

Recomendaciones para el Tratamiento  
de la Hepatitis Crónica por Virus C

# Esquemas libres de Interferón: Indicaciones de Tratamiento 2017





# Recomendaciones para el Tratamiento de la Hepatitis Crónica por Virus C

# Esquemas libres de Interferón: Indicaciones de Tratamiento

# 2017

## **Autores**

**Ridruejo E<sup>1,2</sup>, Galdame O<sup>3</sup>,**  
*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.*

*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, Silva MO, Tanno H, Villamil F.*



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

*Email: [secretaria@aaeeh.org.ar](mailto:secretaria@aaeeh.org.ar)*

*Dirección: San Martín 617, 1er piso A. (1004) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.*



## Comisión Directiva

---

**Dr. Ezequiel Ridruejo**

*Presidente*

**Dra. Beatriz Ameigeiras**

*Vicepresidente*

**Dr. Claudio Estepo**

*Secretario*

**Dra. Diana Krasniansky**

*Prosecretaria*

**Dra. Virginia Reggiardo**

*Tesorera*

**Dr. Raúl Adrover**

*Protesorero*

*Vocales titulares:*

**Dr. Sebastián Marciano**

**Dr. Marcelo Mesquida**

**Dra. Mónica Marino**

*Vocales suplentes:*

**Dra. Silvina Paz**

**Dra. Nadia Daciuk**

**Dra. Margarita Anders**

*Órgano de Fiscalización*

*Titular:* **Dra. Teresa Schroder**

*Suplente:* **Dra. Cristina Cañero Velasco**



## Indice

---

Introducción .....	7
<b>Genotipo 1 a</b> .....	11
<b>Genotipo 1 b</b> .....	13
<b>Genotipo 2</b> .....	15
<b>Genotipo 3</b> .....	16
<b>Genotipo 4</b> .....	17
<b>Cirrosis Descompensada</b> .....	18
<b>Recurrencia Post Trasplante Hepático</b> .....	20
<b>No Respondedores a AAD</b> .....	22
<b>Hepatitis Aguda</b> .....	22
<b>HCC Sin Indicación de Trasplante</b> .....	23
<b>Coinfección HCV HIV</b> .....	23
<b>Coinfección HCV HBV</b> .....	23
<b>Manifestaciones Extrahepáticas</b> .....	23
<b>IRC y TX Renal</b> .....	24
<b>Monitoreo del Tratamiento</b> .....	25
<b>Contraindicaciones para el Tratamiento</b> .....	25
Tablas .....	27
Referencias .....	31





## 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 2013. 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 guías de práctica incluyendo los últimos tratamientos recomendados, empleando los antivirales aprobados 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 enero de 2017, de la revisión de las guías de práctica clínica de la AASLD, la EASL, la ALEH, la OMS y la APASL [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.

Asumimos que el tratamiento de la hepatitis C con estas nuevas 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.

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 un límite inferior de detección, de 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 y no tengan contraindicaciones, son considerados candidatos a recibir tratamiento.

### **El tratamiento debe ser considerado sin demora en las siguientes situaciones:**

- Pacientes con fibrosis significativa, avanzada o cirrosis, con estadios de fibrosis F2, F3 o F4, incluyendo pacientes descompensados (equivalente a Fibroscan  $\geq 8$  o Fibrotest  $\geq 0,5$ ).
- Pacientes con manifestaciones extrahepáticas clínicamente significativas, por ejemplo: clínica asociada a crioglobulinemia, nefropatía relacionada a complejos inmunes, linfoma de células B, diabetes, porfiria cutánea tarda, otras.
- Pacientes con recurrencia post trasplante hepático.
- Pacientes con trasplante de otros órganos sólidos o en lista de espera de trasplante.
- Pacientes con hepatitis C aguda.
- Pacientes con alto riesgo de transmitir el HCV o en quienes el tratamiento puede disminuir la transmisión:
  - Pacientes en hemodiálisis.
  - Personal de la salud que realiza procedimientos invasivos.
  - Mujeres en edad fértil con deseo de embarazo.
  - Uso de drogas ilícitas en forma endovenosa, en actividad.

