

Recomendaciones para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C Genotipo 1 en Colombia

Marín, Juan Ignacio. MD ¹, Yepes, Ismael. MD. PhD², Restrepo, Juan Carlos. MD. PhD³

1. Internista-Hepatólogo. Grupo de hepatología y trasplante hepático Hospital Pablo Tobón Uribe. Profesor Universidad Pontificia Bolivariana. Miembro de la Asociación Colombiana de Hepatología (ACH). Medellín, Colombia.

2. Gastroenterólogo-Hepatólogo. Soluciones Integrales en Gastroenterología y Hepatología (Gastropack). Pharos Grupo de investigación en Ciencias Tecnología y Salud. Pharos Centro de Investigaciones Biomédicas de la costa. Profesor Universidad de Cartagena. Miembro de la Asociación Colombiana de Hepatología (ACH). Cartagena, Colombia.

3. Internista-Hepatólogo. Grupo de hepatología y trasplante hepático Hospital Pablo Tobón Uribe. Grupo de Gastrohepatología Universidad de Antioquia. Profesor Universidad de Antioquia. Presidente de la Asociación Colombiana de Hepatología (ACH). Medellín, Colombia.

Introducción

El número de muertes anuales debido a complicaciones relacionadas con la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) continúa en aumento. La OMS reportó 333.000 en 1990, 499.000 en 2010 y 704.000 en 2013 (1, 2). En el 2013 se reportaron 184 millones de personas con historia de infección por VHC (presencia de anticuerpos) (3). Una revisión sistemática más reciente, estima que existen 115 millones de personas con anticuerpos positivos y 80 millones con infección crónica (presencia de ARN viral) (4), esta diferencia con las cifras previamente reportadas se explica por una disminución de los falsos positivos debido a una mejora en las pruebas diagnósticas. Aun así, el número de pacientes en el mundo que requieren tratamiento para el VHC sigue siendo muy alto. La prevalencia en Sur América oscila entre 0,5 y 2,1% (4).

El objetivo del tratamiento de la hepatitis C es curar la infección. Cuando se logra una respuesta viral sostenida (RVS), definida como una carga viral indetectable 12 semanas después de terminar la terapia (5), se alcanza la curación de la infección en más del 99 % de los pacientes con regresión de la actividad necro-inflamatoria y fibrosis en los pacientes que aún no tienen cirrosis y en los cirróticos se disminuyen las complicaciones y se incrementa la supervivencia (6, 7). Con la introducción de las nuevas terapias se obtiene una tasa de RVS12 superior al 90% en la inmensa mayoría de los pacientes acompañado de un profundo impacto en la historia natural de la enfermedad (8, 9). A pesar de las altas tasas de RVS en la mayoría de pacientes y del mejor perfil de seguridad de estos medicamentos, dadas las comorbilidades que generalmente presentan los

pacientes con infección crónica por VHC, el compromiso hepático en los diferentes estadios de la enfermedad y las posibles interacciones medicamentosas con los diferentes regímenes, su manejo deberá realizarse por los especialistas competentes en el área: hepatólogos, gastroenterólogos e infectólogos. Dependiendo de la condición clínica del paciente, se requerirá el manejo interdisciplinar adecuado.

Epidemiología de la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) en Colombia

En Colombia no existe a la fecha un estudio de prevalencia general del VHC; sin embargo, se han realizado estudios en poblaciones seleccionadas, particularmente en donantes de bancos de sangre, lo que constituye un sesgo muestral considerable (10, 11). Se estima que el principal factor de riesgo para adquirir la infección es haber recibido transfusiones de hemoderivados o trasplantes de órganos antes de 1996, cuando se generalizó el uso de la prueba de tamización (detección de anticuerpos) para el VHC. Un estudio realizado en Antioquia en 166 individuos infectados con hepatitis C crónica encontró una prevalencia del 6,6% en aquellos que habían recibido transfusiones de hemoderivados antes de 1994 (12). Recientemente, en un estudio de casos y controles realizado en la Costa Caribe Colombiana, se describió la transfusión sanguínea y el antecedente de hospitalización antes de 1994 como los dos únicos predictores independientes de infección (13). En Pereira se reportó una prevalencia serológica de VHC del 17,4% en usuarios de drogas Intravenosas, por lo que es necesario empezar a tener en cuenta este factor de riesgo en nuestra población (14).

Recientemente un estudio que incluyó 1527 pacientes confirmó que el genotipo 1 es el más prevalente en Colombia (88,6%), siendo el 70% y el 13.5% 1b y 1a, respectivamente (11). Las recomendaciones de tratamiento descritas en esta publicación se limitarán al tratamiento de la infección crónica por VHC genotipo 1, en diferentes escenarios clínicos incluyendo las poblaciones especiales.

Tamización

De acuerdo con las particularidades epidemiológicas descritas para nuestro país, y con base en las recomendaciones del Centers for Disease Control and Prevention (15), se recomienda hacer pruebas de tamización para aquellos pacientes con:

- Antecedente de transfusión de hemoderivados o trasplante de órganos antes de 1996
- Antecedentes de hemodiálisis
- Infección por VIH y/o virus de la hepatitis B (VHB)
- Antecedentes de uso de drogas intravenosas o inhaladas (así sea una sola vez)
- Elevación de aminotransferasas
- Exposición a sangre potencialmente contaminada con el VHC (lesiones accidentales con agujas o exposición mucosa)
- Riesgo de transmisión vertical

Diagnóstico

Ante la sospecha de infección por VHC la evaluación inicial deberá realizarse mediante inmunoensayos que detecten anticuerpos contra el VHC. Los ensayos por inmunoabsorción ligados a enzimas (ELISA) son los más comunes en nuestro medio y las pruebas de última generación (tercera o cuarta) tienen una sensibilidad y especificidad cercanas al 100%. Otra posibilidad es utilizar pruebas rápidas, no ampliamente difundidas en nuestro país (16).

Todo paciente con una prueba de anticuerpos positiva requiere una prueba confirmatoria. El patrón de oro es la reacción en cadena de polimerasa (PCR) para la detección y cuantificación del ARN viral. Actualmente las PCR cualitativas y cuantitativas (carga viral) tienen un límite inferior de detección muy similar, por lo que se recomienda solicitar pruebas cuantitativas (17).

En escenarios con recursos limitados, la detección cuantitativa del antígeno core del VHC por ELISA constituye una alternativa para confirmar la infección, pues su presencia implica replicación viral activa. Se ha encontrado que esta prueba tiene una estrecha correlación con la PCR cuantitativa, para todos los genotipos, con capacidad de detección para una carga viral mayor a 800 UI/mL. Esto implica que la mayoría de los pacientes podrían confirmarse con esta prueba puesto que aproximadamente el 90% de las muestras ARN+ para VHC lo son con una carga viral > 10.000 UI/mL (18).

El ensayo recombinante por inmunoblot (RIBA) ha desaparecido del escenario diagnóstico inicial dada su sensibilidad y especificidad inferiores con respecto a los ELISA de última generación. Su uso ha quedado relegado casi exclusivamente a la diferenciación entre una infección resuelta y un falso positivo, en el contexto de un paciente con un ELISA positivo y una prueba de ARN negativa (16).

Las tablas 1 y 2 resumen el desempeño diagnóstico de las pruebas de laboratorio para infección por VHC, así como la interpretación de los posibles resultados de las mismas.

Tabla 1. Desempeño diagnóstico de las pruebas para tamización y confirmación de la infección por VHC

Prueba	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Valor predictivo positivo*	Valor predictivo negativo*
ELISA 3 ^{ra} -4 ^{ta} generación (19)	94 – 100	97 – 98	39 – 50.4	99.99
Prueba rápida OraQuick ^{&} (20)	97.8 – 100 ⁺	100	-	-
Ensayo RIBA (16)	79	80	7.5	99.5
Antígeno Core (21)	96 – 100	99.98	-	-
PCR ARN (18)	96	99	66.2	99.9

* Se asume una prevalencia del 2% + Resultado en saliva y suero, respectivamente.
 & No disponible en Colombia

Tabla 2. Interpretación de los resultados para las pruebas diagnósticas de la infección por VHC

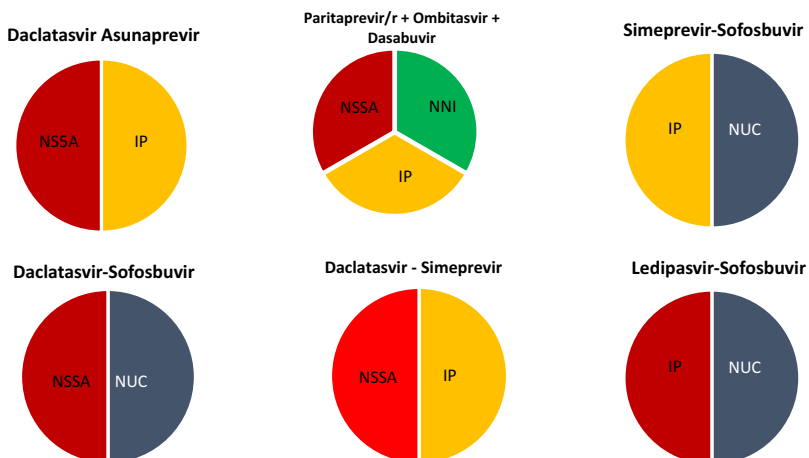
Anti-VHC	ARN VHC	Interpretación (16)
Positivo	Positivo	Infección aguda o crónica dependiendo del contexto
Positivo	Negativo	Infección resuelta; infección aguda durante un período de baja viremia; prueba de anticuerpos falso positiva.
Negativo	Positivo	Infección aguda temprana; infección crónica en el contexto de inmunosupresión; prueba de RNA falso positiva (muy infrecuente)
Negativo	Negativo	Ausencia de infección

Tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C Genotipo 1 en Colombia

El objetivo de esta guía es proveer, con base en la mejor evidencia científica, unas recomendaciones de tratamiento para el manejo de la infección crónica por VHC en Colombia para el genotipo 1.

En el 2011 aparecieron los primeros antivirales de acción directa (AAD) (Telaprevir y Boceprevir) para utilizarse en combinación con interferón pegilado (PEG-IFN) y RBV. Desde entonces el tratamiento para el VHC ha sufrido una constante revolución (22); hoy en día se cuenta con 8 combinaciones libres de interferón (IFN) en el mundo, de las que 6 se encuentran recomendadas en las guías americanas (5) y europeas (23) para el manejo del VHC, y otras se encuentran aprobadas solo en algunos países. Las terapias libres de IFN aprobadas o sometidas a registro a la fecha en Colombia están descritas en la Figura 1.

Figura 1. Terapias Libres de Interferón aprobadas o sometidas a registro en Colombia a Septiembre de 2016. IP: Inhibidor de proteasa, NNI: Inhibidor no nucleósido de la polimerasa (por sus siglas en inglés), NUC: inhibidor nucleótido de la polimerasa, NSSA: Inhibidor de la NS5A

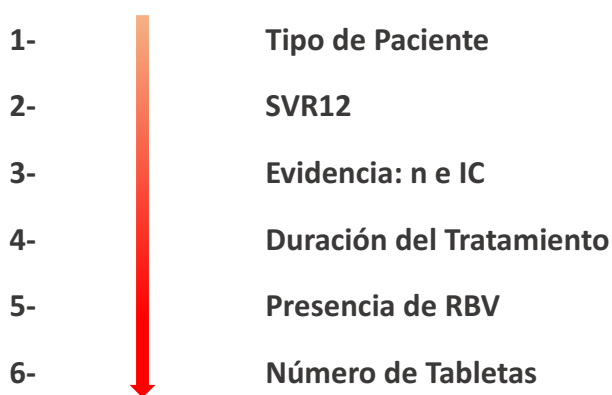


La RVS12 depende del genotipo viral, la presencia de cirrosis, el uso de ribavirina, la historia previa y duración del tratamiento; estos factores han motivado a que los ensayos clínicos se hicieran con múltiples brazos, sin embargo, las recomendaciones de las guías internacionales suelen generalizar la respuesta al tratamiento sin tener en cuenta el tipo específico de paciente, lo que dificulta su aplicabilidad en la práctica clínica habitual, disminuyendo la precisión de la recomendación. Estas guías se diferencian porque muestran la RVS12 en el número estimado de pacientes que corresponde para cada uno de los escenarios clínicos planteados en los algoritmos de tratamiento.

Esta guía prioriza la elección del tratamiento más adecuado mediante la ponderación de una serie de variables como el tipo de paciente, la RVS12, la evidencia clínica (tamaño de la muestra y diseño metodológico del estudio), la duración del tratamiento y la necesidad de uso de RBV

(Figura 2). Sin embargo, la elección de tratamiento debe considerar otros aspectos como las interacciones con medicamentos concomitantes, variantes basales asociadas a resistencia (VARs) o condiciones patológicas particulares, entre otras. Las recomendaciones de tratamiento se realizan con base en estudios clínicos fase 2 o 3 y en evidencia de vida real para dos situaciones particulares: pacientes con trasplante hepático y recurrencia de la infección crónica por el VHC y pacientes con trasplante renal e infección crónica por VHC, casos para los que la evidencia en estudios clínicos es limitada.

