

Recomendaciones para el Tratamiento de la Hepatitis por Virus

C: Actualización2020

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

¹Sección Hepatología, Departamento de Medicina.

Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas Norberto Quirno “CEMIC”.

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

²Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático.

Hospital Universitario Austral. Pilar, Prov. de Buenos Aires.

³Sección de Hepatología y Trasplante Hepático.

Hospital Italiano. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

⁴Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático.

Hospital Español. Prov. de Mendoza

Email: info@aaeeh.org

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

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 una vez más las "Recomendaciones para el Tratamiento de la Hepatitis por Virus C" incluyendo los últimos tratamientos recomendados, empleando los antivirales aprobados 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 abril de 2020, 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].

Es muy importante destacar 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 costoso 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 (RVS12) después de haber finalizado el tratamiento, utilizando un método molecular sensible, con un límite de detección menor o igual 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 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 de este 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 por Virus C

Estas guías presentan las opciones terapéuticas disponibles en nuestro país y su enumeración incluye la priorización de tratamiento en base a la jerarquía de la evidencia científica en la elección terapéutica.

Los regímenes de **PRIMERA ELECCIÓN** 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, duración del tratamiento, facilidad de uso y nivel de evidencia científica que respalda su uso. Los regímenes considerados de **SEGUNDA ELECCIÓN** 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 de primera elección.

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.

Las recomendaciones de la AAEEH para el tratamiento de la hepatitis C con los medicamentos disponibles son:

Opción 1: Tratamiento simplificado según presencia o ausencia de cirrosis, en pacientes SIN tratamiento previo.

El principal objetivo de recomendar como PRIMERA OPCIÓN el *tratamiento simplificado* radica en facilitar el acceso de los pacientes al tratamiento y así lograr aumentar rápidamente la cantidad de pacientes tratados para lograr alcanzar el objetivo de la OMS de erradicar esta enfermedad. Este objetivo se alcanzará sumando el **screening universal de HCV a todos los mayores de 18 años** y con el **tratamiento universal de todos los pacientes infectados con HCV independientemente del nivel de fibrosis hepático.**

Opción 2: Tratamiento según genotipo, subtipo, tratamiento previo y presencia o ausencia de cirrosis (Tablas 2-12, los regímenes de PRIMERA ELECCIÓN aparecen resaltados en negrita):

Recomendamos el tratamiento basado en el genotipo y subtipo en los pacientes que **hayan recibido cualquier tratamiento previo**.

La recomendación del **tratamiento simplificado** como primera opción no invalida la realización de la genotipificación en pacientes sin tratamiento previo. La decisión del tratamiento a seguir en base al genotipo en los pacientes sin tratamiento previo dependerá del médico tratante según las recomendaciones formuladas en esta opción. En este caso, recomendamos regímenes de PRIMERA y SEGUNDA elección según lo expuesto previamente.

OPCION 1:

Tratamiento simplificado del HCV para pacientes SIN CIRROSIS SIN TRATAMIENTO PREVIO

Quién ES elegible para el tratamiento simplificado

Adultos con hepatitis C crónica (cualquier genotipo) que no tienen cirrosis y que no han recibido previamente tratamiento para la hepatitis C

Quién NO es elegible para el tratamiento simplificado

Pacientes que tienen cualquiera de las siguientes características:

- Tratamiento previo
- Cirrosis
- HIV o HBsAg positivo
- Embarazo actual
- Carcinoma hepatocelular conocido o sospechado
- Trasplante hepático previo

Evaluación previa al tratamiento

1. Conocer el estadio de la fibrosis hepática antes de alcanzar la erradicación viral es muy importante porque separa a los pacientes en 2 grupos: los que tengan ausencia de fibrosis o fibrosis leve, que podrán ser dados de alta en forma definitiva; y, en cambio, los que tengan fibrosis avanzada/cirrosis, que deberán continuar en forma prolongada con la vigilancia de HCC y otros controles.