### **Recomendaciones**

- Todos los pacientes naïve y experimentados con fibrosis significativa o cirrosis (METAVIR F2, F3 o F4), con enfermedad compensada o descompensada (Child-Pugh B o C) por el HCV deben ser considerados sin demora para el tratamiento antiviral (A1).
- El tratamiento se recomienda en los pacientes con HCV, excepto en aquellos con una reducida expectativa de vida que no pueda ser mejorada con la resolución de la infección por HCV (A1).
- El tratamiento también debe ser considerado sin demora en los pacientes con manifestaciones extra-hepáticas clínicamente significativas, en pacientes con recidiva del HCV después de trasplante de hígado y de otros órganos, y en individuos con riesgo de transmisión de HCV (tal como se menciona previamente) (A1).

- Los pacientes con cirrosis descompensada y con indicación de trasplante hepático con un score de MELD mayor o igual a 18 puntos, deben ser trasplantados primero y tratados en el postrasplante, ya que la probabilidad de mejoría de la función hepática y exclusión en lista es baja. Sin embargo, los pacientes con un score de MELD mayor o igual a 18 puntos, con un tiempo de espera mayor a 6 meses antes del trasplante pueden ser tratados en lista de espera. (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**

En la actualidad, los esquemas libres de interferón deben considerarse de primera elección.

Estas guías presentan todas las opciones terapéuticas libres de interferón 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.

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

#### **1- Sofosbuvir + Daclatasvir**

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

#### **2- Sofosbuvir + Simeprevir**

El esquema consiste en un comprimido de sofosbuvir (400 mg) y un comprimido de simeprevir (150 mg) una vez por día.

#### **3- Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir/Dasabuvir (3D)**

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)

#### **4- Sofosbuvir + Ledipasvir**

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

## **5 Grazoprevir + Elbasvir**

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

**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 2-8, los regímenes recomendados aparecen resaltados en negritas).**

## **GENOTIPO 1 a**

---

### **1-1 Pacientes naïve**

#### **Sin cirrosis:**

Sofosbuvir + daclatasvir por 12 semanas (A1)

3D + ribavirina por 12 semanas (A1)

Sofosbuvir + ledipasvir por 12 semanas (A1). Los pacientes naïve con estadios de fibrosis F0-2 con HCV RNA <6.000.000 UI/ml pueden recibir tratamiento por 8 semanas (B1).

Grazoprevir + elbasvir por 12 semanas (A1) †.

#### **Con cirrosis:**

Sofosbuvir + daclatasvir + ribavirina por 12 semanas (A1)

Sofosbuvir + ledipasvir por 12 semanas (A1).

Grazoprevir + elbasvir por 12 semanas (A1) †.

#### **Esquemas alternativos**

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

3D + ribavirina 24 semanas (A1).

### **1-2 Pacientes no respondedores a Peg IFN + Ribavirina**

#### **Sin cirrosis:**

Sofosbuvir + daclatasvir por 12 semanas (B1)

3D + ribavirina por 12 semanas (A1)

Sofosbuvir + ledipasvir + ribavirina por 12 semanas (A1) &.

Grazoprevir + elbasvir por 12 semanas (A1) †. (esquema alternativo si hay RAS donde hay que usarlo por 16 semanas + ribavirina) (B2).

#### **Con cirrosis:**

Sofosbuvir + daclatasvir + ribavirina por 12 semanas (C2) #.

Sofosbuvir + ledipasvir + ribavirina x 12 semanas (A1) &.

Grazoprevir + elbasvir por 12 semanas (A1) † (esquema alternativo si hay RAS donde hay que usarlo por 16 semanas + ribavirina) (B2).

## Esquema alternativos

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

Sofosbuvir + ledipasvir por 24 semanas (si no tolera ribavirina) (B1)

3D + ribavirina 24 semanas (A1).

