/velpatasvir por 12 semanas (A1).

Sofosbuvir/daclatasvir por 12 semanas (A1)

3D por 12 semanas (A1). Los pacientes naïve con estadios de fibrosis F0-2 pueden recibir tratamiento por 8 semanas (B1). Este esquema acortado podría extenderse a pacientes con F3, aunque, por el momento, se ha presentado un bajo número de casos así tratados en la literatura (no incluye F4).

Con cirrosis:

Elbasvir/grazoprevir por 12 semanas (A1).

Glecaprevir/pibrentasvir por 12 semanas (A1).

Ledipasvir/sofosbuvir por 12 semanas (A1).

Sofosbuvir/velpatasvir por 12 semanas (A1).

Esquemas alternativos

Sofosbuvir + daclatasvir + ribavirina x 12 semanas (A1)

Sofosbuvir + daclatasvir x 24 semanas (si no tolera ribavirina) (A1)

3D 12 semanas (A1)

1-2 Pacientes no respondedores a Peg IFN + Ribavirina

Sin cirrosis:

Elbasvir/grazoprevir por 12 semanas (A1).

Glecaprevir/pibrentasvir por 8 semanas (A1).

Ledipasvir/sofosbuvir por 12 semanas (A1).

Sofosbuvir/velpatasvir por 12 semanas (A1).

Esquemas alternativos

Sofosbuvir/daclatasvir por 12 semanas (A1)

3D por 12 semanas (A1).

Con cirrosis:

Elbasvir/grazoprevir por 12 semanas (A1).

Glecaprevir/pibrentasvir por 12 semanas (A1).

Sofosbuvir/velpatasvir por 12 semanas (A1).

Esquemas alternativos

Sofosbuvir + daclatasvir + ribavirina por 12 semanas (A1)

Sofosbuvir + daclatasvir por 24 semanas (si no tolera ribavirina) (A1)

3D 12 semanas (A1)

Ledipasvir/sofosbuvir por 12 semanas (A1).

1-3 Pacientes no respondedores a Peg IFN + Ribavirina + un Inhibidor de NS3

Sin cirrosis:

Glecaprevir/pibrentasvir por 8 semanas (B2).

Ledipasvir/sofosbuvir por 12 semanas (A1).

Sofosbuvir/velpatasvir por 12 semanas (A1).

Esquemas alternativos

Elbasvir/Grazoprevir + ribavirina por 12 semanas (B2)

Con cirrosis:

Glecaprevir/pibrentasvir por 12 semanas (B2).

Sofosbuvir/velpatasvir por 12 semanas (A1).

Esquemas alternativos

Elbasvir/Grazoprevir + ribavirina por 12 semanas (B2)

Ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina por 12 semanas (A1).

1-4 Pacientes no respondedores a un Inhibidor no NS5a

Sin cirrosis:

Glecaprevir/pibrentasvir por 12 semanas (B2).

Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir por 12 semanas (A1).

Sofosbuvir/velpatasvir por 12 semanas (B2).

Esquemas alternativos

Ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina por 12 semanas (B2).

Con cirrosis:

Glecaprevir/pibrentasvir por 12 semanas (B2).

Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir por 12 semanas (A1).

Sofosbuvir/velpatasvir por 12 semanas (B2).

1-5 Pacientes no respondedores a un Inhibidor NS5a

Sin o con cirrosis:

Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir por 12 semanas (A1).

Esquemas alternativos

Glecaprevir/pibrentasvir por 16 semanas (B2).

Algunos de los esquemas recomendados en los puntos 1-4 y 1-5 pueden no estar disponibles en nuestro país por estar pendiente la aprobación por la autoridad regulatoria y/o comercialización al momento de escribir estas recomendaciones. En estos casos recomendamos seguir con las recomendaciones hechas en la guía anterior:

Sin cirrosis:

Sofosbuvir + 3D + ribavirina por 12 semanas (B1)

Sofosbuvir + Elbasvir/grazoprevir + ribavirina por 12 semanas (B1).

Con cirrosis:

Sofosbuvir + 3D + ribavirina por 24 semanas (B1)

Sofosbuvir + Elbasvir/grazoprevir + ribavirina por 24 semanas (B1).

GENOTIPO 2

2-1 Pacientes naïve y no respondedores a Peg IFN + Ribavirina

Sin cirrosis:

Glecaprevir/pibrentasvir por 8 semanas (A1).

Sofosbuvir/velpatasvir por 12 semanas (A1).

Sofosbuvir/daclatasvir por 12 semanas (B2)

Con cirrosis:

Glecaprevir/pibrentasvir por 12 semanas (B1).

Sofosbuvir/velpatasvir por 12 semanas (A1).

Esquemas alternativos

Sofosbuvir/daclatasvir por 20 semanas (B2a)

2-2 Pacientes no respondedores a Sofosbuvir + Ribavirina

Sin y con cirrosis:

Glecaprevir/pibrentasvir por 12 semanas (B1).

Sofosbuvir/velpatasvir por 12 semanas (A1).

Esquemas alternativos

Sofosbuvir/daclatasvir ± ribavirina por 24 semanas (C2)

El esquema sofosbuvir + ribavirina utilizado previamente, se considera sub-óptimo y de ser posible no debe seguir utilizándose. Este es un esquema no recomendado.

GENOTIPO 3

3-1 Pacientes naïve

Sin cirrosis:

Glecaprevir/pibrentasvir por 8 semanas (A1).

Sofosbuvir/velpatasvir por 12 semanas (A1).

Sofosbuvir/daclatasvir por 12 semanas (B2)

Con cirrosis:

Glecaprevir/pibrentasvir por 12 semanas (A1).

Sofosbuvir/velpatasvir ± ribavirina por 12 semanas (A1)1.

Esquemas alternativos

Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir por 12 semanas (B2)2.

Sofosbuvir/daclatasvir ± ribavirina por 24 semanas (B2)

Sofosbuvir + grazoprevir + elbasvir por 12 semanas (B1)

3-2 Pacientes no respondedores a Peg IFN + Ribavirina

Sin cirrosis:

Sofosbuvir/velpatasvir por 12 semanas (A1)1.

Esquemas alternativos

Glecaprevir/pibrentasvir por 16 semanas (B2).

Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir por 12 semanas (B2)2.

Sofosbuvir/daclatasvir 12 semanas (A1)3.

Sofosbuvir + grazoprevir + elbasvir por 12 semanas (B1)

Con cirrosis:

Sofosbuvir + elbasvir/grazoprevir por 12 semanas (B1)

Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir por 12 semanas (B2).

Esquemas alternativos

Sofosbuvir/velpatasvir + ribavirina por 12 semanas (B1)1.

Glecaprevir/pibrentasvir por 16 semanas (B2).

Sofosbuvir/daclatasvir + ribavirina por 24 semanas (C1)

3-3 Pacientes no respondedores a AAD previo incluyendo NS5A

Sin y con cirrosis

Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir por 12 semanas (B2). Agregar ribavirina en el caso de falla a NS5A y cirrosis (C2).

- 1. Si hay RAS basales NS5A (Y93H) incluir ribavirina o considerar SOF/VEL/VOX*
- 2. Usarlo cuando hay RAS basales NS5A (Y93H)*
- 3. Si puede determinarse la presencia de RASs basales para NS5A Y93H: en caso de la presencia de Y93H debe tratarse con ribavirina o usar un esquema alternativo; en la ausencia de Y93H puede tratarse sin ribavirina (B1).*

GENOTIPO 4

4-1 Pacientes naïve

Sin cirrosis:

Elbasvir/grazoprevir por 12 semanas (B2).

Glecaprevir/pibrentasvir por 8 semanas (A1).

Ledipasvir/sofosbuvir por 12 semanas (B2).

Sofosbuvir/velpatasvir por 12 semanas (A1).

Esquemas alternativos

Sofosbuvir + daclatasvir por 12 semanas (B2)

Con cirrosis:

Elbasvir/grazoprevir por 12 semanas (B2).

Glecaprevir/pibrentasvir por 12 semanas (A1).

Ledipasvir/sofosbuvir por 12 semanas (B2).

Sofosbuvir/velpatasvir por 12 semanas (A1).

Esquemas alternativos

Sofosbuvir + daclatasvir por 12 semanas (B2)

4-2 Pacientes no respondedores a Peg IFN + Ribavirina

Sin cirrosis:

Elbasvir/grazoprevir por 12 semanas (B2), en los pacientes con recaída post-tratamiento..

Glecaprevir/pibrentasvir por 8 semanas (B1).

Ledipasvir/sofosbuvir por 12 semanas (B2).

Sofosbuvir/velpatasvir por 12 semanas (A1).

Esquemas alternativos

Sofosbuvir + daclatasvir + ribavirina por 12 semanas (B2)

Elbasvir/grazoprevir + ribavirina por 16 semanas (B2) en los pacientes respondedores nulos o con recaída intra-tratamiento.

Con cirrosis:

Elbasvir/grazoprevir por 12 semanas (B2), en los pacientes con recaída post-tratamiento..

Glecaprevir/pibrentasvir por 12 semanas (B2).

Sofosbuvir/velpatasvir por 12 semanas (A1).