Evaluar el estadio de fibrosis por medio de alguno de los procedimientos siguientes:

- a. Calcular el puntaje FIB-4 o el índice de APRI. Se presume que un paciente tiene cirrosis si tiene un puntaje FIB-4 > 3.25 o un índice de APRI \geq 2.
- b. Elastografía transitoria que indica cirrosis (p. Ej., Rigidez FibroScan > 12.5 kPa)

c. Pruebas serológicas no invasivas por encima de los límites de propiedad que indican cirrosis (p. Ej., FibroSure, etc.)

d. Evidencia clínica 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.)

e. Biopsia hepática previa que muestra cirrosis

2. Evaluación de los medicamentos que toma el paciente: registre los medicamentos actuales, incluidos los medicamentos de venta libre y los suplementos de hierbas/dietéticos.

Evaluación potencial de la interacción fármaco-fármaco: las interacciones farmacológicas se pueden evaluar utilizando el verificador de interacción farmacológica de la Universidad de Liverpool.

3. Pruebas de laboratorio de pretratamiento:

Dentro de los 6 meses de iniciar el tratamiento:

Hemograma completo con recuento de plaquetas

Pruebas bioquímicas de laboratorio: albúmina, bilirrubina total y directa, alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), Tiempo de Quick o de protrombina y razón internacional normatizada (RIN)]

Tasa de filtración glomerular calculada (TFGe)

En cualquier momento antes de comenzar la terapia antiviral:

RNA del HCV cuantitativo (carga viral del HCV)

Prueba de antígeno/anticuerpo del HIV

Prueba de antígeno/anticuerpo del HBV: HBsAg, antiHBs, antiHBc

Antes de iniciar la terapia antiviral:

Las pruebas de embarazo en suero y el asesoramiento sobre los riesgos de embarazo de los medicamentos contra el HCV deben ofrecerse a las mujeres en edad fértil.

Regímenes recomendados

Glecaprevir (300 mg) / pibrentasvir (120 mg) para tomar con alimentos por un período de 8 semanas.

Sofosbuvir (400 mg) / velpatasvir (100 mg) durante 12 semanas

Monitoreo durante el tratamiento

Informe a los pacientes que toman medicamentos para la diabetes sobre el riesgo potencial de hipoglucemia sintomática. Se recomienda monitorizar la hipoglucemia.

Informe a los pacientes que toman warfarina sobre la posibilidad de cambios en su estado de anticoagulación. Se recomienda monitorizar el INR para detectar anticoagulación subterapéutica.

No se requiere monitoreo de laboratorio para otros pacientes.

Se puede programar una visita presencial o por telemedicina/teléfono, si es necesario, para el apoyo del paciente, la evaluación de los síntomas y / o nuevos medicamentos.

Evaluación de la curación posterior al tratamiento (RVS)

Se recomienda la evaluación del RNA del HCV cuantitativo y pruebas bioquímicas hepáticas a las 12 semanas o más después de la finalización del tratamiento para confirmar que el RNA del HCV es indetectable (cura virológica) y la normalización de las transaminasas.

Se recomienda la evaluación de otras causas de enfermedad hepática para pacientes con niveles elevados de transaminasas después de lograr la RVS.

Seguimiento después de lograr la curación virológica (RVS)

No se recomienda seguimiento relacionado con el hígado para pacientes sin fibrosis o con fibrosis leve (F0-2) que logran RVS.

Se recomienda el seguimiento y el screening de HCC en los pacientes con fibrosis avanzada (F3 o elastografía ≥ 10 kPa) o cirrosis.

Los pacientes con riesgo continuo de infección por el HCV (p. Ej., Uso de drogas intravenosas o HSH que tienen relaciones sexuales sin protección) deben recibir asesoramiento sobre la reducción del riesgo y someterse a pruebas de RNA del HCV anualmente y siempre que desarrollen ALT, AST o bilirrubina elevados.

Aconseje a los pacientes llevar un estilo vida saludable: evitar alcohol, tabaco, sobrepeso, etc.

Seguimiento para pacientes que no logran una cura virológica

Los pacientes en los que el tratamiento inicial contra el HCV no logra la cura (RVS) deben ser evaluados para un nuevo tratamiento por un especialista, de acuerdo con la guía de AAEEH.

Para los pacientes que no pueden volver a tratarse, se recomienda evaluar la progresión de la enfermedad cada 6 a 12 meses con pruebas bioquímicas hepáticas, hemograma completo y RIN.