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

Sofosbuvir + daclatasvir + ribavirina por 12 semanas (A1)

Sofosbuvir + ledipasvir + ribavirina por 12 semanas (A1)

Grazoprevir + elbasvir + ribavirina por 16 semanas (B1) † (**esquema alternativo** en los pacientes cirróticos)

# Los pacientes infectados con HCV GT1a que tienen RASs NS5A que le confieren alto nivel de resistencia a daclatasvir (M28A/G/T, Q30E/G/H/K/R, L31M/V, P32L/S, H58D, y/o Y93C/H/N/S), o si no se puede realizar la determinación, deben recibir tratamiento Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirina (o Sofosbuvir + Daclatasvir por 24 semanas si no tolera la ribavirina, B1). Los pacientes sin RASs NS5A pueden recibir tratamiento con Sofosbuvir + Daclatasvir por 12 semanas.

& Los pacientes infectados con HCV GT1a que tienen RASs NS5A que le confieren alto nivel de resistencia a ledipasvir (M28A/G/T, Q30E/G/H/K/R, L31M/V, P32L/S, H58D, y/o Y93C/H/N/S), o si no se puede realizar la determinación, deben recibir tratamiento Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirina (o Sofosbuvir + Ledipasvir por 24 semanas si no tolera la ribavirina, B1). Los pacientes sin RASs NS5A pueden recibir tratamiento con Sofosbuvir + Ledipasvir por 12 semanas (B1).

† 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 1 b**

---

### **1-1 Pacientes naïve**

#### **Sin cirrosis:**

Sofosbuvir + daclatasvir por 12 semanas (A1)

Sofosbuvir + simeprevir 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).

Sofosbuvir + ledipasvir por 12 semanas (A1). Los pacientes naïve con estadios de fibrosis F0-2 con HCV RNA <6.000.000 UI/ml pueden recibir tratamiento por 8 semanas (B1).

Grazoprevir + elbasvir por 12 semanas (A1). Los pacientes naïve con estadios de fibrosis F0-2 pueden recibir tratamiento por 8 semanas (B1).

#### **Con cirrosis:**

Sofosbuvir + daclatasvir + ribavirina por 12 semanas (A1)

3D 12 semanas (A1)

Sofosbuvir + ledipasvir por 12 semanas (A1).

Grazoprevir + elbasvir por 12 semanas (A1).

#### **Esquemas alternativos**

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

Sofosbuvir + simeprevir ± ribavirina por 24 semanas (B2).

### **1-2 Pacientes no respondedores a Peg IFN + Ribavirina**

#### **Sin cirrosis:**

Sofosbuvir + daclatasvir por 12 semanas (A1)

Sofosbuvir + simeprevir por 12 semanas (A1)

3D por 12 semanas (A1).

Sofosbuvir + ledipasvir por 12 semanas (A1).

Grazoprevir + elbasvir por 12 semanas (A1)

#### **Con cirrosis:**

Sofosbuvir + daclatasvir + ribavirina por 12 semanas (A1)

3D 12 semanas (A1)

Sofosbuvir + ledipasvir por 12 semanas (A1).

Grazoprevir + elbasvir por 12 semanas (A1)

**Esquemas alternativos**

Sofosbuvir + simeprevir ± ribavirina por 24 semanas (B2).

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

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

Sofosbuvir + daclatasvir + ribavirina por 12 semanas (A1)

Sofosbuvir + ledipasvir + ribavirina por 12 semanas (A1)

Grazoprevir + elbasvir por 12 semanas (A1)



## **GENOTIPO 2**

---

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

#### **Sin cirrosis:**

Sofosbuvir + daclatasvir por 12 semanas (B1)

#### **Con cirrosis:**

Sofosbuvir + daclatasvir por 20 semanas (B2a)

### ***2-2 Pacientes no respondedores a Sofosbuvir + Ribavirina***

#### **Sin cirrosis:**

Sofosbuvir + daclatasvir ± ribavirina por 24 semanas (C2)

#### **Con cirrosis:**

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:**

Sofosbuvir + daclatasvir por 12 semanas (B1)

#### **Con cirrosis:**

Sofosbuvir + daclatasvir + ribavirina por 24 semanas (C1)

Sofosbuvir + grazoprevir + elbasvir por 12 semanas (B1)

### **3-2 Pacientes no respondedores a Peg IFN + Ribavirina**

#### **Sin cirrosis:**

Sofosbuvir + daclatasvir + ribavirina por 12 semanas (B1)