Esquemas alternativos

Sofosbuvir + daclatasvir + ribavirina por 12 semanas (B2)

Elbasvir/grazoprevir + ribavirina por 16 semanas (B2) en los pacientes respondedores nulos o con recaída intra-tratamiento

Ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina por 12 semanas (B2).

4-3 Pacientes no respondedores a AAD previo incluyendo NS5A

Sin y con cirrosis

Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir por 12 semanas (A1).

CIRROSIS DESCOMPENSADA

Los pacientes con cirrosis descompensada (Child-Pugh B o C, hasta 12 puntos) con o sin indicación de trasplante hepático, con o sin HCC y sin comorbilidades que puedan afectar su supervivencia, deben ser tratados. Los datos de ensayos clínicos han demostrado que en los pacientes con cirrosis descompensada tratados han experimentado mejoría de los indicadores clínicos y bioquímicos de enfermedad hepática, incluidos pacientes con cirrosis CTP clase C. Sin embargo, la mejoría puede ser insuficiente para evitar la muerte relacionada con la enfermedad hepática o la necesidad de trasplante hepático, destacando que no todos los pacientes se benefician del tratamiento con AAD. La mayoría de las muertes en los tratados con AAD, se relacionan principalmente con la gravedad de la enfermedad hepática subyacente. Los pacientes con cirrosis descompensada y con indicación de trasplante hepático deberán ser evaluados en un centro de trasplante hepático y la decisión de inicio del mismo dependerá del equipo tratante. El momento óptimo de tratamiento (i.e., pre trasplante versus post-trasplante) es aún discutible y requiere de una evaluación individual, caso por caso. En caso de decidir tratar un paciente con cirrosis descompensada, el tratamiento debe iniciarse lo antes posible.

Los pacientes con hepatocarcinoma (HCC) con o sin cirrosis descompensada (Child-Pugh B o C, hasta 12 puntos) con indicación de trasplante hepático, deben tratarse lo antes posible (B1). Los datos del mundo real que comparan las tasas de respuesta al tratamiento con AAD, demuestran que los pacientes con cirrosis y carcinoma hepatocelular (HCC) tienen tasas de RVS más bajas que los cirróticos sin HCC. Si ésta tasa, más baja de RVS se puede mejorar con la prolongación del tratamiento se desconoce.

Debe monitorearse en forma estricta la recurrencia del HCC en los pacientes que hayan recibido un tratamiento curativo.

En esta población no deben utilizarse los inhibidores de proteasas (A1).

Debido a la severidad de la hepatopatía en pacientes con cirrosis descompensada, estos pacientes deben ser controlados estrictamente y tratados en conjunto con un centro de trasplante hepático.

Recomendación:

Genotipo 1

1- Ledipasvir/Sofosbuvir ± Ribavirina

Genotipo 1a y 1b: ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina (ajustada a peso, 600mg inicial y aumentar según tolerancia) por 12 semanas (A1).

Genotipo 1a y 1b: ledipasvir/sofosbuvir por 24 semanas (si no tolera ribavirina) (A1)

2- Sofosbuvir/Velpatasvir ± Ribavirina

Genotipo 1a y 1b: sofosbuvir/velpatasvir + ribavirina (ajustada a peso, 600mg inicial y aumentar según tolerancia) por 12 semanas (A1).

Genotipo 1a y 1b: sofosbuvir/velpatasvir por 24 semanas (si no tolera ribavirina) (A1)

3- Sofosbuvir/Daclatasvir ± Ribavirina

Genotipo 1a y 1b: sofosbuvir/daclatasvir + ribavirina (ajustada a peso, 600mg inicial y aumentar según tolerancia) por 12 semanas (B1)

Genotipo 1a y 1b: sofosbuvir/daclatasvir por 24 semanas (si no tolera ribavirina) (C2)

Genotipo 2

1- Sofosbuvir/Velpatasvir ± Ribavirina

Sofosbuvir/velpatasvir + ribavirina (ajustada a peso, 600mg inicial y aumentar según tolerancia) por 12 semanas (A1).

Sofosbuvir/velpatasvir por 24 semanas (si no tolera ribavirina) (A1)

2- Sofosbuvir/Daclatasvir ± Ribavirina

Sofosbuvir/daclatasvir + ribavirina (ajustada a peso, 600mg inicial y aumentar según tolerancia) por 12 semanas (B2)

Sofosbuvir/daclatasvir por 24 semanas (si no tolera ribavirina) (C2)

Genotipo 3

1- Sofosbuvir/Velpatasvir ± Ribavirina

Sofosbuvir/velpatasvir + ribavirina (ajustada a peso, 600mg inicial y aumentar según tolerancia) por 12 semanas (A1).

Sofosbuvir/velpatasvir por 24 semanas (si no tolera ribavirina) (A1)

2- Sofosbuvir/Daclatasvir ± Ribavirina

Sofosbuvir/daclatasvir + ribavirina (ajustada a peso, 600mg inicial y aumentar según tolerancia) por 24 semanas (B1)

Sofosbuvir/daclatasvir por 24 semanas (si no tolera ribavirina) (B1)

Genotipo 4

1- Ledipasvir/Sofosbuvir

Ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina (ajustada a peso, 600mg inicial y aumentar según tolerancia) por 12 semanas (A1).

Ledipasvir/sofosbuvir por 24 semanas (si no tolera ribavirina) (B1)

2- Sofosbuvir/Velpatasvir

Sofosbuvir/velpatasvir + ribavirina (ajustada a peso, 600mg inicial y aumentar según tolerancia) por 12 semanas (A1).

Genotipo 1a y 1b: sofosbuvir/velpatasvir por 24 semanas (si no tolera ribavirina) (A1)

3- Sofosbuvir/Daclatasvir ± Ribavirina

Sofosbuvir/daclatasvir + ribavirina (ajustada a peso, 600mg inicial y aumentar según tolerancia) por 12 semanas (A1)

Sofosbuvir/daclatasvir por 24 semanas (si no tolera ribavirina) (B1)

Pacientes con cirrosis descompensada no respondedores a AAD previo incluyendo SOF y NS5A

Ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina (600 mg inicial e incrementar según tolerancia) por 24 semanas (C2) (para NR a SOF solamente)

Sofosbuvir/velpatasvir + ribavirina por 24 semanas (C2)

RECURRENCIA POST TRASPLANTE HEPATICO

Todos los pacientes con recurrencia de la infección por HCV post-trasplante deben ser considerados para tratamiento antiviral (A1).

Estos pacientes deben tratarse lo antes posible, apenas se encuentren estables (generalmente luego de los 3 meses del trasplante), ya que la tasa de RVS disminuye si el daño hepático progresa (A1).

La hepatitis colestásica fibrosante, la presencia de fibrosis moderada o severa y/o el desarrollo de hipertensión portal al año del trasplante predicen una progresión acelerada de la enfermedad con pérdida del injerto, por lo que el tratamiento es de altísima prioridad (A1).

Recomendación:

Genotipo 1

1- Glecaprevir/Pibrentasvir

Sin cirrosis

Genotipo 1a y 1b: glecaprevir/pibrentasvir por 12 semanas (A1)

Con cirrosis compensada (se considera un esquema alternativo)

Genotipo 1a y 1b: glecaprevir/pibrentasvir por 12 semanas (C2a)

2- Ledipasvir/Sofosbuvir ± Ribavirina

Sin y con cirrosis compensada

Genotipo 1a y 1b: ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina (ajustada a peso, 600mg inicial y aumentar según tolerancia) por 12 semanas (A1).

Genotipo 1a y 1b: ledipasvir/sofosbuvir por 24 semanas (si no tolera ribavirina) (B1)

3- Sofosbuvir/Velpatasvir ± Ribavirina

Genotipo 1a y 1b: sofosbuvir/velpatasvir + ribavirina (ajustada a peso) por 12 semanas (A1).

Genotipo 1a y 1b: sofosbuvir/velpatasvir por 24 semanas (si no tolera ribavirina) (A1)

4- Sofosbuvir/Daclatasvir ± Ribavirina

Sin y con cirrosis compensada (se considera un esquema alternativo)

Genotipo 1a y 1b: sofosbuvir/daclatasvir + ribavirina (ajustada a peso) por 12 semanas (B1)

Genotipo 1a y 1b: sofosbuvir/daclatasvir por 24 semanas (si no tolera ribavirina) (C2)

Genotipo 2 y 3

1- Glecaprevir/Pibrentasvir

Sin cirrosis

Glecaprevir/pibrentasvir por 12 semanas (A1)

Con cirrosis compensada (se considera un esquema alternativo)

Glecaprevir/pibrentasvir por 12 semanas (C2a)

2- Sofosbuvir/Daclatasvir + Ribavirina

Con o sin cirrosis

Sofosbuvir/daclatasvir + ribavirina (ajustada a peso) por 12 semanas (A2)

Sofosbuvir/daclatasvir por 24 semanas (si no tolera ribavirina) (B1)

3- Sofosbuvir/Velpatasvir ± Ribavirina

Con cirrosis

Sofosbuvir/velpatasvir + ribavirina (ajustada a peso) por 12 semanas (C2).