El orden de los factores descritos en la figura 2 en los que se basa la priorización de tratamiento se aplica para la mayoría de los grupos de pacientes incluidos en los algoritmos de esta guía, donde la comparación entre terapias se hace dentro de las mismas características clínicas, con la más alta RVS12 posible y la mayor evidencia, sin embargo, para el caso particular de los pacientes con cirrosis hepática a pesar del número de pacientes limitado en los ensayos clínicos, la reducción en la duración del tratamiento, la ausencia de ribavirina y de requerimiento para valoración de VARs es más relevante en comparación con otras terapias con evidencia clínica más alta pero con mayor duración y presencia de ribavirina.



* También se deben tener en cuenta otros factores tales como: Interacciones de medicamentos, presencia de resistencias basales con impacto conocido en RVS entre otras.

Figura 2. Factores que se consideraron para el planteamiento y jerarquización de las opciones de tratamiento. n: número de pacientes, IC: Intervalos de confianza del brazo recomendado

Para erradicar la infección por VHC todos los pacientes infectados deberían acceder al tratamiento. Sin embargo, no todos los países están en la capacidad de garantizar esto, por lo que cada sistema de salud debe establecer qué poblaciones tienen prioridad de tratamiento para impactar en la carga de enfermedad por hepatopatía crónica y hepatocarcinoma y postergar la terapia en los pacientes que tienen menos riesgo de enfermedad en el corto plazo. Procuramos dar unas recomendaciones basadas en la priorización propuesta por las guías Europeas y Norteamericanas (23) adaptadas al contexto Colombiano. Los pacientes en los cuales no se debería demorar el inicio de tratamiento son los siguientes: pacientes con estadio de fibrosis F2 , F3 o F4, incluyendo pacientes con cirrosis descompensada Child-Pugh B o C, pacientes con manifestaciones extra hepáticas clínicamente significativas (vasculitis asociada con crioglobulinemia por VHC, nefropatía por complejos inmunes por VHC y linfoma no Hodgkin de

células B), pacientes con recurrencia de la infección por VHC después de trasplante de hígado y pacientes con riesgo de transmisión de la infección (usuarios de drogas intravenosas, siempre y cuando estén en un programa de rehabilitación, hombres que tienen sexo con hombres, mujeres en edad fértil, pacientes en hemodiálisis).

Los pacientes con fibrosis F0 y F1 podrían esperar con un seguimiento adecuado y recibir tratamiento cuando se evidencie progresión de la fibrosis. Los pacientes con expectativa de vida limitada debido a otras comorbilidades se consideran inelegibles para tratamiento (23).

Recomendaciones de tratamiento para la infección crónica por VHC GT1 en Colombia

(Ver Figura 3 y 4)

Los pacientes con cirrosis descompensada deberán ser remitidos a un centro de trasplante de hígado para definir pertinencia de tratamiento o acciones adicionales. Si el paciente tiene historia de descompensación hepática deberá ser tratado como tal a pesar de que en el momento de la definición del tratamiento la clasificación sea Child-Pugh A. En los casos donde la indicación se dé con RBV la dosis se regulará según el peso del paciente: 1200 mg si es ≥ 75 kg o 1000 mg si es < 75 kg; las modificaciones de dosis se deben realizar como se describe en la información para prescribir de este medicamento.

1. Recomendaciones de tratamiento para la infección crónica por VHC GT1a en Colombia

(Ver Figura 3)

1.1 Paciente GT1a sin experiencia previa a tratamiento antiviral con cirrosis compensada

En este grupo de pacientes la RVS12 oscila entre un 92-100% con los tratamientos disponibles. Los resultados de la combinación Sofosbuvir/Ledipasvir muestran una RVS12 obtenida de forma agregada (1a y 1b), por lo que esta recomendación se basa en un estimado de aproximadamente 23 pacientes GT1a potencialmente tratados con este régimen (24). Algo similar ocurre con la combinación Sofosbuvir/Daclatasvir + RBV por 12 semanas en la que la RVS12 en ambos genotipos fue del 92% y se estima que menos de 7 pacientes eran genotipo 1a (25). La recomendación de las guías internacionales para extender el tratamiento a 24 semanas en este grupo de pacientes sin RBV no cuenta con evidencia disponible en estudios clínicos (5, 23), al igual que la recomendación de 12 semanas sin RBV (5, 23). El régimen Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir (PrOD) + RBV por 24 semanas tiene una RVS12 de 93% en 56 pacientes; sin embargo, puede acortarse el tratamiento a 12 semanas en pacientes con AFP < 20 ng/mL, plaquetas $\geq 90 \times 10^9$ /L y albúmina ≥ 35 g/L, en quienes no hubo diferencia en las tasas de recaída cuando se comparan los brazos de 12 vs. 24 semanas (26). La combinación Sofosbuvir/Simeprevir por 12 semanas con RBV o sin RBV por 24 semanas, en ausencia del polimorfismo Q80K, tuvo una RVS12 del 92% y 100%,

respectivamente; sin embargo, se estima que se trataron menos de 5 pacientes genotipo 1a en cada uno de los grupos (27). La presencia del Q80K precluye la utilización de este régimen para este grupo de pacientes (5, 23).

1.2 Paciente GT1a sin experiencia previa o con fallo a PegIFN + RBV sin cirrosis

Los tratamientos disponibles para pacientes sin cirrosis son aplicables tanto a pacientes vírgenes como experimentados a PegIFN + RBV, con algunas excepciones. En los pacientes vírgenes la RVS12 varía entre un 95%-100% y en experimentados entre 91%-100%. El régimen Sofosbuvir/Ledipasvir por 12 semanas alcanzó una RVS12 del 99% en 142 pacientes vírgenes (24). Adicionalmente, es posible reducir la duración del tratamiento a 8 semanas sin RBV en pacientes sin experiencia previa cuya carga viral sea menor de 6 millones de copias; sin embargo, se debe considerar que la carga viral puede ser altamente variable, por lo que se recomienda elegir esta opción de tratamiento exclusivamente en pacientes con fibrosis F0 a F2 y que tengan una carga viral no mayor a dos semanas antes del inicio del tratamiento (28). En pacientes previamente tratados el estudio ION-2 mostró que la RVS12 en pacientes sin cirrosis a 12 semanas fue 95% (n= 83/87) sin RBV y 100% n= (89/89) con RBV, diferencia que no fue estadísticamente significativa. En ambos brazos de tratamiento la proporción de pacientes experimentados a PegIFN + RBV fue similar: 39% y 42%, respectivamente, y los demás pacientes lo fueron a PegIFN + RBV y algún IP (Boceprevir, Telaprevir y otros IPs) (29). Por tanto, la adición de RBV para este grupo de pacientes experimentados ya sea a terapia dual o triple sin cirrosis no parecía necesaria, razón por la cual la guía AASLD recomienda actualmente el régimen sin RBV por 12 semanas en este tipo de pacientes (5). Sin embargo, evidencia reciente en estudios en vida real y otros análisis, recopilados en la guía EASL (23), concluye que la presencia de VARs basales que confieren un alto nivel de resistencia a Ledipasvir se asocian con menores tasas de RVS en pacientes experimentados sin cirrosis tratados por 12 semanas sin RBV: 90% (79/88) vs. 99% (298/300) en pacientes con y sin VARs basales en la NS5a, respectivamente (30) y que dicho efecto ocurre en pacientes con VHC GT1a y no en aquellos con VHC GT1b (31). La adición de RBV previene el efecto de las VARs basales en la NS5a sobre la RVS12 (31). En razón de lo anterior, y como la hace la guía EASL, se recomienda la adición de RBV en pacientes experimentados sin cirrosis tratados con Sofosbuvir/Ledipasvir por 12 semanas.

El régimen PrOD + RBV o la combinación Sofosbuvir/Daclatasvir por 12 semanas son la segunda opción sugerida en este grupo. Aunque el número de pacientes tratados es sensiblemente superior en ensayos clínicos para la terapia PrOD (n= 322 y 100) (32, 33), el régimen Sofosbuvir/Daclatasvir no requiere RBV en los pacientes vírgenes sin cirrosis y por tanto tiene un menor número de tabletas en este grupo de pacientes (34). En los pacientes experimentados a PegIFN + RBV se recomienda la adición de RBV tomando en consideración la evidencia para Sofosbuvir/Ledipasvir y pensando en la mayor probabilidad de respuesta para el paciente, aunque se debe aclarar que no hay evidencia directa que soporte esta recomendación.

Finalmente, la combinación Sofosbuvir/Simeprevir por 12 semanas alcanzó en el estudio Optimist 1 una RVS12 de 97% y 95% en pacientes vírgenes y experimentados, respectivamente; el número de pacientes incluidos en el análisis corresponde a una estimación de los pacientes tratados con

genotipo 1a (35). Dado el limitado número de pacientes en este grupo se decidió no considerar la cohorte 2 del estudio Cosmos de fase 2 (27).

1.3 Paciente GT1a con fallo a PegIFN + RBV y cirrosis compensada

La RVS12 en este tipo de pacientes fluctúa entre 81% - 95% según la evidencia derivada de los estudios clínicos. La recomendación para el uso de Sofosbuvir/Ledipasvir es de 12 semanas más RBV con una RVS12 de 81.8% en menos de 8 pacientes GT1a experimentados cirróticos; esto secundario al impacto de VARs a NS5A en esta población (29). Sin embargo, en análisis adicionales se observó que la presencia de estas resistencias no tuvo un impacto significativo en las tasas de RVS12 aunque se incluyeron pacientes más difíciles de tratar como cirróticos descompensados o pacientes con trasplante hepático y recurrencia de la infección crónica por VHC que fueron tratados con la misma duración de tratamiento y en presencia de RBV (36, 37). La misma duración de tratamiento y necesidad de RBV es planteada para el régimen Sofosbuvir/Daclatasvir; no obstante, el número de pacientes GT1a con cirrosis compensada incluidos en el estudio clínico es limitado (25). Para pacientes inelegibles a RBV una opción es extender el tratamiento a 24 semanas para estos dos regímenes (5, 23). Como opciones alternativas de tratamiento se plantea el uso de PrOD más RBV por 24 semanas; la reducción del tratamiento a 12 semanas puede considerarse en aquellos pacientes donde el tipo de fallo a terapias previas es conocido y hayan sido respondedores parciales o recaedores y en aquellos que cumplan con las siguientes características clínicas: AFP <20 ng/mL, plaquetas $\geq 90 \times 10^9/L$ y albúmina ≥ 35 g/L, en quienes no hubo diferencia en las tasas de recaída cuando se compararon los brazos de 12 vs. 24 semanas de tratamiento (26). Para Sofosbuvir/Simeprevir el tratamiento se recomienda por 12 semanas con RBV o 24 semanas sin RBV con base en la cohorte 2 del estudio Cosmos, con menos de 12 pacientes GT1a cirróticos experimentados (27). No se considera el estudio Optimist 2 debido a que no se usó RBV y se obtuvieron tasas inferiores al 80% (38).

1.4 Paciente GT1a con fallo a PegIFN + RBV + IP (Telaprevir o Boceprevir)

Las opciones de tratamiento se limitan a las combinaciones Sofosbuvir/Ledipasvir o Sofosbuvir/Daclatasvir durante 12 o 24 semanas. En pacientes sin cirrosis Sofosbuvir/Ledipasvir con RBV por 12 semanas tiene una RVS12 del 100% (29) y el mismo análisis que se realizó en la sección 1.2 soporta esta recomendación (30, 31). La combinación Sofosbuvir/Daclatasvir con o sin RBV durante 24 semanas alcanza una RVS de 95% y 100%, respectivamente (34). La recomendación de reducir este último régimen a 12 semanas con RBV no tiene soporte en estudios clínicos realizados a la fecha; sin embargo, se incluye debido a la recomendación en las guías internacionales (23) y con base en el análisis para Sofosbuvir/Ledipasvir, de la misma manera que en la sección 1.2. En pacientes con cirrosis la opción más corta es la combinación Sofosbuvir/Ledipasvir por 12 semanas con RBV y por 24 semanas en pacientes inelegibles a RBV (39). La combinación Sofosbuvir/Daclatasvir está indicada por 24 semanas y la necesidad de añadir o quitar RBV al tratamiento o dar 12 semanas más RBV carece de sustento clínico(34), pero se recomienda en la guía Europea (23).