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

#### **Con cirrosis:**

Sofosbuvir + daclatasvir + ribavirina por 24 semanas (C1)

Sofosbuvir + grazoprevir + elbasvir por 12 semanas (B1)

### **3-3 Pacientes no respondedores a Sofosbuvir + Ribavirina**

#### **Sin cirrosis:**

Sofosbuvir + daclatasvir ± ribavirina por 24 semanas (C2)

#### **Con cirrosis:**

Sofosbuvir + daclatasvir ± ribavirina por 24 semanas (C2)

## GENOTIPO 4

---

### 4-1 Pacientes naïve

#### **Sin cirrosis:**

Sofosbuvir + daclatasvir por 12 semanas (B2)

Sofosbuvir + ledipasvir por 12 semanas (A1).

Grazoprevir + elbasvir por 12 semanas (A1)

#### **Con cirrosis:**

Sofosbuvir + daclatasvir por 12 semanas (B2)

Sofosbuvir + ledipasvir por 12 semanas (A1).

Grazoprevir + elbasvir por 12 semanas (A1)

### 4-2 Pacientes no respondedores a Peg IFN + Ribavirina

#### **Sin cirrosis:**

Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirina por 12 semanas (B2)

Sofosbuvir + Daclatasvir por 24 semanas si no tolera la ribavirina (B2)

Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirina x 12 semanas (A1).

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

Grazoprevir + elbasvir + ribavirina por 16 semanas (B1) #.

#### **Con cirrosis:**

Sofosbuvir + daclatasvir + ribavirina por 12 semanas (B2)

Sofosbuvir + daclatasvir por 24 semanas si no tolera la ribavirina (B2)

Sofosbuvir + ledipasvir + ribavirina por 12 semanas (A1).

Sofosbuvir + ledipasvir por 24 semanas si no tolera la ribavirina (B1)

Grazoprevir + elbasvir + ribavirina por 16 semanas (B1) #.

# por analogía a 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 (B2).

## 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. Se recomienda no tratar a los pacientes con un score de MELD mayor o igual 18 puntos (B1). 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). Debe monitorearse de forma estricta la recurrencia del HCC en los pacientes que hayan recibido un tratamiento curativo.

En esta población no deben usarse 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- Sofosbuvir + Daclatasvir ± Ribavirina

Genotipo 1a y 1b: Sofosbuvir + daclatasvir + ribavirina por 12 semanas (A1)

Genotipo 1a y 1b: Sofosbuvir + daclatasvir por 24 semanas (si no tolera ribavirina) (B1)

#### 2- Sofosbuvir + Ledipasvir

Genotipo 1a y 1b: Sofosbuvir + ledipasvir + ribavirina por 12 semanas (A1).

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

### Genotipo 2

#### 1- Sofosbuvir + Daclatasvir ± Ribavirina

Sofosbuvir + daclatasvir + ribavirina por 12 semanas (A1)

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

### **Genotipo 3**

#### **1- Sofosbuvir + Daclatasvir ± Ribavirina**

Sofosbuvir + daclatasvir + ribavirina por 24 semanas (B1)

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

### **Genotipo 4**

#### **1- Sofosbuvir + Daclatasvir ± Ribavirina**

Sofosbuvir + daclatasvir + ribavirina por 12 semanas (A1)

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

#### **2- Sofosbuvir + Ledipasvir**

Sofosbuvir + ledipasvir + ribavirina por 12 semanas (A1).

Sofosbuvir + ledipasvir por 24 semanas (si no tolera ribavirina) (B1)

## 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- Sofosbuvir + Daclatasvir ± Ribavirina**

###### Sin y con cirrosis compensada

Genotipo 1a y 1b: Sofosbuvir + daclatasvir + ribavirina por 12 semanas (B1)

Genotipo 1a y 1b: Sofosbuvir + Daclatasvir por 24 semanas (si no tolera ribavirina) (B1)

##### **2- Sofosbuvir + Ledipasvir**

###### Sin y con cirrosis compensada

Genotipo 1a y 1b: Sofosbuvir + ledipasvir + ribavirina por 12 semanas (A1).