Genotipo 4

1- Glecaprevir/Pibrentasvir

Sin cirrosis

Glecaprevir/pibrentasvir por 12 semanas (A1)

Con cirrosis compensada (se considera un esquema alternativo)

Glecaprevir/pibrentasvir por 12 semanas (C2a)

2- Ledipasvir/Sofosbuvir ± Ribavirina

Sin y con cirrosis compensada

Ledipasvir/Sofosbuvir + ribavirina (ajustada a peso, 600mg inicial y aumentar según tolerancia) por 12 semanas (A1).

Ledipasvir/Sofosbuvir por 24 semanas (si no tolera ribavirina) (B1)

3- Sofosbuvir/Velpatasvir ± Ribavirina

Sofosbuvir/velpatasvir + ribavirina (ajustada a peso) por 12 semanas (A1).

Sofosbuvir/velpatasvir por 24 semanas (si no tolera ribavirina) (A1)

4- Sofosbuvir/Daclatasvir ± Ribavirina

Sin y con cirrosis compensada (se considera un esquema alternativo)

Sofosbuvir/daclatasvir + ribavirina (ajustada a peso) por 12 semanas (B1)

Sofosbuvir/daclatasvir por 24 semanas (si no tolera ribavirina) (C2)

Los pacientes con cirrosis descompensada pos-trasplante hepático, deben recibir los esquemas recomendados en la sección de tratamiento de cirrosis descompensada, de acuerdo al genotipo.

Esta recomendación se basa en resultados de estudios de fase III y en reportes de estudios realizados en la práctica clínica [66, 84, 85, 96-99]

HEPATITIS AGUDA

Hasta que se disponga de datos más definitivos, se recomienda controlar el clearance espontáneo del HCV, durante un mínimo de 6 meses antes de iniciar el tratamiento. Cuando se toma la decisión de iniciar el tratamiento antiviral después de los 6 meses, se recomiendan los mismos esquemas de tratamiento que para la hepatitis C crónica. Hay datos emergentes sobre el tratamiento de la infección aguda por el HCV con esquemas acortados, tanto en la mono infección del HCV como en la coinfección por el HIV / HCV pero hasta el momento, no hay datos suficientes para respaldar un esquema en particular o la duración del tratamiento.

Hay casos en los que se puede decidir que los beneficios del tratamiento precoz superan la espera de un posible clearance espontáneo. Estas situaciones incluyen:

1. Prevención de la transmisión del HCV (p. ej., un cirujano, una persona con uso continuo de drogas por vía intravenosa o un hombre HIV positivo que tiene sexo con otros hombres)
2. Evitar las consecuencias clínicas (p. ej., un paciente con cirrosis que presenta una súper infección con HCV)
3. Reducción de la probabilidad de pérdida durante el seguimiento (p. ej., un paciente que no puede recibir atención en 3 a 6 meses)

Si se decide iniciar el tratamiento durante el período de infección aguda, se recomiendan los mismos esquemas que para la infección crónica por HCV.

No existen datos sobre la eficacia o la relación costo-beneficio del tratamiento antiviral para la profilaxis previa o posterior a la exposición de la infección por HCV

HCC SIN INDICACIÓN DE TRASPLANTE

Si bien se desconocen los beneficios de la terapia antiviral para reducir el riesgo de progresión del HCC en los pacientes con HCC asociado a HCV que reciben tratamientos fuera del trasplante hepático, estos pacientes tienen frecuentemente fibrosis avanzada y deberían recibir tratamiento antiviral por su hepatopatía. Los regímenes en estos pacientes son los mismos que se mencionan en las secciones anteriores según el genotipo, los tratamientos previos y la severidad de la enfermedad hepática. Esta recomendación se mantiene a menos que se demuestre claramente en estudios futuros que el tratamiento antiviral puede ser perjudicial en la evolución del HCC (B2).

COINFECCION HCV HIV

Los pacientes coinfectados con HIV sufren más morbilidad y mortalidad relacionadas con el hígado, disfunción no hepática de órganos y mortalidad general que los pacientes mono infectados con HCV, incluso en la potente era de la terapia antirretroviral del HIV, la infección por el HIV permanece independientemente asociada con fibrosis hepática avanzada y cirrosis en pacientes con coinfección HIV/HCV, por lo tanto, el tratamiento del HCV en pacientes infectados por el HIV debe ser una prioridad para el sistema de salud público y privado. Sin embargo, si el tratamiento del HCV se retrasa por cualquier motivo, la progresión de la enfermedad hepática debe ser monitoreada periódicamente.

Los pacientes coinfectados con HIV deben ser tratados y retratados en forma similar a los pacientes mono infectados, la eficacia y la frecuencia de eventos adversos son similares, con el desarrollo de los AAD los pacientes coinfectados han dejado de ser una población especial en relación a los porcentajes de RVS.

Se deben evitar los tratamientos menores de 12 semanas en esta población.

La interrupción del tratamiento antirretroviral, para permitir el tratamiento del HCV, no está recomendado.

Antes de iniciar el tratamiento del HCV, el tratamiento antirretroviral se debe revisar exhaustivamente debido a posibles interacciones droga-droga y de ser necesario se deben modificar los ART antes de iniciar los AAD. Un recurso muy importante y accesible para determinar las interacciones medicamentosas con AAD es el sitio web de la Universidad de Liverpool (www.hep-druginteractions.org).

COINFECCION HCV HBV

Todos los pacientes con infección por HCV deber ser evaluados antes de iniciar el tratamiento con marcadores serológicos de hepatitis B (HBsAg, anti-HBs y anti-HBc).

En los pacientes con HBsAg positivo que aún no están en tratamiento del HBV, se recomienda lo siguiente:

Para los pacientes cuyo nivel de DNA del HBV cumple con los criterios de tratamiento, se debe iniciar el tratamiento antiviral para el HBV, en la forma recomendada actualmente.

Para los pacientes cuyo nivel de DNA del HBV basal no cumple con los criterios de tratamiento, se pueden tomar las siguientes opciones:

1. Iniciar tratamiento antiviral profiláctico en pacientes con niveles bajos o indetectables de DNA del VHB. Si se elige ésta opción, se recomienda continuar la profilaxis hasta 12 semanas después de la finalización del tratamiento con AAD.
2. Controlar los niveles de DNA del HBV durante e inmediatamente después del tratamiento con AAD. Iniciar el tratamiento para el HBV en caso de: aumento del DNA HBV > 10 veces el valor basal o en pacientes con un nivel de DNA del HBV previamente indetectable o no cuantificable, en los quienes la carga viral es > 1000 UI / ml.

MANIFESTACIONES EXTRAHEPATICAS

Para el tratamiento del linfoma asociado al HCV se recomienda el uso de AAD, según corresponda al genotipo y a la severidad de la enfermedad hepática.

El tratamiento antiviral con AAD, se debe considerar también para el tratamiento de la crioglobulinemia mixta y de la enfermedad renal, asociadas a la infección crónica por el HCV (B1). Cada vez hay mayor evidencia de la resolución de la crioglobulinemia, con la erradicación del HCV, constituyendo éste un dato muy sólido para el tratamiento antiviral en este contexto clínico.

Diabetes

La relación entre la hepatitis C crónica y la diabetes (más notablemente la DBT tipo 2 y la resistencia a la insulina) es complejo e incompletamente entendido. La prevalencia e incidencia de diabetes aumenta en el contexto de la hepatitis C. La resistencia a la insulina y DBT tipo 2, son predictores independientes de la progresión acelerada de la fibrosis hepática, con mayor riesgo de HCC. El tratamiento antiviral exitoso con AAD se asocia a mejoría de la resistencia a la insulina y una gran reducción de la incidencia de DBT tipo 2. Recientemente se ha demostrado que el tratamiento antiviral mejora significativamente los resultados clínicos relacionados con la diabetes, la enfermedad renal en etapa terminal, el accidente cerebrovascular isquémico y el síndrome coronario agudo.

El monitoreo cuidadoso de los efectos adversos es obligatorio.

IRC Y TX RENAL

Los pacientes en hemodiálisis, especialmente aquellos que son candidatos a trasplante renal, deben ser considerados para el tratamiento antiviral, de acuerdo al genotipo y a la severidad de la enfermedad hepática, tal como fue recomendado previamente.

Los pacientes en hemodiálisis deben recibir esquemas libres de IFN, en lo posible sin ribavirina, por 12 semanas en los pacientes sin cirrosis y por 24 semanas en los pacientes con cirrosis. Estos pacientes deben ser tratados en centros con experiencia y bajo un estricto monitoreo (B1).

Los AAD daclatasvir; ledipasvir; paritaprevir/r, ombitasvir y dasabuvir; grazoprevir/ elbasvir; glecaprevir/pibrentasvir; velpatasvir; voxilaprevir tienen metabolismo hepático y pueden ser utilizados en pacientes con enfermedad renal avanzada.

Sofosbuvir, solo o en combinación con otros fármacos, no debe ser administrado a pacientes con un eGFR <30 ml / min / 1,73 m² o con enfermedad renal terminal (B1).