Algoritmo de tratamiento de HCV simplificado para adultos SIN TRATAMIENTO PREVIO CON CIRROSIS COMPENSADA

Quién ES elegible para el tratamiento simplificado

Adultos con hepatitis C crónica (cualquier genotipo) que tienen cirrosis compensada (Child-Pugh A) y no han recibido previamente tratamiento para la hepatitis C

No se requiere biopsia de hígado. A los fines de esta guía, se presume que un paciente tiene cirrosis si tiene un puntaje FIB-4 > 3.25 o un índice de APRI ≥ 2 o cualquiera de los siguientes hallazgos de una prueba realizada previamente.

Elastografía hepática transicional que indica cirrosis (p. Ej., Rigidez FibroScan > 12.5 kPa)

Pruebas serológicas no invasivas por encima de los límites de propiedad que indican cirrosis (p. Ej., FibroSure, etc.)

Evidencia clínica 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 / mm³, várices esófago-gástricas, etc.)

Biopsia hepática previa que muestra cirrosis

Quién NO es elegible para el tratamiento simplificado

Pacientes que tienen cualquiera de las siguientes características:

- Episodio actual o anterior de cirrosis descompensada, definido como puntaje de Child-Turcotte-Pugh (CTP) ≥ 7 (ascitis, encefalopatía hepática, bilirrubina total > 2.0 mg / dL, albúmina ≤ 3.5 g / dL o INR ≥ 1.7)
- Tratamiento previo de hepatitis C
- HIV o HBsAg positivo
- Embarazo actual
- Carcinoma hepatocelular conocido o sospechado
- Trasplante hepático previo

Evaluación previa al tratamiento

Calcule la puntuación CTP: los pacientes con una puntuación CTP ≥ 7 (es decir, CTP B o C) tienen cirrosis descompensada y no se recomienda este enfoque de tratamiento simplificado.

Ecografía hepática (realizado dentro de los 6 meses anteriores): evaluar para excluir el HCC y la ascitis subclínica.

Evaluación de medicamentos que toma el paciente: registre los medicamentos actuales, incluidos los medicamentos de venta libre y los suplementos de hierbas / dietéticos.

Evaluación potencial de las interacciones fármaco-fármaco: se pueden evaluar utilizando el verificador de interacción farmacológica de la Universidad de Liverpool.

Educación: Educar al paciente sobre la administración adecuada de medicamentos, adherencia y prevención de reinfección.

Pruebas de laboratorio de pretratamiento:

Dentro de los 3 meses de iniciar el tratamiento:

Hemograma completo con recuento de plaquetas

Pruebas bioquímicas de laboratorio: albúmina, bilirrubina total y directa, alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), Tiempo de Quick o de protrombina y razón internacional normatizada (RIN)]

Tasa de filtración glomerular calculada (TFGe)

En cualquier momento antes de comenzar la terapia antiviral:

RNA del HCV cuantitativo (carga viral del HCV)

Prueba de antígeno / anticuerpo del HIV

Prueba de antígeno/anticuerpo del HBV: HBsAg, antiHBs, antiHBc

Genotipo del HCV (si se trata con sofosbuvir / velpatasvir)

Antes de iniciar la terapia antiviral:

Las pruebas de embarazo en suero y el asesoramiento sobre los riesgos de embarazo de los medicamentos contra el HCV deben ofrecerse a las mujeres en edad fértil.

Regímenes recomendados

Dos regímenes pangenotípicos pueden ser utilizados en pacientes naïve con cirrosis, pero existe una diferencia: glecaprevir/pibrentasvir puede ser indicado sin necesidad de conocer el genotipo del paciente, porque la eficacia es similar en genotipos 1 a 6; en cambio, sofosbuvir/velpatasvir podría tener una menor eficacia en cirrosis con genotipo 3 si coexiste con RAS Y93H. Por lo tanto, habría que conocer el genotipo del paciente antes de indicar este esquema y luego decidir en consecuencia.

Genotipo 1-6 (o aún sin conocer el genotipo):

Glecaprevir (300 mg) / pibrentasvir (120 mg) para tomar con alimentos, durante 8 semanas.

