



Consenso Mexicano de Hepatitis C



Consenso mexicano para el tratamiento de la Hepatitis C

Coordinador general: Dr Francisco Bosques Padilla

Asesores de metodología (Departamento de Gastroenterología, Hospital Universitario Dr José E. González, UANL):

Dr Roberto Monreal-Robles

Dr Omar David Borjas-Almaguer

Dr Emmanuel González-Moreno

Lista de participantes en orden alfabético

Aiza Hadad Ignacio¹, Bosques Padilla Francisco^{2 y 4}, Ballesteros Amozurrutia Arturo³, Borjas Almaguer Omar David⁴, Castillo Barradas Mauricio⁵, Castro Narro Graciela⁶, Chávez Tapia Norberto⁷, Chirino Sprung Ruby Ann³, Cisneros Garza Laura⁸, Dehesa Violante Margarita⁹, Flores Calderón Judtih¹⁰, Flores Gaxiola Adrián¹¹, García Juárez Ignacio⁶, González Huevo Ma. Saraí¹², González Moreno Emmanuel⁴, Higuera de la Tijera Fatima¹³, Kershenobich Stalnikowitz David⁶, López Méndez Eric⁶, Malé Velázquez René¹⁴, Marín López Eduardo¹⁵, Mata Marín José Antonio¹⁶, Méndez Sánchez Nahúm⁷, Monreal Robles Roberto⁴, Moreno Alcántar Rosalba⁹, Muñoz Espinosa Linda E⁴, Navarro Alvarez Samuel¹⁷, Panduro Cerda Arturo¹⁸, Pavia Ruz Noris¹⁹, Pérez Ríos Alma Minerva²⁰, Poo Ramírez Jorge Luis²¹, Rizo Robles Ma. Teresa⁵, Sánchez Ávila Juan Francisco⁶, Sandoval Salas Ricardo²², Torre Delgadillo Aldo⁶, Torres Ibarra Rocío⁵, Trejo Estrada Rafael²³, Velarde Ruiz Velasco José Antonio¹⁸, Wolpert Barraza Enrique²⁴.

¹ Hospital Ángeles Lomas, México, DF

² Centro Médico Zambrano Hellion, Monterrey, N.L.

³ Hospital Ángeles del Pedregal, México, DF

⁴ Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Monterrey, N.L.

⁵ Centro Médico Nacional "La Raza", México, DF

⁶ Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, DF

⁷ Hospital Médica Sur, México, DF

⁸ Centro de Enfermedades Hepáticas del Hospital San José, Monterrey, N.L.

⁹ Centro Médico Nacional Siglo XXI, México, DF

¹⁰ Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, México, DF

¹¹ Hospital Regional del ISSSTE, Culiacán, Sinaloa

¹² Centro Médico ISSEMYM Metepec, Toluca, Estado de México



- ¹³ Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", México, DF
- ¹⁴ Instituto de Salud Digestiva y Hepática, Guadalajara, Jalisco
- ¹⁵ Hospital Ángeles Puebla, Puebla, Puebla
- ¹⁶ Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional "La Raza", México, DF
- ¹⁷ Hospital Angeles Tijuana, Tijuana, BCN
- ¹⁸ Antiguo Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco
- ¹⁹ Hospital Infantil de México "Federico Gómez", México, DF
- ²⁰ Centro de Investigación Farmacéutica Especializada de Occidente S.C, Guadalajara, Jalisco
- ²¹ Clínica San Jerónimo de Salud Hepática y Digestiva, México, D.F.
- ²² Hospital CAMI, México, D.F.
- ²³ Centro Médico ABC, México, D.F.
- ²⁴ Clínica Lomas Altas, México, D.F.

Alcance y propósito

Las preguntas específicas acerca de la terapia fueron identificadas y abordadas por los participantes, basados en evidencia científica recabada de una revisión sistemática de la literatura en el manejo de hepatitis C. El proceso del desarrollo de esta guía tomó 9 meses, con el primer encuentro del comité directivo en Septiembre del 2016, la reunión presencial del grupo del consenso tuvo lugar en Octubre del 2016 y la presentación del manuscrito para su publicación en Mayo del 2017.

Fuentes y búsquedas

En el departamento de Gastroenterología de la Universidad Autónoma de Nuevo León realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE (1946 en adelante), EMBASE (1980 en adelante) y CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials) hasta Agosto del 2016. Las palabras claves de búsqueda fueron: hepatitis C, interferón, ribavirina, sofosbuvir, ledipasvir, velpatasvir, daclatasvir, asunaprevir, simeprevir, dasabuvir, ombitarsvir, paritaprevir, ritonavir (3D), elbasvir y grasoprevir. La búsqueda se limitó a estudios en humanos y en idioma inglés.



Revisión y calificación de la evidencia

La calidad de la evidencia se evaluó acorde al enfoque GRADE (Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation) y fue determinado por 3 metodólogos (Dr. Roberto Monreal, Dr. Omar David Borjas y Dr. Emmanuel González) quienes no votaron en las declaraciones. Ellos determinaron el riesgo de sesgo dentro de los estudios individuales y la calidad en general de la evidencia entre los estudios identificados para cada declaración. Los miembros votantes del grupo de consenso revisaron y acordaron las evaluaciones GRADE en la reunión. La calidad de la evidencia para cada declaración fue calificada como: alta, moderada, baja y muy baja. La evidencia de estudios controlados aleatorizados (ECA) fue clasificada como de alta calidad pero podía ser degradada por las siguientes razones: heterogeneidad entre los desenlaces de los estudios individuales, ambigüedad de los resultados, resultados indirectos del estudio, reporte de sesgo o si existió alto riesgo de sesgo entre los estudios que soportan la declaración. Los datos de los estudios de cohorte o de casos y controles fueron inicialmente categorizados como de baja calidad de evidencia, sin embargo, la calificación podía ser degradada por los mismos criterios aplicados para los ECA o aumentarse si un efecto de tratamiento muy grande o una relación dosis-respuesta fue identificada o si todos los sesgos plausibles podrían tender a cambiar la magnitud del efecto en una dirección opuesta. La aprobación y etiquetado de los productos de las agencias reguladoras gubernamentales varía de país a país, y aunque estas no fueron ignoradas, las recomendaciones se basaron en la evidencia de la literatura y la discusión del consenso y pueden no reflejar plenamente el etiquetado de los productos en México.

Proceso del consenso

El grupo del consenso incluyó 34 participantes votantes, participaron gastroenterólogos académicos y comunitarios, hepatólogos y especialistas en enfermedades infecciosas con experiencia en varios aspectos del manejo de la hepatitis C, y un facilitador sin derecho a voto (Dr. Francisco Bosques). Los subgrupos de trabajo y los copresidentes de la reunión (Dr. Aldo Torre Delgadillo, Dra. Graciela Castro Narro, Dr. René Malé Velázquez y Dr. Rafael Trejo Estrada) desarrollaron las declaraciones iniciales. Una plataforma basada en la web soportada por la Asociación Mexicana de Hepatología (AMH) se usó para facilitar la mayoría de los aspectos del proceso del consenso antes del encuentro presencial. A través de la plataforma del consenso, los grupos de trabajo (1) revisaron la búsqueda de literatura inicial e identificaron las referencias relevantes que fueron "etiquetadas" (seleccionadas y enlazadas) a cada declaración, (2) usaron un proceso Delphi modificado de voto anónimo sobre el nivel de acuerdo en las declaraciones, (3) sugirieron revisión



de las declaraciones y (4) proporcionaron comentarios sobre referencias específicas y datos de antecedentes. Las declaraciones fueron revisadas mediante dos iteraciones separadas y finalmente en la junta del consenso. Todos los participantes tuvieron acceso a todos los resúmenes y copias electrónicas de las referencias individuales "etiquetadas". Las evaluaciones GRADE de la evidencia para cada una de las declaraciones fueron proporcionadas en la reunión. El grupo sostuvo una conferencia del consenso de 2 días en la ciudad de México, en Octubre del 2016, en la cual los datos fueron presentados, se discutió y finalizó la redacción de las declaraciones y los participantes votaron el nivel de acuerdo para cada declaración. Se usó una escala graduada del 1 al 5 (indicando 1, 2 y 3 muy en desacuerdo, desacuerdo e incierto respectivamente) y se aceptó una declaración si >75% de los participantes votaron 4 (de acuerdo) o 5 (muy de acuerdo). La fuerza de cada recomendación fue asignada por el grupo de consenso por el sistema GRADE como fuerte ("nosotros recomendamos...") o débil ("nosotros sugerimos..."). La fuerza de las recomendaciones consistió en 4 componentes (balance riesgo/beneficio, valores y preferencias de los pacientes, costo y asignación de recursos y calidad de la evidencia). Por lo tanto, fue posible para una recomendación que se clasificara como fuerte a pesar de tener una evidencia de baja calidad que la sustenta o débil a pesar de la existencia de evidencia de alta calidad para soportarla. Basado en el enfoque de GRADE, una recomendación fuerte indica que la declaración debe ser aplicada en la mayoría de los casos, mientras que una recomendación débil significa que los clínicos "deberían reconocer que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes y que deben ayudar a cada paciente a llegar a una decisión de tratamiento consistente con sus valores y preferencias". En la tabla siguiente se muestran las características del sistema GRADE. El manuscrito fue integrado y editado por el Dr. Francisco Bosques y los doctores Roberto Monreal, Omar Borjas y Emmanuel González y posteriormente fue revisado por los miembros del comité directivo antes de ser distribuido a todos los participantes para su revisión y aprobación. De forma escrita, los conflictos de interés potenciales se expresan y presentan de acuerdo a las políticas de la AMH y están disponibles para todos los miembros del grupo del consenso y los lectores del mismo. El documento de consenso está integrado en 19 secciones que abordan los diferentes escenarios clínicos y las recomendaciones de tratamiento fueron ordenadas en orden alfabético, mostrando en cada enunciado el nivel de evidencia y el grado de recomendación así como el nivel de acuerdo obtenido de la votación de todos los participantes en la reunión presencial y este es expresado como porcentaje.



Sistema GRADE: Clasificación de la calidad de la evidencia y de la fuerza de las recomendaciones

Calidad de la evidencia	Código
Alta	A
Moderada	B
Baja	C
Muy baja	D

Fuerza de la recomendación	Código
Fuerte a favor de la intervención	1
Débil a favor de la intervención	2

Indicaciones de tratamiento: ¿quién debe ser tratado y quién no?

Recomendaciones

- Se debe considerar para tratamiento a todo paciente con infección crónica por VHC, hayan o no sido tratados previamente (A1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

Para obtener un resultado satisfactorio y completo de la eliminación del virus de la hepatitis C (VHC) es necesario tener un plan concreto que involucre a todo el país y tener la disponibilidad y apoyo en salud para disponer de tratamientos efectivos y acceso fácil al tratamiento. El beneficio de curar la infección tiene importantes ventajas clínicas. La meta del tratamiento es definir una respuesta virológica sostenida (RVS) como una ausencia persistente del VHC por lo menos 12 semanas después de un tratamiento completo. Esto fue demostrado en un estudio prospectivo en que la mayoría de los enfermos lograron una RVS duradera por más de 5 años con el uso de un tratamiento de primera línea para VHC; lo que demuestra que la recurrencia es rara después de un tiempo prolongado de seguimiento (1)



Los pacientes con RVS evolucionan con una respuesta clínica excelente, manifestada por una disminución significativa de la fatiga, mejoría en la actividad física y una respuesta bioquímica con normalización de los niveles de aminotransferasas así como una disminución en la progresión de la fibrosis.

En los últimos 5 años el tratamiento de la infección crónica por VHC ha mejorado considerablemente con la introducción de nuevos agentes antivirales de acción directa (AAD) que actúan en diferentes sitios del genoma viral evitando el ciclo de replicación (2).

Recomendaciones

- Los pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis (METAVIR F-3 F-4) deben recibir tratamiento en forma prioritaria (A1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 95%.

De acuerdo con reservas menores: 5%

Actualmente los pacientes con enfermedad avanzada pueden recibir tratamiento. Este grupo de pacientes está en un riesgo mayor de sufrir complicaciones por descompensación hepática (encefalopatía, ascitis, hemorragia digestiva por várices esofágicas y aparición de un hepatocarcinoma). El estudio HALT-C de los Institutos Nacionales de Salud en Estados Unidos de Norteamérica demostró aumento en la aparición de hepatocarcinoma en pacientes con hepatitis C crónica observados a largo plazo, con incremento en las tasas de mortalidad, de entre 7.5% a 10%/año (3). Se ha demostrado que la RVS disminuye los episodios de descompensación en los pacientes con enfermedad avanzada. La necesidad de trasplante hepático y la tasa de mortalidad disminuye en los con enfermedad hepática avanzada con RVS versus aquellos que no son tratados (4, 5). Estos datos se han logrado reproducir en un estudio europeo (6), sin embargo, aún no se tienen resultados a largo plazo.



Recomendaciones

- Se recomienda tratar de manera expedita a los pacientes con cirrosis hepática en etapas de Child Pugh A y B. Los pacientes con cirrosis descompensada (Child-Pugh B y C) también deben ser tratados con urgencia con un régimen libre de IFN aunque no vayan a ser trasplantados. Los pacientes en una etapa de Child-Pugh C y un score de MELD mayor de 20 con indicación para trasplante hepático pueden trasplantarse primero y recibir después el tratamiento (B1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 96

De acuerdo con reservas menores: 4%

Los pacientes con cirrosis descompensada tienen una contraindicación absoluta para el uso de IFN. En la actualidad, el uso de IFN post-trasplante hepático no está indicado debido a múltiples efectos adversos múltiples y a la baja tasa de RVS. Con la introducción de los nuevos Agentes Antivirales de acción Directa (AAD) el tratamiento es más efectivo y la respuesta pre- y post-tratamiento es superior.

El trasplante hepático es el tratamiento de elección para los pacientes con cirrosis avanzada. Es bien conocido, que la recurrencia de hepatitis C post-trasplante es universal. Dicha recurrencia se asocia a disminución en la sobrevida del injerto (7). Existe debate y controversia sobre si los pacientes descompensados con enfermedad crónica del hígado, deben recibir tratamiento pre- o post-trasplante. A la fecha no existen estudios controlados que permitan tomar una decisión del momento ideal del tratamiento.

En los enfermos que se encuentran esperando un trasplante se busca prevenir la infección del injerto después del trasplante, logrando una RVS en conjunto con una respuesta bioquímica, restableciendo así la función hepática. El estudio inicial sobre este aspecto fue realizado en Francia en pacientes en lista de espera con MELD superiores a 14 puntos. Dicho estudio, mostró que el uso de sofosbuvir y ribavirina fue bien tolerado y se logró una RVS >70 (8). Los pacientes con una historia de descompensaciones o en clase funcional B o C de Child no deben de recibir tratamiento con inhibidores de proteasa debido a la toxicidad de estos antivirales. Es recomendable solo utilizar una combinación de sofosbuvir, asociado a un inhibidor de la NS5A (9).

Los pacientes con un puntaje de MELD > 18-20 deben ser trasplantados de primera intención y después ser tratados; dependiendo de cada centro de trasplante, si el tiempo de espera en lista es mayor a 6 meses, los enfermos pueden ser tratados para obtener los beneficios de la eliminación del virus (10).



Recomendaciones

- El tratamiento debe ser prioritario en aquellos pacientes con alguna de las siguientes condiciones: co-infección con VIH o VHB, pacientes en el contexto de un estado pre y pos-trasplante hepático, pacientes con manifestaciones extra hepáticas clínicamente significativas (vasculitis sintomática asociada con crioglobulinemia mixta relacionada a VHC, nefropatía por complejos inmunes relacionada a VHC y linfoma no Hodgkin de células B y pacientes con fatiga debilitante (A1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 95%.

De acuerdo con reservas menores: 5%

Los pacientes con co-infección con VIH tratados con AAD tienen una respuesta similar a la de aquellos con solo infección por VHC, por lo que deben ser tratados como si estuvieran solo infectados con el VHC, en conjunto con especialistas en infectología (11, 12).

Existen varias modalidades de manejo y las tasas de respuesta son similares. En el estudio ALLY-2 se evaluó en un periodo de 12 semanas el esquema de daclatasvir + sofosbuvir en un grupo de pacientes co-infectados con VIH/VHC, algunos de los pacientes nunca habían sido tratados y otros habían sido tratados previamente. Los pacientes fueron estratificados por genotipo de VHC (1/83%, 2/9%, 3/6%, 4/2%) y las dosis fueron ajustadas de acuerdo al tratamiento antirretroviral concomitante. De los pacientes que nunca habían sido tratados, el 97% tuvieron una RVS y en el grupo previamente tratado esta fue del 98% (13). En el estudio denominado C-EDGE CO-INFECTION con un diseño no aleatorizado y abierto, (14) se emplearon las drogas grazoprevir/elbasvir, incluyó a pacientes no tratados previamente infectados con los genotipos de VHC 1, 4 y 6 y HIV con y sin cirrosis. La RVS12 observada fue de 96% (en 210/218 pacientes). En el estudio fase II llamado ERADICATE (15) se empleó las drogas ledipasvir/sofosbuvir en un grupo reducido de 50 pacientes sin cirrosis, observando en el grupo sin historia de tratamiento previo una RVS12 del 100% (13/13), en tanto que en aquellos que si habían recibido tratamiento previamente, la RVS12 fue 97% (36/37). No existen datos suficientes para tratar a estos enfermos durante 8 semanas por lo que no es recomendable considerar periodos cortos. El estudio TURQUOISE-1 que empleó la combinación de paritaprevir/ritonavir/ombitasvir+dasabuvir (12), incluyó tanto pacientes sin tratamiento previos y tratados previamente, la RVS12 fue de 93% y de 90-96% respectivamente. Los resultados del estudio COSMOS con simeprevir/sofosbuvir mostró resultados similares en pacientes infectados con el genotipo 1b (92% RVS). Finalmente, la combinación de sofosbuvir/velpatasvir en pacientes con genotipos 1-4 tuvieron una RVS12 del 100% (ILC 2016).



En los pacientes coinfectados con hepatitis B habitualmente se observa que tienen una carga viral baja, por lo que la VHC se convierte en el eje clave del tratamiento. Además, es posible que la VHB se reactive después del aclaramiento del virus C, por lo que es necesario que en todos los enfermos que inician tratamiento con AVD se tenga un panel viral de VHB completo incluido el ADN del virus, ya que de ser positivo o de haber evidencia de hepatitis B oculta, se debe iniciar tratamiento con análogos nucleósidos/nucleótidos para evitar la reactivación del virus de hepatitis B. Los enfermos co-infectados con hepatitis B/C deben ser tratados con un régimen similar al utilizado con pacientes mono-infectados con VHC.

En los enfermos con crioglobulinemia mixta y VHC, el uso de AAD y de inmunosupresores incluyendo rituximab han demostrado buena respuesta (16). La presencia de linfoma no-Hodgkin puede estar asociada a VHC, siendo la variedad difusa de células B el más común. El linfoma debe ser tratado con el régimen habitual (R-CHOP) asociado a rituximab, sin embargo, con el rituximab puede aumentar la replicación viral. Existen casos aislados con reporte de una RVS del linfoma con el uso AVD (17).

Existe una asociación entre VHC y el daño renal mediado por complejos inmunes con vasculitis, y glomeruloesclerosis focal. El manejo debe ser con antivirales en ajustados al daño renal, además de rituximab, plasmaféresis, esteroides y ciclofosfamida. No existe hasta este momento evidencia de que con el tratamiento con AAD se tenga una respuesta rápida y como se comentó anteriormente, el rituximab puede ser de utilidad. Se recomienda que en estos casos el manejo sea multidisciplinario.

Recomendaciones

- El tratamiento debe ser prioritario en aquellos individuos con riesgo de transmitir el VHC tales como: adictos a drogas intravenosas, homosexuales con prácticas sexuales de alto riesgo (promiscuidad, varias parejas, sexo sin preservativo, o con personas infectadas por VHB, Herpes Virus y HIV), mujeres que desean embarazarse, pacientes en hemodiálisis e individuos privados de la libertad (B1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 91%.

De acuerdo con reservas menores: 8%

La transmisión del VHC es improbable en pacientes que han experimentado curación. El riesgo más común de adquirir el VHC es con el uso de drogas intravenosas (UDI); La infección con VHC de novo es superior al 70% entre sujetos con UDI (18). En un meta-análisis en el que se evaluó los



resultados del tratamiento (a base de interferón pegilado) del VHC entre sujetos con UDI se reportó una RVS del 37% para genotipos 1 o 4 y del 67% para genotipos 2 y 3 (19). Desafortunadamente existe poca información con el tratamiento con AVD y no se conoce con exactitud la prevalencia de reinfección. Igualmente, este es un grupo que requiere un abordaje multidisciplinario que incluye un psiquiatra, un departamento especializado en abuso de drogas y alcohol, un infectólogo y aspectos de trabajo social intensos. Se define a los homosexuales con prácticas sexuales de alto riesgo como aquellos con promiscuidad, contacto sexual con varias parejas, parejas infectadas con VHB, VHC y VIH, sexo no protegido, y hombres infectados con HIV que tienen sexo con hombres (18, 20). El reconocer y tratar oportunamente la infección por el VHC en este grupo especial de pacientes es determinante para la prevención de infecciones posteriores, incluyendo la infección aguda por VHC. Estos pacientes deben ser tratados inmediatamente y además deben ser educados para no infectar a otros compañeros sexuales (21).

Otro grupo especial de gran importancia epidemiológica por el riesgo de transmisión y que además tiene pobre acceso al tratamiento para la VHC son aquellas personas reclusas en cárceles. Los estudios en los EUA nos muestran que la seroprevalencia oscila de un 30% a 60% y de estos, la infección aguda ocurre en el 1% (22). El uso de viejos tratamientos en este grupo de pacientes no está libre de efectos colaterales y seguramente el uso de AVD puede cambiar la incidencia y re-infección, pues en este grupo también existe el UDI.

En mujeres que desean embarazarse no hay posibilidad de transmisión materno-fetal si la madre no tiene viremia. Las pacientes que así lo deseen pueden tomar tratamiento antes de estar embarazadas. El tratamiento no debe usarse durante el embarazo

Recomendaciones

- Los pacientes con fibrosis moderada (F2) deben recibir tratamiento (A2).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

Tratar pacientes con fibrosis moderada es muy útil ya que disminuye la tasa de progresión de la fibrosis hepática, una de las metas fundamentales del tratamiento de VHC, por lo que no se debe retrasar su tratamiento. La calidad de vida mejora y la expectativa de vida aumenta cuando el tratamiento se lleva a cabo. Los estudios no invasivos serológicos y de imagen ofrecen una mejor información de aquellos pacientes que están en estadios tempranos.(23, 24).



Recomendaciones

- Los pacientes infectados con el VHC sin fibrosis o con fibrosis leve (METAVIR F0 F1) y sin manifestaciones extra-hepáticas deben recibir tratamiento, sin embargo, el momento del tratamiento puede individualizarse (B1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 88%.

De acuerdo con reservas menores: 12%

El inicio del tratamiento en estadios F0 ó F1 aumenta la tasa de RVS. Los pacientes en estos estadios de fibrosis documentados con biopsia, se ven beneficiados con el tratamiento. El estudio preliminar de Jezequel y cols. demostró que después de 15 años de seguimiento, la sobrevida fue mayor en los pacientes tratados (93%) con RVS. La sobrevida fue menor en pacientes que no respondieron al tratamiento (82%) y en aquellos que no habían sido tratados (88%). La progresión de la fibrosis fue e 15% en los enfermos que retrasaron su tratamiento (25)

En aquellos pacientes con estadios tempranos de la enfermedad hepática (Child A compensados) el tratamiento debe individualizarse. Consideramos importante valorar la mejor o las mejores terapias accesibles en México, evaluando cuidadosamente al grupo de enfermos que “puede esperar” (riesgo-beneficio). Desafortunadamente estas son consideraciones que no tienen evidencia sólida, como ocurre en la experiencia en otros centros en donde se ha documentado la reducción de la mortalidad, y de complicaciones con mejoría en la calidad de vida al lograr una RVS, tratando estadios tempranos de fibrosis (26-28).

Recomendaciones

- En pacientes con una esperanza de vida limitada debido a comorbilidades no hepáticas, el tratamiento debe individualizarse (B1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

Existen pacientes con una expectativa de vida muy limitada por edad y por comorbilidades graves cuya expectativa de vida es muy corta. En estos pacientes, el tratamiento para el VHC, así como el trasplante hepático u otra terapia que no cambie el rumbo de su evolución, no deben recomendarse (29, 30).



Metas del tratamiento del virus de la hepatitis C

La meta inmediata del tratamiento del VHC es la RVS, definida como la ausencia persistente del RNA del VHC por lo menos 12 semanas después del término del tratamiento. La RVS es un marcador de curación de la infección por VHC y ha mostrado ser perdurable en más del 99% de los pacientes con seguimiento a 5 años o más. Los pacientes con RVS tienen persistencia de anticuerpos anti-VHC en suero, pero ya no se detecta el RNA del VHC en suero o en el tejido hepático y alcanzando mejoría sustancial en la histología hepática.

Tanto la RVS 12 como la RVS 24 han sido aceptadas ambas como metas del tratamiento del VHC, dado que su concordancia es $> 99\%$ (31). El antígeno core del VHC no detectable 12 o 24 semanas posteriores al término del tratamiento puede usarse como una alternativa al estudio del RNA del VHC para evaluar la RVS 12 o 24, (32). Los pacientes que se curan de la infección por VHC experimentan beneficios en su estado general de salud, incluyendo una disminución en la inflamación hepática y una reducción en la tasa de progresión de la fibrosis hepática y de la hipertensión portal. La RVS se asocia con una reducción $> 70\%$ en el riesgo de carcinoma hepatocelular y una reducción del 90% en el riesgo de muerte relacionada a la hepatopatía y a la necesidad de trasplante hepático (4). La curación de la infección por VHC también reduce los síntomas y la mortalidad derivada de las manifestaciones extra-hepáticas graves relacionadas a la infección crónica por VHC. Debido a los múltiples beneficios asociados con el tratamiento exitoso del VHC, estos pacientes deberán recibir terapia antiviral con el objetivo de alcanzar una RVS, preferentemente en una etapa temprana en el curso de la infección crónica, antes del desarrollo de una enfermedad hepática grave u otras complicaciones. Numerosos estudios han demostrado que el tratamiento del VHC que alcanza una RVS en pacientes con enfermedad hepática avanzada (Metavir F3-F4) resulta en una disminución en la tasa de descompensación hepática, el desarrollo de hepatocarcinoma y en la mortalidad. En el estudio HALT-C, los pacientes con fibrosis avanzada que alcanzaron una RVS, comparados con pacientes con grados similares de fibrosis que no alcanzaron la RVS, tuvieron una menor necesidad de trasplante hepático, una menor morbilidad y mortalidad relacionadas a hepatopatía y una menor frecuencia de hepatocarcinoma (33). Es importante señalar que las personas con una enfermedad hepática avanzada requerirán de un seguimiento a largo plazo y de la vigilancia continua ante la posible aparición de un cáncer hepatocelular, independientemente del resultado del tratamiento. Estudios multicéntricos en el mundo real en pacientes con cirrosis descompensada tratados con AAD han mostrado que aproximadamente una tercera parte tienen mejoría en el puntaje de MELD, con reducción en la frecuencia de eventos de descompensación e incluso pueden ser retirados de la lista de trasplante, particularmente aquéllos con MELD $< 18-20$. Sin embargo, el beneficio clínico a largo plazo no ha sido evaluado en todos los estudios (34).



Recomendaciones

- El objetivo del tratamiento es curar la infección por hepatitis C, prevenir la cirrosis hepática, su descompensación, el desarrollo del cáncer hepatocelular (CHC), las manifestaciones extrahepáticas graves y la muerte. Además, evitar el contagio de la infección y la recurrencia post-trasplante hepático (A1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

- El objetivo del tratamiento es lograr que el ARN del VHC sea indetectable con una prueba sensible (≤ 15 UI/ml) a las 12 semanas (RVS12) o 24 semanas (RVS24) posteriores al término del tratamiento (A1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 91%.

De acuerdo con reservas menores: 9%

- En pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis compensada, la erradicación del VHC reduce la tasa de descompensación y disminuye, sin eliminar, el riesgo de CHC. En estos pacientes, la vigilancia para complicaciones y CHC debe continuar (A1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

- En pacientes con cirrosis descompensada, la erradicación del VHC disminuye la necesidad de trasplante cuando el MELD es de 18-20. No se sabe si la erradicación del VHC modifica la supervivencia en el mediano y largo plazo en este grupo de pacientes (B2).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%



Valoración pre-terapéutica

Todo paciente con infección por VHC, con o sin historia de tratamientos previos, con enfermedad hepática crónica compensada o descompensada, que desee recibir tratamiento y en quien no existen contraindicaciones al mismo, debe ser tratado.

El tratamiento debe ser considerado sin retraso en pacientes con fibrosis significativa o cirrosis, incluyendo pacientes con cirrosis descompensada, pacientes con manifestaciones extra-hepáticas clínicamente significativas, pacientes con recurrencia después de trasplante hepático, pacientes en riesgo de un deterioro rápido de la enfermedad hepática debido a comorbilidades e individuos en riesgo de transmisión de la enfermedad.

Los pacientes con una esperanza de vida limitada debido a hepatopatía, deberán ser manejados en conjunto con un experto, de ser posible en contacto con un centro de trasplante. El tratamiento no se recomienda en pacientes con una esperanza de vida limitada debido a comorbilidades no relacionadas a enfermedad hepática.

Deberán evaluarse los factores asociados a una posible progresión acelerada de la fibrosis hepática, como el grado de inflamación, la edad del paciente y el tiempo de evolución de la infección por VHC, el género masculino, un antecedente de trasplante, el consumo de alcohol, la enfermedad hepática asociada a la grasa, obesidad, resistencia a la insulina, genotipo 3 y co-infección con VHB y VIH.

La evaluación para determinar la presencia de fibrosis avanzada utilizando biopsia hepática, estudios de imagen y/o marcadores no invasivos se recomienda en todos los casos de pacientes con infección por VHC con el fin de facilitar la decisión apropiada acerca de la estrategia de tratamiento y para determinar la necesidad del inicio de medidas adicionales para el manejo de la cirrosis (35). El grado de fibrosis hepática es uno de los factores pronósticos de mayor peso para predecir la progresión de la enfermedad por VHC (36). En algunos casos, la duración del tratamiento es mayor en pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis.

La biopsia hepática constituye probablemente el método diagnóstico estándar de oro, sin embargo, la posibilidad de errores de muestreo, la variabilidad inter-observador y la naturaleza invasiva y no exenta de complicaciones de este método, limitan su uso. Las pruebas no invasivas para establecer el grado de fibrosis hepática en pacientes con infección crónica por VHC incluye modelos que incorporan biomarcadores séricos, biomarcadores séricos directos y la elastografía hepática.

La elastografía transitoria es una forma no invasiva para medir la rigidez hepática y se correlaciona bien con la medición de fibrosis sustancial o cirrosis en pacientes con infección crónica por



VHC (37). Probablemente el abordaje más eficiente para evaluar el grado de fibrosis es combinar los biomarcadores directos y la elastografía transitoria. La biopsia hepática deberá considerarse cuando resultados discordantes entre las dos modalidades afecten las decisiones clínicas o cuando se sospecha la presencia de otras etiologías. Los pacientes con cirrosis clínicamente evidente no requieren estudios adicionales de estadificación.