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

##### **3- Sofosbuvir + Simeprevir**

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

Genotipo 1a y 1b: Sofosbuvir + simeprevir + ribavirina por 12 semanas (B1).

Genotipo 1a y 1b: Sofosbuvir + simeprevir por 24 semanas (si no tolera ribavirina) (B1)

##### **4- Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir/Dasabuvir (3D)**

###### Sin cirrosis (F0-2) (se considera un esquema alternativo):

Genotipo 1a: 3D + ribavirina por 24 semanas (B1)

Genotipo 1b: 3D + ribavirina por 24 semanas (B1)

## **Genotipo 2**

### **1- Sofosbuvir + Daclatasvir + Ribavirina**

Con o sin cirrosis

Sofosbuvir + daclatasvir + ribavirina por 12 semanas (B1)

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

## **Genotipo 3**

### **1- Sofosbuvir + Daclatasvir + Ribavirina**

Con o sin cirrosis

Sofosbuvir + daclatasvir + ribavirina por 24 semanas (B1)

## **Genotipo 4**

### **1- Sofosbuvir + Daclatasvir ± Ribavirina**

Sin y con cirrosis compensada

Sofosbuvir + daclatasvir + ribavirina por 12 semanas (B1)

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

### **2- Sofosbuvir + Ledipasvir**

Sin y con cirrosis compensada

Sofosbuvir + ledipasvir + ribavirina por 12 semanas (A1).

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

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

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]

## NO RESPONDEDORES A AAD

---

Los pacientes no respondedores a un AAD con un score de METAVIR F0-2 deben tratarse por 12 semanas con AAD más ribavirina (B1), mientras que los pacientes con score F3-4 deben tratarse por 24 semanas con AAD más ribavirina (B1).

### Falla a sofosbuvir solo o sofosbuvir + ribavirina o sofosbuvir + pegIFN + ribavirina

Pueden tratarse con la combinación de sofosbuvir + ledipasvir (genotipos 1 y 4), 3D (genotipo 1), grazoprevir + elbasvir (genotipos 1 ó 4; 24 semanas en pacientes F0-F2 con HCV RNA >800,000 UI/ml), sofosbuvir + daclatasvir (todos los genotipos), o sofosbuvir + simeprevir (genotipo 4) (B2).

### Falla a sofosbuvir + simeprevir

Pueden tratarse con la combinación de sofosbuvir + ledipasvir, o sofosbuvir + daclatasvir (genotipos 1 y 4) (B1).

### Falla a un esquema que contenga un inhibidor de NS5A como ledipasvir, ombitasvir, elbasvir o daclatasvir (genotipos 1 y 4)

Pueden tratarse con la combinación de sofosbuvir + 3D (genotipo 1), combinación de sofosbuvir, grazoprevir y elbasvir (genotipos 1 y 4) o combinación de sofosbuvir, simeprevir y daclatasvir (genotipos 1 ó 4), por 12 semanas (genotipo 1b o 4 en pacientes con score de METAVIR F0-F2) o 24 semanas (todos los pacientes con genotipo 1a; genotipo 1b y 4 con score de METAVIR F3-F4) con ribavirina. (B1).

### Falla a un esquema que contenga un inhibidor de NS5A como daclatasvir (genotipos 2 y 3)

En nuestro país no hay tratamiento disponible para esta situación. Se deberá esperar a la llegada del nuevo inhibidor de NS5A velpatasvir para su uso combinado con sofosbuvir + ribavirina por 24 semanas (B1).

Alternativamente, los pacientes sin urgencia de tratamiento pueden esperar a la aparición de nuevos esquemas de tratamiento (A1).

La utilidad de los test de resistencia de HCV en los pacientes que fallaron a un esquema con AAD es desconocida. En el caso de poder contar con un test de resistencia confiable, la decisión de tratamiento puede basarse en la probabilidad de respuesta según el perfil de resistencia (B2).

## HEPATITIS AGUDA

---

Los pacientes con hepatitis C aguda deben tratarse con la combinación de sofosbuvir y ledipasvir (genotipos 1 y 4), o la combinación de sofosbuvir y daclatasvir (todos los genotipos) por 8 semanas sin ribavirina (B1).