2. Recomendaciones de tratamiento para la infección crónica por VHC GT1b en Colombia

(Ver Figura 4)

2.1 Paciente GT1b sin experiencia previa a PegIFN + RBV con cirrosis compensada

La RVS12 en este grupo de pacientes se ubica entre el 90% al 100%. Las combinaciones PrOD y Sofosbuvir/Ledipasvir durante 12 semanas no requieren la adición de RBV y poseen RVS12 similares. Sin embargo, el régimen PrOD cuenta con un mayor número de pacientes tratados en dos estudios clínicos dedicados para este grupo, uno de los cuales mostró que no era necesaria la RBV (24, 40). Los regímenes Sofosbuvir/Daclatasvir o Sofosbuvir/Simeprevir pueden usarse también por 12 semanas, pero añadiendo RBV y tienen un número reducido de pacientes GT1b incluidos en los estudios clínicos (25, 27); para pacientes inelegibles a RBV el tratamiento puede extenderse a 24 semanas (5, 23), al igual que la recomendación de 12 semanas sin RBV (5, 23). La combinación Daclatasvir/Asunaprevir debe usarse por 24 semanas y aunque la RVS12 general es del 90%, la presencia de trombocitopenia (plaquetas $< 90 \times 10^9/L$) se asoció con una disminución de la RVS12 a un 73% (41) y además es necesaria la valoración basal de las variantes asociadas a resistencia para NS5a, Y93 y L31, ya que en estos casos la RVS12 puede descender hasta un 38% (41).

2.2 Paciente GT1b sin historia de tratamiento previo o con fallo a PegIFN + RBV sin cirrosis

La RVS12 obtenida se ubica entre un 82-100%. La mayoría de regímenes se extienden a 12 semanas sin RBV, excepto Sofosbuvir/Ledipasvir y PrOD cuya duración de tratamiento puede reducirse a 8 semanas sin RBV en pacientes con fibrosis F0 a F2; sin embargo, el régimen Sofosbuvir/Ledipasvir requiere una carga viral de menos de 6 millones de copias por mL (valoración no mayor a dos semanas) para llevar el tratamiento a 8 semanas, al igual que PrOD dado que más del 90% de los pacientes incluidos en el estudio GARNET tenían una carga viral inferior a dicho valor (esta recomendación sobre un límite de carga viral no se da en las últimas guías EASL) (23). El régimen Daclatasvir/Asunaprevir se recomienda por 24 semanas y al igual que en el grupo de pacientes anterior la valoración de las variantes de resistencia es necesaria antes del inicio del tratamiento (24, 27, 29, 33-35, 41, 42). El orden de las recomendaciones se ubicó en forma descendente en función del número de pacientes tratados en este brazo de tratamiento para cada uno de los regímenes, de la duración del tratamiento y del requerimiento de valoración de VARs.

2.3 Paciente GT1b con fallo a PegIFN+RBV y cirrosis compensada

El esquema más sencillo de tratamiento es PrOD por 12 semanas sin RBV (40). Sofosbuvir/Ledipasvir (29), Sofosbuvir/Daclatasvir (25) o Sofosbuvir/Simeprevir (27) necesitan RBV e incluyen una cantidad muy limitada de pacientes GT1b para este grupo. La extensión de tratamiento a 24 semanas constituye una alternativa para los pacientes inelegibles a RBV (5, 23). No se considera necesaria la valoración de VARs para el régimen Sofosbuvir/Ledipasvir debido a las altas tasas de RVS12 obtenidas en poblaciones consideradas más difíciles de tratar como son

los cirróticos descompensados o trasplantados hepáticos con recurrencia de VHC en presencia de VARs en la NS5a (36, 37). La combinación Daclatasvir/Asunaprevir se extiende por 24 semanas con una RVS12 del 87%; la valoración de VARs para la NS5a es mandatoria debido a que la presencia de L31 y Y93 pueden reducir la RVS12 esperada hasta un 38%. Además, aunque la RVS12 general es del 87%, la presencia de trombocitopenia (plaquetas $< 90 \times 10^9/L$) se asoció con una disminución de la RVS12 a un 73% (41).

2.4 Paciente GT1b con fallo a PegIFN + RBV + IP (Telaprevir o Boceprevir)

La RVS y las recomendaciones de tratamiento en este grupo son iguales a las descritas para el paciente genotipo 1a.

3. Opciones de tratamiento para la infección crónica por VHC GT1 en pacientes con cirrosis descompensada en Colombia

(Ver Figura 5)

Los pacientes cirróticos con historia de descompensación se deberán tratar de igual forma que los pacientes Child-Pugh B o C. Se recomienda que estos pacientes se remitan a un centro de trasplante de hígado para definir el manejo. La reinfección del órgano trasplantado ocurre en el 100% de los pacientes que llegan al trasplante con carga viral positiva (43), el 30 % de estos estarán cirróticos a 5 años (43), por lo que se debe considerar el tratamiento antiviral antes del trasplante hepático y dependiendo de la severidad de la enfermedad.

Datos preliminares derivados de cohortes de vida real sugirieron que alrededor de un 20% de los pacientes en lista de espera para trasplante hepático tratados con terapias libres de IFN podrían experimentar una mejoría de la función hepática permitiéndoles salir de esta lista; dichos reportes fueron confirmados posteriormente por un estudio europeo pionero en este campo que describió la misma frecuencia de salida de la lista de espera (9, 44). Con base en estos datos, la recomendación de esta guía es que en pacientes con Child-Pugh C y MELD ≥ 18 se considere primero llevar al paciente a trasplante y tratar la infección por VHC en el post-trasplante. En pacientes con cirrosis descompensada (Child-Pugh B o C) no se recomiendan las combinaciones basadas en inhibidores de proteasa (Sofosbuvir/Simeprevir o PrOD) (5, 23).

Para pacientes con cirrosis descompensada Child-Pugh B, y con antecedente de descompensación, las opciones de tratamiento antes del trasplante hepático son Sofosbuvir/Daclatasvir y Sofosbuvir/Ledipasvir por 12 semanas más RBV, con una RVS12 estimada entre el 94 y el 87%, respectivamente (25, 36, 37). Para pacientes inelegibles a RBV se puede extender la terapia a 24 semanas; esta última recomendación no tiene evidencia en ensayos clínicos pero esta descrita en guías internacionales (5, 23). En pacientes con cirrosis hepática Child-Pugh C y con un MELD < 18 la recomendación de tratamiento es Sofosbuvir/Ledipasvir más RBV por 12 semanas con una RVS12 del 86 y el 85% en los estudios SOLAR 1 y 2 (36, 37); para pacientes inelegibles a RBV la

recomendación, aunque sin evidencia en estudios clínicos, es extender el tratamiento a 24 semanas como se describe en las guías internacionales (5, 23). La combinación Sofosbuvir/Daclatasvir más RBV por 12 semanas mostró una RVS12 del 56%, por lo que no se recomienda en esta guía para este tipo de pacientes (25).

4. Opciones de tratamiento para pacientes con trasplante hepático y recurrencia de la infección crónica por VHC en Colombia

(Ver Figura 5)

La recurrencia de la infección por VHC es universal cuando el paciente llega con carga viral positiva al trasplante (43). Una vez se compruebe la recurrencia se recomienda evaluar el estadio de fibrosis e iniciar el tratamiento antiviral después del tercer mes post-trasplante, dependiendo de la prioridad y cuando las dosis de los inmunosupresores ya sean estables y permitan manejar las interacciones (Ver tabla 3) (45). La dosis de inicio de la RBV que se recomienda es de 600 mg y posteriormente se puede incrementar a tolerancia. Como se muestra en la figura 5, a medida que aumenta el grado de fibrosis o la severidad de la cirrosis se tendrán menos opciones de tratamiento. Sin embargo, en algunos casos se ha observado una mejoría en la función hepática y disminución en el puntaje del MELD (en pacientes con MELD \leq 18) por lo cual la recomendación en el manejo de la recurrencia del VHC post-trasplante es iniciar terapia antiviral ante cualquier grado de fibrosis teniendo en cuenta el puntaje del MELD en pacientes con CP-C (23).

Se aclara que aunque existe un estudio de tratamiento post-trasplante con Sofosbuvir + RBV por 24 semanas, la mayoría de casos infectados por genotipo 1, la RVS12 fue del 70 %, por lo que no se considera como opción de tratamiento.

La terapia PrOD más RBV por 24 semanas tuvo una RVS12 del 97% en el estudio Coral-I (46); sin embargo, el ensayo clínico sólo incluyó pacientes con fibrosis hasta F2, lo que implicaría restringir su uso a esta población de pacientes y realizar un seguimiento estricto del puntaje Child-Pugh semanas antes del inicio de la terapia para evitar darla en un estadio más avanzado de fibrosis. Por tanto, dada esta limitante, la duración del tratamiento y debido a que las nuevas guías europeas recomiendan excluir regímenes con inhibidores de proteasa debido a las interacciones con la terapia inmunosupresora (23), la terapia PrOD no se recomienda en pacientes con trasplante hepático. Sin embargo, Sofosbuvir/Simeprevir se recomienda como tercera opción debido al contexto colombiano y solo para pacientes post-trasplante hepático con fibrosis F3 o menor, como se justifica en el siguiente apartado.

4.1 Pacientes con trasplante hepático y recurrencia de infección crónica por el VHC genotipo 1 sin cirrosis

La combinación de Sofosbuvir/Ledipasvir se indica con RBV por 12 semanas con base en los estudios SOLAR 1 y SOLAR 2, con una tasa de RVS12 del 96% (36, 37). Un estudio reciente en

trasplante renal y VHC comparó Sofosbuvir/Ledipasvir sin RBV por 12 Vs. 24 semanas y encontró RVS12 mayores del 95% en ambos grupos. Teniendo en cuenta que la inmunosupresión de los pacientes con trasplante renal es mayor que la de los pacientes con trasplante de hígado, la recomendación sobre el uso del régimen sin RBV podría considerarse como una opción en pacientes con trasplante de hígado sin cirrosis (47). La combinación de Sofosbuvir/Daclatasvir más RBV por 12 semanas mostró una RVS12 del 95% en pacientes con cirrosis compensada, por lo que se recomienda también en esta población de pacientes sin cirrosis (25). Sofosbuvir/Simeprevir por 12 semanas sin RBV mostró una RVS12 del 95% en pacientes cirróticos compensados, por lo que la recomendación se aplica igualmente para pacientes sin cirrosis (48). Cabe anotar que otros estudios han mostrado que en pacientes con fibrosis avanzada la RVS12 descendió al 81% (49), de igual forma el ensayo clínico de fase II Galaxy incluyó 33 pacientes trasplantados de hígado tratados con RBV por 12 semanas o 24 semanas sin RBV y mostró una RVS12 de 91% (50). En un reciente meta análisis que incluyó 9 estudios con 325 pacientes la RVS12 fue del 88%, por lo cual este régimen se sugiere en la guía sólo para pacientes post-trasplante hepático con fibrosis F3 o menor (49).

Las interacciones con la terapia inmunosupresora deberán tenerse en cuenta para todos los tratamientos consultando www.hepdrug-interactions.org (Ver tabla 3).

4.2 Pacientes con trasplante hepático y recurrencia de infección crónica por el VHC genotipo 1 con cirrosis compensada

En esta población de pacientes Sofosbuvir/Ledipasvir más RBV por 12 semanas ha mostrado una RVS12 de 96 y 100% en los estudios Solar 1 y 2, respectivamente (36, 37). De igual forma Sofosbuvir/Daclatasvir más RBV por 12 semanas obtuvo una RVS12 del 95% (25). Para pacientes inelegibles a RBV los anteriores tratamientos podrían extenderse a 24 semanas según se recomienda en las guías internacionales, aunque esta recomendación carece de evidencia en estudios clínicos (5, 23).

4.3 Pacientes con trasplante hepático y recurrencia de infección crónica por el VHC genotipo 1 con cirrosis descompensada

La única opción de tratamiento con RVS12 superiores al 80% en esta población de pacientes es Sofosbuvir/Ledipasvir por 12 semanas más RBV con base en los estudios Solar 1 y 2. En pacientes con Child-Pugh B la RVS12 estuvo entre el 85 y el 95% (36, 37). En el caso de pacientes con Child-Pugh C la RVS12 estuvo entre el 50 y 60% (36, 37), por lo que se debe considerar en esta última situación clínica el retrasplante. Aunque se recomienda un punto arbitrario del MELD \geq 18 para considerarlo, es importante mencionar que el porcentaje libre de eventos adversos en esta población durante el tratamiento antiviral disminuye considerablemente (36, 37).

5. Opciones de tratamiento para la infección crónica por VHC GT1 en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) en Colombia

(Ver Figura 6)

Antes de iniciar cualquier régimen antiviral es necesario evaluar la tasa de filtración glomerular (Ccr). Si el paciente cursa con ERC leve a moderada (Ccr: 30 – 80 mL/min) no se requieren ajustes de dosis para ninguno de los regímenes de tratamiento considerados en éstas guías (5), que para este apartado se presentan en orden alfabético. Deben tenerse en cuenta las demás características del paciente (genotipo, estadio de fibrosis e historia de tratamiento) para seleccionar el régimen idóneo de acuerdo con los algoritmos descritos previamente.