La detección del RNA del VHC está indicada en el paciente candidato a un tratamiento antiviral. La cuantificación debe realizarse con un ensayo sensible (≤ 15 UI/mL) y expresarse en UI/mL. El genotipo del VHC, incluyendo el subtipo del genotipo 1 (1a o 1b) también debe investigarse antes de iniciar el tratamiento.

El genotipo IL28B ha perdido valor predictivo con los nuevos regímenes de tratamiento basados en antivirales de acción directa, libres de interferón. Por lo tanto, este examen es útil sólo en aquellos entornos en los que el IFN pegilado y la ribavirina constituyen las únicas opciones de tratamiento.

La determinación sistemática de pruebas de resistencia del VHC previo al inicio del tratamiento no se recomienda. Esto debido a que dicha práctica podría limitar el acceso al manejo y a que los regímenes de tratamiento pueden diseñarse de forma óptima aún en ausencia de esta información (38).

Sin embargo, la presencia de ciertas resistencias (RAVs NS5A), reduce significativamente las tasas de RVS12 en el régimen de tratamiento de 12 semanas con elbasvir/grazoprevir en los pacientes infectados con genotipo 1a. Basado en el conocimiento de una respuesta inferior, la prueba de resistencias se recomienda en los pacientes con genotipo 1a que están siendo considerados para recibir este esquema. Si se demuestra la presencia de resistencia, se recomienda la extensión del tratamiento a 16 semanas con la adición de ribavirina ajustada al peso, para disminuir la posibilidad de una recaída (38).



Recomendaciones

- Todo paciente infectado por VHC confirmado con carga viral, debe ser tratado a menos que exista una contraindicación (A1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

- Se debe evaluar y tratar las comorbilidades que influyen en la evolución de la enfermedad hepática (A1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

- Se debe evaluar el estadio de la enfermedad hepática previo al inicio del tratamiento. Es indispensable identificar a los pacientes con cirrosis toda vez que el pronóstico es diferente y el tratamiento debe modificarse (A1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

- Se debe evaluar el grado de fibrosis. Inicialmente puede hacerse por métodos no invasivos. La biopsia hepática debe considerarse ante la duda diagnóstica o la sospecha de otras etiologías asociadas (A1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 95%.

De acuerdo con reservas menores: 5%

- La detección y cuantificación del ARN del VHC debe realizarse con una prueba sensible capaz de detectar < 15 UI/ml (A1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%



- Es indispensable identificar el genotipo y subtipo (1a-1b) del VHC previo al inicio del tratamiento. Esto es determinante para la elección del esquema de tratamiento (A1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

- La determinación del genotipo del IL28B no es necesaria para evaluar el pronóstico de respuesta al tratamiento con los nuevos antivirales directos (A1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 92%.

De acuerdo con reservas menores: 8%

- La determinación del polimorfismo de resistencias basales no es necesaria. Solo debe considerarse en aquéllos pacientes en tratamiento con los esquemas que incluyan grazoprevir/elbasvir o daclatasvir/asunaprevir (B1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

Tratamiento del virus de la hepatitis C genotipo 1

El tratamiento para erradicar la infección por virus de hepatitis C crónica ha evolucionado sorprendentemente. Sin lugar a dudas, la mejoría en las tasas de curación con los diferentes esquemas de tratamiento, han impactado favorablemente en el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes infectados, también han cambiado el curso de una enfermedad que afectaba a un gran número de pacientes en el mundo, siendo un avance médico que seguramente impactará en la historia de la medicina (39, 40). Los pacientes con genotipo 1 eran considerados los más difíciles a tratar debido a la baja respuesta viral sostenida a las 24 semanas de finalizado el tratamiento (RVS24) con interferón pegilado (INFpeg) y ribavirina (RBV), con una menor respuesta en pacientes con cirrosis hepática. Muchos de los pacientes con enfermedad hepática avanzada no se consideraban candidatos para ésta terapéutica por sus efectos adversos (41). En la actualidad los nuevos tratamientos a base de agentes antivirales de acción directa (AAD) pueden administrarse aún en pacientes con enfermedad hepática avanzada, mejorando no sólo las tasas de RVS, sino también la sobrevida y la función hepática (10, 42). En México, algunos de los fármacos de acción



directa se encuentran ya disponibles: asunaprevir (ASV), ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir (OBV/PTV/r/DSV), daclatasvir (DCV), simeprevir (SMV), sofosbuvir (SOF) y la combinación sofosbuvir/ledipasvir (SOF/LDV) y grazoprevir/elbasvir (GZV/EBV). Otro fármaco aceptado en Norteamérica, Europa y Asia, si bien no se encuentran disponibles aún en nuestro país, han iniciado su proceso de aceptación como es el sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VPV). Por lo tanto, el grupo de consenso consideró incluir en las recomendaciones no solo los fármacos disponibles en México, sino también aquellos que han iniciado su proceso de aceptación.

La terapia doble a base de INFpeg + RVB, así como la triple terapia con INFpeg + RBV + simeprevir en la actualidad se consideran una terapia alternativa por la tasa de RVS que es inferior a la que se logra con los esquemas libres de interferon, por lo que se recomienda únicamente en los casos en que existan limitaciones de acceso a los nuevos fármacos AAD (10, 42, 43). Esta consideración no solo se basa en la dificultad de acceso a esquemas libres de interferón, sino también a que el grupo de consenso considera que tomar la decisión de tratamientos con eficacia sub-óptima tome en cuenta el riesgo de progresión en los pacientes con etapas de fibrosis F3 o F4 (10, 42, 43). La triple terapia con inhibidores de proteasas de primera generación (boceprevir o telaprevir) se consideran inaceptables por el alto porcentaje de efectos adversos (10, 42). El Consenso Mexicano de Hepatitis C publicado previamente en el 2015 describe en detalle la terapia doble basada en interferón, incluyendo la terapia triple con simeprevir (41). Es importante puntualizar que la mayoría de los esquemas actuales de tratamiento logran tasas de RVS12 por arriba del 90%, por lo que cualquier tratamiento con tasas de RVS inferiores deben considerarse como tratamientos alternativos y recomendarse únicamente en casos donde exista dificultad de acceso a esquemas terapéuticos con alta tasa de RVS (44).

Infección por genotipo 1

Terapias basadas en interferón

El grupo de consenso incluye en sus recomendaciones la terapia basada en INFpeg más RBV y sofosbuvir por 12 semanas (41).



Recomendaciones

- Los esquemas basados en INFpeg/RBV o INF peg/RBV/SMV se recomiendan en pacientes sin historia de tratamiento previo sin cirrosis o con cirrosis compensada y únicamente en caso de no tener acceso a esquemas libres de interferón con agentes antivirales directos (A1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 92%.

De acuerdo con reservas menores: 8%

- En caso de no tener acceso a esquemas libres de interferón con agentes antivirales directos libres, los esquemas basados en INFpeg/RBV o INFpeg/RBV/SMV serían una alternativa terapéutica de acuerdo a las recomendaciones del Consenso Mexicano de Diagnóstico y Tratamiento de Hepatitis C publicado en 2015 (A1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 96%.

De acuerdo con reservas menores: 4%

Terapia con Interferon pegilado más ribavirina más sofosbuvir

- Los pacientes infectados con el genotipo 1 sin cirrosis pueden ser tratados con una combinación de INFpeg semanal, ribavirina diaria según el peso (1,000 o 1,200 mg en pacientes <75 kg o \geq 75 kg, respectivamente), y sofosbuvir diario (400 mg) durante 12 semanas (A1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

La terapia con triple esquema a base de interferón pegilado, ribavirina y sofosbuvir fue evaluada en el estudio NEUTRINO (45) que incluyó a pacientes sin historia de tratamiento previo. La RVS en el estudio NEUTRINO fue de 89% (259/291); 92% (207/225) en subtipo 1a y 82% en subtipo 1b (54/66). Se observó una RVS más baja en los pacientes con cirrosis hepática (80%) comparada con los pacientes sin cirrosis (92%). La RVS en pacientes previamente tratados con INF-peg y RBV y tratados con este esquema se ha calculado en base a modelos matemáticos, tomando en cuenta



los resultados del estudio NEUTRINO. En base a estas variables, el modelo matemático supone una RVS del 78% en los pacientes que fallaron previamente a una terapia doble (46). La tasa de RVS12 con la triple terapia a base de INF-peg, RBV y SOF fue del 79% en los pacientes que no alcanzaron la RVS después de recibir INF-peg, RBV y un inhibidor de la proteasa en investigación (47). El estudio TRIO incluyó pacientes de la vida real, de los cuales, un 42% fueron previamente tratados, y 58% sin tratamiento previo. Se observó una RVS12 del 81% (112/138) en pacientes sin cirrosis hepática y sin historia de tratamiento previo. En pacientes cirróticos sin tratamiento previo, la RVS fue del 81% (25/31) y disminuyó al 77% (30/39) en los pacientes sin cirrosis previamente tratados y hasta el 62% (53/85) en los pacientes cirróticos previamente tratados (48).

El estudio C-EDGE demostró que un esquema de AAD (grazoprevir/elbasvir) tiene un mejor perfil de seguridad y una tasa de RVS 12 superior a la terapia triple a base de INF-peg +RBV+SOF (38). El C-EDGE es un estudio importante, ya que compara una terapia libre de interferón y un esquema con interferón que contenga un AAD diferente a inhibidores de proteasas o inhibidores de la NS5A. La RVS en genotipo 1a fue del 100% tanto en los pacientes tratados con GZP/EBV (18/18), como en el grupo que recibió triple terapia con INFpeg +RBV+SOF (17/17). Al igual que en el estudio NEUTRINO, se observó que la RVS en el genotipo 1b fue menor con la terapia triple con INFpeg +RBV+SOF, 90% (94/104), comparada con la RVS12 con el esquema a base de GZV/ EBV que fue del 99% (104/105) (45, 49). La RVS fue aún menor con la triple terapia a base de INFpeg +RBV+SOF en pacientes con factores de mal pronóstico, como el genotipo de IL-28 B no CC 89%(87/98), con cirrosis hepática 76%(16/21), pacientes con historia de respuesta nula a INFpeg + RBV 50% (7/14) y respondedores parciales de 88% (7/8) (50).

La terapia triple por 12 semanas con INFpeg +RBV+SOF es una alternativa de tratamiento cuando no se tiene la disponibilidad de terapias libres de interferón con AAD. Es importante tomar en cuenta que la RVS es menor en pacientes con genotipo 1b, y que dicha respuesta disminuye cuando hay factores de mal pronóstico, como en pacientes con cirrosis, o en aquellos con historia de falla a tratamiento previo con INFpeg + RBV (45, 50).

Terapias libres de interferón (Tabla 1 y Tabla 2)

De acuerdo a lo sugerido por el grupo de consenso se enumeran los medicamentos aprobados por la Comisión Nacional para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), de acuerdo al grado de evidencia en orden alfabético. Los medicamentos todavía no disponibles en nuestro país, se mencionan al final de acuerdo al grado de evidencia y el orden alfabético.



Recomendaciones

Daclatasvir más asunaprevir

- Los pacientes infectados con VHC genotipo 1b se pueden tratar con una combinación de daclatasvir (60 mg al día) + asunaprevir (100 mg dos veces al día) durante 24 semanas (A1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 88%.

De acuerdo con reservas menores: 12%

- Los pacientes con genotipo 1b sin tratamiento previo sin cirrosis o con cirrosis compensada sin RAVs NS5A L31 e Y93 deberán recibir un esquema de 24 semanas (B2).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 92%.

De acuerdo con reservas menores: 8%,

- Los pacientes con genotipo 1b con tratamiento previo con presencia de cirrosis o intolerantes a INF (depresión, anemia, neutropenia y trombocitopenia) no se consideran buenos candidatos para este esquema (A2).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

- En caso de presentar falla al tratamiento con este esquema existe riesgo de desarrollar variantes resistentes a terapia de rescate. (C1)

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 90%.

De acuerdo con reservas menores: 10%

El esquema de daclatasvir (60 mg una vez al día) más asunaprevir (100 mg dos veces al día) durante 24 semanas es una opción de tratamiento en pacientes con hepatitis crónica infectados con genotipo 1b. El estudio HALLMARK-DUAL incluyó pacientes infectados con GT1b sin tratamiento previo, no respondedores a tratamiento previo con INFpeg/RBV así como pacientes inelegibles o intolerantes a INFpeg, que incluía pacientes con depresión, anemia <8.5 mg/dl neutropenia <1.5



celulas/lit o fibrosis F3/F4 con trombocitopenia <90,000 plaquetas. La RVS12 reportada en pacientes sin tratamiento previo fue de 91% (182/293), en pacientes no respondedores a tratamiento previo esta fue de 82% (168/205) y en los pacientes intolerantes a INFpeg fue de 83% (192/235). Los pacientes con cirrosis en éste estudio obtuvieron la siguiente RVS12: pacientes sin tratamiento previo 91%(29/32), no respondedores 87% (55/63) y 79% en pacientes inelegibles o intolerantes a INFpeg (88/111) (51).

El polimorfismo NS5A-L31 estuvo presente en 27/596 pacientes (5%), de ellos, solo el 41% alcanzaron RVS12, así mismo 48 pacientes, 8%, (48/596) presentaron el polimorfismo NS5A-Y93, y de los cuales solo el 38% (18 pacientes) alcanzaron RVS12.

Se alcanzó una RVS12 en 39% (29/75) de los pacientes que tenían las variables de polimorfismo NS5A L31 e Y93 comparado con el 92% en los pacientes sin variantes de resistencia asociados (478/521) (51).

El estudio AI447-026 incluyó pacientes infectados con GT1b sin tratamiento previo que eran intolerantes o inelegibles a INF y no respondedores a tratamiento previo. Los resultados mostraron una RVS12 de 88.1% (119/135) en pacientes sin tratamiento previo inelegibles o intolerantes a INF y de 80.5% (70/87) en pacientes no respondedores a tratamiento previo (52).

En un análisis de varios estudios clínicos con DCV/ASV por 24 semanas evaluó la RVS12 en pacientes con GT1b con cirrosis y sin cirrosis. Se Incluyeron pacientes sin tratamiento previo, pacientes no respondedores e intolerantes o inelegibles a INF. La RVS12 general en pacientes con cirrosis fue de 84%(192/228), en el grupo sin tratamiento previo con cirrosis fue de 91% (29/32), del 80% (98/122) en aquellos intolerantes o inelegibles a INF y cirrosis, y del 88% (65/74) en los pacientes no respondedores a tratamiento previo.

Los resultados de RVS12 en pacientes sin cirrosis fueron los siguientes: la RVS12 general fue del 85% (539/637), en pacientes sin tratamiento previo esta fue de 89%(152/171). En pacientes intolerantes o inelegibles a INF fue del 86% (213/248) y en pacientes no respondedores del 79% (173/218) (53).

La RVS12 en pacientes con cirrosis e intolerantes al INF por depresión y trombocitopenia asociada a fibrosis avanzada obtuvieron una RVS12 de 73% (11/15) y de 76%(53/70), respectivamente. En los pacientes inelegibles a INF con anemia y neutropenia, la RVS12 fue de 92% (24/26) (53).



Recomendaciones

Grazoprevir / Elbasvir

- Los pacientes infectados con VHC genotipo 1 se pueden tratar con la combinación de dosis fija de grazoprevir (100mg) y elbasvir (50mg) en una tableta administrada una vez al día (A1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 88%.

De acuerdo con reservas menores: 12%

- En pacientes con genotipo 1b con o sin tratamiento previo, sin cirrosis o con cirrosis compensada el esquema es de 12 semanas (A1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

- Los pacientes con genotipo 1a con o sin tratamiento previo, sin cirrosis o con cirrosis compensada, en quienes no exista la posibilidad de determinar VARs NS5A, con ARN VHC <800,000 UI/mL el esquema es de 12 semanas ó con ARN VHC \geq 800,000 UI/mL el esquema es de 16 semanas + ribavirina (B1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

- Pacientes con genotipo 1a con o sin tratamiento previo, sin cirrosis o con cirrosis compensada, con VARs NS5A y RNA VHC \geq 800,000 UI/mL, el esquema es de 16 semanas + ribavirina (B1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

Las recomendaciones para el tratamiento de pacientes con genotipo 1a y 1b, con o sin tratamiento previo, sin cirrosis o con cirrosis compensada, con la combinación de dosis fija de grazoprevir



(100 mg) / elbasvir (50 mg) por 12 semanas sin ribavirina, están basadas en los resultados de los estudios fase III C-EDGE-TN y C-EDGE-TE. En el estudio C-EDGE-TN la RVS12 fue del 92% (144/157) y del 99% (129/131) en genotipo 1a y 1b, respectivamente. La presencia de cirrosis no afectó la eficacia de este régimen de tratamiento (38).

En el estudio C-EDGE-TE, donde se incluyeron pacientes con tratamiento previo, de los cuales 34% presentaban cirrosis compensada, la RVS12 en pacientes GT1a y GT1b, fue respectivamente del 92% (55/60) y del 100% (34/34) con el tratamiento combinado con GZV/EBV por 12 semanas sin RBV y del 93% (56/60) y 97% (28/29) después de 12 semanas con RBV. Cuando se prolongó el tratamiento a 16 semanas la RVS12 en GT1a fue del 100% (55/55) y 94% (45/48) con y sin RBV respectivamente, mientras que en el GT1b esta fue del 100% (37/37) y del 98% (46/47) con y sin RBV respectivamente (54).

En un análisis integrado de predictores de respuesta de los estudios de fase II y fase III, de 1408 pacientes con GT1a que recibieron GZV/EBV por 12 semanas \pm RBV, las únicas variables que se asociaron con una menor tasa de RVS12 en pacientes con y sin tratamiento previo, sin o con cirrosis compensada, fueron los niveles basales de VHC ARN $\geq 800,000$ UI/mL con la presencia de variantes asociadas de resistencia (VARs) NS5A.

Por lo cual recomendamos que se le efectúe VARs NS5A a todo paciente con carga de VHC ARN $> 800,000$ UI/mL. En caso de presentar VARs NS5A o en quienes no se pueda determinar la presencia de VARs NS5A, se recomienda administrar la combinación de dosis fija de GZV/EBV por 16 semanas con RBV (54, 55).

Recomendaciones

Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir más dasabuvir

- Los pacientes infectados con el genotipo 1 del VHC pueden ser tratados con un régimen libre de INF con la combinación de dosis fija de ombitasvir (12,5 mg), paritaprevir (75 mg) y ritonavir (50 mg) en una sola tableta (un comprimido una vez al día con alimentos), y dasabuvir (250 mg) (un comprimido dos veces al día) (A1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%



- Pacientes con genotipo 1b sin cirrosis o con cirrosis compensada, deben recibir un esquema con ombitasvir, paritaprevir y ritonavir más dasabuvir por 12 semanas sin ribavirina (A1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 83%.

De acuerdo con reservas menores: 17%

- Los pacientes con el genotipo 1a sin cirrosis deben recibir esta combinación diaria durante 12 semanas con ribavirina en función del peso (1,000 o 1,200 mg en pacientes <75 kg o \geq 75 kg, respectivamente) (A1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

- En los pacientes con el genotipo 1a con cirrosis compensada se recomienda esta combinación durante 24 semanas con ribavirina diaria basada en peso (1,000 o 1,200 mg en pacientes <75 kg o \geq 75 kg, respectivamente) (A1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

- Los pacientes genotipo 1a con o sin tratamiento previo con cirrosis compensada con presencia de 3 predictores basales de respuesta: AFP < 20 ng/ml, plaquetas \geq 90 x 10⁹/L, y albúmina \geq 35 g/dl previos a tratamiento, pudiera acortarse el esquema a 12 semanas (A2).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

La indicación del esquema de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (25/150/100 mg una vez al día) más dasabuvir (250 mg 2 veces al día) (OBV/PTV/r/DSV) en los pacientes con genotipo 1 se basa en múltiples estudios clínicos. Este esquema está contraindicado en pacientes con cirrosis hepática descompensada.

En el estudio SAPPHERE I se estudiaron pacientes sin tratamiento previo, sin cirrosis, que recibie-



ron este esquema más RBV por 12 semanas; en ellos se alcanzó una RVS12 del 95% (307/322) en GT1a y del 98% (148/151) en GT1b (56). El estudio PEARL IV valoró el uso del esquema con RBV en pacientes con GT1a sin tratamiento previo sin cirrosis con una RVS12 de 90% (185/205) sin RBV y del 97% (97/100) con RBV. El estudio PEARL III mostró RVS12 en pacientes GT1b sin tratamiento previo sin cirrosis con el uso de OBV/PTV/r/ DSV con o sin RBV, alcanzando una RVS12 de 99% (207/209) sin RBV y de 99% (209/201) con RBV (57).

El estudio MALACHITE-I reportó una RVS12 del 97% (67/69) en pacientes GT1a sin tratamiento previo, sin cirrosis con este esquema más RBV por 12 semanas y una RVS12 del 98% (81/83) en pacientes GT1b sin RBV por 12 semanas (58).

Existe evidencia reciente del estudio GARNET en donde fueron tratados pacientes con GT1b sin cirrosis con grado de fibrosis F0 a F3 de METAVIR, con OBV/PTV/r/DSV sin RBV por 8 semanas obteniendo RVS12 del 97% (161/166). De los 15 pacientes con F3 en éste estudio, 13 alcanzaron una RVS12. Por lo que puede considerarse acortar el tratamiento a 8 semanas sin RBV en pacientes GT1b sin tratamiento previo con F0 a F2 (59)

El estudio SAPPHIRE II incluyó pacientes sin cirrosis, no respondedores a tratamiento previo con INFpeg+RBV que fueron tratados con OBV/PTV/r/DSV más RBV teniendo tasas de RVS12 del 96% (166/173) en pacientes con GT1a y del 97% (119/123) en GT1b. La RVS12 alcanzada según el tipo de respuesta al tratamiento previo fue del 95% (139/146) en no respondedores, de 95% (82/86) en pacientes con recaída y del 100% (65/65) en respondedores parciales (60).

El estudio PEARL II incluyó pacientes GT1b sin cirrosis y sin respuesta a tratamiento previo con INFpeg y RBV en donde se reportó una RVS12 del 100% (91/91) sin RBV y del 97% (85/88) con RBV (61).

En pacientes no respondedores a tratamiento previo sin cirrosis GT1a y GT1b con ésta combinación más RBV por 12 semanas del estudio MALACHITE II mostraron una RVS12 del 99% (100/101) (58).

Pacientes sin tratamiento previo y no respondedores a INFpeg y RBV con cirrosis compensada fueron tratados en el estudio TURQUIOSE II con el esquema OBV/PTV/r/DSV con RBV por 12 o 24 semanas. La RVS12 fue del 92% (191/208) con esquema de 12 semanas y de 96% (165/172) con 24 semanas de tratamiento. De acuerdo al genotipo, se obtuvo una RVS12 del 92% (239/261) en GT1a y de 99% (118/119) en pacientes con genotipo 1b (62).



En un sub-análisis del estudio TURQUIOSE II se describe la posibilidad de acortar el tratamiento a 12 semanas en pacientes con GT1a con cirrosis compensada que presentan los siguientes factores : AFP menor de 20 ng/ml, plaquetas por arriba de $90 \times 10^9/l$ y albumina mayor a 3.5 g/dl (62).

El estudio TURQUOISE III reportó una RVS12 del 100% (60/60) en pacientes GT1b con o sin tratamiento previo, con cirrosis compensada con esquema de 12 semanas sin RBV (63).

Recomendaciones

Sofosbuvir/daclatasvir

- Los pacientes infectados con VHC genotipo 1 se pueden tratar con una combinación libre de IFN con sofosbuvir (400 mg) al día y daclatasvir (60 mg) al día (A1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 91%.

De acuerdo con reservas menores: 9%

- En casos de infección por genotipo 1a y genotipo 1b con o sin tratamiento previo sin cirrosis el esquema es de 12 semanas (A1)

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

- En casos de infección por genotipo 1a y genotipo 1b con o sin tratamiento previo con cirrosis el esquema es de 24 semanas \pm ribavirina (B1)

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

El tratamiento combinado con dosis diaria de daclatasvir (60 mg) y sofosbuvir (400 mg) se puede recomendar basado en un estudio fase IIb y en los estudios fase III, denominados ALLY-2 y ALLY-1. En el estudio fase IIb utilizando la combinación DCV/SOF en pacientes sin cirrosis, se obtuvieron los siguientes resultados: en pacientes sin tratamiento previo con 24 semanas de terapia combinada DCV/SOF \pm RBV, la RVS12 fue del 100% (14/14) en pacientes sin RBV y del 100% (15/15) en pacientes con RBV. En pacientes que no respondieron a tratamiento previo con INFpeg+RBV



+ telaprevir o boceprevir, la RVS12 con 24 semanas de tratamiento con daclatasvir/sofosbuvir fue del 100% (21/21) sin ribavirina y del 95% (20/21) con ribavirina. En el tercer brazo de este estudio en pacientes sin tratamiento previo, se obtuvo una RVS12 en el 100% (40/40) posterior a 12 semanas de tratamiento con DCV/SOF sin RBV (64).

En el estudio fase III ALLY-2 se administró la combinación DCV/SOF durante 12 semanas en pacientes GT 1-4 coinfectados con VIH. De esta cohorte, 123 pacientes estaban infectados con GT1, de los cuales 83 no habían recibido tratamiento previo. La RVS12 fue del 96% (80/83) y del 98% (43/44) en pacientes sin y con tratamiento previo, respectivamente. De estos, 104 pacientes con GT1a tuvieron una RVS12 del 96% (100/104) y 23 eran GT1b con una RVS12 del 100% (23/23) (13). En el estudio fase III ALLY-1 se incluyeron 45 pacientes GT1 con cirrosis avanzada, de los cuales 34 pacientes eran GT1a y 11 pacientes GT1b. Se administró tratamiento durante 12 semanas con DCV/SOF + RBV (dosis inicial de 600 mg, titulada posteriormente). Los pacientes GT1a obtuvieron una RVS12 de 76% (26/34) mientras que los GT1b obtuvieron una RVS12 del 100% (11/11) (65).

Debido a que en ninguno de los 3 estudios mencionados los pacientes con cirrosis compensada estuvieron adecuadamente representados, la duración del tratamiento no está claramente determinada. Un análisis de una cohorte de pacientes de un programa de uso compasivo en Europa, sugiere que en pacientes con cirrosis compensada el tratamiento debe prolongarse a 24 semanas con o sin RBV (66).

Recomendaciones

Sofosbuvir/ledipasvir

- Los pacientes infectados con el genotipo 1 del VHC pueden ser tratados con la combinación de sofosbuvir (400 mg) y ledipasvir (90 mg) en un comprimido administrado una vez al día (A1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 86%.

De acuerdo con reservas menores: 14%

- En los pacientes con genotipo 1a o 1b sin cirrosis o con cirrosis compensada, sin tratamiento previo se recomienda la combinación fija en un solo comprimido de sofosbuvir/ledipasvir al día sin ribavirina por 12 semanas (A1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%



- En los pacientes con genotipo 1a o 1b sin cirrosis con tratamiento previo se recomienda la combinación fija en un solo comprimido al día de sofosbuvir/ledipasvir sin ribavirina por 12 semanas (A1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

- En los pacientes con genotipo 1a y 1b con cirrosis compensada con tratamiento previo se recomienda la combinación fija en un solo comprimido al día de sofosbuvir/ledipasvir con ribavirina por 12 semanas (A1) o durante 24 semanas sin RBV (B1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

- En pacientes con genotipo 1a y 1b sin tratamiento previo sin cirrosis con grado de fibrosis F0-F2 determinada por un estudio invasivo o no invasivo confiable, con ARN VHC menor a 6,000,000 UI/ml (6.8 log) podría reducirse a 8 semanas la combinación fija de un solo comprimido diario de sofosbuvir/ledipasvir, sin ribavirina (B1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 91%.

De acuerdo con reservas menores: 9%

Los estudios de fase III ION-1, ION-2, y ION-3, demostraron que la combinación de sofosbuvir y ledipasvir es efectiva y segura para el tratamiento de pacientes infectados con VHC genotipo 1a o 1b con o sin cirrosis, así como con cirrosis compensada o descompensada y con o sin historia de tratamiento previo (67-69). El estudio ION-1 incluyó pacientes sin historia de tratamientos previos, solo el 16% tenían cirrosis compensada. En el ION-1 la RVS 12 fue del 99% (211/214) y del 97% (211/217) con 12 semanas de tratamiento sin o con ribavirina, respectivamente. La respuesta a 24 semanas con el mismo esquema de tratamiento fue del 99% (215/217) con RBV y del 98% (212/217) sin RBV (67).

En el estudio ION-3 en pacientes sin historia de tratamiento previo y sin cirrosis con un estado F0- F2, las tasas de RVS 12 fueron del 94% (201/215) con 8 semanas con la combinación sin RBV, y del 93% (201/216) con 8 semanas con RBV y 95% (205/216) con 12 semanas sin RBV. A pesar de no existir diferencias significativas en la RVS en los tres grupos, el número absoluto de recaídas



después de finalizado el tratamiento fue mayor en los grupos de 8 semanas (69). Un análisis secundario indicó que sólo los pacientes con un nivel de ARN VHC < 6 millones U/l (6.8 log) podrían ser tratados por 8 semanas. La tasa de recaída fue menor en mujeres que en hombres tratados por 8 semanas. La tasa de recaída fue del 1% (1/84) y 1% (1/96) en mujeres tratadas con SOF/LDV con y sin RBV, respectivamente, y del 8% (10/129) y 7% (8/114) en hombres tratados con el mismo esquema con y sin ribavirina (69). Los resultados obtenidos en el estudio ION-3 se confirmaron en estudios del mundo real en Europa y Estados Unidos en el que se incluyeron 4 grupos diferentes de pacientes con tasas de RVS12 del 95% al 99% (70)

El estudio ION-2 incluyó pacientes previamente tratados con INFpeg +RBV o INFpeg +RBV más telaprevir o boceprevir, el 20% de los pacientes tenían cirrosis. La RVS12 en el estudio ION-2 fue del 94% (102/109) con 12 semanas sin RBV y 96% (107/111) con 12 semanas con RBV, sin embargo la RVS con 24 semanas de tratamiento con o sin RBV mejoró hasta el 99% en ambos grupos (71) Un análisis que integró a 513 pacientes con genotipo 1 con cirrosis compensada tratados con la combinación de SOF/LDV, con o sin RBV, incluidos en diversos estudios fase II y III demostró una RVS12 del 95% (305/322) con 12 semanas de tratamiento y del 98% (188/191) con 24 semanas. En este estudio se demostró que ni la duración (12 o 24 semanas), ni la administración de RBV impactaron la RVS en pacientes sin historia de tratamientos previos. Sin embargo, en pacientes previamente tratados, la RVS12 fue del 90% con 12 semanas de tratamiento sin RBV, de 96% con 12 semanas con RBV, de 98% con 24 semanas sin RBV y del 100% con 24 semanas con RBV (72). En el estudio SIRIUS que incluyó pacientes con cirrosis compensada con falla a tratamiento previo con triple esquema a base de INFpeg +RBV + telaprevir o boceprevir, la RVS 12 fue del 96% (74/77%) con la combinación más RBV y del 97% (75/77%) con la combinación por 24 semanas sin RBV (73).

Recomendaciones

Sofosbuvir / simeprevir

- Los pacientes infectados con VHC genotipo 1 sin cirrosis pueden ser tratados con una combinación libre de IFN con sofosbuvir (400 mg/24 hrs) y simeprevir (150 mg/24 hrs), una tableta cada 24 hrs de cada uno durante 12 semanas. (A1)

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 95%.