Genotipo 1, 2, 4, 5 o 6

Sofosbuvir (400 mg) / velpatasvir (100 mg) durante 12 semanas

NOTA: Los pacientes con genotipo 3 requieren pruebas de sustitución de resistencia asociada a la NS5A (RAS). Aquellos sin Y93H pueden ser tratados con 12 semanas de sofosbuvir / velpatasvir. Si Y93H está presente, consulte la guía del HCV para obtener recomendaciones de tratamiento.

Monitoreo en tratamiento

Se pueden solicitar análisis de sangre para controlar la función hepática durante el tratamiento porque la descompensación hepática (p. Ej., ictericia, etc.) ocurre raramente entre pacientes con cirrosis que reciben tratamiento antiviral contra el HCV.

Los pacientes deben consultar a un especialista si desarrollan un empeoramiento de las pruebas bioquímicas hepáticas (p. Ej., Bilirrubina, AST, ALT, etc.); ictericia, ascitis o encefalopatía; o nuevos síntomas relacionados con la hepatopatía.

Informe a los pacientes que toman medicamentos para la diabetes sobre el riesgo potencial de hipoglucemia sintomática. Se recomienda monitorizar la hipoglucemia.

Informe a los pacientes que toman warfarina sobre la posibilidad de cambios en su estado de anticoagulación. Se recomienda monitorizar el INR para detectar anticoagulación subterapéutica.

Se puede programar una visita presencial o por telemedicina/ teléfono, si es necesario, para el apoyo del paciente, la evaluación de los síntomas y / o nuevos medicamentos.

Evaluación de la curación posterior al tratamiento (RVS)

Se recomienda la evaluación del RNA del HCV cuantitativo y un panel de función hepática 12 semanas o más después de la finalización de la terapia para confirmar que el RNA del HCV es indetectable (cura virológica) y la normalización de las transaminasas.

Se recomienda la evaluación de otras causas de enfermedad hepática para pacientes con niveles elevados de transaminasas después de lograr la RVS.

Seguimiento después de lograr la curación virológica (RVS)

Se recomienda la vigilancia para HCC con ecografía (con o sin determinación de alfa-fetoproteína) cada 6 meses para pacientes con cirrosis de acuerdo con la guía de AAEEH.

Se recomienda la vigilancia endoscópica superior para las varices esofágicas de acuerdo con la guía de la AAEEH sobre el sangrado hipertensivo portal en la cirrosis.

Pacientes con riesgo continuo de infección por el HCV (p. Ej., Uso de drogas intravenosas o HSH que participan sin protección sexo sin protección) se debe aconsejar sobre la reducción del riesgo y analizar el RNA del HCV anualmente y siempre que desarrollen ALT, AST o bilirrubina elevados.

Los pacientes deben abstenerse del alcohol para evitar la progresión de la enfermedad hepática.

Seguimiento para pacientes que no logran una cura virológica

Los pacientes en los que el tratamiento inicial contra el HCV no logra la cura (RVS) deben ser evaluados para un nuevo tratamiento por un especialista, de acuerdo con la guía de AAEEH.

Se recomienda la vigilancia por ecografía para el HCC (con o sin pruebas de alfafetoproteína) cada 6 meses para pacientes con cirrosis, de acuerdo con la guía de AAEEH.

Se recomienda evaluar la progresión de la enfermedad cada 6 a 12 meses con pruebas de función hepática, hemograma completo e RIN.

Los pacientes deben abstenerse del alcohol para evitar la progresión de la enfermedad hepática.

OPCION 2:

Recomendamos el tratamiento basado en el genotipo y subtipo, especialmente en los pacientes que **hayan recibido cualquier tratamiento previo**.

La recomendación del **tratamiento simplificado** como primera opción no invalida la realización de la genotipificación en pacientes sin tratamiento previo. La decisión del tratamiento a seguir en base al genotipo en los pacientes sin tratamiento previo dependerá del médico tratante según las recomendaciones formuladas en esta opción. En este caso, recomendamos regímenes de PRIMERA (aparecen resaltados en negritas) y SEGUNDA elección según lo expuesto previamente.

GENOTIPO 1a

1-1 Pacientes naïve

Sin cirrosis:

Primera elección:

Glecaprevir/pibrentasvir por 8 semanas (A1).