Para pacientes con ERC severa (Ccr < 30 mL/min) no se recomienda utilizar regímenes que contengan Sofosbuvir dado que él y su principal metabolito circulante, GS-331007, son eliminados por aclaramiento renal y no se ha establecido dosis seguras y eficaces para su uso en esta población (51). En pacientes con GT1b las tasas de RVS12 oscilan entre 95,5% para Daclatasvir/Asunaprevir y 100% para PrOD. El estudio con Daclatasvir/Asunaprevir incluyó exclusivamente pacientes en hemodiálisis, 4 de ellos con cirrosis compensada que alcanzaron la RVS12 (52). El estudio Ruby-I con PrOD incluyó pacientes con ERC estadio IV y V sin cirrosis (53). En pacientes con GT1a se recomienda esperar por nuevas opciones de tratamiento puesto que la única opción disponible, PrOD, requiere RBV, cuyo uso está limitado a pacientes con hemoglobina basal > 10 g/dL e implica riesgo de anemia hemolítica. Sin embargo, este régimen podría utilizarse en pacientes en quienes se ha elegido administrar tratamiento para el VHC antes del trasplante renal (5, 23).

Para pacientes con trasplante renal, de los regímenes considerados en estas guías solo tiene evidencia reciente en un ensayo clínico el régimen Sofosbuvir/Ledipasvir (47). Este estudio incluyó pacientes con una Ccr media de 50 mL/min y durante el curso del mismo no se presentaron episodios de rechazo. Se recomienda especial precaución en el manejo de las interacciones medicamentosas con los inmunosupresores. A la fecha de publicación de éstas guías no existe evidencia de tratamiento en pacientes post trasplante renal con Ccr < 30 mL/min.

6. Opciones de tratamiento para la coinfección con VIH-1 y VHC GT1 en Colombia

(Ver Figura 7)

Los pacientes con coinfección por VIH-1 representan una población con urgencia de tratamiento debido a la mayor tasa de progresión de la fibrosis hepática (54), riesgo mayor de descompensación (55) y mayor riesgo de muerte por ambas causas (56).

Para este grupo de pacientes se deben seguir las mismas recomendaciones de tratamiento que para los pacientes mono infectados. Dado que los pacientes con coinfección por VIH siempre estarán bajo tratamiento antirretroviral (no se recomienda interrumpir la terapia antirretroviral

para administrar la terapia contra el VHC), las interacciones medicamentosas entre estos regímenes y los antivirales de acción directa para el VHC requieren una evaluación minuciosa y realizar los ajustes correspondientes (consultar www.Hepdrug-interactions.org). En este sentido, el orden de las opciones terapéuticas propuesto es acorde a la cantidad y complejidad de interacciones medicamentosas. Así, Sofosbuvir/Daclatasvir se considera el régimen de elección cuando no se pueden hacer cambios en el régimen antirretroviral. Sin embargo, constituye el único caso en el que la terapia para el VHC requeriría ajuste de dosis (aumento o disminución de la dosis de Daclatasvir) (5, 23).

Debido a la presencia de ritonavir, inhibidor de la proteasa del VIH-1, en el régimen PrOD, cualquier paciente coinfectado con VIH-1 y tratado con PrOD debe estar bajo tratamiento de supresión antirretroviral para reducir el riesgo de sustituciones asociadas a resistencia del inhibidor de la proteasa del VIH-1 usado concomitantemente (57).

Se recomienda revisar el Anexo 1 “Consideraciones importantes para el tratamiento de la coinfección con VIH-1 y VHC GT1 en Colombia” para información práctica sobre las interacciones medicamentosas con los regímenes antirretrovirales (5, 23).

7. Evaluación de variantes asociadas con resistencia (VARs) basales al tratamiento de la infección crónica por VHC GT1 en Colombia

(Ver figura 8)

Para la terapia PrOD se ha demostrado que las VARs basales no impactan la RVS12 (58).

Aunque el estudio ION 2 mostró que en pacientes con fallo a PegIFN y RBV con o sin cirrosis las VARs disminuían la RVS12 al 85% (44), un subanálisis de los estudios Solar 1 y 2 que incluyó pacientes cirróticos descompensados en el pre y pos trasplante evidenció que la presencia basal de VARs en la NS5a no tuvo un impacto significativo en la RVS12. Por tanto, esta guía no recomienda la valoración de VARs basales para Sofosbuvir/Ledipasvir hasta que una evidencia adicional demuestre la necesidad de realizarla (36, 37). En el caso particular del paciente cirrótico con fallo a PegIFN + RBV donde se elija el régimen Sofosbuvir/Ledipasvir sin RBV se tendrá que demostrar la ausencia de VARs basales a NS5a (23).

Si se decide iniciar terapia con Daclatasvir/Asunaprevir se debe realizar medición de VARs basales para la NS5a en todos los tipos de pacientes elegibles para esta terapia (Ver figura 2); si se confirma la presencia de las variantes Y93 y L31 la RVS12 puede descender al 41 o 38%, respectivamente, en cuyo caso debe elegirse otra opción de tratamiento (41).

Si por el contrario la decisión de tratamiento ha sido Sofosbuvir/Simeprevir, en pacientes GT1a se debe realizar la valoración de la VAR basal a NS3 Q80K sólo para los pacientes con cirrosis. El estudio Optimist I, el cual incluyó pacientes sin cirrosis, no mostró diferencias en la RVS12 entre pacientes con presencia o ausencia del polimorfismo Q80K (35). Sin embargo, el estudio Optimist

El que incluyó pacientes con cirrosis compensada evidenció que la RVS12 descendió hasta un 74% en presencia del polimorfismo Q80K (38), y aunque el esquema usado fue Sofosbuvir/Simeprevir por 12 semanas sin RBV, no existe evidencia que la adición de RBV a este régimen en este tipo de pacientes pudiera mejorar la RVS12; por el contrario, la evidencia en vida real mostrada en un estudio con regímenes basados en Sofosbuvir en 4026 pacientes sugiere que el uso o no de RBV en esta población no tiene impacto en la RVS12 (59). Debido a las bajas tasas de RVS12 obtenidas con este régimen se recomienda la valoración de esta VAR en esta población particular, y en los casos donde el polimorfismo Q80K sea positivo se recomienda elegir otra opción de tratamiento (5, 23).

Garantizar que el primer tratamiento elegido para el paciente sea el más idóneo de acuerdo con las diferentes variables consideradas y los aspectos descritos sobre las VARs basales es la mejor manera de evitar VARs emergentes y las complicaciones que éstas representan para el retratamiento de los pacientes, particularmente de los cirróticos en quienes la historia natural de la enfermedad hace imperativo que la elección correcta del régimen represente la mayor probabilidad de RVS.

8. Monitorización clínica durante la terapia antiviral con agentes antivirales directos

(Ver figura 9 y 10)

Aunque las guías de la Asociación Americana para el estudio del hígado recomiendan realizar una valoración de la carga viral para el VHC a la semana 4 y de ser positiva a la semana 6 y 8 de tratamiento, y una última 12 semanas después de finalizado el tratamiento, no existe evidencia en estudios clínicos para suspender o extender el tratamiento según los resultados de estas cargas virales, excepto cuando entre las semanas 4 y 6 u 8 haya un incremento > 1 log, en cuyo caso debe suspenderse (5, 23). Algunos subanálisis han mostrado que la negativización de la carga viral puede retardarse más allá de las 4 semanas de tratamiento antiviral en pacientes cirróticos (60). Además, se ha demostrado en algunos regímenes que no existe una correlación entre la valoración de la carga viral durante el tratamiento y la RVS12 (61). En consecuencia, se recomienda realizar las mínimas cargas virales sugeridas por la guía americana como parte del seguimiento paraclínico, pero se sugiere considerar factores adicionales, que denoten daño hepático, para suspender la terapia antiviral. A pesar de que la RVS12 esperada con estas nuevas terapias es alta, es fundamental evaluar la adherencia de los pacientes antes de iniciar tratamiento y monitorizarla durante la administración del mismo para evitar la aparición de VARs emergentes. Estas VARs pueden asociarse a fallo del tratamiento y por lo tanto dificultarían el retratamiento debido a las escasas opciones disponibles para estos pacientes (5, 23).

Es importante realizar el seguimiento de la función hepática durante el tratamiento antiviral para monitorizar la evolución del compromiso funcional derivado de la fibrosis ya sea por historia natural de la enfermedad o por riesgo de descompensación durante el tratamiento, lo cual pudiera cambiar las decisiones de manejo. De igual forma se recomienda realizar una valoración de las

interacciones medicamentosas potenciales con los antivirales, idealmente con la ayuda de un químico farmacéutico antes de iniciar la terapia antiviral y mediante la consulta de herramientas como la de www.hepdrug-interactions.org . Aunque la duración del tratamiento con RBV y su impacto en los niveles de hemoglobina es menor con las nuevas terapias que cuando se usaba IFN, la valoración de la hemoglobina debe realizarse periódicamente.

Dos aspectos muy importantes y sobre los que se ha aportado evidencia reciente son la reactivación del Virus de la Hepatitis B (VHB) y la probabilidad de recurrencia de carcinoma hepatocelular (CHC) después del uso de AAD para el manejo de pacientes con VHC.

Con respecto a la reactivación del VHB, se han reportado algunos casos, ocasionalmente fulminantes, durante o después del uso de AAD en pacientes coinfectados con VHB, quienes no estaban en terapia supresora para el VHB (62-68). Por tanto, se recomienda que antes de iniciar al tratamiento para el VHC se evalúe a los pacientes para VHB y se tomen las consideraciones de tratamiento y monitorización (con una frecuencia no superior a 4 semanas) acordes con los resultados. En caso de requerirse tratamiento para el VHB se puede iniciar simultáneamente o antes del tratamiento para VHC (5).

En cuanto a la probabilidad de recurrencia de CHC se publicó un estudio en pacientes con VHC e historia de CHC tratado quienes habían alcanzado una respuesta completa y carecían de “nódulos no caracterizados” al momento en el que iniciaron el tratamiento con AAD. Después de una media de seguimiento de 5,7 meses, de 58 pacientes 16 (27,6%) desarrollaron evidencia radiológica de recurrencia tumoral con diferentes patrones (69). Aunque el estudio concluye que los datos muestran una tasa y patrón de recurrencia inusuales, en una pequeña cohorte de pacientes, poco tiempo después se publicaron dos cartas al editor con cuestionamientos metodológicos como el reporte de la tasa cruda y no la curva entera de Kaplan Meier, cuyo análisis utilizando los mismos datos reporta una probabilidad de recurrencia de CHC de 7% y 13% a 6 y 12 meses, respectivamente. De igual manera, se cuestionó la inclusión de pacientes con un tiempo entre el tratamiento del CHC y la última evaluación por imágenes para respuesta completa inferior a 6 meses (70). La segunda carta hizo observaciones con respecto a la inclusión de grupos heterogéneos de pacientes quienes a su vez recibieron diferentes tratamientos, la no especificación de si todos los pacientes estaban en remisión completa (falta de claridad en la definición de remisión completa), la frecuencia y tipo de seguimiento, la probable recurrencia del CHC antes del inicio del tratamiento con los AAD, y la temprana recurrencia en algunos pacientes después del inicio de los AAD (2 semanas), entre otros (71). Aunque la controversia continúa en una reciente réplica a los cuestionamientos (72), es pertinente tener en cuenta este aspecto para la adecuada monitorización de los pacientes con antecedente de CHC y esperar por evidencia en cohortes más grandes de pacientes.

Finalmente, es pertinente mencionar que en pacientes tratados con terapias libres de IFN se ha mostrado mejoría en parámetros de función hepática y en los puntajes de Fibroscan y biomarcadores con algunas terapias para las que hay estudios de este tipo (8). Sin embargo, no se cuenta con evidencia a largo plazo y dicha mejoría también dependerá en buena medida del

estadio funcional del paciente cirrótico (9). Por tanto, la monitorización a largo plazo también es importante en este sentido.

Discusión

Estas guías de tratamiento incluyen recomendaciones para diferentes tipos de pacientes con infección crónica por hepatitis C para el genotipo 1, y contraindican cualquier uso de terapias que contengan IFN. Su finalidad es proveer indicaciones para el manejo de los pacientes dentro de una vía clínica adecuada desde la tamización y el diagnóstico hasta la inclusión del soporte clínico adecuado de todas las especialidades necesarias para el manejo de estos pacientes, y por último la creación de algoritmos de tratamiento sencillos que se espera faciliten las decisiones de tratamiento considerando todas las variables clínicas y describiendo la evidencia específica del brazo que se está recomendando en cada ensayo clínico para cada tipo de régimen. De igual forma, prioriza las decisiones de tratamiento en cada escenario clínico según la RVS12 esperada, la evidencia clínica específica para la recomendación dada, el uso de RBV, la duración del tratamiento, entre otras variables, con el fin de lograr la mayor aproximación en la práctica diaria a la RVS12 vista en los estudios clínicos y minimizar el riesgo para el paciente.