De acuerdo con reservas menores: 5%



- En los pacientes con genotipo 1a y 1b con o sin tratamiento previo, sin cirrosis, con o sin polimorfismo Q80K deben recibir este esquema durante 12 semanas. (A1)

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 96%.

De acuerdo con reservas menores: 4%

- En pacientes con genotipo 1a con o sin tratamiento previo, con presencia de cirrosis compensada sin Q80K deben recibir el esquema por 24 semanas \pm ribavirina. (B2)

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

- En pacientes con genotipo 1b con tratamiento previo con cirrosis compensada deben recibir este esquema por 24 semanas \pm ribavirina. (B2)

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

La combinación de simeprevir (150 mg) y sofosbuvir (400 mg) para el tratamiento de pacientes con infección por VHC genotipo 1 fue evaluada en los estudios OPTIMIST-1 y OPTIMIST-2. En el estudio OPTIMIST-1 se incluyeron 310 pacientes sin cirrosis con y sin historia de tratamiento previo, los cuales recibieron de manera aleatoria tratamiento con 12 y 8 semanas de sofosbuvir y simeprevir. La RVS fue de 97% (150/155) con 12 semanas, y de 83% (128/155) con 8 semanas de tratamiento. La RVS fue similar en los pacientes con o sin historia de tratamiento que recibieron 12 semanas de simeprevir. Tampoco existió diferencia en la RVS en los pacientes con genotipo 1a con presencia de la mutación Q80K (74).

La combinación del simeprevir y sofosbuvir en pacientes con cirrosis con o sin tratamiento previo, fue investigada en el estudio OPTIMIST-2. En este estudio se trataron a 103 pacientes durante 12 semanas de tratamiento con una dosis diaria de simeprevir 150 mg y sofosbuvir 400 mg. La RVS fue de 88% (44/50) en pacientes sin tratamiento previo y de 79% (42/53) en pacientes que habían recibido tratamiento previo. Se observó una RVS similar en los pacientes con genotipo 1a y 1b sin la presencia de la mutación Q80K, de 84% (26/31) y 92% (35/38), respectivamente. Debido a las bajas tasas de respuesta en los pacientes que fracasaron a un tratamiento previo, se recomienda que esta combinación se prolongue a 24 semanas con o sin ribavirina. Los pacientes genotipo 1a con cirrosis con presencia de la mutación Q80K, no se consideran candidatos para recibir la combinación de simeprevir y sofosbuvir (75, 76).



Recomendaciones

Sofosbuvir / velpatasvir

- Los pacientes infectados con el VHC genotipo 1 pueden ser tratados con una dosis fija de la combinación de sofosbuvir (400mg) y velpatasvir (100mg) en una tableta administrada una vez al día (A1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

- Los pacientes con infección por el genotipo 1a y 1b con o sin tratamiento previo, con cirrosis compensada se recomienda este esquema por 12 semanas (A1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

- En los pacientes sin tratamiento previo y los experimentados sin cirrosis o con cirrosis compensada deben de ser tratados con la combinación de sofosbuvir y velpatasvir por 12 semanas sin ribavirina (A1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

Estas recomendaciones están basadas en los resultados de la investigación de Fase III en el estudio ASTRAL-1 en el que se estudió a pacientes con infección de VHC con genotipo 1 (22% con cirrosis, 66 % sin tratamiento previo, 34% experimentados y 44% que habían sido expuestos a antivirales directos). Estos pacientes se trataron con una combinación fija de SOF/VPV por 12 semanas sin RBV (77). Se observó una RVS12 en el 98% (323/328) del grupo total de pacientes, 98% (206/210), en los infectados con genotipo 1a y 99% (117/118) en aquellos con genotipo 1b.

En el estudio ASTRAL-5 en los pacientes infectados con HIV, la RVS con el mismo régimen fue del 95% (62/65) y de 92% (11/12) en pacientes con tratamiento previo, con o sin cirrosis infectados con genotipo 1a y 1b, respectivamente (78).



Tabla 1. Genotipo 1a

ESQUEMA	GZR/EBR* RVS mayor 95%	OBV/PTV/r/DSV RVS mayor 95%	SOF/LDV RVS mayor 95%	SOF/DCV RVS mayor 95%	SOF/VEL RVS mayor 95%
Sin Tx previo Sin Cirrosis	12 semanas sin RBV A1	12 semanas con RBV A1	8 semanas sin RBV B1 12 semanas sin RBV A1	12 semanas sin RBV A1	12 semanas sin RBV A1
Sin Tx previo Con Cirrosis	12 semanas sin RBV A1	24 semanas con RBV A1 o 12 semanas con RBV A2+	12 semanas sin RBV A1	24 semanas +/- RBV B1	12 semanas sin RBV A1
Con Tx previo Sin Cirrosis	12 semanas sin RBV o 16 semanas con RBV ** A1	12 semanas con RBV A1	12 semanas sin RBV A1	12 semanas sin RBV A1	12 semanas sin RBV A1
Con Tx previo Con Cirrosis	12 semanas sin RBV o 16 semanas con RBV A1**	24 semanas con RBV A1 o 12 semanas con RBV A2+	12 Semanas con RBV o 24 sin RBV B1	24 semanas +/- RBV B1	12 semanas sin RBV A1

** Se recomienda 12 semanas sin RBV en pacientes con recaída a tratamiento previo PR y 16 semanas de tratamiento con Ribavirina en No respondedores a PR con o sin cirrosis.

+ AFP menor de 20 ng/ml, plaquetas mayor de 90k, y albúmina mayor 25 g/dl



Tabla 1. Genotipo 1a (continuación)

ESQUEMA	ASUNAPREVIR+ DACLATASVIR RVS insuficiente	SOFOBUVIR/ SIMEPR EVIR RVS menor del 95%
Sin Tx previo Sin Cirrosis	No recomendado A1	12 semanas sin Riba A1
Sin Tx previo Con Cirrosis	No recomendado A1	24 semanas +/- Riba* B2
Con Tx previo Sin Cirrosis	No recomendado A1	12 semanas sin Riba A1
Con Tx previo Con Cirrosis	No recomendado A1	C

*RAVs Q80K negativo.



Tabla 2. Genotipo 1b

ESQUEMA	GZR/EBR RVS mayor 95%	OBV/PTV/r/DSV RVS mayor 95%	SOF/LDV RVS mayor 95%	SOF/DCV RVS mayor 95%	SOF/VEL RVS mayor 95%
Sin Tx previo Sin Cirrosis	12 semanas sin RBV o 8 semanas sin RBV ++ A1	8 + ** o 12 semanas sin RBV A1	8 sem sin RBV * B1 12 semanas sin RBV A1	12 semanas sin RBV A1	12 semanas sin RBV A1
Sin Tx previo Con Cirrosis	12 semanas sin RBV A1	12 semanas sin RBV A1	12 semanas sin RBV A1	24 semanas +/- RBV B1**	12 semanas sin RBV A1
Con Tx previo Sin Cirrosis	12 semanas sin RBV A1	12 semanas Sin RBV A1	12 semanas sin RBV A1	12 semanas sin RBV A1	12 semanas sin RBV A1
Con Tx previo Con Cirrosis	12 semanas sin RBV A1	12 semanas sin RBV A1	12 semanas con RBV o 24 semanas sin RBV B1	24 semanas +/- RBV B1**	12 semanas sin RBV A1

++ Esquema en pacientes sin tratamiento previo, grado fibrosis F0-F2

* Se recomienda 8 semanas en casos que la carga viral sea menor a 6 millones U/ml

+ Se recomienda 8 semanas en pacientes sin historia de tratamientos previos y sin fibrosis



Tabla 2. Genotipo 1b (continuación)

ESQUEMA	ASUNAPREVIR+ DACLATASVIR RVS menor del 95%	SOFOSBUVIR/ SIMEPR EVIR RVS menor del 95%
Sin Tx previo Sin Cirrosis	24 semanas sin RBV A1	12 semanas sin RBV A1
Sin Tx previo Con Cirrosis	24 semanas sin RBV sin NS5A RAVs LK31/Y93 B2	24 semanas +/- RBV B2
Con Tx previo Sin Cirrosis	No recomendado A2	12 semanas Sin RBV A1
Con Tx previo Con Cirrosis	No recomendado A2	24 semanas +/- RBV B2



Infección por genotipo 2

En el tratamiento de los pacientes infectados con el genotipo 2 se cuenta con diversas opciones, siendo dos de primera línea, las cuales incluyen la combinación de sofosbuvir y velpatasvir (combinación aún no disponible en México), y la combinación de sofosbuvir más daclatasvir (10, 42). Otras opciones de tratamiento pueden ser evaluadas con la siguiente evidencia:

Recomendaciones

Terapias con interferón

- Se puede tratar a los pacientes cirróticos compensados y/o pre-tratados con el esquema que combina el PegIFN- α semanal más ribavirina diaria basada en el peso (1000 o 1200 mg en pacientes $<75\text{kg}$ o $\geq 75\text{kg}$, respectivamente) más sofosbuvir (400 mg) por 12 semanas. (B1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 87%.

De acuerdo con reservas menores: 13%

En pacientes cuyo tratamiento previo ha fallado, particularmente aquellos con cirrosis, la inclusión al tratamiento de peg interferón ha sido evaluado. El estudio LONESTAR-2, evaluó la combinación de peg-interferón 180 μg semanal, sofosbuvir 400 mg día, y ribavirina por kilo de peso dividida en 2 dosis por 12 semanas. La cirrosis estuvo presente en el 61% de los pacientes y la RVS a 12 semanas fue de 96% (79).

Recomendaciones (Ver Tabla 3)

Sofosbuvir y daclatasvir

- En pacientes sin tratamiento previo, sin cirrosis, pueden ser tratados con la combinación de sofosbuvir (400 mg) más daclatasvir (60 mg) diario por 12 semanas. (B1)

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%



Los datos de la acción de daclatasvir in vitro contra el VHC han sido confirmados en la práctica clínica. La combinación de 60 mg de daclatasvir más 400 mg de sofosbuvir por 12 semanas demostró su eficacia logrando la erradicación en pacientes infectados con genotipo 2 no tratados previamente observando una respuesta del 98% al final del tratamiento (64).

Recomendaciones

- Pacientes sin tratamiento previo sin cirrosis o con cirrosis compensada deben recibir la combinación de Sofosbuvir (400mg) más daclatasvir (60mg) por 24 semanas. (B2)

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 96%.

De acuerdo con reservas menores: 4%

La combinación de daclatasvir más sofosbuvir en pacientes sin tratamiento previo con cirrosis compensada, el extender la terapia de 12 a 24 semanas se ha asociado con una RVS del 100% (64).

Recomendaciones

Sofosbuvir y ribavirina

- Se puede usar la combinación de Sofosbuvir 400 mg, mas ribavirina basada en el peso (1000 o 1200 en pacientes <75kg o \geq 75kg, respectivamente) por un periodo de 12 semanas. (A1)

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 91%.

De acuerdo con reservas menores: 9%

El uso del Sofosbuvir 400 mg al día combinado con ribavirina ajustada al peso en pacientes sin tratamiento previo con genotipo 2 está respaldado por 3 estudios: FISSION, POSITRON y VALANCE. El estudio FISSION aleatorizó a los pacientes a recibir Peg-interferon y ribavirina 800 mg día por 24 semanas o sofosbuvir 400 mg y ribavirina ajustada por peso por 12 semanas (45). La RVS fue de 97% en los pacientes bajo tratamiento con sofosbuvir y ribavirina vs 78% de los pacientes bajo tratamiento con peg-interferon y ribavirina. Juntando los tres estudios la tasa de RVS es del 94% (80-82).



Recomendaciones

- Se debe prolongar la terapia de 16 a 24 semanas en los pacientes con cirrosis, especialmente si han sido previamente tratados. (B1)

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

En el caso de tener cirrosis compensada con o sin tratamiento previo, no hay datos que determinen la extensión de la terapia que impacte en la RVS. Si bien la experiencia proviene de un número reducido de pacientes enrolados en los estudios clínicos de pacientes cirróticos infectados con el genotipo 2, los datos y resultados están a favor de extender la terapia de 12 a 16 semanas (81, 83).

El estudio FUSION mostro una RVS mayor de 60 a 78% cuando la terapia se extendió de 12 a 16 semanas (84). Contrario a este estudio, el reporte del trabajo VALANCE observó una RVS mayor en los pacientes tratados solo por 12 semanas (88%) (82).

Recomendaciones

Sofosbuvir y velpatasvir

- Los pacientes infectados con el VHC genotipo 2 pueden ser tratados con la dosis fija combinada en una tableta, administrada una vez al día, de sofosbuvir (400 mg) y velpatasvir (100 mg). (A1)

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

Esta opción terapéutica se basa en los resultados del estudio Fase III ASTRAL-2 de pacientes infectados con genotipo 2. En dicho estudio, el 86% de los pacientes no habían recibido tratamiento previo y el 14% restante tenían cirrosis compensada, y de estos, el 14% habían tenido tratamiento previo. Al término de las 12 semanas se logró obtener una RVS del 99% (133 de los 134 pacientes incluidos). Así se confirma la efectividad de dicho tratamiento en pacientes no cirróticos con o sin tratamiento previo, así como en pacientes con y sin tratamiento previo en cirrosis compensada (85).



Recomendaciones

- Pacientes sin tratamiento previo o tratados previamente sin cirrosis o con cirrosis compensada pueden ser tratados con la dosis fija combinada de sofosbuvir y velpatasvir por 12 semanas sin ribavirina. (A1)

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

En el estudio ASTRAL 2 comparó los esquema de 12 semanas de sofosbuvir/ velpatasvir vs sofosbuvir y ribavirina, con una RVS de 99% vs 94%. El estudio ASTRAL 1 incluyó 104 pacientes sin tratamiento previo con y sin cirrosis, observando una RVS del 100% (77, 85).

Tabla 3. Genotipo 2

ESQUEMA	SOF+DCV RVS mayor del 95%	SOF+RBV RVS menor del 95%	SOF/VEL RVS mayor del 95%
Sin tx previo Sin Cirrosis	12 semanas sin RBV B1	12 semanas A1	12 semanas sin RBV A1
Sin tx previo Con Cirrosis	12 semanas sin RBV B1	16 a 20 semanas B1	12 semanas sin RBV A1
Con Tx previo Sin Cirrosis	12 semanas sin RBV B1	12 semanas A1	12 semanas sin RBV A1
Con Tx previo Con Cirrosis	24 semanas sin RBV B2	16 A 20 semanas B1	12 semanas sin RBV A1



Tratamiento del VHC genotipo 3-6

Infección por Genotipo 3

Recomendaciones

Terapias con interferón

- Los pacientes infectados por el VHC genotipo 3 pueden ser tratados con la combinación de PegIFN- α semanal más ribavirina diario ajustada según su peso (1000 o 1200 mg en pacientes <75 kg o > 75 kg, respectivamente), más sofosbuvir diario (400 mg) durante 12 semanas (B1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

- Esta combinación es una alternativa útil en los pacientes que no lograron alcanzar una RVS previamente con la combinación de sofosbuvir más ribavirina (B1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 92%.

De acuerdo con reservas menores: 8%

En un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico de fase II, realizado por Lawitz y colaboradores, en el que se incluyeron 212 pacientes con VHC genotipo 1, 2 y 3, sin tratamiento previo, se evaluó la eficacia y tolerabilidad de sofosbuvir 200 mg (n=48), sofosbuvir 400 mg (n=48) o placebo (n=26) en combinación con PEG-INF (180 μ g por semana) y RBV ajustada al peso, respectivamente. La tasa de RVS a las 12 semanas se observó en 43/48 pacientes (90%) del grupo que recibió sofosbuvir 200 mg, en el 43/47 (91%) del grupo que recibió sofosbuvir 400 mg y en 15/26 (58%) del grupo que recibió placebo (86).

Los resultados de un ensayo clínico fase III, aleatorizado, multicéntrico, en el que se evaluó la eficacia y la seguridad de sofosbuvir y RBV, con o sin PEG-INF alfa en pacientes con VHC genotipo 3, con y sin tratamiento previo, mostró que la tasa de RVS a las 12 semanas fue del 71% y del 84% en aquellos que recibieron 16 y 24 semanas de sofosbuvir y RBV, respectivamente, mientras que fue significativamente mayor (93%) en aquellos que recibieron terapia triple con sofosbuvir, PEG-INF y RBV (83).



Para pacientes no cirróticos sin tratamiento previo esta combinación ha demostrado una efectividad hasta del 92% de acuerdo al estudio de Lawitz. Sin embargo, en esta cohorte solo se incluyeron 10 pacientes infectados con genotipo 3 (86).

En otro ensayo clínico de Lawitz, abierto, no aleatorizado, con pacientes con cirrosis hepática, en el que se incluyeron 24 pacientes con genotipo 3, todos tenían falla al tratamiento previo y la mitad eran cirróticos. En dicho estudio se midió la eficacia y seguridad de SOF + PEG-IFN + RBV por 12 semanas. La RVS 12 en el grupo con genotipo 3 fue de 83% sin diferencia significativa entre los pacientes con o sin cirrosis hepática (87).

En el estudio de Esteban y colaboradores, se observó que los pacientes infectados con el genotipo 3 que no lograron alcanzar una RVS con un tratamiento a base de sofosbuvir y ribavirina, al ser re-tratados con una triple combinación con PEG-IFN-, ribavirina y sofosbuvir durante 12 semanas, alcanzaron una RVS en el 91% (20/22) de los casos. Por lo tanto esta combinación es una alternativa útil en los pacientes que no lograron alcanzar una RVS cuando fueron tratados previamente con la combinación de sofosbuvir más ribavirina (88)

Recomendaciones (Ver Tabla 4)

Sofosbuvir y daclatasvir

- Los pacientes infectados por el genotipo 3 sin cirrosis pueden ser tratados con una combinación libre de IFN con sofosbuvir (400 mg/24h) y daclatasvir (60 mg/24h) durante 12 semanas (A1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 91%.

De acuerdo con reservas menores: 9%

- Los pacientes con o sin tratamiento previo infectados por VHC genotipo 3 con cirrosis deben recibir esta combinación con ribavirina diaria ajustada al peso (1000 o 1200 mg en pacientes <75 kg o \geq 75 kg, respectivamente) durante 24 semanas (B1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 90%.

De acuerdo con reservas menores: 10%



Sulkowski y colaboradores, en un estudio abierto de fase IIb donde se usó la combinación de sofosbuvir (400 mg/24h) y daclatasvir (60 mg/24h) durante 24 semanas en pacientes no cirróticos con fracaso a tratamiento previo, se incluyó 18 pacientes con genotipo 3 y observaron una RVS de 89% (16/18) (64).

En el estudio ALLY-3 se evaluó la eficacia de daclatasvir + sofosbuvir por 12 semanas, en pacientes con VHC genotipo 3, con y sin tratamiento previo, así como con y sin cirrosis hepática. En los pacientes sin tratamiento previo no cirróticos, la RVS fue de 97%, comparada con el 58% en los pacientes sin tratamiento previo con cirrosis. En el grupo de pacientes pre-tratados no cirróticos la RVS fue de 94% y de 69% en los pacientes pre-tratados cirróticos. Por lo tanto en pacientes infectados con el genotipo 3 con cirrosis ya sea sin tratamiento previo o con falla al tratamiento previo se recomienda agregar ribavirina y extender el tratamiento por 24 semanas ya que la respuesta observada en este grupo de pacientes es sub-óptima (89).

Recomendaciones

Sofosbuvir y ribavirina

- Los pacientes infectados con el genotipo 3 sin cirrosis pueden ser tratados con una combinación libre de IFN con ribavirina diaria ajustada al peso (1000 o 1200 mg en pacientes <75 kg o >75 kg, respectivamente) más sofosbuvir (400 mg cada día) durante 24 semanas (A1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 91%.

De acuerdo con reservas menores: 9%

- Esta terapia es sub-óptima en los pacientes cirróticos pre-tratados y en aquellos que no alcanzaron una RVS después de un tratamiento previo con SOF/RBV, a quienes se les debe ofrecer una opción de tratamiento alternativo (B1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

La combinación de SOF/RBV para pacientes con genotipo 3, se ha evaluado en 4 ensayos clínicos fase III. En el estudio FISSION, se evaluó la efectividad y seguridad de la combinación de sofosbuvir con ribavirina en pacientes con VHC de genotipo 2 o 3; fueron asignados al azar para recibir ya sea 12 semanas de sofosbuvir más ribavirina ó 24 semanas de peg-interferón alfa-2a más ri-



bavirina por 24 semanas. La tasa de RVS en los pacientes que recibieron sofosbuvir-ribavirina fue más baja entre los pacientes con infección por genotipo 3 que en los pacientes con genotipo 2 (56% vs 97%) y fue más baja en los pacientes con cirrosis que en los que no tenían cirrosis (47% vs. 72%). En el genotipo 3 la RVS fue similar que la obtenida con la terapia dual tradicional con PR (67%) (45).

Evidencia procedente de dos ensayos clínicos aleatorizados fase III (POSITRON y FUSION), concluyeron que la administración de sofosbuvir y ribavirina (n = 207) o placebo (n = 71) durante 12 semanas en pacientes con VHC genotipos 2 y 3 en quienes PEG-INF no era una opción, se logró una tasa de RVS del 78%, comparado al 0% con placebo ($p < 0.001$). En el segundo estudio, se incluyeron pacientes que no habían tenido respuesta a tratamiento con PEG-INF, por lo que recibieron sofosbuvir y ribavirina durante 12 (103 pacientes) o 16 semanas (98 pacientes), observándose una tasa de RVS del 50% a las 12 semanas comparado con el 73% de aquellos que lo recibieron durante 16 semanas. La eficacia fue mayor entre los pacientes con genotipo 2 sin cirrosis hepática. En este estudio se observó que es probable que se necesite un período de supresión virológica más largo para eliminar los reservorios virales residuales en pacientes con VHC con genotipo 3. Esta observación se apoya en el hecho de que prolongar la duración del tratamiento (de 12 a 16 semanas) mejora significativamente las tasa de RVS entre los pacientes con genotipo 3 (RVS global del genotipo 3 de 30 % vs. 62% y en 19% y 61% de los pacientes con genotipo 3 y cirrosis, respectivamente) (81).

En el ensayo clínico VALENCE, la tasa de RVS después de 24 semanas de tratamiento con SOF/RBV fue del 94% (86/92) en los individuos sin tratamiento previo no cirróticos, 92% (12/13), en pacientes sin tratamiento previo cirróticos, 87% (87 /100) en pacientes no cirróticos pre-tratados, y de 60% (27/45) en los pacientes cirróticos pre-tratados. Estos resultados indican que 24 semanas es la duración adecuada para este régimen de tratamiento en pacientes infectados por VHC genotipo 3 sin cirrosis, pero es subóptima en pacientes pre-tratados con cirrosis (82).

En el estudio de Esteban y colaboradores, realizado en pacientes infectados con el genotipo 3 que recayeron después del tratamiento con sofosbuvir y ribavirina y que fueron retratados por 24 semanas con sofosbuvir y ribavirina lograron una RVS en sólo el 63% (24/38) de los casos, lo que indica que este régimen es subóptimo en estos pacientes (88)



Recomendaciones

Sofosbuvir y velpatasvir

- Los pacientes infectados con el VHC genotipo 3 pueden ser tratados con la dosis fija combinada en una tableta administrada una vez al día, de sofosbuvir (400 mg) y velpatasvir (100 mg), con o sin ribavirina (A1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

- Pacientes vírgenes a tratamiento sin cirrosis deben ser tratados con la dosis fija combinada de sofosbuvir y velpatasvir por 12 semanas sin ribavirina (A1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

En base a los resultados obtenidos del estudio Fase III ASTRAL-3 en pacientes con VHC genotipo 3 tratados con la combinación de dosis fija de sofosbuvir 400 mg y velpatasvir 100 mg durante 12 semanas sin ribavirina (29% con cirrosis compensada, 74% sin tratamiento previo y 26% con falla al tratamiento previo). Las tasas de RVS12 fueron del 98% (160/163) en el grupo de pacientes sin tratamiento previo y sin cirrosis, del 93% (40/43) en el grupo sin tratamiento previo con cirrosis compensada, del 91% (31/34) en el grupo de falla al tratamiento previo sin cirrosis y del 89% (33/37) en el grupo de falla al tratamiento previo con cirrosis compensada. Por lo tanto, en el grupo de pacientes sin tratamiento previo y sin cirrosis no se requiere de ribavirina (85).

Recomendaciones

- Si no se realiza la prueba de resistencia para NS5A, los pacientes previamente tratados sin cirrosis, así como los pacientes vírgenes a tratamiento y previamente tratados con cirrosis compensada, deben ser tratados con la dosis fija combinada de sofosbuvir y velpatasvir por 12 semanas con ribavirina (1000 o 1200 mg en pacientes <75 kg o \geq 75 kg al día, respectivamente) (A1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 91%.

De acuerdo con reservas menores: 9%



- Si se realiza una prueba de resistencia confiable para NS5A, los pacientes previamente tratados sin cirrosis, así como los pacientes vírgenes y previamente tratados con cirrosis compensada, con el NS5A RAS Y93H detectado de forma basal deben de ser tratados con una dosis fija combinada de sofosbuvir y velpatasvir por 12 semanas con ribavirina (1,000 o 1,200 mg en pacientes <75 kg or \geq 75 kg al día, respectivamente). Los pacientes sin el NS5A RAS Y93H detectado de forma basal deben recibir la dosis fija combinada de sofosbuvir y velpatasvir por 12 semanas sin ribavirina (A1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 96%.

De acuerdo con reservas menores: 4%

- La prueba de resistencia para NS5A para VHC genotipo 3 puede ser un desafío técnico, de modo que un resultado fiable no se garantiza en todos los casos (B2).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 95%.

De acuerdo con reservas menores: 5%

- Los pacientes con alguna contraindicación para el uso de ribavirina o con una pobre tolerancia al tratamiento con ribavirina deben recibir la combinación de sofosbuvir y velpatasvir por 24 semanas sin ribavirina (C1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

De las observaciones obtenidas en el mismo estudio ASTRAL-3, la tasa de RVS fue mayor (97%) en el grupo de pacientes que no tenían RASs NS5A basales (Y93H), comparado con una RVS del 88% en los pacientes en los cuales se detectó RASs NS5A basales (presentes en el 16% de los pacientes), por lo tanto los pacientes previamente tratados sin cirrosis, así como los pacientes vírgenes y previamente tratados con cirrosis compensada, con el NS5A RAS Y93H detectado de forma basal deben de ser tratados con la dosis fija combinada de sofosbuvir y velpatasvir por 12 semanas más ribavirina (1,000 o 1,200 mg en pacientes <75 kg o \geq 75 kg al día, respectivamente). Los pacientes sin el NS5A RAS Y93H detectado de forma basal deben recibir la dosis fija combinada de sofosbuvir y velpatasvir por 12 semanas sin ribavirina. Si el paciente tiene alguna contraindicación para el uso de ribavirina o con una pobre tolerancia al tratamiento con ribavirina debe recibir la combinación de sofosbuvir y velpatasvir por 24 semanas sin ribavirina (85).



Tabla 4. Genotipo 3

ESQUEMA	SOF+DCV RVS mayor del 95%	SOF+RBV RVS menor del 95%	SOF/VEL RVS mayor del 95%
Sin Tx previo Sin Cirrosis	12 sem sin RBV A1	24 semanas A1	12 semanas sin RBV A1
Sin Tx previo Con Cirrosis	24 sem con RBV B1	24 semanas B1	12 semanas con RBV A1
Con Tx previo Sin Cirrosis	12 sem sin RBV A1	24 semanas B1	12 semanas con RBV A1
Con Tx previo Con Cirrosis	24 sem con RBV B1	24 semanas B1	12 semanas con RBV A1

GZR/EBR+SOF

Pacientes con tx previo con cirrosis.



Infección por Genotipo 4

Recomendaciones

Terapias con interferón

- Los pacientes infectados por el VHC genotipo 4 pueden ser tratados con una combinación de PegIFN- α semanal, ribavirina diaria con dosis basada en peso (1.000 o 1.200 mg en pacientes <75 kg o ≥ 75 kg, respectivamente) y sofosbuvir (400 mg/24h) durante 12 semanas (B1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 88%.

De acuerdo con reservas menores: 12%

Esta combinación fue evaluada por Lawitz, et al. en el estudio NEUTRINO donde se incluyeron 28 pacientes con genotipo 4 logrando una RVS del 96% (45). Actualmente este esquema ya no se encuentra dentro de las recomendaciones publicadas por la EASL ni por la AASLD/IDSA en el 2016 (10, 42). Hasta el 2015 las guías de la AASLD proponían esta combinación como un esquema alternativo para pacientes sin tratamiento antiviral previo con un nivel de evidencia B2 (42); la EASL 2015 le otorgo un nivel de evidencia B1 (90), pero con el desarrollo y éxito de las terapias libres de interferón esta combinación ya no fue recomendada y su empleo queda a juicio del clínico, acorde a su experiencia y disponibilidad.

Recomendaciones

- Los pacientes infectados por el genotipo 4 se pueden tratar con una combinación de PegIFN- α semanal, ribavirina diaria con dosis ajustada al peso (1.000 o 1.200 mg en pacientes <75 kg o >75 kg, respectivamente) y simeprevir (150 mg/24h) (B1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 91%.

De acuerdo con reservas menores: 9%

Este esquema terapéutico fue evaluado en el estudio RESTORE por Moreno et al. donde incluyeron 107 pacientes con infección por genotipo 4 y con una RVS global del 65.4% (91). Esta combinación ya no se encuentra dentro de las recomendaciones más recientes publicadas por la EASL ni por la AASLD/IDSA en el 2016 (10, 42). En las guías de la EASL 2015 se propuso este esquema



con un nivel de evidencia B1 (90). Con el desarrollo y éxito de las terapias libres de interferón esta combinación ya no fue recomendada y su empleo queda a juicio del clínico acorde a su experiencia y disponibilidad.

Recomendaciones

- El simeprevir debe ser administrado por 12 semanas en combinación con PegIFN- α y ribavirina. Después, el PegIFN- α y la ribavirina deben ser administrados durante 12 semanas (duración total del tratamiento de 24 semanas) en pacientes sin tratamiento previo y con recaída previa (incluidos los pacientes con cirrosis) y durante 36 semanas adicionales (duración total del tratamiento de 48 semanas) en los pacientes respondedores parciales y nulos, incluidos los pacientes cirróticos (B1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 77%.

De acuerdo con reservas menores: 23%

En el estudio de Moreno et al. donde se analizaron 107 pacientes, se identificó una tasa de RVS global del 65.4% y en el análisis por grupos se identificó una RVS del 82.9% en aquellos sin tratamiento antiviral previo, 86.4% en pacientes con recaída, 60% en respondedores parciales y 40% en no respondedores previos. De los pacientes sin tratamiento antiviral previo y aquellos con recaída que llevaron la terapia guiada acorde a la respuesta, su RVS fue de 93.5% y 95%, respectivamente (91).

Recomendaciones

- Los niveles de ARN del VHC deben ser monitorizados durante el tratamiento. El tratamiento debe interrumpirse si el nivel de ARN del VHC es > 25 UI/mL en la semana 4, semana 12 o semana 24 de tratamiento (A2).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 91%.

De acuerdo con reservas menores: 9%



En caso de prescribirse este esquema terapéutico (90), se recomienda seguir los criterios de valoración inicial, seguimiento y reglas de suspensión ya previamente indicadas en el Consenso Mexicano de Hepatitis C publicado en el 2015 (41).