Sofosbuvir/velpatasvir por 12 semanas (A1).

Segunda elección:

Elbasvir/grazoprevir por 12 semanas (A1). Solo en los pacientes que tienen HCV RNA basal <800.000 UI/ml.

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/daclatasvir por 12 semanas (A1)

Con cirrosis:

Primera elección:

Glecaprevir/pibrentasvir por 8 semanas (B1).

Sofosbuvir/velpatasvir por 12 semanas (A1).

Segunda elección:

Elbasvir/grazoprevir por 12 semanas (A1). Solo en los pacientes que tienen HCV RNA basal <800.000 UI/ml.

Ledipasvir/sofosbuvir por 12 semanas (A1).

1-2 Pacientes no respondedores a Peg IFN + Ribavirina

Sin cirrosis:

Primera elección:

Glecaprevir/pibrentasvir por 8 semanas (A1).

Sofosbuvir/velpatasvir por 12 semanas (A1).

Segunda elección:

Elbasvir/grazoprevir por 12 semanas (A1). Solo en los pacientes que tienen HCV RNA basal <800.000 UI/ml.

Ledipasvir/sofosbuvir por 12 semanas (A1).

Sofosbuvir/daclatasvir por 12 semanas (B1)

Con cirrosis:

Primera elección:

Glecaprevir/pibrentasvir por 12 semanas (A1).

Sofosbuvir/velpatasvir por 12 semanas (A1).

Segunda elección:

Elbasvir/grazoprevir por 12 semanas (A1). Solo en los pacientes que tienen HCV RNA basal <800.000 UI/ml.

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

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

Sin cirrosis:

Primera elección:

Glecaprevir/pibrentasvir por 12 semanas (A1).

Ledipasvir/sofosbuvir por 12 semanas (A1).

Sofosbuvir/velpatasvir por 12 semanas (A1).

Con cirrosis:

Glecaprevir/pibrentasvir por 12 semanas (A1).

Sofosbuvir/velpatasvir por 12 semanas (A1).

1-4 Pacientes no respondedores a un Inhibidor no NS5a, que incluya SOF

Sin cirrosis:

Glecaprevir/pibrentasvir por 12 semanas (B2).

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

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:

Primera elección:

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

Segunda elección:

Glecaprevir/pibrentasvir por 16 semanas (B2).

Sofosbuvir + Glecaprevir/pibrentasvir por 12 semanas (B2). Este esquema podría utilizarse en pacientes con predictores de mala respuesta: enfermedad hepática avanzada, múltiples cursos de tratamiento con AAD o perfil de RAS NS5A complejo.

Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir + RBV o Sofosbuvir + Glecaprevir/pibrentasvir + RBV por 12, 16 o 24 semanas (C2). Estos esquemas podrían utilizarse en pacientes muy difíciles de curar, con RAS NS5A que fallaron dos veces luego de una combinación incluyendo un IP y/o un inhibidor NS5A

GENOTIPO 1b

1-1 Pacientes naïve

Primera elección:

Sin cirrosis:

Glecaprevir/pibrentasvir por 8 semanas (A1).

Sofosbuvir/velpatasvir por 12 semanas (A1).

Segunda elección:

Elbasvir/grazoprevir por 12 semanas (A1). Los pacientes naïve con estadíos de fibrosis F0-2, 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/daclatasvir por 12 semanas (A1)

Con cirrosis:

Primera elección:

Glecaprevir/pibrentasvir por 8 semanas (A1).

Sofosbuvir/velpatasvir por 12 semanas (A1).

Segunda elección:

Elbasvir/grazoprevir por 12 semanas (A1).

Ledipasvir/sofosbuvir por 12 semanas (A1).

1-2 Pacientes no respondedores a Peg IFN + Ribavirina

Sin cirrosis:

Primera elección:

Glecaprevir/pibrentasvir por 8 semanas (A1).

Sofosbuvir/velpatasvir por 12 semanas (A1).

Segunda elección:

Elbasvir/grazoprevir por 12 semanas (A1).

Ledipasvir/sofosbuvir por 12 semanas (A1).