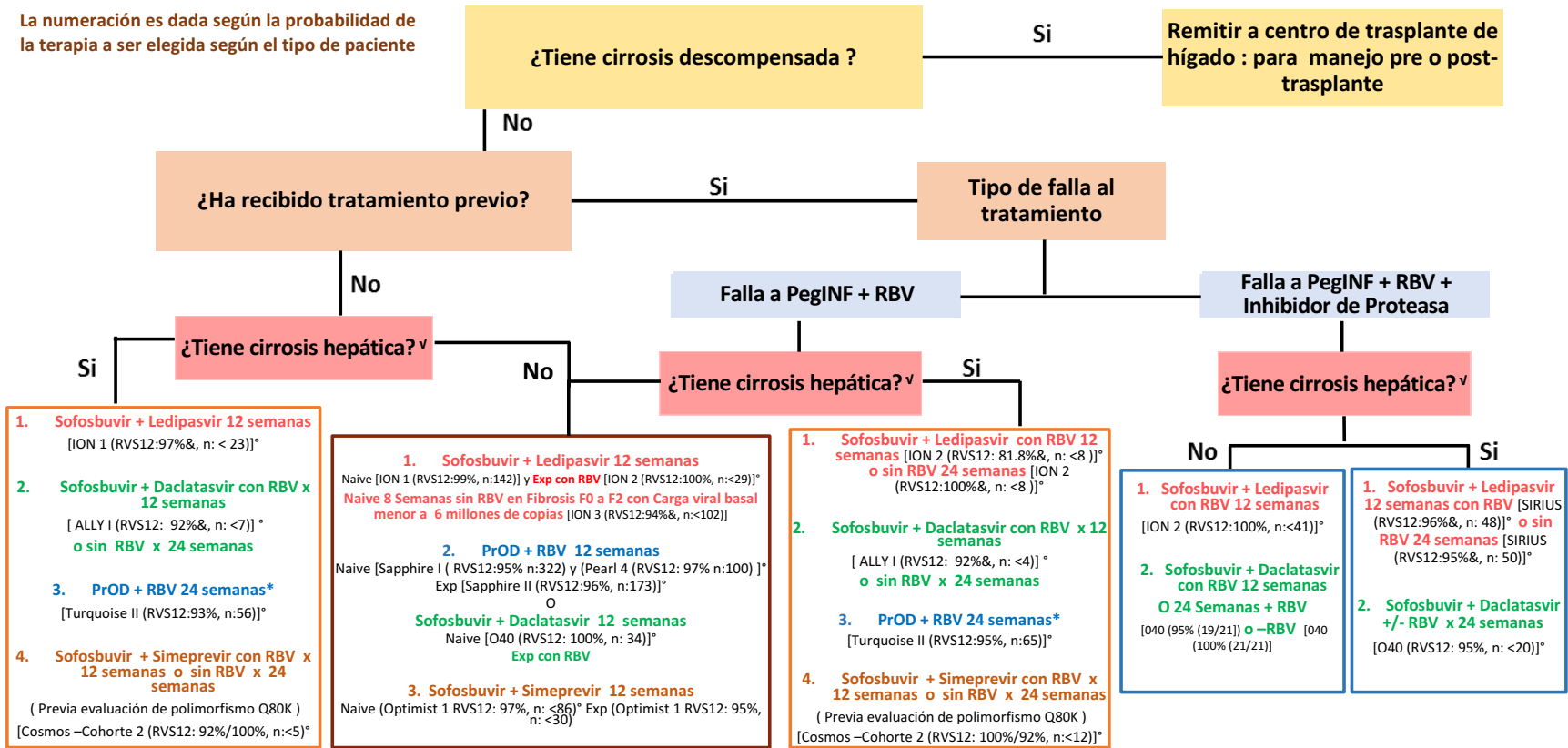
En esta guía se evidencia que, aunque la RVS12 lograda en diferentes tipos de pacientes es alta, ninguno de los nuevos tratamientos libres de IFN posee una misma indicación de tratamiento en todas las condiciones clínicas de los pacientes; es por eso que la terapia debe individualizarse hasta tener disponibles opciones que posean una sola indicación en términos de uso o no de RBV y duración de tratamiento y que sean aplicables en todos los escenarios clínicos.

Aunque esta guía basa sus recomendaciones para tratamiento en la evidencia de los estudios clínicos, es importante mencionar que a la fecha en el mundo existe gran cantidad de evidencia en vida real (59, 73-80). Estos resultados han sido consistentes para la mayoría de las terapias a excepción de la combinación Sofosbuvir/Simeprevir donde la RVS12 en algunos pacientes ha caído hasta un 71,5% (59), lo cual demuestra la importancia de incluir un adecuado tamaño muestral no sólo en el estudio clínico global sino también en cada uno de los brazos que se comparan. Los datos de experiencia en vida real con estas nuevas terapias para América Latina aún son muy limitados (81, 82).

A pesar de tener herramientas disponibles para lograr la cura virológica en los pacientes con infección crónica por VHC se debe tener en cuenta que no es posible lograrla sin las intervenciones necesarias para disminuir los tiempos de espera en el acceso del paciente al especialista clínico, la implementación de campañas con pruebas diagnósticas efectivas, el empleo de un grupo interdisciplinario completo en la atención del paciente (enfermería, farmacia, trabajo social, nutrición, hepatología y/o infectología, entre otros) junto a la adecuada adherencia y monitorización clínica del tratamiento.

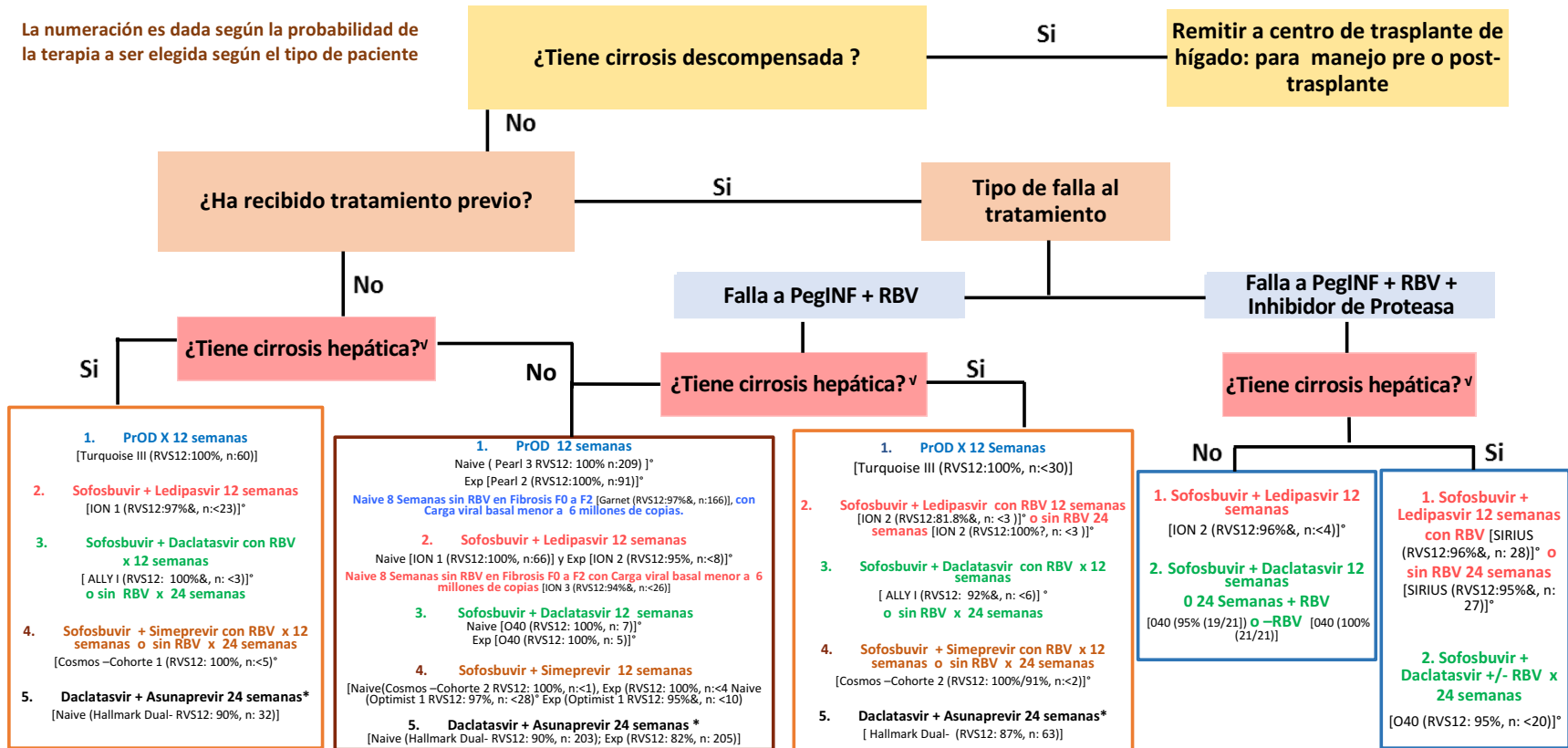
Se espera que el uso de estas terapias libres de IFN en nuestro país venga acompañado de estrategias gubernamentales enfocadas al diagnóstico, al desarrollo de un estudio poblacional de prevalencia del VHC, al incremento del acceso a todos los pacientes que las necesitan y a la recolección de resultados clínicos en vida real. Hasta que lo anterior no se asegure será muy difícil pensar en una posible erradicación del VHC en nuestro país.

La numeración es dada según la probabilidad de la terapia a ser elegida según el tipo de paciente



* Considerar 12 semanas basado en la historia de tratamiento (Naive, respondedor parcial o Recaedor) y si: AFP <20 ng/mL, plaquetas ≥90x 10⁹/L y albumina ≥35 g/L antes del inicio del tto. * Si tiene antecedente de descompensación hepática tratar como un paciente Cirrótico CP-B
 * Respuesta Viral sostenida 12 semanas Post Tto - número de pacientes incluidos en el brazo de la recomendación para el tipo de paciente - Los signos & y < denotan que para el tipo específico de paciente la RVS y el n son una estimación.; los datos se encuentran mezclados con otros tipos de pacientes en el ensayo clínico. AASLD/IDSA/IAS–USA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. <http://www.hcvguidelines.org>. Consultado: 07-07-2016. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. J Hepatol (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.001>. Consultado: 23-09-2016

Figura 3. Opciones de tratamiento para la infección crónica por VHC GT1a en Colombia

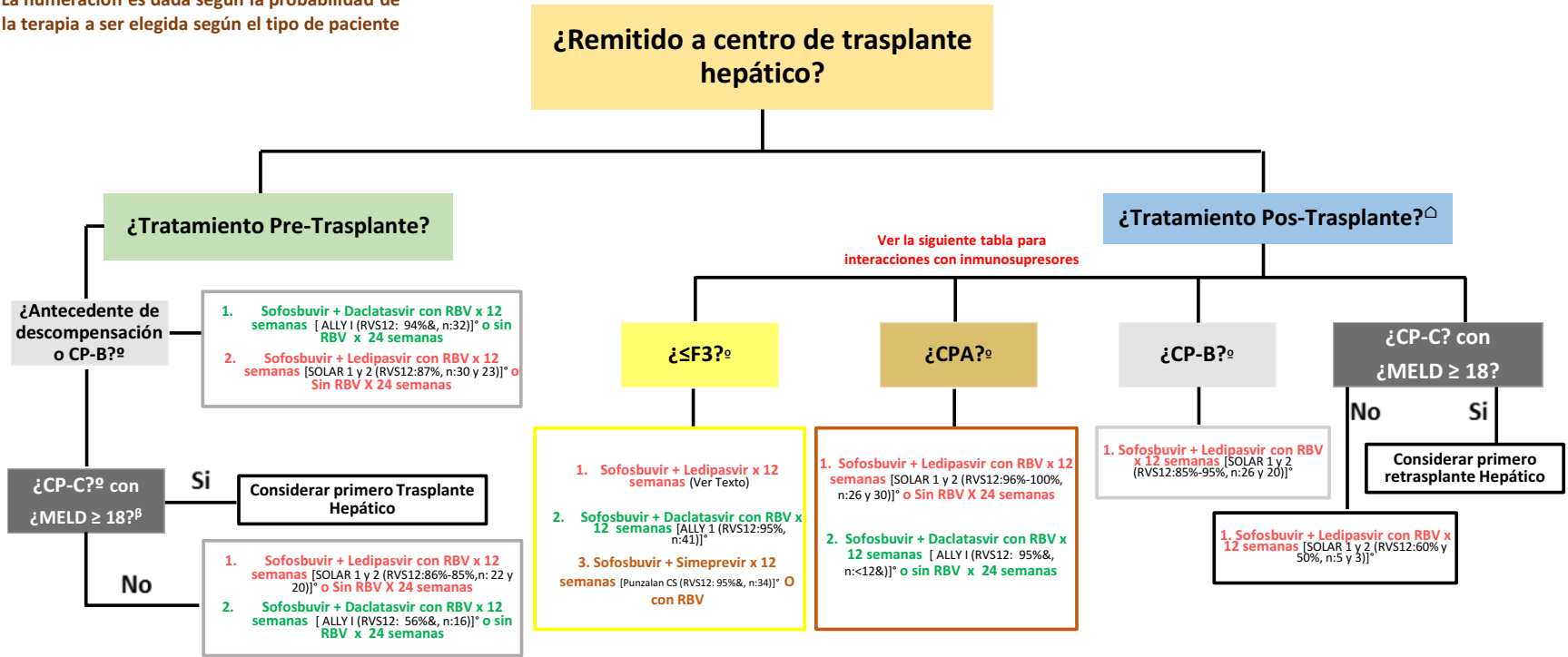


AASLD/IDSA/IAS–USA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. <http://www.hcvguidelines.org>. Consultado: 07-07-2016. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. J Hepatol (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.001>. Consultado: 23-09-2016