Grazoprevir y elbasvir

- Por analogía con el genotipo 1a, los pacientes infectados con el genotipo 4 tratados previamente, con o sin cirrosis compensada, con un nivel de RNA del VHC basal $> 800,000$ UI/ml deben recibir la combinación de grazoprevir y elbasvir durante 16 semanas combinado con ribavirina diaria a dosis ponderal (1000 o 1200 mg en pacientes <75 kg o ≥ 75 kg, respectivamente) (B2).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

- Los pacientes infectados con VHC genotipo 4 se pueden tratar con la combinación de dosis fijas de grazoprevir (100 mg) y elbasvir (50 mg) en una tableta única administrada una vez al día (A1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

- Los pacientes infectados con el genotipo 4 no tratados previamente, con o sin cirrosis compensada, deben recibir la combinación de grazoprevir y elbasvir sin ribavirina durante 12 semanas (A1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

En el estudio fase III C-EDGE-TN que incluyó solo 18 pacientes con genotipo 4 sin tratamiento previo, de los cuales el 12% tenían cirrosis, los participantes recibieron la combinación de grazoprevir y elbasvir sin ribavirina por 12 semanas. El resultado fue que el 100% (18/18) alcanzaron RVS12 (38). Un poco menor fue la RVS en pacientes genotipo 4 coinfectados (estudio C-EDGE-COINFECTION). En ellos la tasa de RVS12 fue del 96% (27/28) (14).



En el estudio fase III realizado en pacientes previamente tratados, C-EDGE-TE (46% en fase de cirrosis) las tasas de RVS-12 fueron 87% (7/8) después de 12 semanas de grazoprevir y elbasvir sin ribavirina; 93% (14/15) después de 12 semanas de grazoprevir y elbasvir con ribavirina; 60% (3/5) después de 16 semanas de grazoprevir y elbasvir sin ribavirina; y 100% (8/8) después de 16 semanas de grazoprevir y elbasvir con ribavirina (54).

Recomendaciones

Ombitasvir, paritaprevir y ritonavir

- Los pacientes infectados por VHC genotipo 4 sin cirrosis pueden ser tratados con un régimen libre de IFN que comprende la combinación de dosis fija de ombitasvir (12.5 mg), paritaprevir (75 mg) y ritonavir (50 mg) en el mismo comprimido (dos comprimidos una vez al día con alimentos), durante 12 semanas con ribavirina diaria en función del peso (1000 o 1200 mg en pacientes <75 kg o >75 kg, respectivamente), sin dasabuvir (A1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

El estudio multicéntrico fase IIb PEARL-I (92) evaluó de manera aleatorizada y abierta la efectividad de la combinación de paritaprevir (P: Inhibidor NS3/4A, 75 mg), ritonavir (r: potenciador de niveles de paritaprevir 50 mg) y ombitasvir (O: inhibidor NS5A, 12.5 mg), con o sin ribavirina (Rib) por 12 semanas en 135 individuos con hepatitis crónica sin cirrosis genotipo 4. Ochenta y seis de ellos eran vírgenes a tratamiento previo, fueron aleatorizados a uno de dos grupos: 44 a PrO (sin ribavirina) obteniendo una RVS del 90.9%, mientras que el grupo de pacientes vírgenes a tratamiento que recibieron el mismo esquema más ribavirina (PrO+Rib) lograron una RVS del 100%. En el grupo de pacientes que no recibió ribavirina hubo 2 (5%) recaídas posteriores y un evento (2%) de reactivación viral (breakthrough). También se evaluó un grupo con historia de tratamiento previo a base de peginterferon y ribavirina donde se incluyeron 49 individuos con hepatitis crónica sin cirrosis con este mismo genotipo, a quienes se administró el esquema PrO+Rib logrando un 100% de RVS. Este es el estudio con la mayor cantidad de pacientes con este genotipo que han recibido este esquema, y si bien este genotipo es muy poco frecuente, permite observar una excelente respuesta, aunque debe mencionarse, que la presentación en México de esta combinación incluye dasabuvir, un inhibidor de polimerasa no nucleosídico de NS5B que no tiene acción sobre el genotipo 4.



Recomendaciones

- Los pacientes infectados por VHC genotipo 4 con cirrosis compensada deben ser tratados con la combinación de dosis fija de ombitasvir (12,5 mg), paritaprevir (75 mg) y ritonavir (50 mg) en el mismo comprimido (dos comprimidos una vez al día con alimentos), durante 24 semanas con ribavirina diaria en función del peso (1000 o 1200 mg en pacientes <75 kg o > 75 kg, respectivamente), sin dasabuvir (B1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

El estudio multicentrico aleatorizado y abierto, fase III AGATE-I (93) que se encuentra aún en curso, presentó este año resultados provisionales del tratamiento de la hepatitis C por genotipo 4 con cirrosis compensada con la combinación de paritaprevir/ritonavir y ombitasvir (75/50/12.5) + ribavirina (Rib) por 12 o 16 semanas. Se observó RVS en 52/54 (96%) de los individuos que recibieron el esquema por 12 semanas, mientras que se obtuvo una respuesta del 100% (49/49) en quienes recibieron esta esquema por 16 semanas. En cuanto a la seguridad, no se reporta suspensión de la combinación por eventos adversos, aunque sí hubo 13 eventos adversos serios, ninguno de ellos fatal.

Recomendaciones

Sofosbuvir y daclatasvir

- Los pacientes infectados por VHC genotipo 4 se pueden tratar con una combinación libre de IFN con sofosbuvir (400 mg) y daclatasvir (60 mg) diario durante 12 semanas. En pacientes con cirrosis se recomienda añadir ribavirina diaria al tratamiento con la dosis ajustada al peso (1000 o 1200 mg en pacientes <75 kg o \geq 75 kg, respectivamente) (B2).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%



- En los pacientes con cirrosis que tengan contraindicaciones para el uso de ribavirina, se debe considerar extender la duración del tratamiento a 24 semanas (B2).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

De acuerdo a la experiencia en la vida real de la cohorte francesa ANRS CO22 HEPATHER (94), en 47 pacientes con hepatitis C genotipo 4 que recibieron la combinación de sofosbuvir y daclatasvir por 12 semanas, 100% de los pacientes vírgenes a tratamiento y no cirróticos alcanzaron una RVS a la semana 12 post-tratamiento. Los pacientes cirróticos alcanzaron una RVS en el 85.7% (12 semanas de tratamiento) vs 92.3% (24 semanas), mientras que los previamente tratados alcanzaron una RVS de 87.5% (12 semanas de tratamiento) vs 94.1% (24 semanas). Un pequeño subgrupo de pacientes cirróticos previamente tratados recibieron esta combinación más ribavirina ajustada al peso, observándose con esta combinación un 100% de RVS.

Otro estudio de cohortes en curso y presentado con resultados de manera preliminar que incluyó 176 individuos infectados con hepatitis C genotipo 4, de los cuales 76% eran cirróticos, 82% previamente tratados y 35% coinfectados con VIH, analizó la RVS con la combinación de sofosbuvir más daclatasvir versus la combinación de sofosbuvir, daclatasvir y ribavirina (95). La combinación de sofosbuvir y daclatasvir fue recibida por un 82% de pacientes y 18% recibió la triple combinación. La RVS global, independientemente de la duración del tratamiento (12 vs 24 semanas) fue de 90% (159/176); cuando analizaron la respuesta global en pacientes sin ribavirina, la RVS fue de 90% (123/137) vs 97% (33/34) con ribavirina. La RVS en pacientes con cirrosis fue de 88% en el esquema sin ribavirina vs 97% para el grupo que recibió la combinación con ribavirina. Aun no se reportan los resultados para los pacientes con falla a tratamiento previo y con infección con HIV. Por lo que debido a estos hallazgos y por inferencia de resultados con otros esquemas, en caso de cirrosis y/o falla a tratamiento previo se sugiere agregar la ribavirina ajustada al peso por las 12 semanas, y si esto no es posible, entonces considerar prolongar el tratamiento hasta las 24 semanas (96, 97).



Recomendaciones

Sofosbuvir y ledipasvir

- Los pacientes infectados por VHC genotipo 4 se pueden tratar con la combinación libre de IFN, de sofosbuvir (400 mg) y ledipasvir (90 mg) en un solo comprimido administrado una vez al día. Los pacientes sin cirrosis, incluyendo pacientes con o sin tratamiento previo deben recibir esta combinación durante 12 semanas sin ribavirina (A1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

La evidencia de eficacia en pacientes con Genotipo 4 se basa en dos estudios abiertos (8). El primero de ellos (SINERGY) incluyó tan solo a 21 pacientes, de los cuales un 95% (20/21) logró la RVS a semana 12 (RVS12). El paciente faltante suspendió consentimiento en la semana 4. El otro estudio (98) incluyó a 44 sujetos, demostrando una RVS12 en el 96% (21/22) de los pacientes vírgenes a tratamiento y en el 91% (20/22) de los pacientes pre-tratados. Sorprendentemente, al segmentar a la población se encontró una RVS12 de 91% en pacientes no cirróticos (31/34) y del 100% en pacientes cirróticos (10/10).

Recomendaciones

- Con base en los datos de los pacientes infectados por el genotipo 1 del VHC, los pacientes con cirrosis compensada, incluyendo pacientes sin tratamiento previo y pre-tratados, deben recibir esta combinación de dosis fija de 12 semanas con ribavirina diaria ajustada al peso (1000 o 1200 mg en pacientes <75 kg o > 75 kg, respectivamente) (B1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 91%.

De acuerdo con reservas menores: 9%

Es importante mencionar que en el estudio de Abergel (98) y colaboradores, en casos de genotipo 4, los pacientes con cirrosis tuvieron una mejor respuesta relativa (10/10) que los pacientes sin cirrosis (31/34). Además, en los estudios de pacientes con genotipo 1, con cirrosis, tratados con la combinación mencionada (ION-2) la respuesta fue equivalente que en los no cirróticos (67, 68).



Recomendaciones

- Los pacientes con cirrosis compensada con contraindicaciones para el uso de ribavirina o con una mala tolerancia a la ribavirina deben recibir la combinación de dosis fija de sofosbuvir y ledipasvir durante 24 semanas sin ribavirina (B1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 91%.

De acuerdo con reservas menores: 9%

Esta recomendación se basa en el enfoque actual de reducir la toxicidad potencial atribuible a la ribavirina y suponiendo que se dispone de acceso no restringido a un tratamiento por 24 semanas. Es importante tener en mente que si existen publicaciones del uso de la combinación SOF-LED más RIBA en pacientes con cirrosis y genotipo 4 en los cuales se recomienda una vigilancia clínica estrecha (99).

Recomendaciones

- Con base en los datos de los pacientes infectados por el genotipo 1 del VHC, el tratamiento con la combinación de dosis fija de sofosbuvir y ledipasvir con ribavirina puede ser prolongado a 24 semanas en pacientes tratados previamente con cirrosis compensada y predictores negativos de la respuesta, como un recuento de plaquetas $<75 \times 10^3/\mu\text{L}$ (B1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 86%.

De acuerdo con reservas menores: 14%

En efecto, no solo en base a pacientes con genotipo 1, sino también con genotipo 4, se han prescrito estos esquemas terapéuticos, con buena tolerancia, siempre y cuando exista vigilancia clínica estrecha.



Recomendaciones

Sofosbuvir y simeprevir

- Los pacientes infectados por VHC genotipo 4 se pueden tratar con una combinación libre de IFN, de sofosbuvir (400 mg/24h) y simeprevir (150 mg/24h) durante 12 semanas. En pacientes con cirrosis se recomienda añadir ribavirina diaria al tratamiento con la dosis ajustada al peso (1000 o 1200 mg en pacientes <75 kg o ≥ 75 kg, respectivamente) (B2).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 95%.

De acuerdo con reservas menores: 5%

- En los pacientes con cirrosis y con contraindicaciones al uso de ribavirina, se debe considerar extender la duración del tratamiento a 24 semanas (B2).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

De acuerdo al estudio abierto y aleatorizado fase III PLUTO (100) que evaluó la eficacia de la combinación de simeprevir 150 mg más sofosbuvir (400mg) en el tratamiento de la hepatitis crónica genotipo 4, se pudo observar que el 100% de los 40 pacientes incluidos logró la RVS con 12 semanas de tratamiento. Este grupo era de cirróticos compensados 7/40 (18%), mientras que 13/40 (33%) eran vírgenes a tratamiento y 27/40 (68%) contaban con un antecedente de falla a tratamiento previo con peginterferon y ribavirina. En cuanto a la seguridad, no se reportaron eventos adversos serios y ninguna suspensión de medicamento secundario a eventos adversos. Si bien los resultados con este esquema también son muy alentadores, el número evaluado es limitado, en particular en lo referente a cirrosis y tratamiento previo, por lo que, por inferencia de resultados con otros esquemas en caso de cirrosis y/o falla a tratamiento previo, se sugiere agregar ribavirina ajustada al peso por las 12 semanas, y si esto no es posible, entonces considerar prolongar el tratamiento hasta 24 semanas (10).



Recomendaciones

Sofosbuvir y velpatasvir

- Los pacientes infectados con VHC genotipo 4 se pueden tratar con la combinación de dosis fija de sofosbuvir (400 mg) y velpatasvir (100 mg) en una tableta administrada una vez al día (A1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

- Los pacientes sin tratamiento previo y con falla previa a tratamiento, con o sin cirrosis compensada, deben ser tratados con la combinación de dosis fija de sofosbuvir y velpatasvir sin ribavirina durante 12 semanas (A1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%.

En el ensayo clínico ASTRAL-1, de los 116 pacientes con genotipo 4 incluidos (23% con cirrosis, 55% sin tratamiento previo y 45% con falla previa al tratamiento) que recibieron la combinación de dosis fija de sofosbuvir (400 mg) y velpatasvir (100 mg) en una tableta administrada una vez al día sin ribavirina por 12 semanas, el 100% (116) alcanzaron una RVS (77).

InfecCIÓN por genotipo 5-6

Hasta el momento las tres opciones de tratamiento para los pacientes infectados con los genotipos del VHC genotipo 5 o 6 son combinaciones de dosis fijas de sofosbuvir y daclatasvir, la combinación de dosis fija de sofosbuvir y ledipasvir, y la combinación de sofosbuvir y velpatasvir. En poblaciones en las que ninguna de estas opciones está disponible, la combinación de IFN pegilado y ribavirina, o la combinación triple de pegilado IFN- α , ribavirina y sofosbuvir siguen siendo aceptables (10).



Recomendaciones

Terapias con interferón

- Los pacientes infectados por VHC genotipo 5 ó 6 pueden ser tratados con una combinación de PegIFN- α semanal, ribavirina diaria ajustada al peso (1000 o 1200 mg en pacientes <75 kg o \geq 75 kg, respectivamente), y sofosbuvir (400 mg/24h) durante 12 semanas (B1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

Un estudio fase III (NEUTRINO) se evaluó esta combinación en pacientes con hepatitis C crónica genotipo 1, 4, 5 o 6, no tratados previamente. De los 456 pacientes incluidos, solo el 2% fueron genotipo 5 o 6. Todos los pacientes con genotipo 5 (1 paciente) y 6 (6 pacientes) lograron RVS (45). Debido a la baja prevalencia de estos genotipos, no existen datos hasta el momento para saber si se requiere mayor duración en pacientes con predictores de baja probabilidad de RVS. Este esquema no se ha evaluado en pacientes previamente tratados.

Recomendaciones

Sofosbuvir y daclatasvir

- Los pacientes infectados por VHC genotipo 5 ó 6 pueden ser tratados con sofosbuvir (400 mg) y daclatasvir (60 mg) diario durante 12 semanas. Basado en los datos con otras combinaciones, en pacientes sin o con cirrosis compensada previamente tratados se recomienda la adición de ribavirina diaria con una dosis ajustada al peso (1000 o 1200 mg en pacientes <75 kg o \geq 75 kg, respectivamente) (B1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

- En los pacientes con cirrosis con contraindicaciones al uso de ribavirina, se debe considerar la extensión de la duración del tratamiento a 24 semanas (B1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 95%.

De acuerdo con reservas menores: 5%



Las guías EASL 2016 mencionan que el daclatasvir es activo in vitro frente a los genotipos 5 y 6. No hay datos disponibles de los ensayos clínicos con esta combinación para estos genotipos debido a que son de baja prevalencia (10).

Recomendaciones

Sofosbuvir y ledipasvir

- Los pacientes infectados por VHC genotipo 5 o 6 pueden ser tratados con una dosis fija de sofosbuvir (400 mg) y ledipasvir (90 mg) en un solo comprimido administrado una vez al día. (A1)

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

- Los pacientes sin o con cirrosis compensada incluyendo pacientes vírgenes al tratamiento y pre-tratados, deben recibir esta combinación de dosis fija durante 12 semanas sin ribavirina (B1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 95%.

De acuerdo con reservas menores: 5%

- Con base en los datos de los pacientes infectados por el genotipo 1 del VHC, los pacientes con cirrosis compensada, incluyendo pacientes vírgenes al tratamiento y pre-tratados, deben recibir esta combinación de dosis fija de 12 semanas con ribavirina diaria con la dosis según el peso (1000 o 1200 mg en pacientes <75 kg o >75 kg, respectivamente) (B1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 95%.

De acuerdo con reservas menores: 5%

- Los pacientes con cirrosis compensada con contraindicaciones para el uso de ribavirina o intolerancia a la ribavirina, deben recibir la combinación de dosis fija de sofosbuvir y ledipasvir durante 24 semanas sin ribavirina. (B1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 96%.

De acuerdo con reservas menores: 4%



En un estudio multicéntrico fase II, donde reclutaron 41 pacientes, incluidos 21 pacientes sin tratamiento previo y 20 previamente tratados, donde todos completaron el esquema de 12 semanas con sofosbuvir y ledipasvir sin ribavirina, se logró una RVS12 en 95% (39/41). La RVS12 se logró en 20 pacientes (95%, 76/100) de los 21 pacientes sin tratamiento previo y en 19 (95%, 75/100) de los 20 con tratamiento previo.

Este estudio fue el primero que evaluó un régimen de tratamiento con antivirales de acción directa en pacientes con genotipo 5. El 89% de los pacientes con cirrosis logro una RVS12 (8/9), mientras que el 97% de los pacientes sin cirrosis (31/32) logro RVS12 (101).

Un estudio con 25 pacientes con genotipo 6 evaluó la eficacia de la combinación de sofosbuvir y ledipasvir, administrada durante 12 semanas sin ribavirina en pacientes sin tratamiento previo y previamente tratados. La tasa de RVS fue del 96% (24/25) (102).

Recomendaciones

- Los pacientes infectados con VHC genotipo 5 o 6 sin tratamiento previo o con falla al tratamiento, con o sin cirrosis compensada, pueden ser tratados con la combinación de dosis fija de sofosbuvir (400 mg) y velpatasvir (100 mg) en una tableta única administrada una vez al día, sin el uso de ribavirina durante 12 semanas (A1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

Esta combinación ha sido aprobada por la EASL (1) y la AASLD/IDSA como una opción terapéutica inicial y con nivel de evidencia A1 (2). Este esquema terapéutico mostro su eficacia en el estudio ASTRAL-1 donde fueron incluidos 35 pacientes genotipo 5 sin tratamiento antiviral previo con o sin cirrosis hepática. Los pacientes recibieron 12 semanas de la combinación SOF/VEL alcanzando una RVS del 97% y 41 pacientes con genotipo 6 tuvo una RVS del 100% (77).



Recurrencia posterior al trasplante hepático

Recomendaciones

- Todos los pacientes con recurrencia de la infección por VHC después del trasplante deben ser tratados (A1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

Esta recomendación se justifica por varios hechos: la historia natural de la recidiva del VHC pos-trasplante es universal; del 100%, siendo la reinfección del injerto un proceso dinámico que inicia con la replicación viral inmediatamente posterior a la fase anhepática post-trasplante (103), además se ha mostrado un acortamiento del tiempo de progresión a fibrosis, con desarrollo de cirrosis a 5 años en el rango del 3 al 33% (104-106). Estas observaciones se explican al estudiar los mecanismos patogénicos del daño acelerado en el injerto con recurrencia de hepatitis C post-trasplante. Se conoce que las células hepáticas estelares son el mayor productor de colágeno y que el número de células activadas y la expresión del factor TGF β -1 se correlaciona con el estadio de fibrosis y la progresión de la enfermedad sin ninguna influencia del tipo de inmunosupresor usado (107, 108), lo que explica la fibrosis acelerada en éstos pacientes y por ello deben ser tratados cuando hay recurrencia del virus C.

Recomendaciones

- La forma clínica de hepatitis colestásica fibrosante, así como la fibrosis moderada a grave o la presencia de hipertensión portal que surgen en el curso del primer año pos-trasplante, predicen la progresión rápida de la enfermedad y la pérdida del injerto y son indicaciones de tratamiento antiviral inmediato (A1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

Aproximadamente el 10% de los pacientes con recidiva de VHC post-trasplante desarrollan hepatitis colestásica fibrosante (HCF) que se caracteriza por la presencia de ictericia severa con disfunción hepática colestásica y alto nivel de viremia. Desde el punto de vista histopatológico se manifiesta por cambios hidrópicos de los hepatocitos, degeneración vacuolar, colestasis, fibrosis



peritrabecular y periportal, y un proceso inflamatorio moderado que lleva a una falla hepática aguda y la consecuente pérdida del injerto. Por lo que los AAD deben ser usados a la brevedad posible (109). Posterior al inicio del tratamiento, los valores de laboratorio como el INR, las bilirrubinas y la albúmina regresan a lo normal en pocas semanas y se correlacionan con el aclaramiento viral a la semana 12. La RVS en estos pacientes se ha reportado en el 70%, lo cual justifica el beneficio del tratamiento temprano en formas severas de recurrencia de hepatitis C (110). Recientemente se demostró la eficacia del esquema de sofosbuvir y daclatasvir en pacientes con HCF post-trasplante en una cohorte prospectiva de 25 centros de trasplante de Francia y Bélgica, donde en 23 pacientes con una evolución media del trasplante y el inicio del tratamiento de 15 meses, se logró una RVS en 22 pacientes (96%) a la semana 12 (111). En relación a la presión portal, en un estudio de 166 pacientes post-trasplante hepático, a los que se les tomó biopsia hepática y se midió el gradiente de presión portal con el propósito de identificar aquellos con un riesgo mayor de recurrencia del VHC post-trasplante, se concluyó que un gradiente de presión portal igual o mayor de 6 mm Hg era un marcador muy preciso para identificar a los pacientes con un mayor riesgo de progresión de la enfermedad (112). Esto se explica porque la presencia de la hipertensión portal establecida determina la irreversibilidad de la fibrosis, con un estado inflamatorio del endotelio y activación de las células estelares e instalación de la fibrogénesis (113), por lo que se debe dar prioridad al tratamiento antiviral en estos pacientes.

Recomendaciones

- Los pacientes con recurrencia de VHC post-trasplante, deben ser tratados con un régimen libre de IFN con ribavirina durante 12 ó 24 semanas (A1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

El impacto negativo de la infección de hepatitis C en los receptores de trasplante hepático es bien conocido. El efecto de la infección por el VHC en la sobrevida del paciente y el injerto fue estudiado en una cohorte de 11,036 pacientes en quienes se realizaron 11,791 trasplantes entre los años de 1992 y 1998 de acuerdo a la Red Unida Para Compartir Órganos (UNOS, por sus siglas en inglés), encontrando que el trasplante en receptores VHC positivos incrementó el riesgo de muerte con una OR de 1.23 (IC 95% 1.12–1.35) y de falla del injerto de 1.30 (IC 95% 1.21–1.39) (114). Con el aumento observado en años recientes de la edad de los donantes, la proporción de pacientes con formas graves de recurrencia se ha incrementado, así como también el número de pacientes que requieren de tratamiento antiviral post-trasplante (115, 116). La recurrencia de la



hepatitis C es la causa de la pérdida del injerto y la muerte y lograr una RVS con terapia antiviral mejora la sobrevida post-trasplante (117). Debido a la diferencia reportada entre la tasa de RVS en los esquemas de tratamiento con interferón del 20-30% y los tratamientos libres de interferón con RVS de 93-100%, el uso de AAD es la mejor opción de tratamiento en estos pacientes.

Recomendaciones

- Los pacientes sin cirrosis o con cirrosis compensada (Child-Pugh A) post-trasplante, pueden ser tratados con cualquiera de las siguientes combinaciones dependiendo del genotipo: Genotipo 2 con sofosbuvir y ribavirina durante 12 semanas (B1); Genotipos 1, 4, 5, o 6 con sofosbuvir y ledipasvir o con sofosbuvir y daclatasvir asociado con ribavirina durante 12 semanas o durante 24 semanas sin ribavirina; cualquier genotipo puede ser tratado con sofosbuvir y daclatasvir con ribavirina durante 24 semanas o sofosbuvir aunado con velpatasvir por doce semanas (A1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 96%.

De acuerdo con reservas menores: 4%

La evidencia que sustenta esta recomendación es la siguiente. El uso del esquema de sofosbuvir y ribavirina fue estudiado en un programa de uso compasivo en el que se incluyó a 104 pacientes con recidiva del VHC post-trasplante hepático, logrando una RVS de 57% (110). En el estudio SOLAR 1, se incluyeron 233 pacientes con genotipos 1 a 4 y cirrosis hepática compensada y se aleatorizaron a recibir sofosbuvir 400 mg y ledipasvir 90 mg con ribavirina 1000 o 1200 mg según el peso <75 kg o > 75 kg, respectivamente durante 12 o 24 semanas. Se logró una RVS en el 96% de los pacientes con cirrosis compensada (118). En el estudio ALLY-1 se usó la combinación de daclatasvir 60 mg y sofosbuvir 400 mg por día y ribavirina por 12 semanas en 53 pacientes con recidiva de hepatitis C post-trasplante observando una RVS del 94% (65). Se ha reportado además que la combinación de daclatasvir y sofosbuvir en una cohorte de 77 pacientes y daclatasvir con simeprevir en otros 18 pacientes durante 24 semanas con recurrencia del virus C, logra una RVS de 87% en general, 91% con la combinación de daclatasvir y sofosbuvir con o sin ribavirina, y de 72% en el grupo que recibió el esquema de daclatasvir y simeprevir con o sin ribavirina (119). No hay reportes aún de seguridad y eficacia del esquema de sofosbuvir y velpatasvir en combinación en receptores de trasplante hepático.



Recomendaciones

- Los pacientes sin cirrosis o con cirrosis compensada (Child-Pugh A) post-trasplante pueden ser tratados con la combinación de paritaprevir potenciado por ritonavir, ombitasvir y dasabuvir con ribavirina durante 12 semanas (genotipo 1b) o 24 semanas (genotipo 1a con cirrosis); además la combinación de paritaprevir potenciado por ritonavir y ombitasvir durante 12 ó 24 semanas con ribavirina puede ser usado en pacientes con genotipo 4 sin o con cirrosis, respectivamente, o con la combinación de sofosbuvir y simeprevir con ribavirina durante 12 semanas en los genotipos 1 y 4, aclarando que hay necesidad de hacer ajustes de la dosis de los fármacos inmunosupresores o, en el caso de la combinación de sofosbuvir y simeprevir hay la necesidad de evitar el uso de ciclosporina A (B1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

La combinación de un esquema denominado 3 D fue estudiado en pacientes receptores de trasplante hepático en el estudio llamado CORAL donde se incluyó a pacientes sin fibrosis, con fibrosis moderada y con cirrosis compensada en estadio Child A (120). En ellos se inició el tratamiento al año del trasplante y recibieron el esquema durante 24 semanas, observando en los 34 pacientes incluidos, una RVS en 33 (97%). Los efectos secundarios fueron leves, con fatiga, cefalea y tos. Se requirió un monitoreo estrecho de los medicamentos inmunosupresores, ya que estos se tenían que ajustar: el tacrolimus debe usarse en dosis de 0.5 mg cada 7 a 10 días y la ciclosporina con la quinta parte de la dosis diaria, midiendo los niveles del inmunosupresor semanalmente a discreción del médico tratante, por lo que este esquema debe ser usado únicamente en centros especializados.

La combinación del sofosbuvir y simeprevir con o sin ribavirina durante 12 o 24 semanas fue evaluada en el estudio TARGET donde, en forma longitudinal y en condiciones de vida real, participaron 21 centros de trasplante con un total de 151 pacientes, algunos de ellos trasplantados. En este estudio se logró una RVS en el 88% (133/151). Se demostró un incremento de 4.81 veces en el nivel de simeprevir en los pacientes tratados con ciclosporina, por lo que la combinación de simeprevir y ciclosporina no se recomienda (121).



Recomendaciones

- Los pacientes post-trasplantados con cirrosis descompensada (Child-Pugh B o C), pueden ser tratados con cualquiera de las siguientes combinaciones: sofosbuvir y ribavirina durante 12 semanas (genotipo 2), con una dosis fija de sofosbuvir/ledipasvir o sofosbuvir con daclatasvir, con ribavirina durante 12 semanas (los genotipos 1, 4, 5 o 6), o con una de las combinaciones de sofosbuvir más daclatasvir o sofosbuvir/velpatasvir con ribavirina durante 24 semanas (todos los genotipos). En estos pacientes la ribavirina puede iniciarse a la dosis de 600 mg al día y ajustar la dosis dependiendo de la tolerancia (B2).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

Los pacientes con cirrosis descompensada etapa Child B o C pueden ser tratados con la combinación de sofosbuvir más ribavirina, la que fue estudiada en una cohorte de 51 pacientes con cirrosis compensada y descompensada con un mínimo de un año del trasplante (110). Recibieron este esquema como un tratamiento compasivo, mostrando una mejoría de la cirrosis en 23 pacientes (45%). El uso del esquema de sofosbuvir y ledipasvir en pacientes post-trasplante y con cirrosis descompensada mostró una tasa de RVS de un 86% en los que recibieron 12 semanas de tratamiento y de 88% en los que recibieron 24 semanas de tratamiento. La tasa de repuesta en pacientes con Child C fue menor, con una RVS de 60% en el esquema de 12 semanas y del 75% con 24 semanas (122).

Se ha estudiado la combinación de daclatasvir y sofosbuvir en cirrosis avanzada en el estudio fase III llamado ALLY-1, lo que se asoció con una mejoría en el puntaje tanto de Child y MELD en el 47% de los pacientes, siendo más evidente en los pacientes con etapa Child B y C. Esta mejoría es atribuible a una modesta mejoría en la función de síntesis hepática, así misma en las pruebas de Fibrotest, APRI, nivel de bilirrubina y ALT (122). Existe evidencia del uso de la combinación de sofosbuvir y velpatasvir en pacientes con cirrosis descompensada generada en el estudio ASTRAL-4 que incluyó tanto a pacientes sin tratamiento previo como experimentados, en todos los genotipos, con tres ramas de tratamiento: SOF/VEL por 12 semanas, SOF/VEL por 24 semanas y SOF/VEL+ RBV durante 12 semanas logrando una tasa de RVS del 83 al 94% (123). En estos pacientes la ribavirina se inició a una dosis de 600 mg por día con ajustes posteriores dependiendo de la tolerancia.



Recomendaciones

- Habitualmente no es necesario ajustar la dosis de tacrolimus o ciclosporina con el uso del esquema de sofosbuvir–ribavirina, sofosbuvir–ledipasvir o sofosbuvir–daclatasvir. (Pero se recomienda vigilancia periódica) (B2).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 87%.