## **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 deben ser tratados y retratados en forma similar a los pacientes mono infectados, los resultados virológicos son similares.

Deben evitarse los tratamientos por menos 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.

## **COINFECCION HCV HBV**

---

Todos los pacientes con infección por HCV deber ser evaluados antes de iniciar el tratamiento con marcadores serológicos de hepatitis B. Aquellos con antiHbC positivo con o sin HBsAg positivo deber ser evaluados con HBV DNA cuantitativo, dado el riesgo potencial de reactivación HBV con el uso de AAD.

## **MANIFESTACIONES EXTRAHEPATICAS**

---

Para el tratamiento del linfoma asociado al HCV se recomienda el uso de esquemas libres de IFN según corresponda al genotipo y severidad de la enfermedad hepática, aunque el efecto de una RVS en el pronóstico de esta población no se conoce todavía (B1).

El tratamiento antiviral con AAD adecuado, debe también considerarse para el tratamiento de la crioglobulinemia mixta y de la enfermedad renal asociadas a la infección crónica por el HCV (B1).

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 anteriormente.

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).

Simeprevir; daclatasvir; ledipasvir; la combinación paritaprevir/r, ombitasvir y dasabuvir; y la combinación grazoprevir y elbasvir 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 m<sup>2</sup> 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)

Grazoprevir + elbasvir por 12 semanas (B1)

#### **Genotipo 1b:**

3D por 12 semanas (A1)

Grazoprevir + elbasvir por 12 semanas (A1)

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

En los pacientes con cirrosis o que no toleren la ribavirina pueden utilizarse los mismos esquemas por 24 semanas (B2).

En caso de una necesidad de tratamiento urgente, los pacientes con enfermedad renal avanzada infectados con los genotipos 2 y 3 pueden 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. Esta decisión del momento de tratamiento, deberá individualizarse en cada paciente (B2).

Varios estudios demuestran 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.

## 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 /  $1,73$  m<sup>2</sup>); 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 lado identificar a 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 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.

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](https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA69/A69_32-en.pdf?ua...SIXTY-NINTH%20WORLD%20HEALTH%20ASSEMBLY.%20A69/32.%20Provisional%20agenda%20item%2015.1.%2022%20April%202016.%20Draft%20global%20health%20sector%20strategies.%20Viral%20hepatitis,%202016))

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, a los prestadores de salud, a los financiadores, a las autoridades del MSAL y a las organizaciones de pacientes.

Sin un plan estratégico en conjunto no podremos controlar la epidemia de la hepatitis C en nuestro país.

## Tablas

**Tabla 1:** Grado de las recomendaciones.

<b>Nivel de evidencia</b>	
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.
<b>Grado de la recomendación</b>	
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 Naïve.

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

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

**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 1b	LDV/SOF	12	LDV/SOF	12
GT 1a	LDV/SOF + RBV#	12	LDV/SOF + RBV#	12
GT 1a			LDV + SOF (si no tolera RBV)	24
GT 1a	OMV/PTV/RTV + DSV+RBV	12	OMV/PTV/RTV + DSV+RBV	24
GT 1b	OMV/PTV/RTV + DSV	12	OMV/PTV/RTV + DSV	12
GT 1b	SMV + SOF	12	SMV + SOF ± RBV	24
GT 1a o 1b	DCV + SOF	12	DCV + SOF + RBV%	12
GT 1b o 1b			DCV + SOF (si no tolera RBV)	24
GT 1a	EBR/GZR&	12	EBR/GZR&	12
GT 1b	EBR/GZR	12	EBR/GZR	12

# si hay RAS basales o si no se puede determinar, o LDV/SOF 24

% si hay RAS basales o si no se puede determinar, o DCV/SOF 24

& 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 IP previo.

Población	No cirróticos		Cirróticos Compensados	
	Régimen	Duración, Sem	Régimen	Duración, Sem
<b>IP previo (BOC, SMV, TVR)</b>				
GT 1a o 1b	LDV/SOF	12	LDV/SOF	24
GT 1a o 1b			LDV/SOF + RBV	12
GT 1a o 1b	DCV + SOF	12	DCV + SOF ± RBV	24
GT 1a o 1b	EBR/GZR + RBV&	12	EBR/GZR + 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 AAD.