* En pacientes con cirrosis/fibrosis avanzada y trombocitopenia (PLT < 90,000) la RVS puede descender hasta 73% - Evaluar Substituciones Asociadas a Resistencia Y93 y L31 previo al inicio del Tto * Si tiene antecedente de descompensación hepática tratar como un paciente Cirrótico CP-B
* Respuesta Viral sostenida 12 semanas Post Tto - número de pacientes incluidos en el brazo de la recomendación para el tipo de paciente - Los signos & y < denotan que para el tipo específico de paciente la RVS y el n son una estimación.; los datos se encuentran mezclados con otros tipos de pacientes en el ensayo clínico.

Figura 4. Opciones de tratamiento para la infección crónica por el VHC GT1b en Colombia

La numeración es dada según la probabilidad de la terapia a ser elegida según el tipo de paciente



AASLD/IDSA/IAS-USA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. <http://www.hcvguidelines.org>. Consultado: 07-07-2016. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. J Hepatol (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.001>. Consultado: 23-09-2016

ºSe recomienda esperar como mínimo 3 meses después del trasplante para iniciar tratamiento con terapias libres de IFN. Woolston S. Treatment of Recurrent HCV Infection following Liver Transplantation. <http://www.hepatitisc.uw.edu/>

β J Hepatol. 2016 Jun;64(6):1224-31

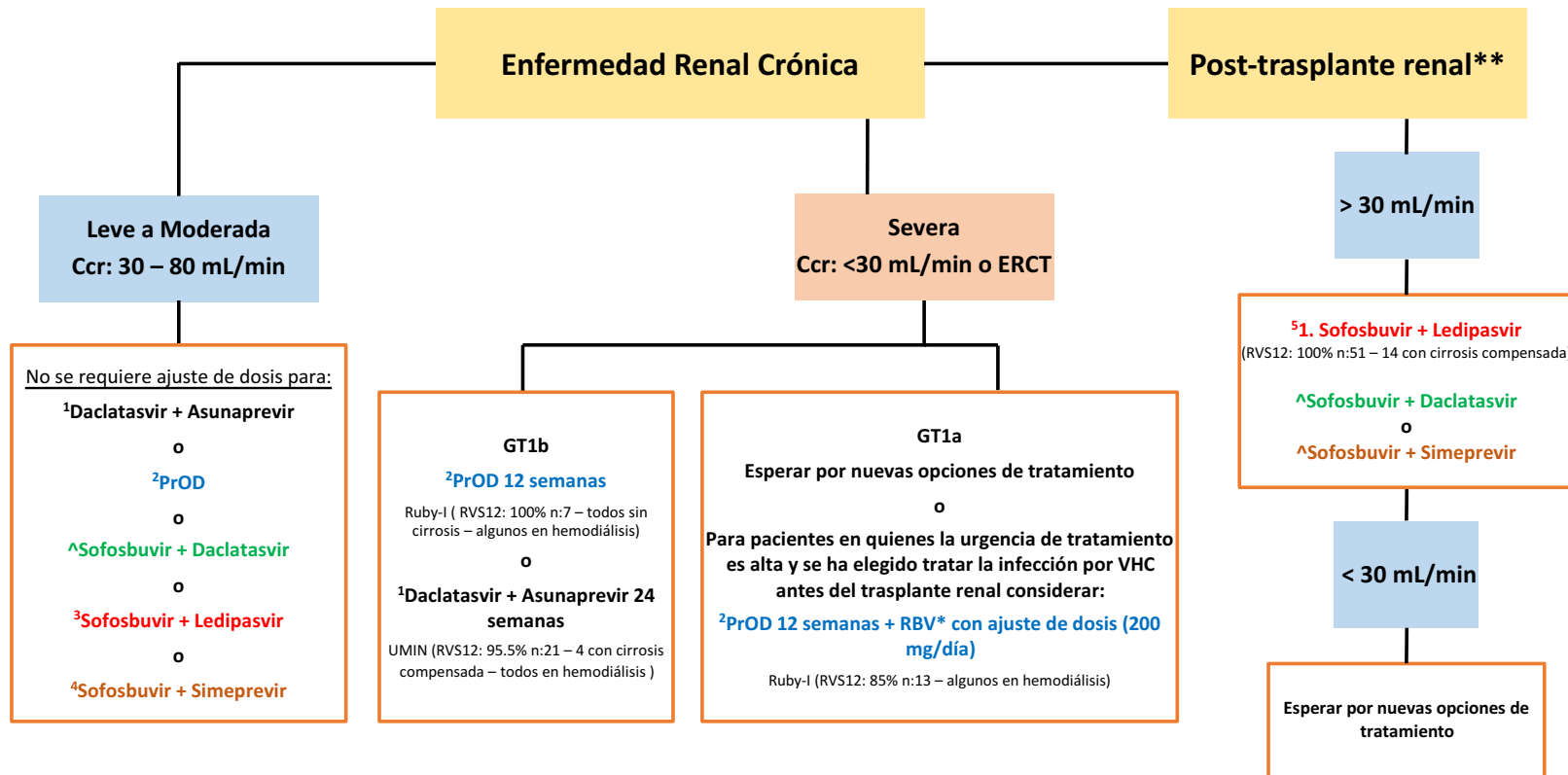
* Respuesta Viral sostenida 12 semanas Post Tto - número de pacientes incluidos en el brazo de la recomendación para el tipo de paciente - Los signos & y < denotan que para el tipo específico de paciente la RVS y el n son una estimación,; los datos se encuentran mezclados con otros tipos de pacientes en el ensayo clínico.

Figura 5. Opciones de tratamiento para la infección crónica por el VHC GT1 en el pre y post trasplante hepático

	CICLOSPORINA (CSA)	TACROLIMUS (TAC)
SOFOSBUVIR	Incremento de 4.5 veces en el área bajo la curva de SOF. No ajuste de dosis <i>a priori</i> . Monitorizar niveles de CSA y hacer titulación de CSA si se necesita.	No se observaron interacciones, no ajuste de dosis <i>a priori</i> . Monitorizar niveles de TAC y hacer titulación de TAC si se necesita.
LEDIPASVIR	Sin datos; No ajuste de dosis <i>a priori</i> . Monitorizar niveles de CSA y hacer titulación de CSA si se necesita.	Sin datos; No ajuste de dosis <i>a priori</i> . Monitorizar niveles de TAC y hacer titulación de TAC si se necesita.
DACLATASVIR	No se observaron interacciones; no ajuste de dosis <i>a priori</i> . Monitorizar niveles de CSA y hacer titulación de CSA si se necesita	No se observaron interacciones; no ajuste de dosis <i>a priori</i> . Monitorizar niveles de TAC y hacer titulación de TAC si se necesita
SIMEPREVIR	La combinación NO se recomienda. Incremento de 5.81 veces en el área bajo la curva del SIM.	Incremento del 85% en el área bajo la curva del SIM. No ajuste de dosis <i>a priori</i> . Monitorizar niveles de TAC y hacer titulación de TAC si se necesita
PrOD	Incremento de 5.81 veces en el área bajo la curva de la CSA. Se sugiere usar 1/5 de la dosis diaria de la CSA durante el tratamiento con PrOD. Monitorizar niveles de CSA y hacer titulación de CSA si se necesita	Incremento de 57 veces en el área bajo la curva del TAC. Se sugiere TAC 0.5 mg cada 7 días durante el tratamiento con PrOD. Monitorizar niveles de CSA y hacer titulación de CSA si se necesita

Adaptado de AASLD/IDSA/IAS–USA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. <http://www.hcvguidelines.org>. Consultado: 07-07-2016.

Tabla 3. Consideraciones sobre interacciones de la terapia antiviral con inhibidores de calcineurina



AASLD/IDSA/IAS–USA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. <http://www.hcvguidelines.org>. Consultado: 07-07-2016.

EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. J Hepatol (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.001>. Consultado: 23-09-2016

*Se recomienda precaución en este grupo, dado al riesgo de anemia hemolítica debido al deterioro de la depuración renal en esta población, y la RBV debe restringirse a pacientes con Hg basal > 10 g/dL

¹J Gastroenterol. 2016 Jul;51(7):733-40. ²Gastroenterology. 2016 Jun;150(7):1590-8. ³Liver Int. 2016 Jun;36(6):807-16. ⁴Liver Int. 2016 Jun;36(6):798-801. ⁵1st EASL; Barcelona, Spain; April 13-17, 2016. Abstract GS13

[^]Sólo se dispone de reportes en vida real como soporte para el uso de estas terapias en pacientes post-trasplante renal

**Se recomienda precaución con las interacciones medicamentosas con inmunosupresores

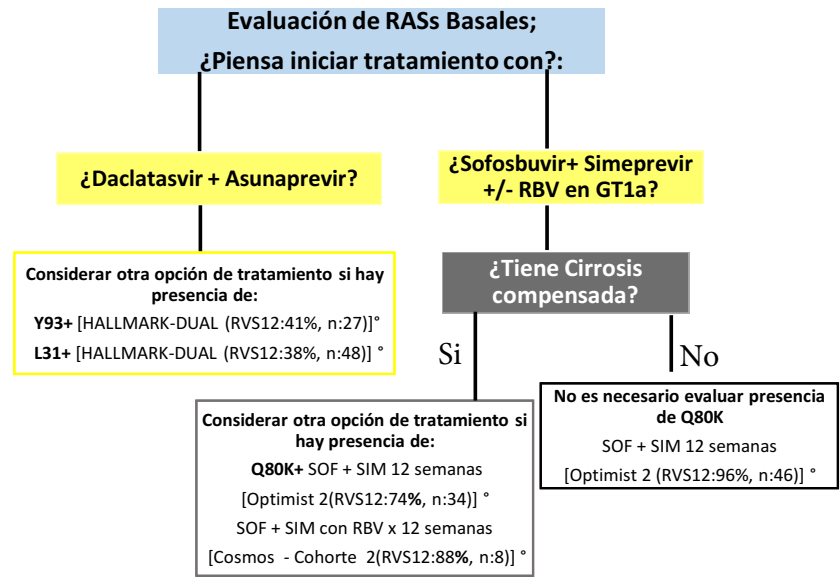
Figura 6. Opciones de tratamiento para la infección crónica por VHC GT1 en pacientes con enfermedad renal crónica en Colombia

- 1. Sofosbuvir + Daclatasvir**
[ALLY 2 (RVS12: 96.4-97.7%, n:127)] °
Rango recuento de células T CD4 (**122-1470 células/mm³**)
○
- 2. Sofosbuvir + Ledipasvir**
[ION 4 (RVS12:96%, n:327)]°
Rango recuento de células T CD4 (**469-823 células/μl³**)
○
- 3. PrOD + RBV**
[Turquoise 1 (RVS12:92%, n: 63)]°
Rango recuento de células T CD4 (**>200 células/mm³**)

Los pacientes coinfectados deben tratarse de la misma manera que las personas sin infección por VIH, después de evaluar y manejar las interacciones con la terapia antiretroviral