De acuerdo con reservas menores: 13%

La dosis de tacrolimus o ciclosporina no requiere ajuste de dosis con el uso de sofosbuvir–ribavirina, lo que fue demostrado en el programa de uso compasivo para pacientes con hepatitis C recurrente post-trasplante (110, 123). Esto también fue demostrado recientemente en los resultados preliminares del estudio prospectivo multicéntrico de ledipasvir/sofosbuvir con ribavirina en el tratamiento de la recurrencia del virus de hepatitis C post-trasplante presentado en el congreso de la AASLD (118). La ciclosporina y el tacrolimus aumentaron el área bajo la curva de un 40% y 5% respectivamente; pero estos cambios no fueron clínicamente significativos. El daclatasvir no causa cambios significativos de importancia clínica con los inhibidores de calcineurina, los inhibidores del mTOR, los esteroides o el micofenolato de mofetil (65). Sin embargo, se recomienda una vigilancia periódica.

Recomendaciones

- No se recomienda el uso concomitante de simeprevir y ciclosporina A en los receptores de trasplante de hígado debido al aumento significativo de las concentraciones plasmáticas de simeprevir. No se requiere modificación de la dosis de simeprevir con tacrolimus y sirolimus, pero debe realizarse un seguimiento regular de sus concentraciones en sangre (B2).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

En voluntarios sanos, la administración de una simple dosis de ciclosporina combinada con simeprevir, dio como resultado un aumento en la concentración tanto de la ciclosporina como del simeprevir. Sin embargo, en un estudio del esquema de simeprevir con daclatasvir más ribavirina, se encontró un incremento de 6 veces en las concentraciones plasmáticas de simeprevir comparado con simeprevir en la ausencia de ciclosporina. Se cree que la interacción pueda ser causada por la inhibición del polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OTAP1B1), gli-



coproteína p (P-gp) y el citocromo P450 3A (CYP3A) por la ciclosporina (121, 124). En cambio, la administración concurrente de tacrolimus con simeprevir no demostró cambios notables en las concentraciones plasmáticas.

Recomendaciones

- Cuando se utiliza la combinación de paritaprevir potenciado por ritonavir, ombitasvir y dasabuvir, la dosis de tacrolimus se debe ajustar a 0.5 mg una vez por semana o 0.2 mg cada 3 días, mientras que la dosis de ciclosporina A debe ser ajustada a una quinta parte de la dosis diaria previa al tratamiento con VHC una vez al día. El uso de prednisona en dosis \leq 5 mg/día está permitido, pero no se recomienda el uso de inhibidores de mTOR (B1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 91%.

De acuerdo con reservas menores: 9%

El uso de un esquema 3D post-trasplante hepático ha sido revisado en un estudio multicéntrico en pacientes con recidiva del virus C en donde se incluyó a 34 pacientes con fibrosis leve F1–F2, 1 año posterior al trasplante. Observaron que se requirió de un ajuste de la inmunosupresión en aquellos pacientes que recibían tacrolimus a una dosis de 0.5 mg cada 7-10 días o de 0.2 mg cada 3- 5 días. Los ajustes deben hacerse de manera individualizada de acuerdo a un monitoreo estrecho del paciente, con determinación de niveles de tacrolimus cada semana hasta optimizar la dosis. Esto debe de ser llevado a cabo en centros de tercer nivel especializados en este tipo de manejo. En los pacientes que usaban ciclosporina se tuvo que ajustar la dosis a una quinta parte de la dosis previa de ciclosporina previo al tratamiento del virus C. Además, se permitió el uso de prednisona a una dosis de 5 mg por día, consiguiendo una RVS de 97% (33 de 34 pacientes) (120).

Medidas para mejorar la adherencia al tratamiento

La falta de adherencia a la terapia antiviral favorece la recaída virológica durante el tratamiento, la selección de resistencias y la recaída posterior al tratamiento. Es por esta razón que antes de iniciar el tratamiento, así como durante el mismo, se debe enfatizar a los pacientes en todo momento la importancia del apego terapéutico (125).

La participación de un equipo multidisciplinario capacitado en la atención de pacientes con hepatitis C ha demostrado ser un factor que mejora la adherencia al tratamiento. Idealmente este equipo multidisciplinario debería de contar con especialistas médicos y enfermeras capacitados en el tratamiento antiviral, además de psiquiatras, psicólogos y trabajadores sociales, ya que exis-



ten factores psicosociales que deben ser tomados en cuenta y atendidos en esos pacientes con el fin de incidir en todos los factores potenciales que pueden comprometer el apego al tratamiento (126, 127).

Dentro de los factores que los propios pacientes han identificado como potenciales barreras al momento de decidir iniciar el tratamiento, así como de mantener el apego al mismo, se encuentran el miedo a fallecer, la vergüenza a la estigmatización por su condición de enfermedad, el temor a perder su empleo, los efectos secundarios del tratamiento, las esquemas de dosificación complicadas, y las limitaciones para acceder a tratamiento en los sistemas públicos de salud (126). Entre los factores identificados como facilitadores del apego al tratamiento por los propios pacientes están principalmente el recibir el apoyo social, familiar y emocional como parte integral del tratamiento, así como el mantener una comunicación efectiva y adaptada a sus necesidades con los profesionales de la salud; en este sentido, contar con enfermeras capacitadas en educación sobre hepatitis C ha demostrado ser una estrategia útil que favorece el apego a tratamiento (127).

Los pacientes que consumen alcohol no deben ser excluidos de la posibilidad de recibir tratamiento antiviral, pero deben integrarse a un programa de apoyo para mantener la abstinencia de bebidas alcohólicas. El consumo de alcohol en pacientes con hepatitis C es un factor que acelera la progresión del daño hepático, e incrementa el riesgo de desarrollar cirrosis y hepatocarcinoma (128). El consumo de ≥ 10 g/día de alcohol se ha relacionado también con un incremento en el RNA viral (129). Además, los pacientes que consumen alcohol activamente tienen mayor riesgo de no mantener apego al tratamiento o incluso suspenderlo prematuramente (130).

El reutilizar jeringas entre usuarios de drogas intravenosas (UDIV) es uno de los factores de riesgo más relevantes asociados a la infección por hepatitis C. Se sabe además que el riesgo de re-infección por el virus de hepatitis C y la infección por otros virus como hepatitis B y el virus de inmunodeficiencia humana también se incrementa entre los UDIV (131, 132). La prevalencia de hepatitis C crónica es alta entre UDIV. Un estudio reciente encontró que hasta el 47.7% de los pacientes atendidos en un programa de rehabilitación tenían anticuerpos positivos contra hepatitis C cuando se aplicó una prueba de escrutinio. Pese a la elevada prevalencia reportada, este estudio documentó que solamente 2.21% de estos pacientes UDIV tuvieron acceso para recibir tratamiento antiviral (133). Los usuarios de drogas no intravenosas (UDNIV) también son un grupo que presenta un mayor riesgo comparado con la población general de tener contagio por hepatitis C y otros virus. Un estudio que evaluó 182 sujetos atendidos en un centro de rehabilitación y reportó una prevalencia de hepatitis C de 12.6% entre los UDNIV. Los factores de riesgo identificados en estos pacientes fueron el intercambio de tubos para inhalar cocaína y la presencia de tatuajes (134). El consumo activo de drogas, tanto intravenosas como no intravenosas se relaciona con



conductas de riesgo que pueden comprometer la adherencia al tratamiento antiviral. Los pacientes UDIV y UDNIV deben considerarse para recibir tratamiento antiviral, pero deben ingresar a un programa de rehabilitación para tratar su adicción a las drogas y asegurar el mayor éxito en la adherencia al tratamiento antiviral (135, 136).

Recomendaciones

- El tratamiento del VHC, dependiendo de las características individuales del paciente, debe ser administrado por profesionales de la salud con experiencia en la evaluación y el tratamiento del VHC (A1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

- Se debe aconsejar a los pacientes infectados por el VHC sobre la importancia del apego a tratamiento para lograr una RVS (A1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

- En las personas con consumo activo de drogas por vía parenteral, el ingreso a programas de reducción del uso de las mismas debe ser obligatorio (A1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 88%.

De acuerdo con reservas menores: 12%

- Se deben aconsejar a los pacientes que se abstengan de ingerir alcohol durante la terapia antiviral. Los pacientes con consumo de alcohol continuo deben recibir apoyo adicional durante la terapia antiviral (A1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 92%.

De acuerdo con reservas menores: 8%

- El tratamiento del VHC puede ser considerado también para los pacientes con consumo activo de droga por vía parenteral, siempre que deseen recibir tratamiento, que sean capaces e ingresen a un programa de rehabilitación y estén dispuestos a mantener sus visitas regulares (A1).



Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 96%.

De acuerdo con reservas menores: 4%

Monitorización del tratamiento y reglas de suspensión

Monitorización del tratamiento

La monitorización del tratamiento incluye seguimiento, eficacia, seguridad y efectos secundarios. El seguimiento de la eficacia del tratamiento se basa en las mediciones repetidas de los niveles de ARN del VHC. La caída del ARN de VHC, está asociado con una RVS para los diferentes esquemas de tratamiento, por lo que se ha vinculado a la eficacia de tratamiento. Se debe usar una prueba sensible y específica con un amplio rango dinámico de cuantificación, la misma prueba, idealmente del mismo laboratorio; se debe utilizar en cada paciente para medir el ARN del VHC en diferentes puntos del tiempo con el fin de asegurar la eficacia de la prueba. Al momento, se recomienda un seguimiento repetido de los niveles de ARN de VHC por PCR cuantitativo en tiempo real en periodos específicos de tiempo para evaluar la adherencia del paciente (137), mediante una prueba molecular sensible y precisa (90). Al momento existen diferentes tipos de pruebas con un límite inferior de cuantificación de ≤ 15 y un límite inferior de detección de 10 – 15 UI/ml. Se considera que para realizar decisiones, un límite inferior de detección de $< 10 - 15$ UI/ml es adecuado (90, 137).

Según los resultados obtenidos, se podrá llevar una terapia de respuesta guiada (90). Cuando estas pruebas se realicen al final de tratamiento o en el seguimiento posterior, nos permitirán conocer la presencia de la RVS (90). En principio, todos los pacientes requieren un ARN del VHC antes del inicio del tratamiento (137). Cuando se desarrolló el tratamiento basado en PegIFN- y ribavirina, el deseo de minimizar la exposición a los fármacos creó una estrategia conocida como terapia basada en respuesta, lo que significa el determinar la duración del tratamiento en base a la carga viral a un tiempo específico del tratamiento (138). De este esquema se considera que los pacientes con VHC presentan una RVS al tratamiento con PEG-IFN + ribavirina cuando el ARN de VHC es indetectable a las 24 semanas del seguimiento (139). Con el uso de tratamientos que incorporaron inhibidores de proteasa en los esquemas (telaprevir/boceprevir), se observó que la respuesta virológica rápida, es decir a las 4 semanas de tratamiento (137), podría guiar una conducta (continuar/descontinuar), por lo que se ha adoptado esta evaluación aun para los nuevos fármacos (137).



Si bien las guías de manejo de PEG-IFN + ribavirina reconocen una RVS a las 24 semanas, en el estudio de Martinot-Peignoux y cols (2010) y de Chen (2013), se apreció que el realizar una prueba de RNA de VHC 12 semanas luego del tratamiento es tan relevante como el monitoreo a las 24 semanas para predecir la RVS y realizar decisiones en el manejo de los pacientes (31, 140). Cuando esto se junta a los hallazgos del estudio ATOMIC (SOF+ PegIFN- α , ribavirina) en el que se apreció que 12 semanas de tratamiento es un régimen efectivo en genotipo 1, 4, y 6, y que dado la uniformidad de las terapias, no es necesario el régimen basado en respuesta y se puede evaluar la respuesta al tratamiento a las 12 semanas (141).

De principio, todos los pacientes requieren un ARN del VHC antes del inicio del tratamiento (137). En el estudio QUEST 1, con pacientes previamente no tratados, el 85% de los pacientes fue candidato para acortar el tratamiento según terapia basada en respuesta y el 91% obtuvo una RVS12. El objetivo primario se cumplió en 80% de pacientes por lo que la evaluación a las 12 semanas con ARN de VHC se considera importante. Se debe recordar que el diseño del estudio acortaba el tratamiento a 24 semanas por lo que se requiere una carga viral en este punto, si existe tratamiento en base a respuesta (142). En el estudio QUEST-2, 91% de los pacientes fueron candidatos para suspender el tratamiento a la semana 24 y de estos, el 86% presentó una RVS12 (143). En el estudio PROMISE, para pacientes con recaída, el 93% pudo recibir una terapia más corta (24 semanas) por lo que el monitoreo se puede justificar a las 12 y 24 semanas del tratamiento (144).

El desarrollo de una terapia libre de interferón con una alta eficacia ha cambiado el paradigma de seguimiento con base en interferón, por lo que el monitoreo se ajusta al mismo con la consecuente reducción y se podría disminuir el tratamiento dependiente de la respuesta (139). Se mantiene el monitoreo a la semana 4 asociado con una respuesta temprana. El uso de esquema de 8, 12 o 24 semanas según la población tratada, permite ajustar el monitoreo de ARN de VHC a los mismos, sin embargo, se considera que una RVS se define por un RNA de VHC indetectable a las 12 semanas después del fin de la terapia y estos se han aceptado como metas tanto en Estados Unidos como en Europa (90, 145).

Se ha comentado previamente los hallazgos de los estudios QUEST-1 y QUEST-2, sin embargo, se debe recordar el diseño de los mismos y cuáles fueron las reglas virológicas para discontinuar el tratamiento. En estos casos, se consideraba que simeprevir o placebo se discontinuaba si el RNA-VHC era > 1000 UI/mL a la semana 4 y se continuaba con PEG-IFN y RBV. Para este escenario, en QUEST-1 (142) el 9% presentó una falta de respuesta y al momento de la evaluación se asoció una mutación en NS3 (R155K / D168V) en un 92% de los pacientes. En el caso de QUEST-2 un 7% tuvo falla al tratamiento y si se aplica la regla para falla, se aprecia esto en un 4% de los tratados con simeprevir (143).



Reglas de suspensión

Actualmente las reglas de suspensión de tratamiento solo han sido definidas con la combinación triple de PegIFN- α , ribavirina y simeprevir y en este sentido el consenso recomienda la suspensión de este tratamiento si los niveles de ARN del VHC son iguales o mayores de 25 UI/ml a la semana 4, 12 o 24 de iniciado el tratamiento, que son los intervalos de tiempo en los que se deberá tomar la carga viral como monitorización del tratamiento (90).

No se han definido las reglas de suspensión para los nuevos fármacos de acción directa, por lo que el tratamiento con estos nuevos fármacos no deberá suspenderse si la carga viral es detectable durante el tratamiento y la definición de no respuesta se considerara al final del tratamiento.

Recomendaciones

- Para determinar los niveles de ARN del VHC durante y después de la terapia se debe utilizar una prueba de PCR en tiempo real con un límite inferior de detección de ≤ 15 UI/ml (A1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

- En los pacientes tratados con la combinación triple de PegIFN- α , ribavirina y sofosbuvir durante 12 semanas, el ARN del VHC debe medirse al inicio, semana 4 y 12 del tratamiento y 12 semanas después del final de la terapia (A2).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

- En los pacientes sin tratamiento previo o con recaída, tratados con la combinación triple de PegIFN- α , ribavirina y simeprevir se debe medir el ARN en forma basal, a la semana 4, 12 y 24. En los respondedores parciales o nulos se debe agregar una carga más a la semana 48, y en ambos grupos se debe medir a la semana 12 o 24 después del final de la terapia (A2).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 87%.

De acuerdo con reservas menores: 13%



- En los pacientes tratados con un régimen libre de IFN, el ARN del VHC debe medirse al inicio del tratamiento, en la semana 4, al final del tratamiento, y 12 semanas después del final de la terapia (A2).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 95%.

De acuerdo con reservas menores: 5%

- Con la triple combinación de PegIFN- α , ribavirina y simeprevir, el tratamiento debe interrumpirse si el nivel de ARN del VHC es ≥ 25 UI/mL en la semana 4, y detectable en la semana 12 o 24 de tratamiento (A2).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 95%.

De acuerdo con reservas menores: 5%

Retratamiento en pacientes con falla terapéutica

a antivirales de acción directa

Los regímenes actuales de tratamiento con los AAD ofrecen tasas de RVS por arriba del 90% en la mayoría de los pacientes, independientemente del genotipo y grado de fibrosis. Sin embargo, a pesar del éxito de estos tratamientos, algunos pacientes no responden. Este pequeño grupo de pacientes, debe ser evaluado cuidadosamente, ya que, al día de hoy, los estudios y opciones de retratamiento son limitados y es importante saber qué hacer.

En el caso de los pacientes no respondedores a la terapia dual de IFN-peg mas ribavirina, diferentes estudios (60, 68, 90) indican que la RVS es alta y similar a la que obtienen los pacientes sin tratamiento previo con los nuevos esquemas AAD libres de IFN, por lo que estos pacientes deben de tratarse como pacientes sin tratamiento previo de acuerdo a las recomendaciones de genotipo, subtipo y estadio de fibrosis de este consenso.

Los pacientes infectados con genotipo 1 del VHC que recibieron un esquema triple de IFN-peg, ribavirina mas un inhibidor de proteasa (IP) (telaprevir, boceprevir simeprevir) y que no tuvieron una RVS, pueden ser retratados con sofosbuvir y un inhibidor de la NS5A.

La combinación sofosbuvir/ledipasvir ha sido evaluada en el retratamiento de pacientes no respondedores a la triple terapia, obteniéndose una tasa alta de RVS. En el estudio ION-2, los pacientes sin cirrosis que recibieron tratamiento con esta combinación por 12 semanas con o sin ribavirina obtuvieron una RVS en el 100% y 96%, respectivamente. Otro grupo recibió el mismo esquema por 24 semanas con o sin ribavirina y obtuvo una RVS de 100 y 97%, respectivamente



(68). En el mismo estudio, los pacientes con cirrosis, recibieron el mismo esquema por 12 semanas con o sin ribavirina y la RVS fue de 85% y 86%, respectivamente, además se elevó al 100% con o sin ribavirina cuando se extendió el tratamiento a 24 semanas. El estudio SIRIUS evaluó un número mayor de pacientes cirróticos no respondedores a terapia triple con la combinación sofosbuvir/ledipasvir, 12 semanas con ribavirina contra 24 semanas sin ribavirina obteniendo una RVS de 96 y 97 %, respectivamente (146). En base a estos estudios las guías de tratamiento 2016 de la EASL (90) recomiendan dar este esquema de tratamiento por 12 semanas con ribavirina en todos los pacientes (con y sin cirrosis) a diferencia de las guías de tratamiento de la AASLD (42), que recomienda varias opciones: 12 semanas sin ribavirina en los pacientes sin cirrosis y en los pacientes con cirrosis 12 semanas con ribavirina o 24 semanas sin ribavirina.

El estudio ASTRAL-1, evaluó la combinación de sofosbuvir/velpatasvir durante 12 semanas sin ribavirina en pacientes con y sin cirrosis con genotipos 1, 2, 4, 5, y 6, sin tratamiento previo y experimentados con triple terapia con un IP. Se obtuvo una tasa de RVS global mayor del 99% y del 100% para el grupo de pacientes con genotipo 1 tratados previamente (77).

En pacientes no cirróticos no respondedores a la terapia triple, la combinación de sofosbuvir/daclatasvir por 24 semanas con y sin ribavirina alcanzaron tasas de RVS del 100% y 95% respectivamente (64).

La más nueva combinación de ADD elbasvir/grazoprevir, recientemente aprobada por la FDA y la EMA, ya disponible en México, también ha sido estudiada en los pacientes no respondedores a la triple terapia IFN-peg/ribavirina más IP; con esta combinación por 12 semanas más ribavirina se obtuvieron tasas de RVS >95% (147).

En pacientes que fallaron a un régimen de AAD libre de interferón, la resistencia de VHC a los AAD puede jugar un papel importante. La presencia de variantes virales asociadas a resistencia (RAS, por sus siglas en inglés) a los inhibidores de NS5A se asociaron a una menor tasa de curación virológica en ciertos grupos de pacientes, tales como aquellos con genotipo 1a o 3 y con cirrosis. Los virus resistentes a los inhibidores de proteasa y los virus resistentes a los inhibidores de la polimerasa no nucleósidos disminuyen progresivamente hasta llegar a ser indetectables en unos pocos meses hasta 2 años después de la interrupción del tratamiento. En contraste, los virus resistentes a los inhibidores de NS5A pueden permanecer durante muchos años (148).

A pesar del conocimiento de la existencia de RAS, no está indicado solicitar pruebas de resistencia para tomar decisiones de retratamientos (2).

Los pacientes que fallaron a los esquemas de AAD libre de IFN, de cualquier genotipo, deben ser tratados con otra combinación libre de interferón que incluya fármacos con un alta barrera a la resistencia, más uno o dos medicamentos sin resistencia cruzada con los fármacos utilizados.

Sofosbuvir es un AAD que tiene un alta barrera para la resistencia, excepcionalmente tiene RAS y



si los hay, desaparecen rápidamente al terminar el tratamiento. Por lo tanto, las estrategias actuales de retratamiento deben de incluir sofosbuvir.

Este grupo de pacientes debe ser retratado con un régimen libre de IFN-peg por 12 semanas más ribavirina ajustada a su peso en el caso de que tenga nada o poca fibrosis (F0-F1). Se puede considerar extender el tratamiento a 24 semanas, especialmente en pacientes con enfermedad hepática avanzada (F3-F4) o que tenga intolerancia a la ribavirina.

Los pacientes con falla a sofosbuvir solo, o sofosbuvir más ribavirina, o sofosbuvir más PegIFN- α y ribavirina pueden ser retratados con una combinación de sofosbuvir más simeprevir (genotipo 1 o 4), sofosbuvir más daclatasvir (todos los genotipos), o sofosbuvir más ledipasvir (genotipos 1, 4, 5 o 6), con paritaprevir potenciado por ritonavir, ombitasvir y dasabuvir (genotipo 1), o con paritaprevir potenciado por ritonavir y ombitasvir (genotipo tipo 4).

Los pacientes con genotipo 1 y 4 que tuvieron falla a un régimen que combina PegIFN- α , ribavirina y simeprevir deben retratarse con una combinación de sofosbuvir con daclatasvir o ledipasvir. Los pacientes que fallaron en un régimen que combina PegIFN- α , ribavirina y daclatasvir deben retratarse con una combinación de sofosbuvir y simeprevir (genotipo 1 y 4). Los pacientes infectados con el genotipo 1 o 4 que fallaron en un régimen que contienen sofosbuvir y simeprevir deben retratarse con una combinación de sofosbuvir con daclatasvir o ledipasvir, mientras que los pacientes que fallaron a un régimen que contiene sofosbuvir y daclatasvir o ledipasvir deben ser retratados con una combinación de sofosbuvir y simeprevir (genotipo 1 y 4).

Hezode y colaboradores (149) retrataron a un grupo de pacientes con genotipo 1 que fallaron a tratamientos con sofosbuvir, con un esquema de sofosbuvir/ledipasvir por 12 semanas más ribavirina obteniendo una RVS del 98% (50/51). En otro estudio de 15 pacientes que no alcanzaron una RVS después del tratamiento que contenía un inhibidor de NS5A, se retrataron con sofosbuvir y simeprevir sin ribavirina durante 12 semanas, y se logró una RVS12 en 8/10 pacientes con genotipo 1a, 3/3 pacientes con genotipo 1b y 2/2 pacientes con genotipo 4 (150). Diez pacientes con fibrosis F3 o cirrosis compensada que no lograron alcanzar una RVS después de un régimen libre de IFN se retrataron con la triple combinación de sofosbuvir, simeprevir y daclatasvir con ribavirina durante 24 semanas. Seis de ellos lograron una RVS12 (151).

En un estudio se utilizó la combinación de sofosbuvir y velpatasvir de 4 a 12 semanas, los pacientes que no alcanzaron la RVS se volvieron a tratar con la misma combinación durante 24 semanas con ribavirina. En ellos se logró una RVS12 en 97% (33/34) de los pacientes infectados con el genotipo 1, del 91% (13/14) en pacientes infectados con los genotipos 2 y del 76% (13/17) en los pacientes infectados con el genotipo 3 (152).

En el estudio QUARTZ-1, se incluyeron 20 pacientes con el genotipo 1 con fracaso virológico al tratamiento con AAD anterior. Ellos fueron tratados con una combinación de sofosbuvir, poten-



ciado con ritonavir paritaprevir, ombitasvir y dasabuvir durante 12 ó 24 semanas, con o sin ribavirina. Se logró una RVS12 en 13/14 pacientes con genotipo 1a sin cirrosis tratados por 12 semanas con ribavirina, en 6/6 pacientes infectados con el genotipo 1a con cirrosis tratados durante 24 semanas con ribavirina, y en 2 / 2 pacientes infectados con el genotipo 1b tratados durante 12 semanas sin ribavirina (153).

En el estudio C-SWIFT-retratamiento, pacientes infectados con el genotipo 1 se trataron durante 4, 6 u 8 semanas con la combinación de sofosbuvir, grazoprevir y elbasvir sin ribavirina; otro grupo se retrató con la misma combinación de fármacos con ribavirina durante 12 semanas, todos ellos (23/23) lograron una RVS (42).

En la actualidad, hay pocos estudios y estos incluyen un pequeño número de pacientes que apoyan las recomendaciones de retratamiento a fallas terapéuticas con los esquemas de AAD sin IFN-peg. Estas recomendaciones están basadas en poca evidencia y están sujetas a cambios al existir datos disponibles. No se pueden derivar algoritmos específicos de estas observaciones para guiar las decisiones de retratamiento, por lo tanto, el retratamiento debe guiarse bien por el conocimiento de qué fármacos se administraron (Tabla1).

En los pacientes que han fallado un esquema libre de interferón y que no tengan necesidad urgente de retratamiento (F0-F2) pueden esperar hasta que estén disponibles más datos y/o opciones terapéuticas alternativas de retratamiento.

Recomendaciones

- Los pacientes sin respuesta posterior al tratamiento combinado con interferón pegilado (IFN-peg) y ribavirina deben ser tratados como grupo experimentado, de acuerdo al genotipo y al estadio de fibrosis con nuevos esquemas de antivirales directos (A1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 90%.

De acuerdo con reservas menores: 10%

- Los pacientes infectados con VHC genotipo 1 con falla a tratamiento combinado triple a base de IFN-peg, ribavirina y telaprevir o boceprevir o simeprevir deben ser retratados con una combinación libre de interferón a base de sofosbuvir / velpatasvir, sofosbuvir / ledipasvir, grazoprevir / elbasvir, o sofosbuvir / daclatasvir por 12 semanas, con o sin ribavirina (A1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 92%.

De acuerdo con reservas menores: 8%



- Las recomendaciones de retratamiento posterior a un segundo esquema a base de anti-virales de acción directa (AAD) están basadas en evidencia indirecta y sujeta a cambios al existir datos disponibles (A2).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 88%.

De acuerdo con reservas menores: 12%

- Los pacientes que fallan a un esquema a base de AAD con o sin IFN-peg, con o sin ribavirina, deben ser retratados con un régimen libre de IFN-peg por 12 semanas más una dosis ajustada a su peso de ribavirina (F0-F2). Se puede considerar extender el tratamiento a 24 semanas, especialmente en pacientes con enfermedad hepática avanzada (F3-F4) (B1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 91%.

De acuerdo con reservas menores: 9%

- Los pacientes que fallan a tratamiento con base en sofosbuvir solo o combinado con ribavirina o IFN-peg y ribavirina pueden ser retratados con una combinación de sofosbuvir y simeprevir (genotipo 1 o 4), sofosbuvir y daclatasvir (todos los genotipos), o sofosbuvir y ledipasvir (genotipos 1, 4, 5 o 6), o ritonavir + paritaprevir, ombitasvir y dasabuvir (genotipo 1), o con ritonavir + paritaprevir y ombitasvir (genotipo 4), grazoprevir/elbasvir (genotipo 1 y 4) (B2).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 92%.

De acuerdo con reservas menores: 8%

- Los pacientes infectados con VHC genotipo 1 o 4 que fallaron a tratamiento combinado con base en IFN-peg, ribavirina y simeprevir deben ser retratados con una combinación de sofosbuvir con daclatasvir o ledipasvir o velpatasvir (B1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 96%.

De acuerdo con reservas menores: 4%

- Los pacientes infectados con genotipo 1 que fallan a un esquema que contenga un inhibidor NS5A (ledipasvir, velpatasvir, ombitasvir, elbasvir y daclatasvir) pueden recibir sofosbuvir más ritonavir más paritaprevir, ombitasvir y dasabuvir, sofosbuvir más grazoprevir más elbasvir o sofosbuvir más daclatasvir más simeprevir todos con ribavirina por 12 o 24 semanas dependiendo del genotipo 1a /1b o del grado de fibrosis (B1).



Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 92%.

De acuerdo con reservas menores: 8%

- Los pacientes infectados con genotipo 4 que fallan a un esquema que contenga un inhibidor NS5A (ledipasvir, velpatasvir, ombitasvir, elbasvir y daclatasvir) pueden recibir sofosbuvir mas ritonavir + paritaprevir, ombitasvir y dasabuvir, sofosbuvir mas grazoprevir mas elbasvir o sofosbuvir mas daclatasvir mas simeprevir todos con ribavirina por 12 o 24 semanas dependiendo del grado de fibrosis (B1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 96%.

De acuerdo con reservas menores: 4%

- En todos los pacientes independientemente del genotipo, sin necesidad urgente de retratamiento (F0-F2) pueden esperar a que existan mejores opciones de tratamiento (A1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

- Se desconoce la eficacia y seguridad de un esquema triple que incluya sofosbuvir, un inhibidor NS3, y un inhibidor de la proteasa NS5A en pacientes que fallan a un esquema a base de AAD (B2).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 92%.

De acuerdo con reservas menores: 8%

- Se desconoce la utilidad de la prueba de resistencia al VHC previo al retratamiento en pacientes que han fallado a cualquiera de los esquemas de tratamiento que contenga AAD (B2).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

Seguimiento post-tratamiento en pacientes con RVS

En la era de los antivirales de acción directa, la RVS es > 90% para todos los genotipos, por lo que ahora se espera una mayor sobrevida e incluso una mejoría de las manifestaciones asociadas con el virus, por lo que es importante conocer el seguimiento en estos pacientes (154).



El desenlace primario para evaluar la eficacia de los tratamientos libres de interferón es el RNA de VHC no detectable a las 12 semanas del fin de tratamiento (154), sin embargo aún no se conoce si la correlación entre la RVS12 y la viremia no detectable a largo plazo es similar con regímenes de corta duración (154), por lo que las guías de EASL consideran que una infección se encuentra curada si los pacientes no cirróticos presentan un RNA de VHC indetectable a la semana 48 (90). Un estudio retrospectivo de 779 pacientes tratados con sofosbuvir mostró que solo 2 pacientes tuvieron recaída a la semana 24 (155), sin embargo, en el reporte de Sarrazin y colaboradores se estimó por análisis filogenético que un 58% de pacientes con viremia recurrente tardía fueron tratados exitosamente con un régimen basado en sofosbuvir y tuvieron reinfección con una cepa diferente, y de los que presentaban viremia recurrente tardía, se negativizó a las 24 semanas post-tratamiento (156) por lo que se podría considerar esta ventana de tiempo para el RNA de VHC de control.

Se ha observado que los pacientes que presentan reinfección tienen niveles elevados de alanina aminotransferasa $> 1.5x$ el límite superior de lo normal hasta en un 71% (157); sin embargo, en aquellos con elevación persistente y otros factores de riesgo, deben de evaluarse otras patologías asociadas (hígado graso, hemocromatosis, etc) como posibles causantes de la transaminasemia (154).