Todas las drogas actualmente aprobadas pueden ser utilizadas en pacientes con enfermedad renal leve a moderada (eGFR entre 30-80 ml/min)

Recomendación:

Genotipo 1a:

3D + ribavirina por 12 semanas (B1)

Se debe monitorear en forma estricta la dosis de RBV de acuerdo a los niveles de hemoglobina (B1).

Grazoprevir + elbasvir por 12 semanas (B1)

Genotipo 1b:

3D por 12 semanas (A1)

Grazoprevir + elbasvir por 12 semanas (A1)

Genotipo 1,2,3,4,5,6

Glecaprevir / pibrentasvir por 8 a 16 semanas (B1)

La duración de glecaprevir/pibrentasvir debe estar basado en la presencia de cirrosis y la experiencia a tratamientos previos, tal como ha sido recomendado anteriormente en los pacientes sin falla renal.

En caso de una necesidad de tratamiento urgente, los pacientes con enfermedad renal avanzada infectados con los genotipos 2 y 3 podrían recibir tratamiento con sofosbuvir + daclatasvir por 12 semanas (con ribavirina en el caso del genotipo 3). Esta decisión deberá individualizarse en cada paciente. Se realizará un monitoreo estricto de la función renal remanente y en caso de deterioro de la misma, se suspenderá el tratamiento (B1).

El beneficio y el riesgo del tratamiento antes o después del trasplante renal son desconocidos. La decisión del momento del tratamiento deberá individualizarse en cada paciente (B2).

Varios estudios han demostrado la eficacia y seguridad de los tratamientos con AAD en pacientes trasplantados renales. En estos pacientes la elección del esquema dependerá de la función renal y de las interacciones medicamentosas de los AAD con los inmunosupresores. Los esquemas a utilizar son iguales a los recomendados en pacientes sin trasplante renal.

Recomendación:

Genotipo 1 y 4:

Pacientes con trasplante renal, naïve y experimentados, con o sin cirrosis compensada

Glecaprevir / pibrentasvir por 12 semanas (A1)a; (C)b

a) sin cirrosis

b) con cirrosis compensada

Sofosbuvir + ledipasvir por 12 semanas (A1).

Genotipo 2,3,4,5 y 6

Recomendado

Glecaprevir / pibrentasvir por 12 semanas (A1)

Alternativo

Sofosbuvir/daclatasvir + ribavirina (inicial 600 mg y aumentar según tolerancia) por 12 semanas (A2)

MONITOREO DEL TRATAMIENTO

Los pacientes deben ser evaluados antes, durante y luego de finalizado el tratamiento. Antes de iniciar el tratamiento debe realizarse la cuantificación de los niveles de HCV RNA y la determinación del genotipo y subtipo del HCV. Puede realizarse la cuantificación de los niveles de HCV RNA en la semana 4 de tratamiento y al finalizar el mismo, y debe a las 12 semanas de completado el tratamiento para establecer la respuesta viral sostenida (A2).

Además, deben realizarse los controles rutinarios de laboratorio antes, durante (cada 2 a 4 semanas según el criterio médico) y después de terminado el tratamiento antiviral (A1).

Los pacientes no cirróticos con RVS que tengan una HCV RNA no detectable 48 semanas luego de suspendido el tratamiento, pueden considerarse curados y no requieren otro seguimiento (A1).

Los pacientes con fibrosis avanzada (F3) o cirróticos con RVS deben continuar con su seguimiento hepatológico clínico y con su screening de HCC cada 6 meses (A1).

CONTRAINDICACIONES PARA EL TRATAMIENTO

Sobre la base de los conocimientos actuales, no hay contraindicaciones absolutas para el tratamiento de la hepatitis C, con antivirales de acción directa (AADs).

No se recomienda utilizar Sofosbuvir, en pacientes con insuficiencia renal grave (filtración glomerular <30 ml / min / $1,73$ m²); la farmacocinética y seguridad de sofosbuvir o sus metabolitos en pacientes con disfunción renal grave, aún no ha sido establecida. Sofosbuvir está contraindicado en pacientes que reciben amiodarona y que no pueden recibir otro antiarrítmico. Los esquemas de tratamiento con inhibidores de proteasa NS3-4A, tales como simeprevir, paritaprevir/ritonavir o grazoprevir, no deben ser utilizados en pacientes con cirrosis descompensada (Child-Pugh B) o en pacientes con cirrosis compensada con episodios previos de descompensación y están contraindicados en pacientes con cirrosis descompensada (Child-Pugh C).

Accesibilidad al tratamiento de la hepatitis C en Argentina

El advenimiento de los nuevos antivirales de acción directa, con elevadas tasas de curación, ha producido un cambio radical en el paradigma de la hepatitis C, poniendo en evidencia dos desafíos muy significativos, por un parte identificar los pacientes asintomáticos y por otro el acceso al tratamiento.

La AAEEH está en consonancia con la declaración de la OMS de París de abril del 2016 que fue refrendada por las cuatro Sociedades de Hepatología más importantes del mundo (AASLD, EASL, APASL y ALEH) además de ser una hoja de ruta para hacer frente a la hepatitis viral; la misma también es en gran medida una declaración política, que le permite a la OMS solicitar financiación y ofrece a los países miembros la oportunidad de participar de todas las acciones que se realizan a nivel global para el control de la hepatitis C.

La estimación de cuantas personas pueden estar infectadas es prioritaria para facilitar la planificación estratégica y es el primer paso para aumentar el acceso a la atención y al tratamiento para la hepatitis C. La disponibilidad de los métodos serológicos y moleculares, es imperativo para aumentar la detección de los pacientes no diagnosticados. Por lo tanto es de gran importan-

cia que el Programa Nacional de Hepatitis Virales facilite las herramientas de detección en forma ininterrumpida y sin demora para las instituciones que lo requieran.

La otra barrera fundamental para el acceso al tratamiento es el costo de los medicamentos. Se requiere la negociación sobre los costos de medicamentos, la integración de los servicios, por ejemplo: instalaciones de diagnóstico y tratamiento que pueden ayudar a minimizar los costos y es probable que faciliten el acceso al tratamiento.

Los componentes esenciales de la prestación de servicios incluyen: una atención clínica adecuada, de infraestructura, servicios de laboratorio y de diagnóstico, suministro de medicamentos confiables, recursos humanos (médicos, enfermeras, personas capacitadas para proporcionar apoyo psicológico), un sistema de referencia, el seguimiento, la evaluación y la participación de la sociedad civil. Para acercarnos a este objetivo, además de la participación activa de la AAEEH se requiere de un compromiso irrestricto del MSAL, a través del programa Nacional de Hepatitis Virales.

En relación al tratamiento, la OMS recomienda que los regímenes de tratamiento sean estandarizados y se deben utilizar en combinación con los métodos diagnósticos (serología, virología, elastografía hepática, otras) para la toma de decisiones clínicas. Además recomienda que las normas mínimas de cuidado y de tratamiento sean formuladas a nivel local. (*apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA69/A69_32-en.pdf?ua...SIXTY-NINTH WORLD HEALTH ASSEMBLY. A69/32. Provisional agenda item 15.1. 22 April 2016. Draft global health sector strategies. Viral hepatitis, 2016*)

La AAEEH intenta permanentemente estar a la vanguardia, actualizando las recomendaciones y guías de diagnóstico y tratamiento de la hepatitis C y facilitando las mismas a la comunidad médica, los prestadores de salud, los financiadores, las autoridades del MSAL y a las organizaciones de pacientes.

Sin un plan estratégico en conjunto no podremos avanzar en el camino al control/eliminación de la epidemia de la hepatitis C en nuestro país.

Tablas

Tabla 1: Grado de las recomendaciones.

Nivel de evidencia	
1	Condiciones en las cuales hay evidencia y/o acuerdo general que un procedimiento diagnóstico o tratamiento es beneficioso, útil o efectivo.
2	Condiciones en las cuales la evidencia sobre la utilidad o eficacia de un procedimiento diagnóstico o tratamiento es contradictoria o hay diversidad de opiniones.
2a	El peso de la opinión/evidencia es a favor de la utilidad/eficacia.
2b	La utilidad/eficacia no está bien establecida por la opinión/evidencia.
3	Condiciones en las cuales hay evidencia y/o acuerdo general que un procedimiento diagnóstico o tratamiento no es beneficioso, útil o efectivo, pudiendo ser perjudicial.
Grado de la recomendación	
A	La evidencia proviene de meta-análisis o de múltiples ensayos controlados, aleatorizados.
B	La evidencia proviene de, al menos, un ensayo controlado aleatorizado o múltiples ensayos no aleatorizados.
C	La evidencia proviene de documentos u opiniones de comités de expertos o experiencias clínicas de autoridades de prestigio o los estudios de series de casos.

Tabla 2: Regímenes Recomendados para el Tratamiento de Pts HCV GT1 Naive.