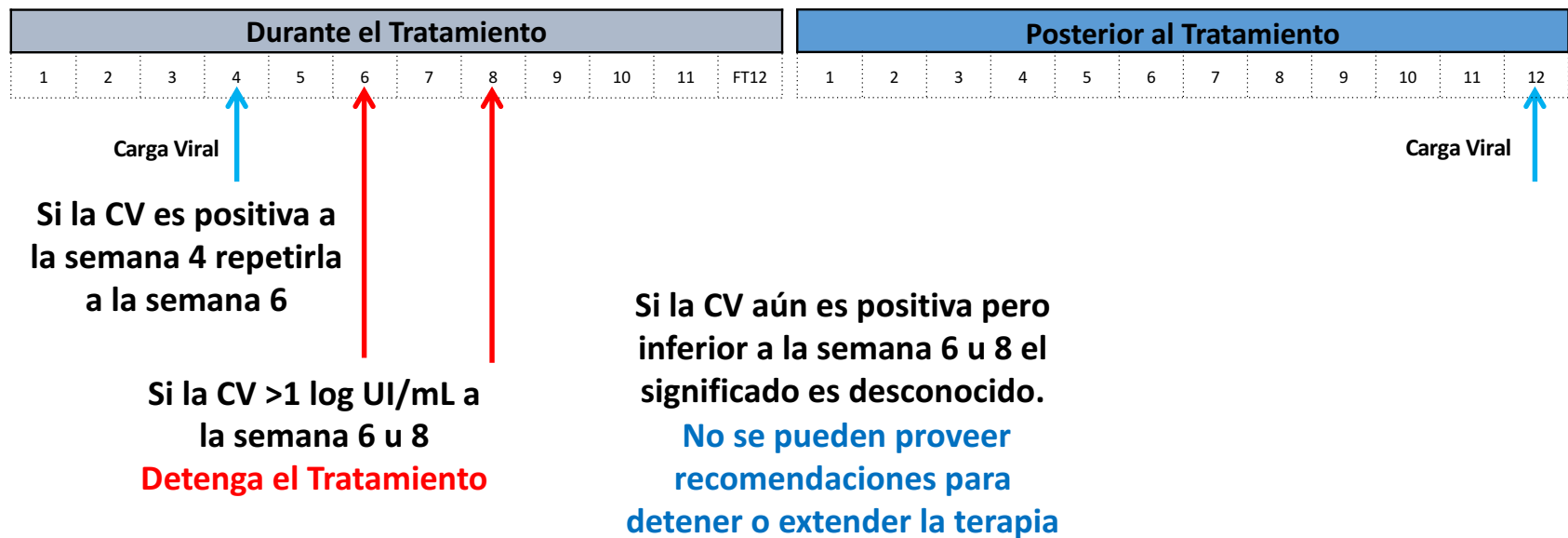
+AASLD/IDSA/IAS–USA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. <http://www.hcvguidelines.org>. Consultado: 23-03-2016.
EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. J Hepatol (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.001>. . Consultado: 23-09-2016
° Respuesta Viral sostenida 12 semanas Post Tratamiento

Figura 7. Opciones de tratamiento para la coinfección con VIH-1 y VHC genotipo 1 en Colombia



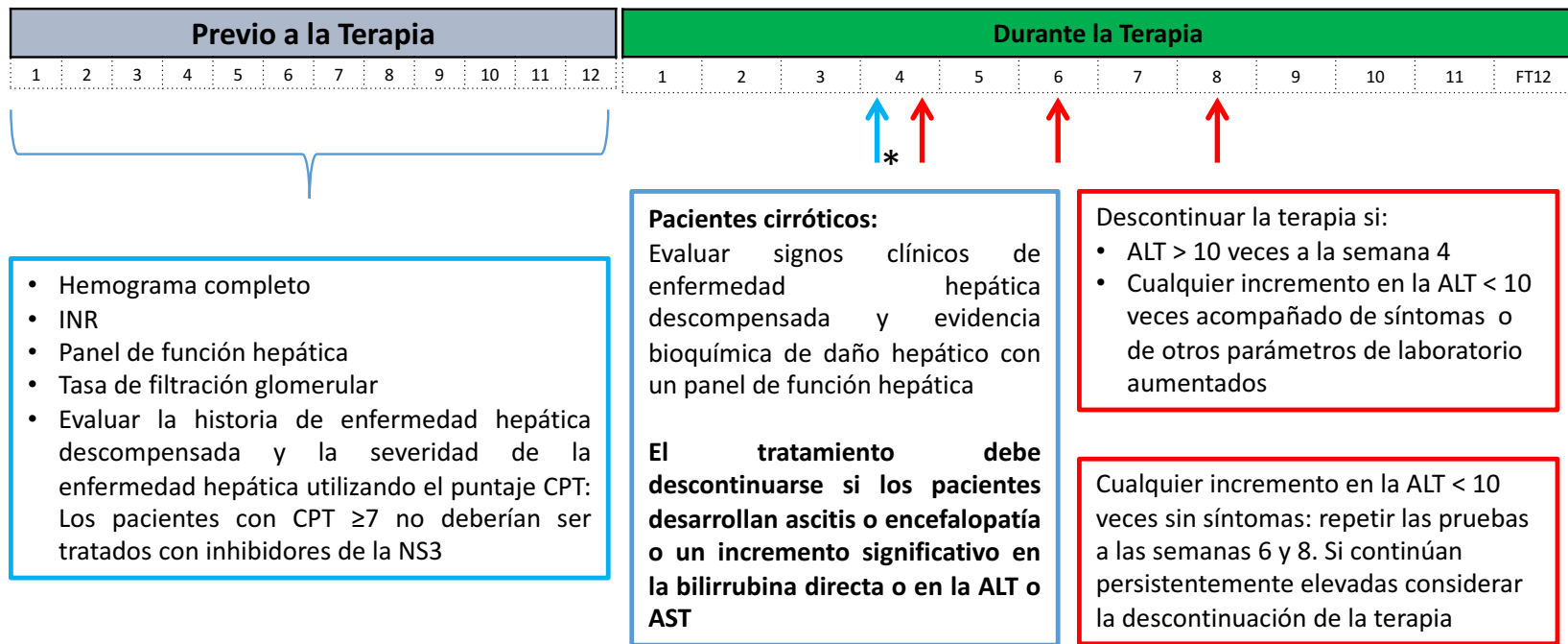
AASLD/IDSA/IAS–USA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. <http://www.hcvguidelines.org>. Consultado: 07-07-2016.
 ° Respuesta Viral sostenida 12 semanas Post Tto - número de pacientes incluidos en el brazo de la recomendación para el tipo de paciente -

Figura 8. Variantes asociadas a resistencia para el tratamiento de la infección crónica por VHC GT1 en Colombia



AASLD/IDSA/IAS–USA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. <http://www.hcvguidelines.org>. Consultado: 07-07-2016.

Figura 9. Monitorización de la carga viral del VHC durante el tratamiento con terapias libres de INF. Adaptado de las guías de la asociación americana para el estudio del hígado (AASLD)



AASLD/IDSA/IAS–USA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. <http://www.hcvguidelines.org>. Consultado: 07-07-2016.

Figura 10. Seguimiento paraclínico con las terapias libres de IFN adaptado de las guías de la asociación americana para el estudio del hígado (AASLD)

Anexo 1. Consideraciones importantes para el tratamiento de la coinfección con VIH-1 y VHC GT1 en Colombia

Sin ajustes - Ajustes necesarios - Contraindicaciones

Sofosbuvir + Daclatasvir: Es un régimen recomendado cuando no se pueden hacer cambios al régimen antirretroviral (Clase I, Nivel B). Daclatasvir requiere ajuste de dosis con atazanavir potenciado con ritonavir (disminución a 30 mg/día) y con efavirenz o etravirina (incremento a 90 mg/día) (Clase IIa, Nivel B).

Sofosbuvir + Ledipasvir: Puede usarse con la mayoría de los antirretrovirales. Debido a que el ledipasvir incrementa los niveles de tenofovir, cuando se administra como tenofovir disoproxil fumarato (TDF), su uso concomitante exige medir la tasa de depuración de creatinina y debe evitarse en pacientes con una depuración < 60 mL/min. Dado que este efecto se potencia cuando el TDF es usado con regímenes potenciados con ritonavir o cobicistat, el uso de ledipasvir debe evitarse con esta combinación (datos adicionales pendientes) a menos que el régimen antirretroviral no pueda cambiarse y la urgencia de tratamiento sea alta. Tenofovir alafenamida puede ser una alternativa a TDF durante el tratamiento con sofosbuvir + ledipasvir en pacientes que tomen elvitegravir/cobicistat o inhibidores de proteasa potenciados con ritonavir como parte de su régimen antirretroviral (Clase IIa, Nivel C). En pacientes coinfectados la duración de tratamiento no debe ser inferior a 12 semanas (Clase IIb, Nivel C). Sofosbuvir + Ledipasvir no debe usarse con cobicistat cuando se da con TDF (Clase III, Nivel C). Sofosbuvir o sofosbuvir + ledipasvir no deben usarse con tipranavir (Clase III, Nivel B).

PrOD: Debe usarse con fármacos antirretrovirales con los que no hay interacciones medicamentosas sustanciales: atazanavir, dolutegravir, emtricitabina, enfuvirtide, lamivudina, raltegravir y tenofovir. La dosis de ritonavir utilizada con los inhibidores de proteasa para VIH deberá ajustarse o suspenderse durante el curso de tratamiento con PrOD y restablecerse una vez haya concluido el tratamiento para el VHC¹ (Clase IIa, Nivel C). El ritonavir es también un inhibidor de la proteasa del VIH-1 y puede generar sustituciones asociadas a resistencia del inhibidor de la proteasa del VIH-1 usado concomitantemente. Por tanto, cualquier paciente coinfectado con VHC/VIH-1 tratado con PrOD debe estar bajo tratamiento de supresión antirretroviral para reducir este riesgo (Clase III, Nivel B)¹⁻². El inhibidor de proteasa para el VIH deberá administrarse simultáneamente con la combinación de dosis fija (Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir (Clase IIa, Nivel C)¹. PrOD no debe usarse con: darunavir, efavirenz, lopinavir potenciado con ritonavir, o rilpivirina (Clase III, Nivel B)¹.

RBV: no se debe usar con didanosina, estavudina o zidovudina (Clase III, Nivel B)¹.

No se recomienda interrumpir la terapia antirretroviral para administrar la terapia contra el VHC (Clase III, Nivel A)¹.

Referencias

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095-128.
2. Mortality GBD, Causes of Death C. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385(9963):117-71.
3. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*. 2013;57(4):1333-42.
4. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *Journal of hepatology*. 2014;61(1 Suppl):S45-57.
5. AASLD-IDSA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C 2016 [updated September 2016 Version a. Available from: <http://www.hcvguidelines.org/>.
6. D'Ambrosio R, Aghemo A. Treatment of patients with HCV related cirrhosis: many rewards with very few risks. *Hepat Mon*. 2012;12(6):361-8.
7. D'Ambrosio R, Aghemo A, Rumi MG, Ronchi G, Donato MF, Paradis V, et al. A morphometric and immunohistochemical study to assess the benefit of a sustained virological response in hepatitis C virus patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2012;56(2):532-43.
8. Wedemeyer H ea. Turquoise-II Post-hoc Analysis: GT1, Treatment-naive and -experienced Cirrhotic Patients - Improvements in Laboratory Measurements *Journal of hepatology*. 2015;62 (Suppl):S637-S8.
9. 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. *Journal of hepatology*. 2016;65(3):524-31.
10. Hoyos A. Epidemiología de la hepatitis C en Colombia. *Acta Médica Colombiana*. 2002;27(4):9.
11. Santos O, Gómez A, Vizcaíno V, Casas MC, Ramírez MdP, Olaya P. Genotipos circulantes del virus de la hepatitis C en Colombia. 2016. 2016;37(1).
12. Arroyave O JC, Álvarez C, Correa A G, Balcázar M N, Arbeláez M MP, Navas N MC. Infección por el virus de la hepatitis C en individuos transfundidos antes de 1994 en Antioquia, Colombia. *Revista Colombiana de Gastroenterología*. 2014;29:383-9.
13. Yepes IdJ, Lince B, Caez C, de Vuono G. Factores de riesgo para la infección por el virus de la hepatitis C en la Costa Caribe colombiana: un estudio de casos y controles. 2016. 2016;36(4).
14. Sepulveda-Arias JC, Isaza C, Velez JP. Hepatitis B and C prevalence among heroin addicts in methadone maintenance treatment (MMT) and not in MMT in Pereira, Colombia. *J Infect Dev Ctries*. 2014;8(9):1228-30.
15. CDC. Testing Recommendations for Hepatitis C Virus Infection 2015 [updated October 15, 2015. Available from: <http://www.cdc.gov/hepatitis/hcv/guidelinesc.htm>.
16. Centers for Disease C, Prevention. Testing for HCV infection: an update of guidance for clinicians and laboratorians. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013;62(18):362-5.
17. Saludes V, Gonzalez V, Planas R, Matas L, Ausina V, Martro E. Tools for the diagnosis of hepatitis C virus infection and hepatic fibrosis staging. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2014;20(13):3431-42.
18. Tillmann HL. Hepatitis C virus core antigen testing: role in diagnosis, disease monitoring and treatment. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2014;20(22):6701-6.