La duración exacta de la vigilancia de CHC en pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis no se conoce y por el momento se considera indefinida. Lo que se ha reportado es que a pesar de la erradicación de VHC, el riesgo de HCC sigue presente (158).

En diferentes estudios se ha estimado que el riesgo de desarrollar CHC a 5 años en pacientes con una RVS fue de 2.9% en la cohorte general, 5.3% en la cohorte con cirrosis y 0.9% en los pacientes coinfectados (154). En un estudio de Taiwán, se observó que el riesgo a 5 años de CHC en pacientes con una RVS fue de 22.6% en pacientes con cirrosis y de 3.2% en pacientes con F3 (158), con una incidencia anual de 1.16%, por lo que se recomienda continuar con el seguimiento en esta población según las recomendaciones establecidas (90).

La medición incrementada en el gradiente hepático de presión venosa (GHPV), es una de las complicaciones asociadas a la hepatitis y fibrosis (159). Se ha observado en pacientes tratados con PEG-IFN/ribavirina y con una RVS, una disminución del GHPV $>20\%$ o a un valor $< 12\text{mmHg}$ en un 82% (160), sin embargo, en un estudio con el uso de sofosbuvir/ribavirina por 48 semanas, solo un 24% de pacientes tuvo una disminución $> 20\%$ de GHPV y al seguimiento ninguno de los pacientes llegó a un GHPV $< 12\text{ mmHg}$ (161).

De acuerdo a los resultados de Mandofer y colaboradores (2016), lo que se aprecia es una disminución en todos los estadios en el GHPV. Cuando el GHPV de base es 6–9 mmHg, este se normaliza ($< 6\text{ mmHg}$) en 63% de pacientes, y ningún paciente progresa a $> 10\text{ mmHg}$. Entre los



pacientes con GHPV > 10 mmHg, una disminución clínicamente relevante de > 10% se aprecia en el 63% de los pacientes y solo un 24% llega a valores < 10 mmHg (161).

Pese a los resultados observados, no todos los pacientes presentan una disminución del gradiente, por lo que continúan en riesgo y se recomienda el seguimiento de los mismos mediante endoscopia (90).

Se considera que si no son modificadas las conductas de riesgo podrían colocarse en riesgo potencial a aquellos pacientes con una RVS a una nueva infección. En un meta-análisis, el riesgo de reinfección fue tan alto como 8.2% para usuarios de drogas intravenosas y de 23.6% en pacientes con coinfección por HIV/VHC (162). Otros estudios han mostrado una tasa de reinfección de 2 al 19% (157, 163, 164) y también hay que recordar que los pacientes con conductas de riesgo pueden presentar una superinfección (infecciones combinadas con diferentes virus hepatotróficos) (157). Se considera que los pacientes usuarios de drogas intravenosas son de alto riesgo para reinfección. Esta se ha estimado en 13% en pacientes en el estudio de Midgard y colaboradores, e incluso se han documentado reinfecciones con cepas virales diferentes (10, 165). Se considera que la incidencia de reinfección fue de 5.8/100 pacientes años en aquellos que recayeron en el uso de drogas intravenosas luego del tratamiento.

En un meta-análisis se observó que el riesgo de reinfección a 5 años en aquellos con una RVS fue del 0.9% en pacientes de bajo riesgo vs 8.2% en pacientes usuarios de drogas intravenosas o prisioneros (166).

Recomendaciones

- En pacientes con F0 y F2 con RVS, se recomienda realizar la medición sérica de ALT y RNA del VHC a las 48 semanas después de finalizar tratamiento, y dar de alta si la ALT es normal y el RNA del VHC es indetectable (B1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 96%.

De acuerdo con reservas menores: 4%

- En pacientes cirróticos o con fibrosis grado 3 con una RVS se debe continuar la vigilancia de la aparición de un carcinoma hepatocelular cada 6 meses por medio de ultrasonido (B1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 96%.

De acuerdo con reservas menores: 4%



- En los pacientes cirróticos con una RVS se deberá dar seguimiento endoscópico para hipertensión portal y varices de acuerdo a las guías internacionales (A2).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

- Se debe explicar el riesgo de reinfección a las personas con conductas de alto riesgo actual, para modificar positivamente dicha situación (B1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 95%.

De acuerdo con reservas menores: 5%

- Después de alcanzar una RVS, se debe implementar el seguimiento en personas con alto riesgo de una posible reinfección por VHC mediante evaluación anual de RNA del VHC (B2).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 96%.

De acuerdo con reservas menores: 4%



Recomendaciones de retratamiento de los pacientes con Hepatitis C Crónica que no lograron alcanzar una RVS con la terapia antiviral anterior que contiene una o varias AAD.

Falla al tratamiento	Genotipo	Sofosbuvir/ ledipasvir	Sofosbuvir/ velpatasvir	Ombitasvir/ paritaprevir/ rionavir y dasabuvir	Ombistavir/ paritraprevir/ ritonavir	Grazoprevir/ elbasvir	Sofosbuvir y daclatasvir	Sofosbuvir y simeprevir	Sofosbuvir + ombitasvir/ paritraprevir/ rionavir y dasabuvir	Sofosbuvir + ombitasvir/ paritraprevir/ rionavir	Sofosbuvir + grazoprevir / elbasvir	Sofosbuvir + daclatasvir + simeprevir
PegIFN alpha con ribavirina y telaprevir o boceprevir o simeprevir	1	12 semanas con ribavirina	12 semanas con ribavirina	No	No	No	12 semanas con ribavirina	No	No	No	No	No
Sofosbuvir solo, sofosbuvir más ribavirina o sofosbuvir más PEGIFN alpha y ribavirina	1	12 semanas con ribavirina (F0-F2) o 24 semanas con ribavirina (F3-F4)	12 semanas con ribavirina (F0-F2) o 24 semanas con ribavirina (F3-F4)	12 semanas con ribavirina (F0-F2) o 24 semanas con ribavirina (F3-F4)	No	12 semanas con ribavirina (F0-F2) si RNA VHC <800,000 UI/ml o 24 semanas con ribavirina si VHC RNA > 800,000 (5.9log) UI/ml Y (F3-F4)	12 semanas con ribavirina (F0-F2) o 24 semanas con ribavirina (F3-F4)	12 semanas con ribavirina (F0-F2) o 24 semanas con ribavirina (F3-F4)	No	No	No	No
Sofosbuvir solo, sofosbuvir más ribavirina o sofosbuvir más PEGIFN alpha y ribavirin	2	No	12 semanas con ribavirina (F0-F2) o 24 semanas con ribavirina (F3-F4)	No	No	No	12 semanas con ribavirina (F0-F2) o 24 semanas con ribavirina (F3-F4)	No	No	No	No	No
	3	No	12 semanas con ribavirina (F0-F2) o 24 semanas con ribavirina (F3-F4)	No	12 semanas con ribavirina (F0-F2) o 24 semanas con ribavirina (F3-F4)	12 semanas con ribavirina (F0-F2) si RNA VHC <800,000 UI/ml o 24 semanas con ribavirina si VHC RNA > 800,000 (5.9log) UI/ml Y (F3-F4)	12 semanas con ribavirina (F0-F2) o 24 semanas con ribavirina (F3-F4)	12 semanas con ribavirina (F0-F2) o 24 semanas con ribavirina (F3-F4)	No	No	No	No
	4	12 semanas con ribavirina (F0-F2) o 24 semanas con ribavirina (F3-F4)	12 semanas con ribavirina (F0-F2) o 24 semanas con ribavirina (F3-F4)	No	12 semanas con ribavirina (F0-F2) o 24 semanas con ribavirina (F3-F4)	12 semanas con ribavirina (F0-F2) si RNA VHC <800,000 UI/ml o 24 semanas con ribavirina si VHC RNA > 800,000 (5.9log) UI/ml Y (F3-F4)	12 semanas con ribavirina (F0-F2) o 24 semanas con ribavirina (F3-F4)	12 semanas con ribavirina (F0-F2) o 24 semanas con ribavirina (F3-F4)	No	No	No	No
	5 ó 6	12 semanas con ribavirina (F0-F2) o 24 semanas con ribavirina (F3-F4)	12 semanas con ribavirina (F0-F2) o 24 semanas con ribavirina (F3-F4)	No	No	No	12 semanas con ribavirina (F0-F2) o 24 semanas con ribavirina (F3-F4)	No	No	No	No	No



Falla al tratamiento	Genotipo	Sofosbuvir/ ledipasvir	Sofosbuvir/ velpatasvir	Ombitasvir/ paritaprevir/ rionavir y dasabuvir	Ombistavir/ paritaprevir/ rionavir	Grazoprevir/ elbasvir	Sofosbuvir y daclatasvir	Sofosbuvir y simeprevir	Sofosbuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ rionavir y dasabuvir	Sofosbuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ rionavir	Sofosbuvir + grazoprevir / elbasvir	Sofosbuvir + daclatasvir + simeprevir
Sofosbuvir y simeprevir	1	12 semanas con ribavirina (F0-F2) o 24 semanas con ribavirina (F3-F4)	12 semanas con ribavirina (F0-F2) o 24 semanas con ribavirina (F3-F4)	No	No	No	12 semanas con ribavirina (F0-F2) o 24 semanas con ribavirina (F3-F4)	No	No	No	No	No
	4	12 semanas con ribavirina (F0-F2) o 24 semanas con ribavirina (F3-F4)	12 semanas con ribavirina (F0-F2) o 24 semanas con ribavirina (F3-F4)	No	No	No	12 semanas con ribavirina (F0-F2) o 24 semanas con ribavirina (F3-F4)	No	No	No	No	No
Régimen que contiene inhibidor de NS5A (ledipasvir, velpatasvir, ombitasvir, elbasvir, daclatasvir)	1a	No	No	No	No	No	No	No	24 semanas con ribavirina	No	24 semanas con ribavirina	24 semanas con ribavirina
	1b	No	No	No	No	No	No	No	12 semanas con ribavirina (F0-F2) o 24 semanas con ribavirina (F3-F4)	No	12 semanas con ribavirina (F0-F2) o 24 semanas con ribavirina (F3-F4)	12 semanas con ribavirina (F0-F2) o 24 semanas con ribavirina (F3-F4)
	2	No	24 semanas con ribavirina	No	No	No	No	No	No	No	No	No
	3	No	24 semanas con ribavirina	No	No	No	No	No	No	No	No	No
	4	No	No	No	No	No	No	No	No	12 semanas con ribavirina (F0-F2) o 24 semanas con ribavirina (F3-F4)	12 semanas con ribavirina (F0-F2) o 24 semanas con ribavirina (F3-F4)	12 semanas con ribavirina (F0-F2) o 24 semanas con ribavirina (F3-F4)
	5 o 6	No	24 semanas con ribavirina	No	No	No	No	No	No	No	No	No

Recomendaciones de tratamiento para el retratamiento de los mono infectados con VHC o coinfectados VHC/VIH con hepatitis C crónica que no lograron alcanzar una respuesta viral sostenida en la terapia antiviral anterior que contine una o varias AAD.



Coinfección por Virus de la Hepatitis B (VHB)

La coinfección VHC /VHB es más frecuente en las zonas endémicas de VHB que incluyen: Asia, África subsahariana y Sudamérica donde la coinfección se presenta hasta en el 25% de las personas. Globalmente en los pacientes con hepatitis crónica por VHC, se ha reportado que entre el 2-10% de ellos tienen una infección simultánea con VHB (167-169).

Los factores de riesgo para una infección simultánea incluyen una edad más avanzada (> 50 años), género masculino, etnicidad asiática, uso de drogas ilegales (cocaína), mayor número de parejas sexuales e infección por VIH (167-169).

La mayoría de los estudios realizados indican que la coinfección VHC/VHB se asocia a un mayor riesgo de eventos clínicos adversos incluyendo fibrosis avanzada F3-F4 en el 84.6% vs 29.9% en mono infectados con VHC, cirrosis, descompensación hepática, hepatocarcinoma y necesidad de trasplante hepático, al compararse con pacientes con mono infección por VHC (167, 170, 171). Debido a lo anterior, se recomienda realizar en todos los pacientes con infección por VHC serología para VHB incluyendo antígeno de superficie del VHB (HBsAg), anticuerpos contra la región core del VHB (anti-HBc total) y anticuerpos contra el antígeno de superficie (anti-HBs), para determinar la presencia de coinfección con VHB o de hepatitis VHB oculta definida como: HBsAg negativo, anti-HBc positivo y ácido desoxirribonucleico del VHB detectable (DNA-VHB). Debe vacunarse a todos los sujetos susceptibles para infección por VHB.

Cuando se tiene el diagnóstico de coinfección VHC/VHB es necesario determinar los niveles de ácido ribonucleico del VHC (RNA-VHC) y del DNA-VHB para conocer cuál de los virus predomina, ya que existe un fenómeno de inhibición recíproca. En la mayoría de los casos el virus dominante es el VHC (167, 172).

Si bien se recomienda tratar según la infección predominante, debido a que las tasas de RVS son las mismas que en pacientes mono infectados con VHC, los esquemas terapéuticos así como las reglas de su uso son las mismas que en la mono infección por VHC de acuerdo al genotipo. Si se detecta replicación activa de ambos virus se sugiere tratar ambas infecciones agregando al esquema un análogo de nucleos(t)ido contra VHB.

Durante el tratamiento contra el VHC, existe la posibilidad de reactivación del VHB, la cual se ha reportado en el 36% de los casos, incluyendo casos de hepatitis fulminante (173, 174), por lo que es necesario monitorear los niveles de DNA-VHB periódicamente durante la terapia, en periodos no menores de 4 semanas. Si se detecta DNA-VHB, deberá iniciarse terapia con análogos nucleósido o nucleótido según la disponibilidad (172-174). Es importante mencionar que el simeprevir



aumenta los niveles del tenofovir (TDF) con riesgo de mayor nefrotoxicidad por lo que se sugiere seguimiento estrecho.

Recomendaciones

- Se debe tratar a los pacientes coinfectados con los mismos regímenes y siguiendo las mismas reglas que los pacientes mono infectados por VHC (B1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

- Si el VHB se replica en niveles significativos antes, durante o después del aclaramiento del VHC, se debe indicar terapia concomitante con análogos de nucleósidos o nucleótidos (B1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

Manifestaciones de hepatitis C crónica mediada por inmunocomplejos

La infección crónica por el VHC se asocia con múltiples manifestaciones extra-hepáticas. Debido a que se ha demostrado que el VHC infecta tanto a los hepatocitos como a los linfocitos, las manifestaciones sistémicas mediadas por inmunocomplejos como los trastornos linfoproliferativos de células B incluyendo el linfoma no Hodgkin (LNH) y la crioglobulinemia mixta (CM) están fuertemente asociadas a la infección por VHC (175, 176).

Existe evidencia de que los sujetos con CM pueden evolucionar a LNH, como se documentó en un estudio retrospectivo que incluyó a 1,255 pacientes anti-VHC positivos con CM y se estimó una tasa de 660.8 casos nuevos por 100,000 pacientes/año, lo que representa un riesgo 35 veces mayor comparado con la población en general (177).

El LNH más común es el difuso de células grandes B. El tratamiento estándar de éste tipo de LNH son los regímenes de quimioterapia R-CHOP (rituximab + ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona). En un estudio retrospectivo de casos y controles (76 casos vs 228 controles) se encontró que la infección por VHC tiene un impacto negativo en la supervivencia de los pacientes con LNH y que el tratamiento antiviral contra el VHC se asocia con una mejor respuesta del LNH a la quimioterapia y mejora la supervivencia a 5 años (178).



Existen reportes de casos en los que tras obtener una RVS con regímenes libres de interferón se puede obtener regresión del linfoma de bajo grado (17). En el reciente estudio francés ANRS HC-13 Lympho-C, se incluyeron 61 pacientes con LNH tratados con peginterferón, ribavirina +/- inhibidores de proteasa de primera generación (Peg+R+/- IP) y se compararon con un grupo control de 94 pacientes con VHC sin LNH. Por otro lado, se describe una serie de 10 pacientes con LNH y VHC tratados con agentes antivirales directos. La tasa de RVS con Peg+R+/- IP en LNH de células B fue del 69% con una tasa de discontinuación prematura del 19.6%. Sin embargo, el incremento de la supervivencia fue significativamente mejor en los pacientes con VHC sin LNH en comparación con el grupo de LNH. En el grupo tratado con AAD, la RVS fue del 90% observando una muy buena tolerancia (179).

La vasculitis por CM puede ser grave y amenazar la vida, ya que además de la purpura palpable, el síndrome de la CM se caracteriza por daño multiorgánico incluyendo: úlceras cutáneas, neuropatía y glomerulonefritis (175).

La obtención de una RVS es la principal meta a alcanzar en los pacientes con CM asociado a VHC. El uso de regímenes basados en IFN puede llevar a la remisión de la vasculitis en el 88%-97% de los pacientes (180, 181). En algunos estudios se ha estudiado la eficacia y tolerabilidad de los regímenes con agentes antivirales directos ya sea en combinación con IFN o en regímenes libres del mismo (16, 182). En un estudio prospectivo reciente, se evaluó la eficacia y seguridad de la terapia con agentes antivirales directos basada en sofosbuvir. Incluyeron 44 pacientes consecutivos con CM asociada a VHC y en dos de ellos la CM había evolucionado a linfoma indolente. En todos los casos se obtuvo una RVS a la semana 12 y 24 con resolución de la vasculitis en el 100% en los pacientes con CM aislada. Se observó una mejoría en la escala de actividad de vasculitis de Birmingham desde la semana 4 así como un descenso de los valores promedio del criocrito. De manera intrigante, en los dos pacientes con linfoma se obtuvo una respuesta parcial de la vasculitis y un descenso de 50% del criocrito. Reportan eventos adversos generalmente leves en el 59% de los casos y un caso de anemia que requirió de hemotransfusión. Concluyendo que la terapia antiviral libre de interferón con los AAD en pacientes con CM es segura y eficaz (183).

A pesar de estos resultados alentadores, falta información relacionada con la eficacia de esquemas combinados con la terapia depletadora de células B (rituximab) que habitualmente se emplea como terapia de rescate en casos refractarios a terapia antiviral o como adyuvante en casos graves con el uso de regímenes basados en interferón (184), por lo que hasta el momento, el manejo de estos enfermos requiere de la participación de un grupo multidisciplinario que permita evaluar de manera satisfactoria la respuesta viral, la respuesta hemato-oncológica y la renal así como la pertinencia y selección de los estudios complementarios y los esquemas apropiados en los casos refractarios a pesar de obtener una RVS.



Recomendaciones

- Se debe utilizar en el tratamiento del linfoma asociado a VHC regímenes libres de IFN, aunque aún no se conoce el efecto de la RVS en el pronóstico global. El efecto de las nuevas terapias antivirales junto con la depleción de las células B requiere más estudio. Se requiere un enfoque multidisciplinario con una estrecha monitorización de la función hepática en este tipo de pacientes (B1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

- Debe tratarse la crioglobulinemia mixta y la enfermedad renal asociada con la infección crónica por el VHC (requiere manejo multidisciplinario). El papel del rituximab en la enfermedad renal relacionada con el VHC requiere evaluación. La inhibición de la replicación del VHC y la RVS debe correlacionarse con la respuesta de la lesión renal y de la crioglobulinemia. Es imprescindible monitorizar estrechamente los efectos adversos (B1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 92%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

Enfermedad crónica renal avanzada y pacientes en hemodiálisis

La prevalencia de infección por VHC en los pacientes con enfermedad crónica renal avanzada es más alta que la de la población general y en diversos estudios se ha demostrado que la mortalidad es mayor en los pacientes en diálisis con infección por VHC en comparación con los no infectados (185).

En los sujetos con daño renal leve o moderado, con tasa de filtrado glomerular (TFG) de 30-80ml/min/1.73m², no se requiere ajustar la dosis de ninguno de los AAD disponibles y se pueden emplear en las dosis habituales según corresponda por el genotipo infectante.

Dado que el sofosbuvir se elimina por vía renal y que tanto sus concentraciones como las de su metabolito GS-331007 se elevan de manera importante en los pacientes con daño renal grave con TFG < 30ml/min/1.73m² (171% y 451% AUC respectivamente en comparación con los que no presentan daño renal), hasta el momento y con la información disponible, no se puede recomendar el uso generalizado en este grupo de enfermos.

En el estudio observacional de cohorte TARGET 2.0 se reportó la seguridad y eficacia de diferen-



tes regímenes con sofosbuvir en pacientes con daño renal. Si bien la RVS (82-83%) fue similar entre los diferentes grados de daño renal, en aquellos con TFG ≤ 45 ml/min/1.73 m² se observaron mayores tasas de anemia, deterioro de la función renal y eventos adversos serios (186).

En otro estudio de 17 pacientes con insuficiencia renal crónica terminal en hemodiálisis o con TFG < 30 ml/min que fueron tratados con simeprevir 150 mg y sofosbuvir 200 mg diario por 12 semanas con o sin ribavirina. Un paciente con cirrosis fue tratado por 24 semanas y el resto por 12 semanas. Los eventos adversos reportados fueron fatiga (28%), anemia (11%), rash o prurito (11%) y náusea (5%). Dos pacientes fueron hospitalizados uno por diarrea y otro por encefalopatía. La RVS fue alta. Si bien los autores sugieren que este puede ser seguro y bien tolerado, es un estudio cuya principal limitación es el número pequeño de sujetos (187).

Debido a estos resultados, en estos pacientes se prefieren regímenes libres de sofosbuvir. Sin embargo, si el tratamiento es urgente y no se cuenta con otras opciones sin sofosbuvir, principalmente en genotipos 2 y 3 (sofosbuvir/daclatasvir o sofosbuvir/velpatasvir), se debe de valorar el riesgo beneficio cuidadosamente e indicarlo bajo vigilancia estrecha, informando al paciente y a sus familiares e idealmente solicitando consentimiento informado.

La ribavirina se elimina por vía renal por lo que este medicamento es poco tolerado en los pacientes con daño renal avanzado y su principal evento adverso es la anemia, por lo que se recomienda reducir la dosis de ribavirina a 200mg/día o la frecuencia ajustarla a 200 mg cada tercer día en los pacientes con hemodiálisis o bien retirarla si la hemoglobina disminuye a 8.5 g/dL. Si se indica ribavirina, se debe iniciar con una hemoglobina basal por lo menos de 10 g/dL. La vigilancia en los pacientes a quienes se les indica ribavirina debe de ser estrecha y considerar el apoyo hematológico con eritropoyetina o paquetes globulares según sea necesario. Los esquemas terapéuticos indicados en pacientes con insuficiencia renal grave se recomiendan en base a dos estudios sobre la seguridad y eficacia de regímenes libres de interferón y sin sofosbuvir.

El primer estudio es el RUBY-1 con 20 pacientes con VHC, genotipo 1, sin cirrosis que no habían recibido tratamiento previo y con enfermedad renal crónica avanzada en estadio 4 (TFG 15-30ml/min/1.73m²) o estadio 5 (TFG < 15 ml/min/1.73m²) o en hemodiálisis. Todos fueron tratados con (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir) por 12 semanas—trece pacientes con genotipo 1a recibieron ribavirina 200 mg una vez al día. Siete pacientes con genotipo 1b se trataron sin ribavirina. La RVS semana 12 se observó en 18/20 (90%); un paciente presentó recaída después de la respuesta al final del tratamiento, otro paciente falleció por una causa no relacionada con el tratamiento. En nueve de los 13 pacientes que recibieron ribavirina (genotipo 1a) se suspendió la ribavirina por descenso de hemoglobina y se trataron con eritropoyetina, siendo posible reanudarla en tres de ellos (188).

El segundo estudio es el C-SURFER con 122 pacientes con virus de hepatitis C genotipo 1, se



incluyeron cirróticos compensados (6%) y con enfermedad renal crónica avanzada estadio 4, estadio 5 y/o en hemodiálisis (75%). Se trataron con grazoprevir (100mg) y elbasvir (50mg) por 12 semanas sin ribavirina. La RVS fue 115/122 (94%). Los eventos adversos que se presentaron más frecuentemente fueron cefalea, náusea y fatiga, aunque ocurrieron con una frecuencia similar que en el grupo que recibió placebo de inicio y recibió más tarde grazoprevir/elbasvir. En este estudio no se incluyeron pacientes con genotipo 4, pero pudiera tomarse en cuenta en este tipo de población con enfermedad renal crónica avanzada debido a la alta eficacia que se tiene en los pacientes con función renal normal (189).

Recomendaciones

- Todos los pacientes en terapia sustitutiva renal son candidatos a terapia antiviral (A1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

- Los pacientes en terapia sustitutiva renal, deben recibir un régimen libre de IFN, de ser posible libre de ribavirina, durante 12 semanas en pacientes sin cirrosis, y durante 24 semanas en pacientes con cirrosis. En caso de optar por ribavirina se recomiendan dosis bajas (A1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

- Los esquemas recomendados en pacientes con G1 con baja tasa de filtrado glomerular (TFG < 30ml/min) son la combinación de paritaprevir/ritonavir/ombitasvir más dasabuvir; así como el grazoprevir/elbasvir. En pacientes con G3 puede indicarse sofosbuvir más daclatasvir ó sofosbuvir/velpatasvir con vigilancia estrecha (B1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

Receptores de trasplante de órgano sólido no hepático

En los receptores de un órgano sólido no hepático con infección VHC, esta última se puede asociar a un aumento en la tasa de progresión de la fibrosis hepática. El trasplante de riñón que se lleva al cabo con VHC-RNA positivo se asocia con un incremento de la mortalidad del paciente



y del injerto. Esta mortalidad puede deberse a causa hepática o extrahepática principalmente de origen cardiovascular, sepsis y/o diabetes de nuevo inicio post-trasplante (190). La supervivencia del injerto disminuye por aumento de glomerulopatías, rechazo y diabetes (191).

La cirrosis es un factor predictor de la disminución de la supervivencia después del trasplante renal. Se recomienda evaluar la etapa de la fibrosis hepática en todos los pacientes VHC positivos candidatos a trasplante renal (7). Los pacientes con cirrosis hepática e hipertensión portal deben ser evaluados para un trasplante combinado hígado–riñón (192).

En un estudio clínico aleatorizado, se utilizó la combinación de sofosbuvir y ledipasvir, sin ribavirina en pacientes con o sin cirrosis y con o sin tratamiento previo resultando en tasas de 100% de RVS (57/57) y del 100% (57/57) en pacientes infectados con VHC genotipos 1 o 4 tratados de manera aleatoria durante 12 ó 24 semanas. La tasa media de filtración glomerular (TFG) fue de 50 mL/min para aquellos tratados por 12 semanas y de 60 mL/min para los que recibieron terapia por 24 semanas. El tratamiento fue bien tolerado y no se observaron cambios significativos en la TFG durante o después de la administración del tratamiento (193).

En un estudio, si bien más pequeño, en el que se incluyeron 25 pacientes trasplantados de riñón con infección crónica por VHC, tratados con esquemas basados en sofosbuvir, se reportó una tasa de 100% de RVS. Los pacientes fueron genotipo 1 (76%), con TFG >30 mL/min (100%), con fibrosis avanzada (44%). Los tratamientos incluidos fueron ledipasvir/ sofosbuvir (n=9), daclatasvir más sofosbuvir (n=4), sofosbuvir más ribavirina (n=3), ledipasvir /sofosbuvir más ribavirina (n=1), simeprevir más sofosbuvir más ribavirina (n=1), simeprevir más sofosbuvir (n=6) y sofosbuvir más interferón pegilado/ribavirina (n=1). El tratamiento fue bien tolerado sin requerir suspensión del esquema o reducción de las dosis y no se observó rechazo del injerto o cambios en los valores de creatinina. Las interacciones de los esquemas con los inhibidores de calcineurina fueron manejadas de acuerdo a los lineamientos establecidos sin representar un problema significativo (194).

En otro estudio se incluyeron 20 pacientes con VHC con trasplante renal (88% genotipo 1, la mitad con fibrosis avanzada, y 60% con experiencia a tratamiento) y recibieron varias combinaciones con esquemas basado en sofosbuvir: simeprevir más sofosbuvir (n=9), ledipasvir/ sofosbuvir (n=7), sofosbuvir más ribavirina (n=3) y daclatasvir más sofosbuvir (n=1). La RVS fue del 100%. Dos pacientes requirieron una reducción de la dosis por anemia (en sujetos cuyo esquema incluyó ribavirina). No se observaron cambios significativos en los valores de creatinina, proteinuria o rechazo del injerto antes o después del tratamiento. Un 45% de los pacientes requirieron una reducción en la dosis de inmunosupresión mientras se encontraban dentro de la terapia antiviral. Otros estudios reportan una alta tasa de RVS y buena seguridad (195) en pacientes tratados con diversos regímenes de tratamiento post trasplante de riñón (196, 197).

Los datos disponibles del manejo de la infección por VHC en pacientes trasplantados de corazón



son escasos. Los estudios disponibles no nos permiten establecer de manera contundente los beneficios a largo plazo de las nuevas terapias en este grupo de enfermos. Algo similar sucede en los pacientes trasplantados de pulmón, sin embargo, con base en los reportes y series de casos se puede considerar que los esquemas libres de interferón y basados en sofosbuvir son seguros y eficaces (198). No hay datos disponibles de la infección por VHC y el tratamiento después del trasplante de páncreas o intestino. En éstos contextos y dada la experiencia acumulada con el tratamiento en pacientes trasplantados de hígado se puede sugerir que estos pacientes deben ser tratados con una alta expectativa de RVS y seguridad. Dado que las combinaciones de sofosbuvir con un inhibidor de la región NS5A como ledipasvir, velpatasvir o daclatasvir, no requieren de ajustes en la inmunosupresión (con la probable excepción de everolimus), puede considerarse a estos esquemas como de primera línea en los sujetos post-trasplantados. Los receptores de trasplante de órgano, incluyendo riñón, corazón, pulmón, páncreas o incluso intestino corto deben ser evaluados y recibir tratamiento contra VHC.

Recomendaciones

- El tratamiento del VHC antes del trasplante renal puede evitar la mortalidad relacionada con causa hepática y prevenir la disfunción del injerto renal. Estos pacientes deben recibir un tratamiento libre de IFN, y de ser posible libre de ribavirina, durante 12 semanas en los pacientes sin cirrosis o durante 24 semanas en pacientes con cirrosis compensada (Child-Pugh A), siguiendo las recomendaciones antes mencionadas. Se deben utilizar estos medicamentos con vigilancia estrecha (B2).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

- En los receptores de trasplante de órgano sólido no hepático, los pacientes con indicación para la terapia antiviral, deben recibir un régimen libre de IFN, siguiendo las recomendaciones anteriores y con adecuada vigilancia de las interacciones farmacológicas con los inmunosupresores (B1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%



Tratamiento de los pacientes con enfermedad hepática grave

Los pacientes con cirrosis hepática descompensada [Child-Turcotte-Pugh (CTP) B ó C] deben ser referidos para su tratamiento a un centro especializado que cuente con programa de trasplante y médicos expertos en el manejo de pacientes con insuficiencia hepática avanzada. Esto debido a que el empleo de AAD carece de estudios prospectivos aleatorizados que den certeza a los esquemas de tratamiento y mucho depende de la opinión de expertos, pequeños estudios observacionales y sobre todo, al riesgo que existe de descompensación durante o inducida por el tratamiento, particularmente en los pacientes CTP C.

El empleo de interferón está contraindicado en los pacientes con cirrosis descompensada. Los esquemas de tratamiento con AAD son una nueva opción para este grupo de pacientes, independientemente de que vayan a ser trasplantados o no, y de hecho son el grupo de pacientes a quienes deberá ofrecérseles el tratamiento en forma inmediata y prioritaria, con el afán de evitar mayor descompensación de su reserva funcional hepática.