Sofosbuvir/daclatasvir por 12 semanas (A1)

Con cirrosis:

Primera elección:

Glecaprevir/pibrentasvir por 12 semanas (A1).

Sofosbuvir/velpatasvir por 12 semanas (A1).

Segunda elección:

Elbasvir/grazoprevir por 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).

Con cirrosis:

Glecaprevir/pibrentasvir por 12 semanas (B2).

Sofosbuvir/velpatasvir 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).

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:

Primera elección:

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

Segunda elección:

Glecaprevir/pibrentasvir por 16 semanas (B2).

Sofosbuvir + Glecaprevir/pibrentasvir por 12 semanas (B2). Este esquema podría utilizarse en pacientes con predictores de mala respuesta: enfermedad hepática avanzada, múltiples cursos de tratamiento con AAD o perfil de RAS NS5A complejo.

Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir + RBV o Sofosbuvir + Glecaprevir/pibrentasvir + RBV por 12, 16 o 24 semanas (C2). Estos esquemas podrían utilizarse en pacientes muy difíciles de curar, con RAS NS5A que fallaron dos veces luego de una combinación incluyendo un IP y/o un inhibidor NS5A

GENOTIPO 2

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

Sin cirrosis:

Primera elección:

Glecaprevir/pibrentasvir por 8 semanas (A1).

Sofosbuvir/velpatasvir por 12 semanas (A1).

Segunda elección:

Sofosbuvir/daclatasvir por 12 semanas (B2)

Con cirrosis:

Glecaprevir/pibrentasvir por 8 semanas (B1).

Sofosbuvir/velpatasvir por 12 semanas (A1).

**2-2 Pacientes no respondedores a Sofosbuvir + Ribavirina, con o sin NS5A
(excepto GP)**

Sin y con cirrosis:

Glecaprevir/pibrentasvir por 12 semanas (B1).

Sofosbuvir/velpatasvir por 12 semanas (A1).

GENOTIPO 3

3-1 Pacientes naïve

Sin cirrosis:

Primera elección:

Glecaprevir/pibrentasvir por 8 semanas (A1).

Sofosbuvir/velpatasvir por 12 semanas (A1).

Segunda elección:

Sofosbuvir/daclatasvir por 12 semanas (B2)

Con cirrosis:

Primera elección:

Glecaprevir/pibrentasvir por 8 semanas (A1).

Sofosbuvir/velpatasvir por 12 semanas (A1), en pacientes sin RAS NS5A Y93H.

Segunda elección:

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

Sofosbuvir/velpatasvir + ribavirina por 12 semanas (A1), en pacientes con RAS NS5A Y93H.

3-2 Pacientes no respondedores a Peg IFN + Ribavirina

Sin cirrosis

Primera elección:

Sofosbuvir/velpatasvir por 12 semanas en pacientes sin RAS NS5A Y93H. (A1)¹.

Segunda elección:

Glecaprevir/pibrentasvir por 16 semanas (B2).

Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir por 12 semanas (B2). Usarlo cuando hay RAS basales NS5A (Y93H).

Sofosbuvir/daclatasvir 12 semanas (A1). Si puede determinarse la presencia de RASs basales para NS5A Y93H: en caso de la presencia de Y93H debe tratarse con ribavirina o usar otro esquema; en la ausencia de Y93H puede tratarse sin ribavirina (B1).

Con cirrosis

Primera elección:

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

Glecaprevir/pibrentasvir por 16 semanas (B2).

Segunda elección:

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

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).

Glecaprevir/pibrentasvir por 16 semanas (B2).

GENOTIPO 4

4-1 Pacientes naïve

Sin cirrosis:

Primera elección:

Glecaprevir/pibrentasvir por 8 semanas (A1).

Sofosbuvir/velpatasvir por 12 semanas (A1).

Segunda elección:

Elbasvir/grazoprevir por 12 semanas (B2).

Ledipasvir/sofosbuvir por 12 semanas (B2).

Sofosbuvir + daclatasvir por 12 semanas (B2)

Con cirrosis:

Primera elección:

Glecaprevir/pibrentasvir por 8 semanas (A1).

Sofosbuvir/velpatasvir por 12 semanas (A1).