Subtipo	No cirróticos		Cirróticos Compensados	
	Régimen	Duración, Sem	Régimen	Duración, Sem
GT 1a	EBR/GZR&	12	EBR/GZR&	12
GT 1a	GP	8	GP	12
GT 1a	LDV/SOF	8-12*	LDV/SOF	12
GT 1a	SOF/VEL	12	SOF/VEL	12
GT 1a	SOF/DCV	12	SOF/DCV + RBV	12
GT 1a			SOF/DCV (si no tolera RBV)	24
GT 1a	OMV/PTV/RTV + DSV + RBV	12		
GT 1a	EBR/GZR&	16	EBR/GZR&	16
GT 1b	EBR/GZR%	8-12	EBR/GZR	12
GT 1b	GP	8	GP	12
GT 1b	LDV/SOF	8-12*	LDV/SOF	12
GT 1b	SOF/VEL	12	SOF/VEL	12
GT 1b	SOF/DCV	12	SOF/DCV + RBV	12
GT 1b			SOF/DCV (si no tolera RBV)	24
GT 1b	OMV/PTV/RTV + DSV#	8-12	OMV/PTV/RTV + DSV	12

& Si no hay RASs basales (M28, Q30, L31, H58 o Y93) o si HCV RNA <800.000 UI/ml; si no se agrega RBV por 16 sem y se considera un **esquema alternativo**.

*Puede considerarse tratamiento por 8 semanas si HCV RNA basal es < 6.000.000 UI/mL.

% Puede considerarse tratamiento por 8 semanas en pacientes F0-2.

Tabla 3: Regímenes Recomendados para el Tratamiento de Pts HCV GT1 NR PR.

Población	No cirróticos		Cirróticos Compensados	
	Régimen	Duración, Sem	Régimen	Duración, Sem
GT 1a	EBR/GZR&	12	EBR/GZR&	12
GT 1a	GP	8	GP	12
GT 1a	LDV/SOF	12		
GT 1a	SOF/VEL	12	SOF/VEL	12
GT 1a	SOF/DCV	12	SOF/DCV + RBV%	12
GT 1a			DCV + SOF (si no tolera RBV)	24
GT 1a	EBR/GZR&	16	EBR/GZR&	12
GT 1a			LDV/SOF + RBV	12
GT 1b	EBR/GZR	12	EBR/GZR	12
GT 1b	GP	8	GP	12
GT 1b	LDV/SOF	12		
GT 1b	SOF/VEL	12	SOF/VEL	12
GT 1b	SOF/DCV	12	SOF/DCV + RBV	12
GT 1b			SOF/DCV (si no tolera RBV)	24
GT 1b	OMV/PTV/RTV + DSV	12	OMV/PTV/RTV + DSV	12
GT1b			LDV/SOF + RBV	12

& Si no hay RASs basales (M28, Q30, L31, H58 o Y93) o <800.000 UI/ml; si no se agrega RBV por 16 sem y se considera un **esquema alternativo**.

Tabla 4: Regímenes Recomendados para el Tratamiento de Pts HCV GT1 NR a Inhibidor de NS3 previo

Población	No cirróticos		Cirróticos Compensados	
	Régimen	Duración, Sem	Régimen	Duración, Sem
Inhibidor de NS3 previo (BOC, SMV, TVR)				
GT 1a o 1b	GP	12	GP	12
GT 1a o 1b	LDV/SOF	12		
GT 1a o 1b	SOF/VEL	12	SOF/VEL	12
GT 1a	EBR/GZR + RBV&	12	EBR/GZR + RBV&	12
GT 1a	EBR/GZR + RBV&	16	EBR/GZR + RBV&	16
GT 1b	EBR/GZR + RBV	12	EBR/GZR + RBV	12
GT 1a o 1b			LDV/SOF + RBV	12

& Si no hay RASs basales (M28, Q30, L31, H58 o Y93) o <800.000 UI/ml; si no se agrega RBV por 16 sem y se considera un **esquema alternativo**.

Tabla 5: Regímenes Recomendados para el Tratamiento de Pts HCV GT1 NR a un Inhibidor no NS5A previo

Población	No cirróticos		Cirróticos Compensados	
	Régimen	Duración, Sem	Régimen	Duración, Sem
No NS5A previo				
GT 1a	GP	12	GP	12
GT 1a	SOF/VEL/VOX	12	SOF/VEL/VOX	12
GT 1a	LDV/SOF + RBV	12		
GT 1b	GP	12	GP	12
GT 1b	SOF/VEL	12	SOF/VEL	12
GT 1b	SOF/VEL/VOX	12	SOF/VEL/VOX	12
GT 1b	LDV/SOF + RBV	12		

Tabla 6: Regímenes Recomendados para el Tratamiento de Pts HCV GT1 NR a un Inhibidor NS5A previo

Población	No cirróticos (F0-2)		Cirróticos Compensados	
	Régimen	Duración, Sem	Régimen	Duración, Sem
NS5A previo				
GT 1a o 1b	SOF/VEL/VOX	12	SOF/VEL/VOX	12
GT 1a o 1b	GP	16	GP	16

Tabla 7: Regímenes Recomendados para el Tratamiento de Pts HCV GT1 NR a NS5A (recomendaciones 2017)

Población	No cirróticos (F0-2)		Cirróticos Compensados	
	Régimen	Duración, Sem	Régimen	Duración, Sem
NS5A previo				
GT 1a	SOF + OMV/ PTV/RTV + DSV + RBV	24	SOF + OMV/ PTV/RTV + DSV + RBV	24
GT 1a	SOF + EBR/GZR + RBV	24	SOF + EBR/GZR + RBV	24
GT 1b	SOF + OMV/ PTV/RTV + DSV + RBV	12	SOF + OMV/ PTV/RTV + DSV + RBV	24
GT 1b	SOF + EBR/GZR + RBV	12	SOF + EBR/GZR + RBV	24

Tabla 8: Regímenes Recomendados para el Tratamiento de Pts HCV GT2 Naïve y NR a tratamiento previo

Genotipo	No cirróticos		Cirróticos Compensados	
	Régimen	Duración, sem	Régimen	Duración, sem
Naïve y NR a PegIFN/RBV previo				
GT2	GP	8	GP	12
GT 2	SOF/VEL	12	SOF/VEL	12
GT 2	SOF/DCV	12	SOF/DCV	20
NR a SOF + RBV previo				
GT 2	GP	12	GP	12
GT 2	SOF/VEL	12	SOF/VEL	12
GT 2	SOF/DCV + RBV	24	SOF/DCV + RBV	24

Tabla 9: Regímenes Recomendados para el Tratamiento de Pts HCV GT3 Naïve y NR a tratamiento previo

Genotipo	No cirróticos		Cirróticos Compensados	
	Régimen	Duración, sem	Régimen	Duración, sem
Naïve				
GT 3	GP	8	GP	12
GT 3	SOF/VEL	12	SOF/VEL +/- RBV1	12
GT 3	SOF/DCV	12	SOF/DCV +/- RBV	12
GT 3			SOF/VEL/VOX2	12
GT 3			SOF + EBV/GZR	12
NR a PegIFN/RBV previo				
GT 3	SOF/VEL +/- RBV1	12		
GT 3			SOF + EBV/GZR	12
GT 3			SOF/VEL/VOX2	12
GT 3	GP	16	GP	16
GT 3	SOF/DCV +/- RBV3	12	SOF/DCV + RBV	24
GT 3	SOF/VEL/VOX2	12		
GT 3			SOF/VEL + RBV	12
NR a AAD previo incluyendo NS5A				
GT3	SOF/VEL/VOX	12	SOF/VEL/VOX	12
GT3			SOF/VEL/VOX + RBV4	12

1. si hay RAS basales NS5A (Y93H) incluir ribavirina o considerar SOF/VEL/VOX

2. Usarlo cuando hay RAS basales NS5A (Y93H)

3. Si puede determinarse la presencia de RASs basales para NS5A Y93H: en caso de la presencia de Y93H debe tratarse con ribavirina o usar un esquema alternativo; en la ausencia de Y93H puede tratarse sin ribavirina (B1).

4. Agregar ribavirina en el caso de falla a NS5A y cirrosis.

Tabla 10: Regímenes Recomendados para el Tratamiento de Pts HCV GT4 Naïve y NR a tratamiento previo

Genotipo	No cirróticos		Cirróticos Compensados	
	Régimen	Duración, sem	Régimen	Duración, sem
Naïve				
GT 4	GP	8	GP	12
GT 4	SOF/VEL	12	SOF/VEL	12
GT 4	EBV/GZR	12	EBV/GZR	12
GT 4	LDV/SOF	12	LDV/SOF	12
GT 4	SOF/DCV	12	SOF/DCV	12
NR a PegIFN/RBV previo				
GT 4	GP	8	GP	12
GT 4	SOF/VEL	12	SOF/VEL	12
GT 4	EBV/GZR1	12	EBV/GZR1	12
GT 4	LDV/SOF	12		
GT 4	SOF/DCV	12	SOF/DCV	12
GT 4	EBV/GZR + RBV1	16	EBV/GZR + RBV1	16
GT 4			LDV/SOF + RBV	12
NR a AAD previo incluyendo NS5A				
GT 4	SOF/VEL/VOX	12	SOF/VEL/VOX	12

1. En los pacientes con recaída post-tratamiento 12 semanas, en los pacientes respondedores nulos o con recaída intra-tratamiento 16 semanas + ribavirina.