El trasplante hepático es el tratamiento de elección para pacientes con insuficiencia hepática crónica y aunque aún es debatible el mejor momento de tratamiento del VHC, este debe realizarse toda vez que la recurrencia en el injerto siempre sucede, disminuyendo su expectativa de función en ausencia de prevención (103). No existe un estudio prospectivo aleatorizado que determine si el tratamiento debe realizarse antes o después del trasplante por lo que la decisión depende de la experiencia propia del centro, los resultados reportados en diferentes centros y la opinión de expertos. El propósito del tratamiento tiene 2 objetivos, prevenir la reinfección del injerto y mantener la función hepática íntegra, todo lo cual hace más fácil el tratamiento médico del paciente trasplantado. En algunos casos, la erradicación del VHC retrasa la necesidad del trasplante, incluso al grado de retirar de la lista de espera a algunos pacientes (7, 199). Uno de los problemas que puede ocurrir es que algunos pacientes pudieran trasplantarse antes de completar el tratamiento de erradicación del VHC. También puede salir de la lista con una enfermedad hepática avanzada, escenario donde siempre se mantiene el riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular o una descompensación propia del grado de insuficiencia hepática, lo cual puede, en ambos casos, ser causa de mayor mortalidad en pacientes que no se trasplantan.

En pacientes infectados con los genotipos 1 o 4, se ha demostrado que el empleo de sofosbuvir y ribavirina (600 mg inicialmente y aumentado según la tolerancia y de acuerdo al peso) administrados por 4 semanas previas al trasplante, previene la reinfección del injerto en la mayoría de los pacientes (49). Sin embargo, ésta es una combinación insuficiente hoy en día y no es recomendable.



Un aspecto muy importante a considerar es la contraindicación del empleo de los medicamentos inhibidores de proteasa en insuficiencia hepática por un metabolismo inadecuado el cual provoca mayores concentraciones en pacientes CTP C. De hecho, su empleo debe ser muy cauteloso en aquéllos con CTP B, toda vez que se han reportado casos en los que la función hepática límite se descompensa con la administración de estos inhibidores de proteasa (9, 200). Por ello en este grupo de pacientes las combinaciones a considerar son: sofosbuvir y un inhibidor de NS5A tales como daclatasvir, ledipasvir o velpatasvir. El estudio SOLAR-1 en pacientes infectados con genotipo 1 o 4 y cirrosis descompensada CTP B, tratados con la combinación sofosbuvir-ledipasvir con ribavirina durante 12 a 24 semanas logró respuestas sostenidas a 12 meses de 87% con 12 semanas y de 89% con 24 semanas. En pacientes CTP C las cifras de RVS fueron de 86% y 87% con 12 y 24 semanas de tratamiento, respectivamente. En este estudio se observó una mejoría tanto del MELD como del índice de CTP en la mitad de los pacientes (199). En el estudio SOLAR-2, idéntico en su diseño, las tasas de RVS fueron de 87 y 96% en pacientes con Child B y de 85 y 78% en pacientes con Child C; también se documentó una mejoría en las escalas de MELD y CTP (201). El estudio ASTRAL- 4 incluyó pacientes con cirrosis descompensada CTP B, genotipos 1 y 4 que fueron aleatorizados a recibir sofosbuvir-velpatasvir sin ribavirina durante 12 semanas ó con ribavirina ajustada al peso ó 24 semanas sin ribavirina. Las RVS a 12 meses fueron 88, 94, y 93%, respectivamente en pacientes genotipo 1a y 89, 100 y 88% en genotipo 1b. En los pocos pacientes con genotipo 2 (4 en cada grupo) las RVS fueron del 100% sin ribavirina o con la dosis ajustada al peso, pero tan solo de 75% en aquéllos que recibieron la ribavirina por 24 semanas. En genotipo 3 las respuestas fueron de 50%, 85% y 50% respectivamente. En genotipo 4 el número de pacientes incluidos fue aún más pequeño. En aquéllos pacientes con MELD < 15 puntos, la mitad mejoraron su índice, en 22% no se modificó pero en 27% empeoró. En aquéllos con MELD > 15 puntos, 81% mejoró su índice y solo 7% empeoraron. Como es señalado, una limitante del estudio ASTRAL 4 es la muestra tan pequeña de genotipos 2, 4, 5 y 6 y aunque se observaron altas tasas de RVS sin ribavirina; dado lo pequeño de las muestras se recomienda incluir la ribavirina en el tratamiento si bien pudiera no ser necesaria (123).

Un estudio preliminar de la experiencia práctica en Inglaterra mostró la respuesta en pacientes genotipo 1a con el esquema de sofosbuvir y ledipasvir tratados durante 12 semanas, con o sin ribavirina logrando un 85% y 91% cuando se añadió ribavirina. Un pequeño grupo de pacientes tratados con sofosbuvir daclatasvir sin ribavirina logró apenas 50% de RVS y 88% cuando además recibieron ribavirina.

En el caso de pacientes infectados por genotipo 3, la RVS reportada en dos pequeños grupos de 5 pacientes fue de 60% y del 71% cuando además recibieron ribavirina (34). De nuevo, aproximadamente un tercio de los pacientes mejoró su MELD, 1/3 no hizo diferencia y 1/3 empeoró.



La experiencia con AADs en este grupo de pacientes con insuficiencia hepática avanzada de un estudio multicéntrico europeo realizado en la práctica cotidiana mostró que la disfunción hepática pudo revertirse en aproximadamente la tercera parte de los pacientes y 20% de los pacientes mejoraron lo suficiente como para ser retirados de la lista de espera de trasplante en el curso de un año; esto se hizo más aparente en los pacientes con MELD bajo. Sin embargo, estos beneficios deben ser considerados ante el riesgo que implica no ser trasplantado y el riesgo de descompensación o el desarrollo de un CHC (6, 202).

Un reporte reciente de un análisis matemático tomando en consideración los resultados de los estudios SOLAR 1 y 2 y la experiencia del sistema estadounidense de trasplante hepático (UNOS) sugiere que aquéllos pacientes con MELD < 27 y particularmente aquéllos con MELD de 23 o menor (rango 10 a 40) deben ser tratados con AADs antes del trasplante, lo cual se asocia con mejora de la sobrevida aun cuando algunos de ellos no sean trasplantados (203).

De igual forma, en otro análisis de modelo matemático empleando información del banco de datos de pacientes trasplantados (Scientific Registry of Transplant Recipients database 2003-2015) que incluye a 49,500 pacientes trasplantados y las respuestas a los AADs, supone una reducción del 32% de pacientes en la lista de espera para trasplantarse por VHC, en contraste con los pacientes con esteatosis hepática donde aumentó su necesidad de trasplante por descompensación de la función hepática en un 42% en el mismo período de tiempo (204).

La hepatitis C se puede tratar en los pacientes con CHC sin cirrosis o con cirrosis compensada e indicación de trasplante. De hecho, el tratamiento no debe retrasar el trasplante y sí evita la recurrencia con lo que mejora el pronóstico post-trasplante. En este grupo el tratamiento debe ser igual a aquellos pacientes sin CHC dependiendo del genotipo, el haber recibido un tratamiento previo y la intensidad de la insuficiencia hepática (114).

En un estudio, 61 pacientes con CHC e infección por VHC genotipos 2 o 3, con criterios de Milán para trasplante hepático, fueron tratados con sofosbuvir y ribavirina hasta por 48 semanas (49). La respuesta virológica post trasplante a la semana 12 fue del 70%; 23% tuvieron recurrencia del virus y 7% murieron.

Así el tratamiento recomendado para pacientes con genotipo 1 o 4 y cirrosis descompensada sean o no candidatos a trasplante, incluyendo aquéllos con CHC deberá ser la combinación de ledipasvir 90 mg–sofosbuvir 400 mg en una sola tableta y ribavirina 600 mg diarios inicialmente y aumentar éste conforme sea tolerada y de acuerdo al peso, durante 12 semanas. En pacientes con intolerancia a la ribavirina o aquéllos con anemia, el ledipasvir–sofosbuvir se debe administrar durante 24 semanas. En los pacientes que hayan tenido falla previa a algún tratamiento con sofosbuvir, el tratamiento recomendado es la combinación de ledipasvir 90 mg–sofosbuvir 400



mg más ribavirina 600 mg durante 24 semanas. En pacientes con genotipo 2, el esquema de sofosbuvir, daclatasvir y ribavirina sería otra alternativa.

En los pacientes trasplantados que sufren recurrencia de la infección por VHC genotipos 1 y 4, el tratamiento con sofosbuvir–ledipasvir más ribavirina lograron una tasa de RVS de 96% a las 12 y 24 semanas de tratamiento, incluso con grados de fibrósis Metavir F3 y cirrosis compensada. La eficacia fue menor en aquéllos con cirrosis compensada CTP B 85% y CTP C 60%, sin que esto mejorara con 24 semanas de tratamiento. Todos los pacientes recibieron ribavirina, por lo que debe asumirse que ésta contribuyó a la RVS. Hay otro estudio con ledipasvir–sofosbuvir administrado durante 24 semanas, siendo otra alternativa para aquéllos pacientes intolerantes a ribavirina (72).

En un estudio de pacientes trasplantados con recurrencia de genotipo 1 de VHC tratados con parataprevir, ritonavir, ombitasvir, dasabuvir y ribavirina ajustada la dosis al peso durante 24 semanas logró una RVS del 96% (205). Sin embargo debido a la interacción de ritonavir y los inhibidores de calcineurina, se deben hacer ajustes a la dosis en forma prospectiva tanto de la ciclosporina como el tacrolimus. Con el esquema 3D existen reportes post-mercadeo de práctica clínica que han reportado descompensación de la función hepática, en algunos casos grave, en pacientes con cirrosis CTP B y particularmente en los CTP C. La descompensación hepática con el esquema 3 D sucede en el curso de entre la primera semana y el mes de tratamiento, con elevación de bilirrubinas y datos clínicos de disfunción hepática, sin que necesariamente se acompañe de una elevación de enzimas hepáticas. La magnitud de este problema se desconoce, pero esto ha recibido una advertencia de la FDA para el uso de este tratamiento en los pacientes con cirrosis descompensada, considerando que está contraindicado su uso en pacientes con cirrosis descompensada.

En un estudio retrospectivo de sofosbuvir y simeprevir con o sin ribavirina en pacientes trasplantados se logró una RVS del 92% (206). El simeprevir no debe ser co-administrado con ciclosporina pero si puede prescribirse con tacrolimus. La recomendación es que en pacientes que no hayan recibido tratamiento previo con antivirales directos puede emplearse la combinación de ledipasvir 90 mg –sofosbuvir 400 mg más ribavirina ajustando la dosis al peso, para pacientes con genotipo 1 y 4 durante 12 semanas. El esquema de Ledpasvir 90 mg – sofosbuvir 400 mg por 24 semanas se recomienda en aquéllos con intolerancia a ribavirina.

Como tratamientos alternativos para pacientes que no hubieran sido previamente tratados con telaprevir o boceprevir, con infección por genotipo 1 incluyendo aquéllos con cirrosis compensada, se ha utilizado sofosbuvir 400 mg más simeprevir 150 mg con o sin ribavirina ajustada al peso durante 12 semanas.

En pacientes con infección por genotipo 1 y recurrencia post trasplante se puede usar la combi-



nación de paritaprevir 150 mg + ritonavir 100 mg + ombitasvir 25 mg y dasbuvir 250 mg BID + ribavirina ajustada al peso durante 24 semanas.

De igual manera en un estudio en 42 pacientes japoneses con cirrosis por VHC genotipo 1b que recibieron tratamiento abierto con esta combinación de paritaprevir + ritonavir + ombitasvir y dasbuvir tuvieron una RVS del 90% (207).

Existe poca experiencia en relación a recurrencia en pacientes con otros genotipos de VHC y deberá considerarse los mismos tratamientos que en aquéllos pacientes no trasplantados, tales como sofosbuvir + ribavirina 24 semanas para genotipo 2 ó sofosbuvir + daclatasvir 60 mg + ribavirina 12 semanas. En el genotipo 3 con o sin historia de tratamiento previo y presencia de una cirrosis compensada se puede usar el esquema de sofosbuvir 400 mg + ribavirina ajustada la dosis al peso durante 24 semanas.

Recomendaciones

- Los pacientes con cirrosis descompensada (Child-Pugh B y C, hasta 12 puntos) fuera de la lista de espera para trasplante hepático y sin comorbilidades concomitantes que podrían afectar su sobrevida, deben ser tratados de inmediato con alguno los siguientes esquemas: Sofosbuvir y ribavirina durante 16 a 20 semanas (Genotipo 2), la combinación de dosis fija de sofosbuvir y ledipasvir (genotipos 1,4, 5 y 6), o una de las combinaciones de sofosbuvir y daclatasvir o sofosbuvir/velpatasvir (todos los genotipos), con ribavirina a dosis ponderal, durante 12 semanas (B1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 86%.

De acuerdo con reservas menores: 14%

- Los pacientes con cirrosis descompensada con contraindicaciones o con mala tolerancia a la ribavirina deben recibir la combinación de sofosbuvir y ledipasvir (genotipos 1, 4, 5 o 6), o una de las combinaciones de sofosbuvir y daclatasvir o sofosbuvir/vepatasvir (todos los genotipos) durante 24 semanas sin ribavirina (B1)

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%



- Los pacientes sometidos a resección o ablación por CHC asociado a VHC, deben recibir tratamiento antiviral adecuado para su enfermedad hepática, de acuerdo a las recomendaciones anteriores (B2)

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

- En los pacientes en lista de espera para trasplante hepático si el tiempo de espera excede los seis meses, debe tratarse el VHC para evitar la recidiva post-trasplante (A1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

- Se debe iniciar el tratamiento tan pronto como sea posible con el fin de completarlo antes del trasplante y evaluar el efecto de la eliminación del virus (RVS) en la función hepática. Puede existir una mejoría significativa en la función hepática, que le excluya de la lista de espera (B1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

- Los pacientes que esperan un trasplante hepático deben ser tratados con un régimen libre de IFN, añadiendo ribavirina, durante 12 o 24 semanas o en su defecto posterior al trasplante (A1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

- Los pacientes con función hepática conservada (Child-Pugh A) en los que la indicación de trasplante es un CHC pueden ser tratados con la combinación de sofosbuvir y ribavirina durante 16-20 semanas (genotipo 2), o con la combinación de dosis fija de sofosbuvir/ ledipasvir con ribavirina durante 12 semanas (los genotipos 1, 4, 5 o 6), con la combinación de paritaprevir potenciado por ritonavir, ombitasvir y dasabuvir con ribavirina durante 12 semanas (genotipo 1b) o 24 semanas (genotipo 1a), con la combinación de paritaprevir potenciado por ritonavir y ombitasvir con ribavirina durante 12 semanas (genotipo 4), con la combinación de sofosbuvir y simeprevir con ribavirina durante 12 semanas (genotipos 1 y 4), o con alguna de las combinaciones, sofosbuvir y daclatasvir o sofosbuvir/velpatasvir con ribavirina durante 24 semanas (todos los genotipos) (B1).



Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 96%.

De acuerdo con reservas menores: 4%

- El tratamiento con IFN α -peg, ribavirina y sofosbuvir durante 12 semanas es aceptable en pacientes con cirrosis compensada (Child-Pugh A) en espera de un trasplante hepático si las combinaciones libres de IFN no están disponibles. Debe precisarse, sin embargo, que la eficacia es menor y el perfil de seguridad es más bajo en esta población de enfermos (B2).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 92%.

De acuerdo con reservas menores: 8%

- Los pacientes con cirrosis descompensada (Child-Pugh B o C) en espera de un trasplante hepático, pueden ser tratados con la combinación de sofosbuvir y ribavirina durante 16-20 semanas (genotipo 2), con la combinación de dosis fija de sofosbuvir y ledipasvir con ribavirina durante 12 semanas (genotipos 1, 4, 5 o 6), o con una de las combinaciones de sofosbuvir y daclatasvir o sofosbuvir/velpatasvir con ribavirina durante 24 semanas (todos los genotipos). Sin embargo, los datos son limitados en pacientes con cirrosis etapa Child-Pugh C con >12 puntos o con una puntuación de MELD > 20 (A1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 78%.

De acuerdo con reservas menores: 22%

- El momento idóneo para tratar a los pacientes, antes o después del trasplante, sigue siendo discutible y requiere una evaluación individual (B2).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

- Considerando los datos limitados de seguridad del tratamiento en pacientes con cirrosis descompensada en lista de espera para trasplante, es necesario su evaluación y manejo por un centro médico con programa de trasplante (B2).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

- Todos los pacientes con recurrencia de la infección por VHC después del trasplante deben ser considerados para tratamiento antiviral, idealmente iniciar tratamiento 3 meses posteriores al trasplante hepático (A1).



Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

- La hepatitis colestásica aguda o la presencia de fibrosis de moderada a extensa o hipertensión portal, un año después del trasplante predicen progresión rápida de la enfermedad y la pérdida del injerto, por lo cual son indicaciones de tratamiento antiviral de emergencia (A1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

- La recurrencia pos-trasplante en pacientes sin cirrosis (F0-F3) o con cirrosis compensada (Child-Pugh A) o con cirrosis descompensada (Child-Pugh B o C) pueden ser tratados con la combinación de sofosbuvir y ledipasvir, o con la combinación de sofosbuvir y daclatasvir con ribavirina durante 12 semanas con ribavirina (1,000 o 1,200 mg en pacientes con peso <75 o >75kg, respectivamente), sin la necesidad de ajuste de dosis de medicamentos inmunosupresores (con la excepción de everolimus) (A1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

- Los pacientes con recidiva post-trasplante por genotipo 2 del VHC sin cirrosis (F0-F3), con cirrosis compensada (Child-Pugh A) o con cirrosis descompensada (Child-Pugh B o C) deben ser tratados con la combinación de sofosbuvir y daclatasvir por 12 semanas con ribavirina ajustada al peso (1000 ó 1200 mg en pacientes <75 kg o \geq 75 kg, respectivamente), sin necesidad de ajuste de dosis de fármacos inmunosupresores (con la excepción de everolimus) (B1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

- Los pacientes con recidiva post-trasplante del genotipo 3 del VHC deben ser tratados con la combinación de sofosbuvir y daclatasvir durante 24 semanas independientemente del estadio de la enfermedad hepática, con ribavirina diaria ajustada al peso (1000 ó 1200 mg en los pacientes <75 kg o \geq 75 Kg, respectivamente), sin necesidad de ajuste de dosis de fármacos inmunosupresores (con la excepción de everolimus) (B1).



Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

- Los pacientes con recidiva post-trasplante de todos los genotipos del VHC sin cirrosis (F0-F3), con cirrosis compensada (Child-Pugh A) o con cirrosis descompensada (Child-Pugh B o C) podrían ser tratados con la combinación de dosis fija de sofosbuvir y velpatasvir durante 12 semanas (24 semanas en pacientes con genotipo 3 y cirrosis descompensada Child-Pugh B o C) con ribavirina ajustada al peso (1000 ó 1200 mg en pacientes <75 kg o ≥ 75 kg, respectivamente) (C2).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

- En los pacientes con cirrosis descompensada, la ribavirina puede iniciarse a dosis de 600 mg diarios y la dosis posteriormente ajustada en función de la tolerancia (B1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

- Los pacientes con contraindicaciones o con baja tolerancia a la ribavirina durante el tratamiento deben recibir la combinación de dosis fija de sofosbuvir y ledipasvir (genotipos 1, 4, 5 ó 6), la combinación de dosis fija de sofosbuvir y velpatasvir (todos los genotipos), o la combinación de sofosbuvir y daclatasvir (todos los genotipos) durante 24 semanas sin ribavirina (B1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

- La necesidad de ribavirina en pacientes post-trasplantados de hígado sin cirrosis o con cirrosis compensada (Child-Pugh A) no ha sido demostrada y necesita evidencia adicional (C2).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%



Tratamiento en Grupos especiales

Usuarios activos a drogas y pacientes estables en terapia de sustitución

La infección crónica por el virus de la hepatitis C es de alta prevalencia en la población de sujetos con adicción a las drogas intravenosas y en algunos países representa el principal factor de riesgo conocido para esta infección; ejemplo de esto es la cohorte del Reino Unido en donde el uso de drogas intravenosas explica hasta el 90% de las infecciones por el VHC (208). Nuestro país no es la excepción, en un estudio realizado en las ciudades de Tijuana y Juárez, de alta prevalencia de adictos a drogas intravenosas, se encontró que el 85% de los adictos a 2 años del uso de las drogas intravenosas estaban infectados por el VHC y el 100% de los sujetos estudiados con más de 6 años de adicción estaban infectados con hepatitis C (209).

Dada la alta prevalencia de la infección por el virus de la hepatitis en esta población es importante incluir programas de reducción de daño para poder reducir la transmisión de la infección (210). Ejemplo de esto son los programas de intercambio de jeringas en donde se ha demostrado una reducción en la incidencia de nuevas infecciones (211). Sin embargo, es importante empatar las políticas o programas de Seguridad Pública con los del Sector Salud, de lo contrario los programas para reducir el daño en esta población como el intercambio de jeringas no funcionarán y se pueden convertir en un factor deletéreo. Esto se demostró en un estudio realizado en nuestro país en las ciudades de Tijuana y Juárez en donde las políticas de seguridad pública resultaron ser un factor deletéreo en el programa de intercambio de jeringas estériles, pues a pesar de que no ser ilegal comprar o portar jeringas, si resultó ser un factor común para el arresto de usuarios de jeringas y favoreció el compartir jeringas con otros usuarios (212).

Se debe aconsejar a los usuarios de drogas intravenosas a moderar el consumo de marihuana, o abstenerse si hay evidencia de enfermedad hepática, pues está bien demostrado que su uso genera progresión de la inflamación, fibrosis y esteatosis hepática; además, es considerado un factor de progresión independiente de la fibrosis en hepatitis C. Por otra parte, en estudios de investigación se ha mostrado que la inhibición de los receptores de cannabis en el hígado generan disminución de la progresión de la enfermedad (213, 214).

En múltiples estudios se ha mostrado que el consumo de alcohol en personas con hepatitis C resulta en un mayor daño hepático y una más rápida progresión de la enfermedad (215-217). Por tal motivo es indispensable aconsejar a los usuarios de drogas intravenosas al igual que el resto de la población con infección por hepatitis C el moderar o abstenerse del consumo de alcohol si hay evidencia de daño hepático.



La abstinencia al alcohol resulta extremadamente importante para mantener o prolongar la salud hepática, adicionalmente estudios en adictos a drogas inyectables con hepatitis C y consumo de alcohol han mostrado un beneficio en la función hepática en aquellos pacientes que han logrado la abstinencia al alcohol (218).

Respuesta al tratamiento en la población adicta

Los usuarios de drogas intravenosas enfrentan más barreras para el acceso al tratamiento comparado con otras personas (219, 220) y por mucho tiempo se excluyó del tratamiento a pacientes con adicción activa a drogas intravenosas, sin embargo, no existe información en la literatura o evidencia de mayor riesgo de fracaso virológico en la población con el antecedente o con el uso activo de drogas intravenosas. Los estudios en poblaciones con infección crónica por virus de hepatitis C secundario al uso de drogas intravenosas, han mostrado que esto no es un factor de riesgo para fracaso virológico; de hecho, los estudios en la era del interferón y ribavirina mostraron una RVS del 95% (100% en genotipo 3 y 86% para el genotipo 1), probablemente asociado al menor grado de fibrosis y por tratarse de una población más joven (221). Por otra parte, estudios en población adicta han mostrado una respuesta similar a la población no adicta, el estudio de la cohorte suiza, el cual incluyó pacientes con adicción activa y que fue comparado con controles (199 adictos y 301 controles), encontró una respuesta similar en ambos grupos (222). Por tal motivo en la actualidad no se considera una contraindicación al tratamiento la adicción activa a drogas intravenosas y la decisión de tratar o no, debe de hacerse en forma individualizada.

Los pacientes con adicción activa se comportan igual que los pacientes con el antecedente de adicción a drogas intravenosas e igual que los sujetos con terapia de sustitución a opiáceos, la RVS es similar, sin embargo, en pacientes que reciben terapia de sustitución e interferón se observa mayor pérdida de pacientes por efectos secundarios (36%) y abandonos (46%) (223). Por tal motivo los usuarios de drogas intravenosas con terapia de sustitución de opiáceos, deben recibir un régimen libre de IFN.

Considerando que la infección por el virus de la hepatitis C es altamente prevalente e incidente en los adictos a drogas intravenosas, es indispensable una consejería que incluya factores de riesgo de infección o reinfección, progresión de la enfermedad, esquemas de tratamiento y de las estrategias potenciales para la reducción de daños. Los estudios han mostrado que esta población tiene muchas barreras que generan un mal apego y falla a los tratamientos. Creencias como reducción de la eficacia de los tratamientos o efectos adversos son comunes y generan abandono del tratamiento. Adicionalmente otros factores asociados con el estilo de vida caótico pueden generar una mala percepción del médico tratante con lo cual se generan barreras de



comunicación que a su vez favorecen una mala adherencia y abandono por mala comunicación médico–paciente. Estrategias prácticas entre los adictos a drogas intravenosas involucran un manejo multidisciplinario, el manejo adecuado de los efectos adversos, educación y consejería (224). Adicionalmente es necesario incluir programas ya sea de manejo farmacológico de la adicción o bien ingresar a un programa de intercambio de jeringas para evitar reinfecciones (225). Los sujetos con adicciones a drogas intravenosas son un grupo de personas de alto riesgo de infección y alta prevalencia de hepatitis C, también es el grupo poblacional con mayor barrera de acceso al tratamiento y a estudios de investigación clínica. Existe evidencia aunque escasa que al igual que los esquemas de interferón pegilado y ribavirina, la respuesta terapéutica es similar con las nuevas drogas de acción directa en esta población cuando se compara con la población general, con la única diferencia de una mejor adherencia al tratamiento; sin embargo, son estudios con muestras pequeñas y sin poder estadístico para generalizar o extrapolar sus resultados y es necesario más investigación en esta población (221, 226).

Trasplante hepático en pacientes con uso de drogas intravenosas

Actualmente la causa más común de trasplante hepático es la enfermedad hepática por infección del virus de la hepatitis C y uno de los principales factores de riesgo para esta infección es el uso de drogas intravenosas. Por estudios comparativos de grupos poblacionales se sabe que los sujetos con el antecedente de haber utilizado drogas intravenosas que requieren de trasplante hepático por cirrosis hepática no tienen más recaídas en adicciones, el riesgo de retrasplante es igual que el resto de la población, la progresión a fibrosis posterior al trasplante es similar y la sobrevida del paciente y del injerto son similares, por lo que el antecedente de adicciones a drogas no debe de ser un criterio de exclusión por lo que el trasplante debe ser una opción terapéutica en esta población (227).

Existen centros de trasplante hepático en donde por el miedo o precaución a recaída en adicciones y el consecuente fracaso del trasplante hepático, uno de los requisitos pre-trasplante es que los sujetos no estén con uso activo de metadona u otra terapia de sustitución de opiáceos. Sin embargo, en una revisión de Centro Médico Monte Sinaí en donde se incluyeron a 36 sujetos con uso de metadona se encontró que sólo uno de los pacientes recayó en el uso de drogas y la sobrevida de los injertos fue similar a la del promedio nacional. En base a esto, no existe contraindicación alguna para el trasplante en personas con uso activo de metadona (228).

En otra serie de 4 años con 33 pacientes con trasplante hepático y uso de metadona en forma estable, se encontró que 4 pacientes (11%) tuvieron recaída en el uso de heroína, sin embargo esto no incidió en la sobrevida o complicaciones del injerto, por lo que la recomendación es que



hasta que no exista evidencia de lo contrario el uso estable de metadona no debe de ser una contraindicación para el trasplante hepático (229).

Recomendaciones

- En los usuarios activos de drogas IV (UDIV), se debe realizar rutinaria y voluntariamente la determinación de anticuerpos anti-VHC y si es negativo repetir esta cada 6-12 meses (A1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

- Los UDIV deben recibir material de inyección estéril y acceso a terapia de sustitución de opiáceos como parte de los programas integrales de reducción de daños, incluso en las cárceles (B1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 96%.

De acuerdo con reservas menores: 4%

- En todos los pacientes se debe ofrecer educación pre-terapéutica y consejería que incluya: vías de transmisión del VHC, factores de riesgo para la progresión de la fibrosis, esquemas de tratamiento, riesgo de reinfección y las estrategias potenciales para la reducción de daños (B1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

- Se debe aconsejar a los UDIV abstenerse del consumo de alcohol (A1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 96%.

De acuerdo con reservas menores: 4%

- Se debe aconsejar a los UDIV abstenerse del consumo de marihuana (B2).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

- Se debe considerar el tratamiento del VHC para UDIV de forma individualizada y administrarse dentro de un equipo multidisciplinario (A1).



Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 95%.

De acuerdo con reservas menores: 5%

- El historial de uso de drogas intravenosas y el uso reciente de drogas al inicio del tratamiento no se asocian con una disminución en la RVS y la decisión de tratar o no debe hacerse en forma individualizada (B1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

- Los consumidores de drogas y alcohol u otros pacientes con problemas sociales y/o antecedentes de enfermedad psiquiátrica, y aquellos con consumo de drogas durante el tratamiento están en riesgo de tener menor apego y menor probabilidad de alcanzar RVS. Por ello deben ser supervisados estrechamente durante el tratamiento y requieren de apoyo multidisciplinario (B1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

- Se necesita una evaluación de la seguridad y eficacia de los nuevos regímenes antivirales en los UDIV (C1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 91%.

De acuerdo con reservas menores: 9%

- Los UDIV con terapia de sustitución de opiáceos, deben recibir un régimen libre de IFN (B1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 96%.

De acuerdo con reservas menores: 4%

- Los esquemas antivirales para los UDIV son los mismos que para el resto de la población infectada. No se requiere ajuste de la dosis de metadona ni buprenorfina, pero se debe monitorizar signos de toxicidad o abstinencia por opiáceos. Se necesitan más datos de los esquemas que incluyen daclatasvir en este grupo de pacientes (B1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%



- Si está indicado, se debe considerar el trasplante hepático como una opción terapéutica en los pacientes con historia de uso de drogas intravenosas (B1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 91%.

De acuerdo con reservas menores: 9%

- La terapia de sustitución de opiáceos no es una contraindicación para el trasplante de hígado y no se requiere ajuste de la misma (B1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 96%.

De acuerdo con reservas menores: 4%

Hemoglobinopatías y Trastornos Hemorrágicos

La beta talasemia es la hemoglobinopatía que se asocia con mayor frecuencia a hepatitis C crónica. Otra de las más comúnmente asociadas es la anemia de células falciformes. Ambas requieren de transfusiones frecuentemente y tienen un curso más rápido al daño hepático debido a la sobrecarga de hierro concurrente (230). No se recomienda el tratamiento con peginterferón más ribavirina debido a que puede inducir desarrollo de anemia y mayores requerimientos transfusionales (231). Aún hay pocos estudios con AAD para el tratamiento de estos pacientes, pero no hay algún factor por el cual se considere que estos fármacos están contraindicados en estos pacientes.

En el estudio, C-EDGE IBLD, se administró tratamiento con grazoprevir más elbasvir por 12 meses sin ribavirina a 107 pacientes con beta talasemia y anemia de células falciforme con genotipo 1a, 1b y 4; el 24% de los pacientes presentaba cirrosis. La RVS12 para la población incluida fue de 93.5%. Se ha descrito reportes de casos de tratamiento con sofosbuvir más simeprevir en pacientes con talasemia y están en desarrollo estudios con una población mayor (232).