Segunda elección:

Elbasvir/grazoprevir por 12 semanas (B2).

Ledipasvir/sofosbuvir por 12 semanas (B2).

Sofosbuvir + daclatasvir por 12 semanas (B2)

4-2 Pacientes no respondedores a Peg IFN + Ribavirina

Sin cirrosis:

Primera elección:

Glecaprevir/pibrentasvir por 8 semanas (B1).

Sofosbuvir/velpatasvir por 12 semanas (A1).

Segunda elección:

Ledipasvir/sofosbuvir por 12 semanas (B2).

Con cirrosis:

Primera elección:

Glecaprevir/pibrentasvir por 12 semanas (B2).

Sofosbuvir/velpatasvir por 12 semanas (A1).

4-3 Pacientes no respondedores a AAD previo incluyendo NS5A

Sin y con cirrosis

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

**5 Pacientes con cualquier genotipo no respondedores a
Glecaprevir/pibrentasvir**

Sin cirrosis:

Glecaprevir/pibrentasvir + sofosbuvir + ribavirina por 16 semanas (B2).

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

Con cirrosis:

Glecaprevir/pibrentasvir + sofosbuvir + ribavirina por 16 semanas (B2).

Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir + ribavirina por 12 semanas (C2).

6 Pacientes con cualquier genotipo no respondedores a Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir

Sin y con cirrosis:

Glecaprevir/pibrentasvir + sofosbuvir + ribavirina por 16 semanas (B3).

Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir + ribavirina por 24 semanas (B3).

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 sobrevida, deben ser tratados. Los datos de ensayos clínicos han demostrado que los pacientes con cirrosis descompensada tratados han experimentado mejoría de los indicadores clínicos y bioquímicos de la enfermedad hepática luego del tratamiento, 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 de este 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. Es aún desconocido si esta menor tasa de RVS se puede mejorar con la prolongación del tratamiento.

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

En pacientes con cirrosis descompensada con o sin HCC no deben utilizarse los inhibidores de proteasas (A1).

Debido a la severidad de la hepatopatía en la 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 de segunda elección)

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 de segunda elección)

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 de segunda elección)

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 de segunda elección)

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 de segunda elección)

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 post-trasplante hepático, deben recibir los esquemas recomendados en la sección de tratamiento de cirrosis descompensada, de acuerdo con el genotipo.

Esta recomendación se basa en resultados de estudios de fase III y en reportes de estudios realizados en la práctica clínica.

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 dado que la resolución espontánea puede darse en 20 a 50% de los casos. 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 monoinfección 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 en pacientes que constituye riesgo epidemiológico (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. Evitarlas consecuencias clínicas (p. ej., un paciente con cirrosis que presenta una infección aguda con HCV)
3. Probabilidad de pérdida del paciente durante el seguimiento (p. ej., un paciente que no puede recibir atención en 3 a 6 meses)
4. Paciente coinfectado con HIV

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 era de la terapia antirretroviral potente, 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 con 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 farmacológicas 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, antiHBs y antiHBc).

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 esta 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 DNAHBV > 10 veces el valor basal o en pacientes con un nivel de DNA del HBV previamente indetectable o no cuantificable, en quienes la carga viral sea > 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 compleja e incompletamente entendida. 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 con el 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; grazoprevir/ elbasvir; glecaprevir/pibrentasvir; velpatasvir; voxilaprevir tienen metabolismo hepático y pueden ser utilizados en pacientes con enfermedad renal avanzada.

Hasta finales de 2019 se consideraba que el sofosbuvir, solo o en combinación con otros fármacos, no debía ser administrado a pacientes con un eGFR <30 ml / min / 1,73 m² o con enfermedad renal terminal (B1). Nuevos estudios (ver Bibliografía) demuestran la seguridad y eficacia del uso de los esquemas basados en sofosbuvir con cualquiera de sus combinaciones en los pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada (estadios 4 y 5, eGFR <30 ml / min / 1,73 m²).

Por lo tanto, todos los esquemas mencionados en esta guía pueden utilizarse en cualquier paciente independientemente de la función renal. Las recomendaciones para los pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada (estadios 4 y 5, eGFR <30 ml / min / 1,73 m²) son las mismas que para los pacientes con función renal normal.