Población	No cirróticos (F0-2)		Cirróticos Compensados	
	Régimen	Duración, Sem	Régimen	Duración, Sem
<b>SOF + SMV previo</b>				
GT 1a o 1b	LDV/SOF + RBV	12	LDV/SOF + RBV	24
GT 1a o 1b	DCV/SOF + RBV	12	DCV/SOF + RBV	24
<b>NS5A previo</b>				
GT 1a	SOF + 3D + RBV	24	SOF + 3D + RBV	24
GT 1a	SOF + EBR/GZR + RBV	24	SOF + EBR/GZR + RBV	24
GT 1a	SOF + DCV + SMV + RBV	24	SOF + DCV + SMV + RBV	24
GT 1b	SOF + 3D + RBV	12	SOF + 3D + RBV	24
GT 1b	SOF + EBR/GZR + RBV	12	SOF + EBR/GZR + RBV	24
GT 1b	SOF + DCV + SMV + RBV	12	SOF + DCV + SMV + RBV	24

**Tabla 6:** Regímenes Recomendados para el Tratamiento de Pts HCV GT2 y 3 Naïve.

Genotipo	No cirróticos		Cirróticos Compensados	
	Régimen	Duración, Sem	Régimen	Duración, Sem
GT2	DCV + SOF	12	DCV + SOF	20
GT 3	DCV + SOF	12	DCV + SOF + RBV	24
GT 3			SOF + EBV + GZR	12

**Tabla 7:** Regímenes Recomendados para el Tratamiento de Pts HCV GT2 y 3 NR.

Genotipo	No cirróticos		Cirróticos Compensados	
	Régimen	Duración, Sem	Régimen	Duración, Sem
<b>PegIFN/RBV previo</b>				
GT2	DCV + SOF	12	DCV + SOF	12
GT3	DCV + SOF + RBV&	12	DCV + SOF + RBV	24
GT 3			SOF + EBV + GZR	12
<b>SOF + RBV previo</b>				
GT2	DCV + SOF ± RBV	24	DCV + SOF ± RBV	24
GT3	DCV + SOF + RBV	24	DCV + SOF + RBV	24
<b>NS5A previo</b>				
GT2/3	No hay un tratamiento disponible en la actualidad			

& si hay RAS basales NS5A (Y93H) o si no se puede determinar, o DCV/SOF 24.

**Tabla 8:** 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	DCV + SOF + RBV	12	DCV + SOF	24
GT 2	DCV + SOF + RBV	12	DCV + SOF	24
GT 3	DCV + SOF + RBV	24	DCV + SOF	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 octubre 2016
4. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2016 (en prensa)
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.

## 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*. 2016 Sep 10 [Epub ahead of print].

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.

### Sofosbuvir + Simeprevir

Kwo P, Gitlin N, Nahass R, Bernstein D, Etzkorn K, Rojter S et al. Simeprevir Plus Sofosbuvir (12 and 8 Weeks) in HCV Genotype 1-Infected Patients Without Cirrhosis: OPTIMIST-1, a Phase 3, Randomized Study. *Hepatology*. 2016;64:370-80.

Lawitz E, Matusow G, De Jesus E, Yoshida EM, Felizarta F, Ghalib R et al. Simeprevir plus sofosbuvir in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection and cirrhosis: A Phase 3 study (OPTIMIST-2). *Hepatology*. 2016;64:360-9.

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.

## **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.

## **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, et al. C-ISLE: Grazoprevir/Elbasvir plus Sofosbuvir in Treatment-naïve and Treatment-experienced HCV GT3 Cirrhotic Patients Treated for 8, 12 or 16 weeks. *Hepatology* 2016;61: 39-40A.

### ***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.

### ***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, Housssel-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.

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.

### ***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**

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.

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.

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. *Transplantation* 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 Transplantation* 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 Intern Med* 2016, [Epub ahead of print].