Tabla 11: Regímenes Recomendados para el Tratamiento de Pts HCV Cirróticos Descompensados

Subtipo	Candidatos a RBV*		No elegibles para RBV	
	Régimen	Duración, Sem	Régimen	Duración, Sem
GT 1a o 1b	LDV/SOF + RBV	12	LDV/SOF	24
GT 1a o 1b	SOF/VEL + RBV	12	SOF/VEL	24
GT 1a o 1b	SOF/DCV + RBV	12	SOF/DCV	24
GT 2	SOF/VEL + RBV	12	SOF/VEL	24
GT 2	SOF/DCV + RBV	12	SOF/DCV	24
GT 3	SOF/VEL + RBV	24	SOF/VEL	24
GT 3	SOF/DCV + RBV	24	SOF/DCV	24

*Dosis inicial de RBV 600 mg

Referencias:

1. Silva MO, Ridruejo E, Galdame O, Bessone F, Colombato L, Daruich J, Fainboim H, Fassio E, Fay F, Frider B, Gadano A, Galoppo MC, González J, Tanno H, Terg R, Villamil F; Comisión de Expertos en Hepatitis Virales de la Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado. Recommendations for the treatment of chronic genotype 1 hepatitis C virus infection. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2012;42:234-249.
2. Reggiardo MV, Tanno F, Mendizabal M, Galdame O. Argentine Consensus on hepatitis C 2013. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2014;44:154-173.
3. American Association for the Study of Liver Disease (AASLD). <http://www.hcvguidelines.org/full-report-view>. Acceso febrero 2018.
4. European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol*. 2017;66:153-194.
5. Méndez-Sánchez N, Paraná R, Cheinquer H, Alves de Mattos A, Gadano A, Silva M, et al. Latin American Association for the Study of the Liver recommendations on treatment of hepatitis C. *Ann Hepatol*. 2014 Aug;13 Suppl 2:1-66.
6. World Health Organization. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Available from: <http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2016/en/>, acceso Enero 2017.
7. Omata M, Kanda T, Wei L, Yu ML, Chuang WL, Ibrahim A, et al. APASL consensus statements and recommendations for hepatitis C prevention, epidemiology, and laboratory testing. *Hepatol Int* 2016;10(5)681-701.
8. American Heart Association. <http://my.americanheart.org/idc/groups/ahamah-public/@wcm/@sop/documents/downloadable/ucm-319826.p4>. Accessed August 2011.
9. Shiffman RN, Shekelle P, Overhage JM, Slutsky J, Grimshaw J, Deshpande AM. Standardized reporting of clinical practice guidelines: a proposal from the Conference on Guideline Standardization. *Ann Intern Med* 2003;139:493-498.
10. Bhattacharya D, Belperio PS, Shahoumian TA, Loomis TP, Goetz MB, Mole LA, et al. Effectiveness of All-Oral Antiviral Regimens in 996 Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis C Virus Genotype 1-Coinfected Patients Treated in Routine Practice. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2017;64(12):1711 - 1720.
11. <http://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/en/>

Documentación respaldatoria de las recomendaciones

Sofosbuvir + Daclatasvir

Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014;370:211-221.

Luetkemeyer AF, McDonald C, Ramgopal M, Noviello S, Bhore R, Ackerman P. 12 weeks of daclatasvir in combination with sofosbuvir for HIV-HCV coinfection (ALLY-2 study): efficacy and safety by HIV combination antiretroviral regimens. *Clin Infect Dis* 2016;62:1489-1496.

Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, Landis C, Fontana RJ, Yang R, et al. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence. *Hepatology* 2016;63:1493-1505

Pol S, Bourliere M, Lucier S, Hezode C, Dorival C, Larrey D, et al; ANRS/AFEF HEPATHER study group. Safety and efficacy of daclatasvir-sofosbuvir in HCV genotype 1-mono-infected patients. *J Hepatol*. 2017;66(1):39-47.

Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros PJ, Gitlin N, et al. All Oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 Phase 3 Study. *Hepatology* 2015;61:1127-1135.

Leroy V, Angus P, Bronowicki JP, Dore GJ, Hezode C, Pianko S, et al. Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin for hepatitis C virus genotype 3 and advanced liver disease: A randomized phase III study (ALLY-3+). *Hepatology* 2016;63:1430-1441.

Welzel TM, Petersen J, Herzer K, Ferenci P, Gschwantler M, Wedemeyer H, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, achieved high sustained virological response rates in patients with HCV infection and advanced liver disease in a real-world cohort. *Gut*. 2016

Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir/Dasabuvir (3D)

Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014;370:1594-1603.

Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, et al. ABT-450/r, ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med* 2014;370:1983-1992.

Dore GJ, Conway B, Luo Y, Janczewska E, Knysz B, Liu Y, et al. Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir compared to IFN-containing regimens in genotype 1 HCV patients: The MALACHITE-I/II trials. *J Hepatol* 2016;64:19-28.

Wyles DL, Sulkowski MS, Eron JJ, Trinh R, Lalezari J, Slim J, et al. TURQUOISE-I: 94% SVR12 in HCV/HIV-1 coinfecting patients treated with ABT-450/r/ombitasvir, dasabuvir and ribavirin. *Hepatology* 2014;60:1136A-1137A.

Sulkowski MS, Eron JJ, Wyles D, Trinh R, Lalezari J, Wang C, et al. Ombitasvir, paritaprevir co-dosed with ritonavir, dasabuvir, and ribavirin for hepatitis C in patients co-infected with HIV-1: a randomized trial. *JAMA*. 2015;313:1223-31.

Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, Marinho RT, Poordad F, Bourliere M, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014;370:1604-1614.

Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, Koksai I, Ferenci P, Maieron A, et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology* 2014;147:359-365.

Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370:1973-1982.

Feld JJ, Moreno C, Trinh R, Tam E, Bourgeois S, Horsmans Y, et al. Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12 weeks. *J Hepatol* 2016;64:301-307.

Ioannou GN, Beste LA, Chang MF, Green PK, Lowy E, Tsui JI, et al. Effectiveness of Sofosbuvir, Ledipasvir/Sofosbuvir, or Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir and Dasabuvir Regimens for Treatment of Patients with Hepatitis C in the Veterans Affairs National Health Care System. *Gastroenterology*. 2016;151(3):457-471.e5.

Welzel TM, Asselah T, Dumas EO, Zeuzem S, Shaw D, Hazzan R, et al. Ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir plus dasabuvir for 8 weeks in previously untreated patients with hepatitis C virus genotype 1b infection without cirrhosis (GARNET): a single-arm, open-label, phase 3b trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(7):494-500.

Sofosbuvir + Ledipasvir

Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1889-1898.

Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1483-1493.

Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370:1879-1888.

Naggie S, Cooper C, Saag M, Workowski K, Ruane P, Towner WJ, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for HCV in patients coinfecting with HIV-1. *N Engl J Med* 2015;373:705-713.

Kapoor R, Kohli A, Sidharthan S, Sims Z, Petersen TL, Osinusi A, et al. All-oral treatment for genotype 4 chronic hepatitis C infection with sofosbuvir and ledipasvir: interim results from the NIAID SYNERGY trial. *Hepatology* 2014;60:321A.

Abergel A, Metivier S, Samuel D, Jiang D, Kersey K, Pang PS, et al. Ledipasvir plus sofosbuvir for 12 weeks in patients with hepatitis C genotype 4 infection. *Hepatology* 2016;64:1049-56.

Ingiliz P, Christensen S, Kimhofer T, Hueppe D, Lutz T, Schewe K, et al. Sofosbuvir and Ledipasvir for 8 Weeks for the treatment of chronic hepatitis C Virus (HCV) Infection in HCV-Monoinfected and HIV-HCV-Coinfected individuals: Results from the German Hepatitis C Cohort (GECCO-01). *Clin Infect Dis*. 2016;63(10):1320-1324.

Kowdley KV, Sundaram V, Jeon CY, Qureshi K, Latt NL, Sahota A, et al. Eight weeks of Ledipasvir/Sofosbuvir is effective for selected patients with genotype 1 Hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2017;65(4):1094-1103.

Ioannou GN, Beste LA, Chang MF, Green PK, Lowy E, Tsui JI, et al. Effectiveness of Sofosbuvir, Ledipasvir/Sofosbuvir, or Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir and Dasabuvir Regimens for Treatment of Patients with Hepatitis C in the Veterans Affairs National Health Care System. *Gastroenterology*. 2016;151(3):457-471.e5.

Zeuzem S, Mizokami M, Pianko S, Mangia A, Han KH, Martin R, et al. NS5A resistance-associated substitutions in patients with genotype 1 hepatitis C virus: Prevalence and effect on treatment outcome. *J Hepatol*. 2017;66(5):910-918.

Grazoprevir + Elbasvir

Rockstroh JK, Nelson M, Katlama C, Lalezari J, Mallolas J, Bloch M, et al. Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE COINFECTION): a non-randomised, open-label trial. *Lancet HIV* 2015;2: e319-e327.

Zeuzem S, Rockstroh J, Kwo PY, Roth D, Lawitz E, Sulkowski MS, et al. Predictors of response to grazoprevir/elbasvir among HCV genotype 1 (GT1)-infected patients: integrated analysis of Phase 2-3 trials. *Hepatology* 2015;62:554A-555A.