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

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 métodos comerciales estandarizados con UI/ml con límite de detección menor o igual a 15 UI/ml. La determinación del genotipo debe realizarse por métodos comerciales o secuenciación con capacidad para diferenciar genotipos y subtipos del virus. En situaciones especiales, en el caso de no contar con la determinación del genotipo, podría realizarse un tratamiento simplificado con un esquema pangénotípico (ver sección Tratamiento simplificado).

La cuantificación de los niveles de HCV RNA *debe* realizarse a las 12 semanas de completado el tratamiento para establecer la respuesta viral sostenida (A2).

En el caso de realizar la detección de sustituciones asociadas a resistencia antiviral (RAS), debe hacerse por secuenciación de las regiones según se detalla:

NS5A: Aminoácido 24 a 93

NS5B: Aminoácido 159 a 565

NS3: Aminoácido 36 a 175

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 sin fibrosis o con fibrosis leve (F0-2) 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 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).

Los esquemas de tratamiento con inhibidores de proteasa NS3-4A, tales glecaprevir, voxilaprevir 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 de 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 del número de personas 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 imperativa para aumentar la detección de los pacientes no diagnosticados. Por lo tanto, es de gran importancia 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.

Con 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. Es por esto que introducimos en esta actualización el **tratamiento simplificado** como PRIMERA OPCIÓN de tratamiento para mejorar el acceso de los pacientes al mismo, lograr un mayor número de pacientes curados y así lograr reducir la carga de la enfermedad hepática por HCV en nuestro país.

Sin un plan estratégico en conjunto no podremos avanzar en el camino al control/eliminación, como amenaza para la Salud pública, de la hepatitis C en nuestro país.

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 marzo 2020.
4. European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol*. 2018;69:461-511.
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.

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

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 JJ, 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, Collieret J, 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.

Brown RS Jr, Buti M, Rodrigues L, Chulanov V, Chuang WL, Aguilar H, et al. Glecaprevir/pibrentasvir for 8 weeks in treatment-naïve patients with chronic HCV genotypes 1-6 and compensated cirrhosis: The EXPEDITION-8 trial. *J Hepatol*. 2020 Mar;72(3):441-449.

Lok AS, Sulkowski MS, Kort JJ, Willner I, Reddy KR, Shiffman ML, et al. Efficacy of Glecaprevir and Pibrentasvir in Patients With Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection With Treatment Failure After NS5A Inhibitor Plus Sofosbuvir Therapy. *Gastroenterology*. 2019;157(6):1506-1517.

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.

Pearlman B, Perrys M, Hinds A. Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir for Previous Treatment Failures With Glecaprevir/Pibrentasvir in Chronic Hepatitis C Infection. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(9):1550-1552.

Llaneras J, Riveiro-Barciela M, Lens S, Diago M, Cachero A, García-Samaniego J, et al. Effectiveness and safety of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir in patients with chronic hepatitis C previously treated with DAAs. *J Hepatol*. 2019;71(4):666-672.

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, Fagiuoli 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 - 2110

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). *Hepatol Int* 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 Hepatol* 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 Hepatol* 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 Hepatol* 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 Hepatol* 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 Hepatol* 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-naive 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-naive 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

Borgia SM, Dearden J, Yoshida EM, Shafran SD, Brown A, Ben-Ari Z, et al. Sofosbuvir/velpatasvir for 12 weeks in hepatitis C virus-infected patients with end-stage renal disease undergoing dialysis. *J Hepatol.* 2019;71(4):660-665.

Singh A, Kumari S, Kumar P, De A, Singh V. Sofosbuvir with NS5A inhibitors in hepatitis C virus infection with severe renal insufficiency. *J Viral Hepat.* 2018;25(12):1501-1506.

Hundemer GL, Sise ME, Wisocky J, et al. Use of sofosbuvir-based direct-acting antiviral therapy for hepatitis C viral infection in patients with severe renal insufficiency. *Infect Dis.* 2015;47(12):924-929.

Saxena V, Korashy FM, Sise ME, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens in hepatitis C-infected patients with impaired renal function. *Liver Int.* 2016;36(6):807-816.