19. Wilkins T, Malcolm JK, Raina D, Schade RR. Hepatitis C: diagnosis and treatment. *American family physician*. 2010;81(11):1351-7.
20. Cha YJ, Park Q, Kang ES, Yoo BC, Park KU, Kim JW, et al. Performance evaluation of the OraQuick hepatitis C virus rapid antibody test. *Annals of laboratory medicine*. 2013;33(3):184-9.
21. Cresswell FV, Fisher M, Hughes DJ, Shaw SG, Homer G, Hassan-Ibrahim MO. Hepatitis C core antigen testing: a reliable, quick, and potentially cost-effective alternative to hepatitis C polymerase chain reaction in diagnosing acute hepatitis C virus infection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2015;60(2):263-6.
22. Pawlotsky JM. New hepatitis C therapies: the toolbox, strategies, and challenges. *Gastroenterology*. 2014;146(5):1176-92.
23. EASL. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016 [updated September 22 2016. Available from: <http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines/detail/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-c-2016>.
24. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *The New England journal of medicine*. 2014;370(20):1889-98.
25. 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):1493-505.
26. 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. *The New England journal of medicine*. 2014;370(21):1973-82.
27. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study. *Lancet*. 2014;384(9956):1756-65.
28. Ito H, Yoshioka K, Ukai K, Watanabe K, Yano M, Ishigami M, et al. The fluctuations of viral load and serum alanine aminotransferase levels in chronic hepatitis C. *Hepato Res*. 2004;30(1):11-7.
29. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *The New England journal of medicine*. 2014;370(16):1483-93.
30. Zeuzem S MM, Pianko S, Mangia A, Han KH, Martin R, et al. Prevalence of pretreatment NS5A resistance associated variants in genotype 1 patients across different regions using deep sequencing and effect on treatment outcome with LDV/SOF. *Hepatology*. 2015;62(254A).
31. Sarrazin C. The importance of resistance to direct antiviral drugs in HCV infection in clinical practice. *Journal of hepatology*. 2016;64(2):486-504.
32. 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. *The New England journal of medicine*. 2014;370(17):1594-603.
33. 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. *The New England journal of medicine*. 2014;370(21):1983-92.
34. 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. *The New England journal of medicine*. 2014;370(3):211-21.

35. Kwo P, Gitlin N, Nahass R, Bernstein D, Etzkorn K, Rojter S, et al. Simeprevir plus sofosbuvir (12 and 8 weeks) in hepatitis C virus genotype 1-infected patients without cirrhosis: OPTIMIST-1, a phase 3, randomized study. *Hepatology*. 2016;64(2):370-80.
36. Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown RS, Jr., et al. Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease. *Gastroenterology*. 2015;149(3):649-59.
37. 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, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(6):685-97.
38. Lawitz E, Matusow G, DeJesus 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(2):360-9.
39. Bourliere M, Bronowicki JP, de Ledinghen V, Hezode C, Zoulim F, Mathurin P, et al. Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: a randomised, double-blind, phase 2 trial (SIRIUS). *Lancet Infect Dis*. 2015;15(4):397-404.
40. 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. *Journal of hepatology*. 2016;64(2):301-7.
41. Manns M, Pol S, Jacobson IM, Marcellin P, Gordon SC, Peng CY, et al. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. *Lancet*. 2014;384(9954):1597-605.
42. 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(2):359-65 e1.
43. Joshi D, Pinzani M, Carey I, Agarwal K. Recurrent HCV after liver transplantation-mechanisms, assessment and therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(12):710-21.
44. Parallel 14: Hepatitis C: Approved Therapeutic Agents. *Hepatology*. 2015;62:254A-8A.
45. Jothimani D, Govil S, Rela M. Management of post liver transplantation recurrent hepatitis C infection with directly acting antiviral drugs: a review. *Hepatol Int*. 2016;10(5):749-61.
46. Kwo PY, Mantry PS, Coakley E, Te HS, Vargas HE, Brown R, Jr., et al. An interferon-free antiviral regimen for HCV after liver transplantation. *The New England journal of medicine*. 2014;371(25):2375-82.
47. Colombo M AA, Liu L, et al. Ledipasvir/sofosbuvir for 12 or 24 weeks is safe and effective in kidney transplant recipients with chronic genotype 1 or 4 HCV infection. 51st EASL; Barcelona, Spain. 2016;April 13-17, 2016. (Abstract GS13).
48. Punzalan CS, Barry C, Zacharias I, Rodrigues J, Mehta S, Bozorgzadeh A, et al. Sofosbuvir plus simeprevir treatment of recurrent genotype 1 hepatitis C after liver transplant. *Clin Transplant*. 2015;29(12):1105-11.
49. Nguyen NH, Yee BE, Chang C, Jin M, Lutchman G, Lim JK, et al. Tolerability and effectiveness of sofosbuvir and simeprevir in the post-transplant setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Gastroenterol*. 2016;3(1):e000066.
50. L. JSA. An efficacy and safety study of simeprevir and sofosbuvir with and without ribavirin in participants with recurrent genotype 1 hepatitis C Post-Orthotopic liver transplant (GALAXY). . 2016.

51. Gilead Sciences I. US Prescribing Information 2013 [Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/204671s000lbl.pdf.
52. Suda G, Kudo M, Nagasaka A, Furuya K, Yamamoto Y, Kobayashi T, et al. Efficacy and safety of daclatasvir and asunaprevir combination therapy in chronic hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol*. 2016;51(7):733-40.
53. 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(7):1590-8.
54. Kirk GD, Mehta SH, Astemborski J, Galai N, Washington J, Higgins Y, et al. HIV, age, and the severity of hepatitis C virus-related liver disease: a cohort study. *Annals of internal medicine*. 2013;158(9):658-66.
55. Lo Re V, 3rd, Kallan MJ, Tate JP, Localio AR, Lim JK, Goetz MB, et al. Hepatic decompensation in antiretroviral-treated patients co-infected with HIV and hepatitis C virus compared with hepatitis C virus-monoinfected patients: a cohort study. *Annals of internal medicine*. 2014;160(6):369-79.
56. Hernando V, Perez-Cachafeiro S, Lewden C, Gonzalez J, Segura F, Oteo JA, et al. All-cause and liver-related mortality in HIV positive subjects compared to the general population: differences by HCV co-infection. *Journal of hepatology*. 2012;57(4):743-51.
57. Inc A. Viekira Pak US Prescribing Information 2016 [Available from: http://www.rxabbvie.com/pdf/viekirapak_pi.pdf.
58. Jimenez-Perez M, Gonzalez-Grande R, Espana Contreras P, Pinazo Martinez I, de la Cruz Lombardo J, Olmedo Martin R. Treatment of chronic hepatitis C with direct-acting antivirals: The role of resistance. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2016;22(29):6573-81.
59. Backus LI, Belperio PS, Shahoumian TA, Loomis TP, Mole LA. Effectiveness of sofosbuvir-based regimens in genotype 1 and 2 hepatitis C virus infection in 4026 U.S. Veterans. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(5):559-73.
60. Sulkowski M ea. Early Viral Kinetics and Treatment Outcome: Pooled Analysis of 3D Phase 3 Data. *Hepatology*. 2014; 60 ((Suppl)):1144–5A.
61. Sidharthan S, Kohli A, Sims Z, Nelson A, Osinusi A, Masur H, et al. Utility of hepatitis C viral load monitoring on direct-acting antiviral therapy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2015;60(12):1743-51.
62. Hayashi K, Ishigami M, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Nishimura D, et al. A case of acute hepatitis B in a chronic hepatitis C patient after daclatasvir and asunaprevir combination therapy: hepatitis B virus reactivation or acute self-limited hepatitis? *Clin J Gastroenterol*. 2016;9(4):252-6.
63. Takayama H, Sato T, Ikeda F, Fujiki S. Reactivation of hepatitis B virus during interferon-free therapy with daclatasvir and asunaprevir in patient with hepatitis B virus/hepatitis C virus co-infection. *Hepatology*. 2016;46(5):489-91.
64. Ende AR, Kim NH, Yeh MM, Harper J, Landis CS. Fulminant hepatitis B reactivation leading to liver transplantation in a patient with chronic hepatitis C treated with simeprevir and sofosbuvir: a case report. *J Med Case Rep*. 2015;9:164.
65. Collins JM, Raphael KL, Terry C, Cartwright EJ, Pillai A, Anania FA, et al. Hepatitis B Virus Reactivation During Successful Treatment of Hepatitis C Virus With Sofosbuvir and Simeprevir. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2015;61(8):1304-6.
66. De Monte A, Courjon J, Anty R, Cua E, Naqvi A, Mondain V, et al. Direct-acting antiviral treatment in adults infected with hepatitis C virus: Reactivation of hepatitis B virus coinfection as a further challenge. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2016;78:27-30.

67. Sulkowski MS, Chuang WL, Kao JH, Yang JC, Gao B, Brainard DM, et al. No Evidence of Reactivation of Hepatitis B Virus Among Patients Treated With Ledipasvir-Sofosbuvir for Hepatitis C Virus Infection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2016.
68. Wang C, Ji D, Chen J, Shao Q, Li B, Liu J, et al. Hepatitis due to Reactivation of Hepatitis B Virus in Endemic Areas Among Patients With Hepatitis C Treated With Direct-acting Antiviral Agents. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016.
69. Reig M, Marino Z, Perello C, Inarrairaegui M, Ribeiro A, Lens S, et al. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. *Journal of hepatology*. 2016;65(4):719-26.
70. Camma C, Cabibbo G, Craxi A. Direct antiviral agents and risk for HCC early recurrence: Much ado about nothing. *Journal of hepatology*. 2016;65(4):861-2.
71. Torres HA, Vauthey JN, Economides MP, Mahale P, Kaseb A. Hepatocellular carcinoma recurrence after treatment with direct-acting antivirals: First, do no harm by withdrawing treatment. *Journal of hepatology*. 2016;65(4):862-4.
72. Reig M, Torres F, Marino Z, Fornis X, Bruix J. Reply to "Direct antiviral agents and risk for hepatocellular carcinoma (HCC) early recurrence: Much ado about nothing". *Journal of hepatology*. 2016;65(4):864-5.
73. Backus LI, Belperio PS, Shahoumian TA, Loomis TP, Mole LA. Real-world effectiveness of ledipasvir/sofosbuvir in 4,365 treatment-naive, genotype 1 hepatitis C-infected patients. *Hepatology*. 2016;64(2):405-14.
74. Flisiak R, Janczewska E, Wawrzynowicz-Syczewska M, Jaroszewicz J, Zarebska-Michaluk D, Nazzal K, et al. Real-world effectiveness and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir +/- dasabuvir +/- ribavirin in hepatitis C: AMBER study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016.
75. Joanna Pogorzelska RF. Real-world experience with ombitasvir/paritaprevir boosted with ritonavir and possibly combined with dasabuvir and ribavirin in HCV infection. *Clinical and Experimental Hepatology*. 2016;2:34-7.
76. Flamm Sea. Su1423 Real World Effectiveness of Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/Sof) in Treatment-Experienced Cirrhotic Genotype 1 Patients With Chronic Hepatitis C (CHC): A Comparative Analysis of Gilead Sponsored Trials With 4 Real-World Cohorts (RWC). *Gastroenterology*. 2016;150(4):S1095.
77. Pol S, Corouge M, Vallet-Pichard A. Daclatasvir-sofosbuvir combination therapy with or without ribavirin for hepatitis C virus infection: from the clinical trials to real life. *Hepat Med*. 2016;8:21-6.
78. 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.
79. Kanda T, Yasui S, Nakamura M, Suzuki E, Arai M, Haga Y, et al. Daclatasvir plus Asunaprevir Treatment for Real-World HCV Genotype 1-Infected Patients in Japan. *Int J Med Sci*. 2016;13(6):418-23.
80. Morio K, Imamura M, Kawakami Y, Morio R, Kobayashi T, Yokoyama S, et al. Real-World Efficacy and Safety of Daclatasvir and Asunaprevir Therapy for Hepatitis C Virus-Infected Cirrhosis Patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016.
81. Mendez-Sanchez N, Parana 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. *Annals of hepatology*. 2014;13 Suppl 2:s4-66.
82. Hugo Cheinquer FW, Eloiza Quintella, Hoel Sette Jr, Henrique Sérgio Coelho, Paulo de Tarso Pinto, José Eymard Medeiros, Giovanni Silva, Edmundo Lopes, Raymundo Paraná, Paulo

Abrão Ferreira, Edison Roberto Parise. RWE in HCV second generation treatment Registry from the Brazilian Society of Hepatology XXIII Congresso Brasileiro de Hepatologia 2015.