Kwo P, Gane E, Peng CY, Pearlman B, Vierling JM, Serfaty L, et al. Efficacy and safety of grazoprevir/elbasvir plus or minus RBV for 12 weeks in patients with HCV G1 or G4 infection who previously failed peginterferon/RBV: C-EDGE Treatment-Experienced trial. *J Hepatol* 2015;62:S674-S675

Vierling JM, Kugelmas M, Lawitz E, Hwang P, Robertson M, Wahl J, et al. Efficacy of an eight-week regimen of grazoprevir plus elbasvir with and without ribavirin in treatment naive, noncirrhotic HCV genotype 1b infection. *J Hepatol* 2015;62:S618.

Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros PJ, Ben Ari Z, Zhao Y, et al. Grazoprevir-elbasvir combination therapy for treatment-naive cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus genotype 1, 4, or 6 infection: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2015;163:1-13.

Lawitz E, Poordad F, Gutierrez JA, Wells JT, Landaverde CE, Evans B, et al. Short-duration treatment with elbasvir/grazoprevir and sofosbuvir for hepatitis C: A randomized trial. *Hepatology*. 2017;65(2):439-59.

Foster GR, Agarwal K, Cramp M, Moreea S, Barclay ST, Colliet J, et al. C-ISLE: Grazoprevir/Elbasvir plus Sofosbuvir in Treatment-naive and Treatment-experienced HCV GT3 Cirrhotic Patients Treated for 8, 12 or 16 weeks. *Hepatology* 2016;61: 39-40A.

Sulkowski MS, Hézode C, Gerstoft J, Vierling JM, Mallolas J, Pol S, et al. Efficacy and safety of 8 wks versus 12 wks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin in patients with HCV GT1 mono-infection and HIV/HCV coinfection (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet*. 2015;285(9973):1087-97.

Kwo PY, Gane EJ, Peng CY, Pearlman B, Vierling JM, Serfaty L, et al. Effectiveness of Elbasvir and Grazoprevir Combination, With or Without Ribavirin, for Treatment-Experienced Patients With Chronic Hepatitis C Infection. *Gastroenterology*. 2017;152(1):164-175.e4.

Thompson A, Zeuzem S, Rockstroh JK, Kwo PY, Roth D, Lawitz EJ, et al. The Combination of Grazoprevir and Elbasvir +RBV is highly effective for the treatment of GT1a-Infected patients. American Association for the Study of Liver Diseases. The Liver Meeting 2015. San Francisco, CA; 2015.

Asselah T, Reesink HW, Gerstoft J, de Ledinghen V, Pockros P, Robertson M, et al. High Efficacy of Elbasvir and Grazoprevir with or Without Ribavirin in 103 Treatment-Naive and Experienced Patients with HCV Genotype 4 infection: A Pooled Analysis [Abstract 251]. In 66th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Boston, MA; 2015.

Zeuzem S, Mizokami M, Pianko S, Mangia A, Han KH, Martin R, et al. NS5A resistance-associated substitutions in patients with genotype 1 hepatitis C virus: Prevalence and effect on treatment outcome. *J Hepatol*. 2017;66(5):910-918.

Glecaprevir/pibrentasvir

Zeuzem S, Mizokami M, Pianko S, Mangia A, Han KH, Martin R, et al. NS5A resistance-associated substitutions in patients with genotype 1 hepatitis C virus: Prevalence and effect on treatment outcome. *J Hepatol*. 2017;66(5):910-918.

Kwo PY, Poordad F, Asatryan A, Wang S, Wyles DL, Hassanein T, et al. Glecaprevir and pibrentasvir yield high response rates in patients with HCV genotype 1-6 without cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2017;67(2):263 - 271.

Zeuzem S, Feld J, Wang S. ENDURANCE-1: Efficacy and Safety of 8- versus 12-week Treatment with ABT-493/ABT-530 in patients with Chronic HCV Genotype 1 Infection [Abstract 253]. In 67th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver diseases, November 11-15. 2016.

Forns X, Lee SS, Valdes J, Lens S, Ghalib R, Aguilar H, et al. Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. *The Lancet. Infectious Diseases*. 2017; 17(10):1062-1068.

Rockstroh J, Lacombe K, Viani RM, Orkin C, Wyles D, Luetkemeyer A, et al. Efficacy and safety of Glecaprevir/Pibrentasvir in patients co-infected with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus-1: the EXPEDITION-2 Study [Abstract LBP-522]. In The International Liver Congress. EASL [Internet]. 2017.

Kowdley KV, Colombo M, Zadeikis N. ENDURANCE-2: Safety and Efficacy of ABT-493/ABT-530 in Hepatitis C Virus Genotype 2-Infected Patients Without Cirrhosis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. [Abstract 73]. In AASLD Liver Meeting. November 11-15. 2016.

Hassanein T, Wyles D, Wang S, Kwo P, Shiffman ML, Younes Z, et al. SURVEYOR-II, Part 4: Glecaprevir/Pibrentasvir Demonstrates High SVR Rates in Patients With HCV Genotype 2, 4, 5, or 6 Infection Without Cirrhosis Following an 8-Week Treatment Duration [Abstract LB-15]. In 66th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). 2016.

Poordad F, Felizarta F, Asatryan A, Sulkowski MS, Reindollar RW, Landis CS, et al. Glecaprevir and pibrentasvir for 12 weeks for hepatitis C virus genotype 1 infection and prior direct-acting antiviral treatment. *Hepatology*. 2017;66(2):389 - 397.

Poordad F, Pol S, Asatryan A, Buti M, Shaw DR, Hezode C, et al. MAGELLAN-1, Part 2: Glecaprevir and Pibrentasvir for 12 or 16 Weeks in Patients with Chronic HCV Genotype 1 or 4 and Prior Direct-Acting Antiviral Treatment Failure. *Gastroenterology*. 2017;152(5):S1057.

Wyles D, Poordad F, Wang S. Surveyor-II, Part 3: Efficacy and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir (Abt-493/Abt-530) in Patients with Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection with Prior Treatment Experience and/or Cirrhosis. [Abstract 113]. In AASLD. 2016.

Sofosbuvir/velpatasvir

Zeuzem S, Mizokami M, Pianko S, Mangia A, Han KH, Martin R, et al. NS5A resistance-associated substitutions in patients with genotype 1 hepatitis C virus: Prevalence and effect on treatment outcome. *J Hepatol*. 2017;66(5):910-918.

Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, et al.. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *The New England Journal of Medicine*. 2015;373(27):2599 - 2607.

Hézode C, Reau N, Svarovskaia ES, Svarovskaia ES. Resistance Analysis in 1284 Patients with Genotype 1-6 HCV Infection Treated with Sofosbuvir/Velpatasvir in the Phase 3 ASTRAL-1, ASTRAL-2, ASTRAL-3, and ASTRAL-4 Studies,. In 51st Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL) April 13-17. Barcelona, Spain; 2016.

Jacobson IM, Lawitz E, Gane EJ, Willems BE, Ruane PJ, Nahass RG, et al. Efficacy of 8 Weeks of Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir in Patients With Chronic HCV Infection: 2 Phase 3 Randomized Trials. *Gastroenterology*. 2017;153(1):113 - 122.

Bourliere M, Gordon SC, Flamm SL, Cooper CL, Ramji A, Tong M, et al. Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection. *The New England Journal of Medicine*. 2017;376(22):2134 - 2146.

Foster GR, Afdhal NH, Roberts SK. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *N Engl J Med*. 2015;373(27):2608-17.

Pianko S, Flamm SL, Shiffman ML, Kumar S, Strasser SI, Dore GJ, et al. Sofosbuvir Plus Velpatasvir Combination Therapy for Treatment-Experienced Patients With Genotype 1 or 3 Hepatitis C Virus Infection: A Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine*. 2015;163(11):809 - 817.

Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

Jacobson IM, Lawitz E, Gane EJ, Willems BE, Ruane PJ, Nahass RG, et al. Efficacy of 8 Weeks of Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir in Patients With Chronic HCV Infection: 2 Phase 3 Randomized Trials. *Gastroenterology*. 2017;153(1):113 - 122.

Bourliere M, Gordon SC, Flamm SL, Cooper CL, Ramji A, Tong M, et al. Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection. *The New England Journal of Medicine*. 2017;376(22):2134 - 2146.

Cirrosis Descompensada

Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown Jr RS, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin for treatment of HCV infection in patients with advanced liver disease. *Gastroenterology* 2015;149:649-659.

Manns M, Samuel D, Gane EJ, Mutimer D, McCaughan G, Buti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, openlabel, randomised, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2016;16:685-697

Foster GR, Irving WL, Cheung MC, Walker AJ, Hudson BE, Verma S, et al. Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2016;64:1224-1231.

Cheung MC, Walker AJ, Hudson BE, Verma S, McLauchlan J, Mutimer DJ, et al. Outcomes after successful direct-acting antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2016;65:741-7.

Belli LS, Berenguer M, Cortesi PA, Strazzabosco M, Rockenschaub SR, Martini S, et al. Delisting of liver transplant candidates with chronic hepatitis C after viral eradication: A European study. *J Hepatol* 2016;65:524-531.

Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in patients with Decompensated cirrhosis. *NEJM*. 2015;373(27):2618-2628

Terrault NA, McCaughan GW, Curry MP, Gane E, Fagioli S, Fung JYY, et al. International Liver Transplantation Society Consensus Statement on Hepatitis C Management in Liver Transplant Candidates. *Transplantation*. 2017;101(5):945 – 955

Prenner SB, VanWagner LB, Flamm SL, Salem R, Lewandowski RJ, Kulik L. Hepatocellular carcinoma decreases the chance of successful hepatitis C virus therapy with direct-acting antivirals. *Journal of Hepatology*. 2017;66(6):1173 – 1181

Beste LA, Green PK, Berry K, Kogut MJ, Allison SK, Ioannou GN. Effectiveness of hepatitis C antiviral treatment in a USA cohort of veteran patients with hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 2017;67(1):32 - 39

Yoshida EM, Kwo P, Agarwal K, Duvoux C, Durand F, Peck-Radosavljevic M, et al. Persistence of Virologic Response after Liver Transplant in Hepatitis C Patients Treated with Ledipasvir / Sofosbuvir Plus Ribavirin Pretransplant. *Annals of Hepatology*. 2017;16(3):375 - 381

Post Trasplante Hepático

Flamm S, Bacon B, Curry M, Dieterich D, Guest L, Kowdley KV, et al. Ledipasvir/sofosbuvir ± ribavirin in HCV post-transplant patients: real world heterogeneous population from the TRIO network. *J Hepatol* 2016;64:S822.

Ciesek S, Proske V, Otto B, Pischke S, Costa R, Luthgehetmann M, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir/ledipasvir for the treatment of patients with hepatitis C virus re-infection after liver transplantation. *Transplant Infect Dis* 2016;18:326-332.

Coilly A, Fougerou-Leurent C, de Ledinghen V, Houssel-Debry P, Duvoux C, Di Martino V, et al. Multicentre experience using daclatasvir and sofosbuvir to treat hepatitis C recurrence – The ANRS CUPILT study. *J Hepatol* 2016;65:711-8.

Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, Landis C, Fontana RJ, Yang R, et al. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence. *Hepatology*. 2016;63(5):1493 - 1505

Mantry PS, Kwo PY, Coakley E, Te HS, Vargas HE, Brown RS, et al. High sustained virologic response rates in liver transplant recipients with recurrent HCV genotype 1 infection receiving ABT-450/r/ombitasvir plus dasabuvir plus ribavirin. *Hepatology* 2014;60:298A-299A.

Levitsky J, Verna EC, O'Leary JG, Bzowej NH, Moonka DK, Hyland RH, et al. Perioperative Ledipasvir-Sofosbuvir for HCV in Liver-Transplant Recipients. *The New England Journal of Medicine*. 2016;375(21):2106 - 210

Reau N, Kwo PY, Rhee S. MAGELLAN-2: Safety and Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir in Liver or Renal Transplant Adults with Chronic Hepatitis C Genotype 1-6 Infection. In *EASL International Liver Meeting*, April. 2017

Falla a antivirales de acción directa

Wyles DL, Pockros PJ, Yang JC, Zhu Y, Pang PS, McHutchison JG, et al. Retreatment of patients who failed prior sofosbuvir-based regimens with all-oral fixed-dose combination ledipasvir/sofosbuvir plus ribavirin for 12 weeks. *Hepatology* 2014;60:317A.

Hezode C, Chevaliez S, Scoazec G, Soulier A, Varaut A, Bouvier-Alias M, et al. Retreatment with sofosbuvir and simeprevir of patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 who previously failed a daclatasvir-containing regimen. *Hepatology* 2016;63:1809–1816.

Hezode C, Fourati S, Scoazec G, Soulier A, Varaut A, Francois M, et al. Retreatment of HCV DAA failures: HCV infection may be incurable. *J Hepatol* 2016;64:S400.

Gane EJ, Shiffman M, Etzkorn K, Morelli G, Stedman C, Davis MN, et al. Sofosbuvir/velpatasvir in combination with ribavirin for 24 weeks is effective retreatment for patients who failed prior NS5A-containing DAA regimens: results of the retreatment study. *J Hepatol* 2016;64:S147.

Poordad F, Bennett M, Sepe TE, Cohen E, Reindollar RW, Everson G, et al. Ombitasvir/paritaprevir/r, dasabuvir and sofosbuvir treatment of patients with genotype 1 infection who failed a prior course of DAA therapy: the QUARTZ-I study. *J Hepatol* 2016;64:S767-S768.

Vermehren J, Susser S, Dietz J, von Hahn T, Petersen J, Hinrichsen H, et al. Retreatment of patients who failed DAA-combination therapies: real-world experience from a large hepatitis C resistance database. *J Hepatol* 2016;64:S188.

Hepatitis aguda

Basu PP, Shah NJ, Aloysius MM, Brown Jr R. Sofosbuvir and ledipasvir vs. sofosbuvir and simeprevir for acute hepatitis C: a RCT (SLAM C study). *Hepatology* 2016;10:S14-S15.

Rockstroh JK, Bhagani S, Hyland RH, Yun C, Zheng W, Brainard D, et al. Ledipasvir/sofosbuvir for 6 weeks in HIV-infected patients with acute HCV infection. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), February 22-25, Boston, Massachusetts.

Deterding K, Spinner C, Schott E, Welzel T, Gerken G, Klinker H, et al. Six weeks of sofosbuvir/ledipasvir (SOF/LDV) are sufficient to treat acute hepatitis C virus genotype 1 mono-infection: the HEPNET acute HCV IV study. *J Hepatology* 2016;64:S211.

HCC sin indicación de trasplante

Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A, Crespi C, Bolondi L, Caraceni P, et al. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct acting antivirals. *J Hepatology* 2016 ;65(4):727-33.

Reig M, Marino Z, Perello C, Inarrairaegui M, Ribeiro A, Lens S, et al. Unexpected early tumor recurrence in patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma undergoing interferon-free therapy: a note of caution. *J Hepatology* 2016;65(4):719-26.

Camma C, Cabibbo G, Craxi A. Direct antiviral agents and risk for HCC early recurrence: much ado about nothing. *J Hepatology* 2016;65(4):861-2

ANRS collaborative study group on hepatocellular carcinoma (ANRS CO22 HEPATHER, CO12 CIRVIR and CO23 CUPILT cohorts). Lack of evidence of an effect of direct acting antivirals on the recurrence of hepatocellular carcinoma. *J Hepatology* 2016;65(4):734-40.

Insuficiencia renal

Sawinski D, Kaur N, Ajeti A, et al. Successful treatment of hepatitis C in renal transplant recipients with direct-acting antiviral agents. *Am J Transplant*. 2016;16(5):1588-1595.

Pockros PJ, Reddy KR, Mantry PS, Cohen E, Bennett M, Sulkowski MS, et al. Efficacy of direct-acting antiviral combination for patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and severe renal impairment or end-stage renal disease. *Gastroenterology* 2016;150:1590-1598.

Gane EJ, Lawitz E, Pugatch D, Papatheodoridis G, Brau N, Brown A. EXPEDITION-4: efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir (ABT-493/ABT-530) in patients with renal impairment and chronic hepatitis C virus genotype 1-6 infection [Abstract #LB-11]. *Hepatology*. 2016;64(6):1125A

Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, Liapakis A, Silva M, Monsour Jr H, et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet* 2015;386:1537-1545.

Elbasha E, Greaves W, Roth D, Nwankwo C. Cost-effectiveness of elbasvir/grazoprevir use in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and chronic kidney disease in the United States. *J Viral Hepat*. 2016

Beinhardt S, Al Zoairy R, Ferenci P, Kozbial K, Freissmuth C, Stern R, et al. DAA-based antiviral treatment of patients with chronic hepatitis C in the pre- and post-kidney transplantation setting. *Transplant Int* 2016;29:999-1007.

Kamar N, Marion O, Rostaing L, Cointault O, Ribes D, Lavayssiere L, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir-based antiviral therapy to treat hepatitis C virus infection after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2016;16:1474-1479.

Lin MV, Sise ME, Pavlakis M, Amundsen BM, Chute D, Rutherford AE, et al. Efficacy and safety of direct acting antivirals in kidney transplant recipients with chronic hepatitis C virus infection. *PLoS One* 2016;11 e0158431.

Colombo M, Aghemo A, Liu L, Zhang J, Dvory-Sobol H, Hyland RH, et al. Treatment with ledipasvir-sofosbuvir for 12 or 24 weeks in kidney transplant recipients with chronic genotype 1 or 4 HCV infection: a randomized trial. *J Ann Intern Med* 2017

Saxena V, Khungar V, Verna EC, Levitsky J, Brown RS, Hassan MA, et al. Safety and Efficacy of Current DAA Regimens in Kidney and Liver Transplant Recipients with Hepatitis C: Results from the HCV-TARGET Study [Epub ahead of print]. *Hepatology* (Baltimore, Md.). 2017

Reau N, Kwo PY, Rhee S. MAGELLAN-2: Safety and Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir in Liver or Renal Transplant Adults with Chronic Hepatitis C Genotype 1-6 Infection. In *EASL International Liver Meeting*, April. 2017