La hemofilia y la enfermedad de Von Willebrand son trastornos hemorrágicos que hasta hace algunos años requerían constantes transfusiones, con el alto riesgo de transmisión de VHC; la progresión del daño hepático es similar. El tratamiento de la hepatitis C crónica en hemofilia no es diferente al de los pacientes no hemofílicos. En el brazo del estudio C-EDGE IBLD para pacientes con hemofilia y enfermedad de Von Willebrand con la combinación de grazoprevir más elbasvir se alcanzó una RVS de 91% (3). En otro estudio se analizó la combinación de ledipasvir/sofosbuvir más ribavirina en 14 pacientes con trastornos hemorrágicos, y se reportó una RVS12 de 100% (233). Finalmente, en otro estudio de la vida real donde se incluyeron 18 pacientes, principalmen-



te con la combinación ledipasvir/sofosbuvir, con y sin ribavirina por 8 o 12 semanas, con algunos de los pacientes experimentados a tratamiento, se encontró una RVS12 del 94%, concluyendo que en la vida real el uso de terapias libres de interferón son seguras y efectivas en pacientes con trastornos hemorrágicos (234).

Recomendaciones

- Las indicaciones para la terapia del VHC son las mismas en pacientes con y sin hemoglobinopatías (A1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 95%.

De acuerdo con reservas menores: 5%

- Los pacientes con hemoglobinopatías deben ser tratados con un régimen libre de IFN, sin ribavirina (B1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%

- Los esquemas antivirales son iguales en pacientes con o sin hemoglobinopatías (B1).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 96%.

De acuerdo con reservas menores: 4%

- Cuando es indispensable el uso de ribavirina, se recomienda una monitorización estrecha (B2).

Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo 100%.

De acuerdo con reservas menores: 0%



GLOSARIO

1. **VHC:** Virus de hepatitis C
2. **RVS:** Respuesta viral sostenida: RNA negativo 12 o 24 semanas después de completar el tratamiento
3. **AAD:** Antivirales de acción directa
4. **IFN:** Interferón
5. **MELD:** Modelo de enfermedad hepática terminal
6. **VIH:** Virus de inmunodeficiencia humana
7. **VHB:** Virus de hepatitis B
8. **CHC:** Carcinoma hepatocelular
9. **UI:** Unidades internacionales
10. **IFN peg:** Interferón pegylado
11. **RVB:** Ribavirina
12. **AFP:** alfa feto proteína
13. **GT:** genotipo
14. **SOF:** Sofosbuvir
15. **LDV:** Ledipasvir
16. **DCV:** Daclatasvir
17. **GZV:** Grazoprevir
18. **EBV:** Elbasvir
19. **VARs:** Variantes asociadas de resistencia
20. **VPV:** Velpatasvir
21. **PR:** Interferón Pegylado-Ribavirina
22. **Pacientes naïve:** Pacientes sin tratamiento previo
23. **Pacientes vírgenes:** Pacientes sin tratamiento previo
24. **EASL:** Asociación Europea para el Estudio del Hígado
25. **AASLD:** Asociación Americana para el Estudio de la Enfermedad Hepática
26. **IDSA:** Asociación Americana de Enfermedades Infecciosas
27. **UDIV:** Usuarios de drogas intravenosas
28. **UDNIV:** Usuarios de drogas no intravenosas
29. **PCR:** reacción en cadena de polimerasa
30. **FDA:** Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Medicamentos)
31. **EMA:** Agencia Europea de Medicamentos
32. **GHPV:** Gradiente de presión venosa portal
33. **LNH:** Linfoma no Hodgkin



REFERENCIAS

1. Swain MG, Lai MY, Shiffman ML, et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology* 2010;139:1593-601. doi: 10.1053/j.gastro.2010.07.009.
2. Pawlotsky JM. Hepatitis C Virus Resistance to Direct-Acting Antiviral Drugs in Interferon-Free Regimens. *Gastroenterology* 2016;151:70-86. doi: 10.1053/j.gastro.2016.04.003.
3. Di Bisceglie AM, Shiffman ML, Everson GT, et al. Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon. *N Engl J Med* 2008;359:2429-41. doi: 10.1056/NEJMoa0707615.
4. Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med* 2013;158:329-37. doi: 10.7326/0003-4819-158-5-201303050-00005.
5. Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, Belperio P, Halloran J, Mole LA. A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:509-516.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2011.03.004.
6. Belli LS, Berenguer M, Cortesi PA, et al. Delisting of liver transplant candidates with chronic hepatitis C after viral eradication: A European study. *J Hepatol* 2016;65:524-31. doi: 10.1016/j.jhep.2016.05.010.
7. Gane E, Pilmore H. Management of chronic viral hepatitis before and after renal transplantation. *Transplantation* 2002;74:427-37. doi: 10.1097/01.TP.0000020756.34168.E0.
8. Curry MP, Forns X, Chung RT, et al. Sofosbuvir and ribavirin prevent recurrence of HCV infection after liver transplantation: an open-label study. *Gastroenterology* 2015;148:100-107.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2014.09.023.
9. Zuckerman E, Ashkenazi E, Kovalev Y, Weitsman E, Kasper RT, Brown M. The real-world Israeli experience of treating chronic hepatitis C, genotype 1 patients with advanced fibrosis with paritaprevir/ritonavir/ ombitasvir, dasabuvir with or without ribavirin: a large multi-center cohort. *J Hepatol* 2016;64:S133-S158.
10. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol* 2017;66:153-194. doi: 10.1016/j.jhep.2016.09.001.
11. Sulkowski MS, Eron JJ, Wyles D, 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. doi: 10.1001/jama.2015.1328.
12. Naggie S, Cooper C, Saag M, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected



- with HIV-1. *N Engl J Med* 2015;373:705-13. doi: 10.1056/NEJMoa1501315.
13. Wyles DL, Ruane PJ, Sulkowski MS, et al. Daclatasvir plus Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. *N Engl J Med* 2015;373:714-25. doi: 10.1056/NEJMoa1503153.
 14. Rockstroh JK, Nelson M, Katlama C, 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 CO-INFECTION): a non-randomised, open-label trial. *Lancet HIV* 2015;2:e319-27. doi: 10.1016/s2352-3018(15)00114-9.
 15. Osinusi A, Townsend K, Kohli A, et al. Virologic response following combined ledipasvir and sofosbuvir administration in patients with HCV genotype 1 and HIV co-infection. *Jama* 2015;313:1232-9. doi: 10.1001/jama.2015.1373.
 16. Sise ME, Bloom AK, Wisocky J, et al. Treatment of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia with direct-acting antiviral agents. *Hepatology* 2016;63:408-17. doi: 10.1002/hep.28297.
 17. Lim LY, La D, Cserti-Gazdewich CM, Shah H. Lymphoma Remission by Interferon-Free HCV Eradication Without Chemotherapy. *ACG Case Rep J* 2015;3:69-70. doi: 10.14309/crj.2015.104.
 18. Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet* 2011;378:571-83. doi: 10.1016/s0140-6736(11)61097-0.
 19. Aspinall EJ, Corson S, Doyle JS, et al. Treatment of hepatitis C virus infection among people who are actively injecting drugs: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2013;57 Suppl 2:S80-9. doi: 10.1093/cid/cit306.
 20. van de Laar TJ, Matthews GV, Prins M, Danta M. Acute hepatitis C in HIV-infected men who have sex with men: an emerging sexually transmitted infection. *Aids* 2010;24:1799-812. doi: 10.1097/QAD.0b013e32833c11a5.
 21. Lambers FA, Prins M, Thomas X, et al. Alarming incidence of hepatitis C virus re-infection after treatment of sexually acquired acute hepatitis C virus infection in HIV-infected MSM. *Aids* 2011;25:F21-7. doi: 10.1097/QAD.0b013e32834bac44.
 22. Larney S, Kopinski H, Beckwith CG, et al. Incidence and prevalence of hepatitis C in prisons and other closed settings: results of a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2013;58:1215-24. doi: 10.1002/hep.26387.
 23. Garcia-Bengochea M, Basaras M, Barrio J, et al. Late disappearance of hepatitis C virus RNA from peripheral blood mononuclear cells in patients with chronic hepatitis C in sustained response after alpha-interferon therapy. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1902-5. doi: 10.1111/j.1572-0241.1999.01227.x.
 24. Poynard T, McHutchison J, Manns M, et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin



- on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;122:1303-13.
25. Jezequel C, Bardou-Jacquet E, Desille Y, et al. Survival of patients infected by chronic hepatitis C and F0F1 fibrosis at baseline after a 15 year follow-up. *J Hepatol* 2015;62:S589-S589.
 26. Younossi ZM, Stepanova M, Afdhal N, et al. Improvement of health-related quality of life and work productivity in chronic hepatitis C patients with early and advanced fibrosis treated with ledipasvir and sofosbuvir. *J Hepatol* 2015;63:337-45. doi: 10.1016/j.jhep.2015.03.014.
 27. Chahal HS, Marseille EA, Tice JA, et al. Cost-effectiveness of Early Treatment of Hepatitis C Virus Genotype 1 by Stage of Liver Fibrosis in a US Treatment-Naive Population. *JAMA Intern Med* 2016;176:65-73. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.6011.
 28. Leidner AJ, Chesson HW, Xu F, Ward JW, Spradling PR, Holmberg SD. Cost-effectiveness of hepatitis C treatment for patients in early stages of liver disease. *Hepatology* 2015;61:1860-9. doi: 10.1002/hep.27736.
 29. Maddison AR, Fisher J, Johnston G. Preventive medication use among persons with limited life expectancy. *Prog Palliat Care* 2011;19:15-21. doi: 10.1179/174329111x576698.
 30. Holmes HM, Hayley DC, Alexander GC, Sachs GA. Reconsidering medication appropriateness for patients late in life. *Arch Intern Med* 2006;166:605-9. doi: 10.1001/archinte.166.6.605.
 31. Martinot-Peignoux M, Stern C, Maylin S, et al. Twelve weeks posttreatment follow-up is as relevant as 24 weeks to determine the sustained virologic response in patients with hepatitis C virus receiving pegylated interferon and ribavirin. *Hepatology* 2010;51:1122-6. doi: 10.1002/hep.23444.
 32. Aghemo A, Degasperi E, De Nicola S, et al. Quantification of Core Antigen Monitors Efficacy of Direct-acting Antiviral Agents in Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:1331-6. doi: 10.1016/j.cgh.2016.03.035.
 33. Dienstag JL, Ghany MG, Morgan TR, et al. A prospective study of the rate of progression in compensated, histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology* 2011;54:396-405. doi: 10.1002/hep.24370.
 34. Foster GR, Irving WL, Cheung MC, et al. Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2016;64:1224-31. doi: 10.1016/j.jhep.2016.01.029.
 35. Everhart JE, Wright EC, Goodman ZD, et al. Prognostic value of Ishak fibrosis stage: findings from the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis trial. *Hepatology* 2010;51:585-94. doi: 10.1002/hep.23315.
 36. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007;46:922-38. doi: 10.1002/hep.21907.



37. Castera L, Vergniol J, Foucher J, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibro-test, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;128:343-50.
38. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, 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. doi: 10.7326/M15-0785.
39. Edlin BR, Winkelstein ER. Can hepatitis C be eradicated in the United States? *Antiviral Res* 2014;110:79-93. doi: 10.1016/j.antiviral.2014.07.015.
40. Graham CS, Swan T. A path to eradication of hepatitis C in low- and middle-income countries. *Antiviral Res* 2015;119:89-96. doi: 10.1016/j.antiviral.2015.01.004.
41. Sanchez-Avila JF, Dehesa-Violante M, Mendez-Sanchez N, et al. Mexican consensus on the diagnosis and management of hepatitis C infection. *Ann Hepatol* 2015;14 Suppl 1:5-48.
42. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSAs recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology* 2015;62:932-54. doi: 10.1002/hep.27950.
43. Omata M, Kanda T, Wei L, et al. APASL consensus statements and recommendation on treatment of hepatitis C. *Hepatol Int* 2016;10:702-26. doi: 10.1007/s12072-016-9717-6.
44. Naggie S, Muir AJ. Oral Combination Therapies for Hepatitis C Virus Infection: Successes, Challenges, and Unmet Needs. *Annu Rev Med* 2017;68:345-358. doi: 10.1146/annu-rev-med-052915-015720.
45. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013;368:1878-87. doi: 10.1056/NEJMoa1214853.
46. Mishra P, Florian J, Qi K, et al. FDA perspective on sofosbuvir therapy for patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection who did not respond to treatment with pegylated interferon and ribavirin. *Gastroenterology* 2014;147:1196-200. doi: 10.1053/j.gastro.2014.10.027.
47. Pol S, Sulkowski MS, Hassanein T, et al. Sofosbuvir plus pegylated interferon and ribavirin in patients with genotype 1 hepatitis C virus in whom previous therapy with direct-acting antivirals has failed. *Hepatology* 2015;62:129-34. doi: 10.1002/hep.27836.
48. Dieterich D, Bacon BR, Flamm SL, et al. Evaluation of sofosbuvir and simeprevir-based regimens in the TRIO network; Academic and community treatment of a real-world, heterogeneous population. *Hepatology* 2014;60:46.
49. Curry MP, Forns X, Chung RT, et al. Sofosbuvir and ribavirin prevent recurrence of HCV infection after liver transplantation: an open-label study. *Gastroenterology* 2015;148:100-107 e1. doi: 10.1053/j.gastro.2014.09.023.
50. Sperl J, Horvath G, Halota W, et al. Efficacy and safety of elbasvir/grazoprevir and sofosbuvir/pegylated interferon/ribavirin: A phase III randomized controlled trial. *J Hepatol* 2016;65:1112-



1119. doi: 10.1016/j.jhep.2016.07.050.
51. Manns M, Pol S, Jacobson IM, et al. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. *Lancet* 2014;384:1597-605. doi: 10.1016/s0140-6736(14)61059-x.
 52. Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, et al. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology* 2014;59:2083-91. doi: 10.1002/hep.27113.
 53. Kao JH, Jensen DM, Manns MP, et al. Daclatasvir plus asunaprevir for HCV genotype 1b infection in patients with or without compensated cirrhosis: a pooled analysis. *Liver Int* 2016;36:954-62. doi: 10.1111/liv.13049.
 54. Kwo P, Gane EJ, Peng CY, et al. Effectiveness of Elbasvir and Grazoprevir Combination, With or Without Ribavirin, for Treatment-Experienced Patients With Chronic Hepatitis C Infection. *Gastroenterology* 2017;152:164-175.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2016.09.045.
 55. Zeuzem S, Rockstroh J, Kwo PY, Roth D, Lawitz E, Sulkowski MS. 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.
 56. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014;370:1594-603. doi: 10.1056/NEJMoa1315722.
 57. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med* 2014;370:1983-92. doi: 10.1056/NEJMoa1402338.
 58. Dore GJ, Conway B, Luo 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. doi: 10.1016/j.jhep.2015.08.015.
 59. Welzel T, Zeuzem S, Dumas EO, Asselah T, Shaw D, Hazzan R. GARNET: High SVR Rates Following 8-Week Treatment With Ombitasvir/ Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir in Patients With HCV Genotype 1b Infection. Paris Special EASL Meeting 2016:Paris, France.
 60. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014;370:1604-14. doi: 10.1056/NEJMoa1401561.
 61. Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, 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.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2014.04.045.
 62. Poordad F, Hezode C, Trinh R, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370:1973-82. doi: 10.1056/NEJMoa1402869.
 63. Feld JJ, Moreno C, Trinh R, et al. Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12weeks. *J Hepatol*



- 2016;64:301-7. doi: 10.1016/j.jhep.2015.10.005.
64. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014;370:211-21. doi: 10.1056/NEJMoa1306218.
 65. Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, et al. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence. *Hepatology* 2016;63:1493-505. doi: 10.1002/hep.28446.
 66. Welzel TM, Petersen J, Herzer K, 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. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312444.
 67. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1889-98. doi: 10.1056/NEJMoa1402454.
 68. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1483-93. doi: 10.1056/NEJMoa1316366.
 69. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370:1879-88. doi: 10.1056/NEJMoa1402355.
 70. Curry M, Modi AA, Pungpapong S, Leise M, Aqel B, Llewellyn J. Real-world effectiveness of ledipasvir/sofosbuvir (LDV/SOF) in treatment-experienced cirrhotic genotype 1 patients with chronic hepatitis C: A comparative analysis of Gilead sponsored trials with 4 real-world cohorts. *J Hepatol* 2016;64:S797.
 71. Townsend KS, Osinusi A, Nelson AK, Kohli A, Gross C, Polis MA. High efficacy of sofosbuvir/ledipasvir for the treatment of VHC genotype 1 in patients coinfecting with HIV on and off antiretroviral therapy: results from the NIAID ERADICATE trial. *Hepatology* 2014;60:240A.
 72. Bourlière M, Sulkowski MS, Omata M, Zeuzem S, Feld JJ, Lawitz E. An integrated safety and efficacy analysis of >500 patients with compensated cirrhosis treated with ledipasvir/sofosbuvir with or without ribavirin. *Hepatology* 2014;60:239A.
 73. Bourlière M, Bronowicki JP, de Ledinghen V, Hézode C, Zoulim F, Mathurin P. Ledipasvir/sofosbuvir fixed dose combination is safe and efficacious in cirrhotic patients who have previously failed protease-inhibitor based triple therapy. *Hepatology* 2014;60:1271A.
 74. Kwo P, Gitlin N, Nahass R, 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;64:370-80. doi: 10.1002/hep.28467.
 75. Lawitz E, Matusow G, DeJesus E, 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. doi: 10.1002/hep.28422.



76. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, 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-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet* 2014;384:1756-65. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61036-9.
77. Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *N Engl J Med* 2015;373:2599-607. doi: 10.1056/NEJMoa1512610.
78. Pianko S, Flamm SL, Shiffman ML, et al. Sofosbuvir Plus Velpatasvir Combination Therapy for Treatment-Experienced Patients With Genotype 1 or 3 Hepatitis C Virus Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2015;163:809-17. doi: 10.7326/M15-1014.
79. Lawitz E, Poordad FF, Pang PS, et al. Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naïve and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2014;383:515-23. doi: 10.1016/s0140-6736(13)62121-2.
80. Lawitz E, Gane EJ. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013;369:678-9. doi: 10.1056/NEJMc1307641.
81. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med* 2013;368:1867-77. doi: 10.1056/NEJMoa1214854.
82. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med* 2014;370:1993-2001. doi: 10.1056/NEJMoa1316145.
83. Foster GR, Pianko S, Brown A, et al. Efficacy of sofosbuvir plus ribavirin with or without peginterferon-alfa in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection and treatment-experienced patients with cirrhosis and hepatitis C virus genotype 2 infection. *Gastroenterology* 2015;149:1462-70. doi: 10.1053/j.gastro.2015.07.043.
84. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med* 2013;368:1867-77. doi: 10.1056/NEJMoa1214854.
85. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *N Engl J Med* 2015;373:2608-17. doi: 10.1056/NEJMoa1512612.
86. Lawitz E, Lalezari JP, Hassanein T, et al. Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naïve patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2013;13:401-8. doi: 10.1016/s1473-3099(13)70033-1.
87. Lawitz E, Poordad F, Brainard DM, et al. Sofosbuvir with peginterferon-ribavirin for 12 weeks in previously treated patients with hepatitis C genotype 2 or 3 and cirrhosis. *Hepatology* 2015;61:769-75. doi: 10.1002/hep.27567.
88. Esteban R, Nyberg L, Lalezari J, Ni L, Doehle B, Kanwar B. Successful retreatment with sofosbu-



- vir-containing regimens for VHC genotype 2 or 3 infected patients who failed prior sofosbuvir plus ribavirin therapy. *Hepatology* 2014;60:S4-S5.
89. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, et al. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology* 2015;61:1127-35. doi: 10.1002/hep.27726.
 90. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol* 2015;63:199-236. doi: 10.1016/j.jhep.2015.03.025.
 91. Moreno C, Hezode C, Marcellin P, et al. Efficacy and safety of simeprevir with PegIFN/ribavirin in naive or experienced patients infected with chronic HCV genotype 4. *J Hepatol* 2015;62:1047-55. doi: 10.1016/j.jhep.2014.12.031.
 92. Hezode C, Asselah T, Reddy KR, et al. Ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir with or without ribavirin in treatment-naive and treatment-experienced patients with genotype 4 chronic hepatitis C virus infection (PEARL-I): a randomised, open-label trial. *Lancet* 2015;385:2502-9. doi: 10.1016/s0140-6736(15)60159-3.
 93. Asselah T, Hezode C, Qaqish RB, Elkhasbab M, Hassanein T, Papatheodoridis G. High SVR rates in patients with genotype 4 chronic hepatitis C infection and compensated cirrhosis with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir co-administered with ribavirin (AGATE-I). *J Hepatol* 2016;64:S827.
 94. De Ledinghen V, Fontaine H, Dorival C, Bourliere M, Larrey D, Marcellin P. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens in the french observational cohort ANRS CO22 HEPATHER. *Journal of Hepatology* 2015;62:S631-S632.
 95. Welzel TM, Petersen J, Herzer K, 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;65:1861-1870. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312444.
 96. Fontaine H, Hezode C, Zoulim F, Samuel D, Bourlière M, Haour G. Efficacy of the oral Sofosbuvir-based combination in HCV genotype 4-monoinfected patients from the French observational cohort ANRS CO22 HEPATHER *J Hepatol* 2015;2015:S278.
 97. Hezode C, Abergel A, Chas J, Conti F, Cotte L, Tateo M. Sustained Virologic Response to Daclatasvir and Sofosbuvir, With or Without Ribavirin, Among Patients in the French Daclatasvir ATU programme Infected With HCV Genotypes 4, 5 and 6 *J Hepatol* 2016;64:S755.
 98. Abergel A, Metivier S, Samuel D, et al. Ledipasvir plus sofosbuvir for 12 weeks in patients with hepatitis C genotype 4 infection. *Hepatology* 2016;64:1049-56. doi: 10.1002/hep.28706.
 99. Manns M, Samuel D, Gane EJ, 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;16:685-97. doi: 10.1016/s1473-3099(16)00052-9.
 100. Buti M, Calleja JL, Lens S, et al. Simeprevir in combination with sofosbuvir in treatment-naive



- and -experienced patients with hepatitis C virus genotype 4 infection: a Phase III, open-label, single-arm study (PLUTO). *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:468-475. doi: 10.1111/apt.13883.
101. Abergel A, Asselah T, Metivier S, et al. Ledipasvir-sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 5 infection: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Infect Dis* 2016;16:459-64. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00529-0.
 102. Gane EJ, Hyland RH, An D, et al. Efficacy of ledipasvir and sofosbuvir, with or without ribavirin, for 12 weeks in patients with HCV genotype 3 or 6 infection. *Gastroenterology* 2015;149:1454-1461.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2015.07.063.
 103. Garcia-Retortillo M, Forns X, Feliu A, et al. Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplantation. *Hepatology* 2002;35:680-7. doi: 10.1053/jhep.2002.31773.
 104. Feray C, Gigou M, Samuel D, et al. The course of hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Hepatology* 1994;20:1137-43.
 105. Berenguer M, Ferrell L, Watson J, et al. HCV-related fibrosis progression following liver transplantation: increase in recent years. *J Hepatol* 2000;32:673-84.
 106. Prieto M, Berenguer M, Rayon JM, et al. High incidence of allograft cirrhosis in hepatitis C virus genotype 1b infection following transplantation: relationship with rejection episodes. *Hepatology* 1999;29:250-6. doi: 10.1002/hep.510290122.
 107. Berenguer M, Palau A, Aguilera V, Rayon JM, Juan FS, Prieto M. Clinical benefits of antiviral therapy in patients with recurrent hepatitis C following liver transplantation. *Am J Transplant* 2008;8:679-87. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.02126.x.
 108. Cisneros L, Londono MC, Blasco C, et al. Hepatic stellate cell activation in liver transplant patients with hepatitis C recurrence and in non-transplanted patients with chronic hepatitis C. *Liver Transpl* 2007;13:1017-27. doi: 10.1002/lt.21178.
 109. Hori T, Onishi Y, Kamei H, et al. Fibrosing cholestatic hepatitis C in post-transplant adult recipients of liver transplantation. *Ann Gastroenterol* 2016;29:454-459. doi: 10.20524/aog.2016.0069.
 110. Forns X, Charlton M, Denning J, et al. Sofosbuvir compassionate use program for patients with severe recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology* 2015;61:1485-94. doi: 10.1002/hep.27681.
 111. Leroy V, Dumortier J, Coilly A, et al. Efficacy of Sofosbuvir and Daclatasvir in Patients With Fibrosing Cholestatic Hepatitis C After Liver Transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1993-2001.e1-2. doi: 10.1016/j.cgh.2015.05.030.
 112. Blasco A, Forns X, Carrion JA, et al. Hepatic venous pressure gradient identifies patients at risk of severe hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Hepatology* 2006;43:492-9. doi: 10.1002/hep.21090.



113. Roberts S, Gordon A, McLean C, et al. Effect of sustained viral response on hepatic venous pressure gradient in hepatitis C-related cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:932-7. doi: 10.1016/j.cgh.2007.02.022.
114. Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, Feldman HI, Lucey MR. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* 2002;122:889-96.
115. Sela N, Croome KP, Chandok N, Marotta P, Wall W, Hernandez-Alejandro R. Changing donor characteristics in liver transplantation over the last 10 years in Canada. *Liver Transpl* 2013;19:1236-44. doi: 10.1002/lt.23718.
116. Halldorson J, Roberts JP. Decadal analysis of deceased organ donation in Spain and the United States linking an increased donation rate and the utilization of older donors. *Liver Transpl* 2013;19:981-6. doi: 10.1002/lt.23684.
117. Picciotto FP, Tritto G, Lanza AG, et al. Sustained virological response to antiviral therapy reduces mortality in HCV reinfection after liver transplantation. *J Hepatol* 2007;46:459-65. doi: 10.1016/j.jhep.2006.10.017.
118. Charlton M, Everson GT, Flamm SL, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease. *Gastroenterology* 2015;149:649-59. doi: 10.1053/j.gastro.2015.05.010.
119. Fontana RJ, Brown RS, Jr., Moreno-Zamora A, et al. Daclatasvir combined with sofosbuvir or simeprevir in liver transplant recipients with severe recurrent hepatitis C infection. *Liver Transpl* 2016;22:446-58. doi: 10.1002/lt.24416.
120. Kwo PY, Mantry PS, Coakley E, et al. An interferon-free antiviral regimen for HCV after liver transplantation. *N Engl J Med* 2014;371:2375-82. doi: 10.1056/NEJMoa1408921.
121. Brown RS, Jr., O'Leary JG, Reddy KR, et al. Interferon-free therapy for genotype 1 hepatitis C in liver transplant recipients: Real-world experience from the hepatitis C therapeutic registry and research network. *Liver Transpl* 2016;22:24-33. doi: 10.1002/lt.24366.
122. Charlton M, Gane E, Manns MP, et al. Sofosbuvir and ribavirin for treatment of compensated recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Gastroenterology* 2015;148:108-17. doi: 10.1053/j.gastro.2014.10.001.
123. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *N Engl J Med* 2015;373:2618-28. doi: 10.1056/NEJMoa1512614.
124. Forns X, Berenguer M, Herzer K, Sterneck M, Donato MF, Andreone P. On-treatment virologic response and tolerability of simeprevir, daclatasvir and ribavirin in patients with recurrent hepatitis c virus genotype 1b infection after orthotopic liver transplantation (OLT): Interim data from the phase II saturn study. *J Hepatol* 2015;62:S191-S192.



125. Evon DM, Golin CE, Bonner JE, Grodensky C, Velloza J. Adherence during antiviral treatment regimens for chronic hepatitis C: a qualitative study of patient-reported facilitators and barriers. *J Clin Gastroenterol* 2015;49:e41-50. doi: 10.1097/mcg.0000000000000151.
126. Sublette VA, Smith SK, George J, McCaffery K, Douglas MW. Listening to both sides: A qualitative comparison between patients with hepatitis C and their healthcare professionals' perceptions of the facilitators and barriers to hepatitis C treatment adherence and completion. *J Health Psychol* 2016. doi: 10.1177/1359105316669858.
127. Alavian SM, Aalaei-Andabili SH. Education by a nurse increases the adherence to therapy in chronic hepatitis C patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:203; author reply 203. doi: 10.1016/j.cgh.2011.08.004.
128. Wiley TE, McCarthy M, Breidi L, McCarthy M, Layden TJ. Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection. *Hepatology* 1998;28:805-9. doi: 10.1002/hep.510280330.
129. Schiff ER. Hepatitis C and alcohol. *Hepatology* 1997;26:39s-42s. doi: 10.1002/hep.510260707.
130. Loguercio C, Di Pierro M, Di Marino MP, et al. Drinking habits of subjects with hepatitis C virus-related chronic liver disease: prevalence and effect on clinical, virological and pathological aspects. *Alcohol Alcohol* 2000;35:296-301.
131. Basu D, Kumar V, Sharma AK, Barnwal PK, Mattoo SK. Seroprevalence of anti-hepatitis C virus (anti-HCV) antibody and HCV-related risk in injecting drug users in northern India: comparison with non-injecting drug users. *Asian J Psychiatr* 2013;6:52-5. doi: 10.1016/j.ajp.2012.08.008.
132. Cavlek TV, Maric J, Katicic L, Kolaric B. Hepatitis C virus antibody status, sociodemographic characteristics, and risk behaviour among injecting drug users in Croatia. *Cent Eur J Public Health* 2011;19:26-9.
133. Carey KJ, Huang W, Linas BP, Tsui JI. Hepatitis C Virus Testing and Treatment Among Persons Receiving Buprenorphine in an Office-Based Program for Opioid Use Disorders. *J Subst Abuse Treat* 2016;66:54-9. doi: 10.1016/j.jsat.2016.01.009.
134. Macias J, Palacios RB, Claro E, et al. High prevalence of hepatitis C virus infection among noninjecting drug users: association with sharing the inhalation implements of crack. *Liver Int* 2008;28:781-6. doi: 10.1111/j.1478-3231.2008.01688.x.
135. Martinez A, Talal AH. Noninjection drug use: an under-appreciated risk factor for hepatitis C virus transmission. *Liver Int* 2008;28:757-60. doi: 10.1111/j.1478-3231.2008.01765.x.
136. Rich ZC, Chu C, Mao J, et al. Facilitators of HCV treatment adherence among people who inject drugs: a systematic qualitative review and implications for scale up of direct acting antivirals. *BMC Public Health* 2016;16:994. doi: 10.1186/s12889-016-3671-z.



137. Yee HS, Chang MF, Pocha C, et al. Update on the management and treatment of hepatitis C virus infection: recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and the National Hepatitis C Program Office. *Am J Gastroenterol* 2012;107:669-89; quiz 690. doi: 10.1038/ajg.2012.48.
138. Fusco DN, Chung RT. Novel therapies for hepatitis C: insights from the structure of the virus. *Annu Rev Med* 2012;63:373-87. doi: 10.1146/annurev-med-042010-085715.
139. Lawitz EJ, Membreno FE. Response-guided therapy in patients with genotype 1 hepatitis C virus: current status and future prospects. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:1574-81. doi: 10.1111/jgh.12632.
140. Chen J, Florian J, Carter W, et al. Earlier sustained virologic response end points for regulatory approval and dose selection of hepatitis C therapies. *Gastroenterology* 2013;144:1450-1455.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2013.02.039.
141. Kowdley KV, Lawitz E, Crespo I, et al. Sofosbuvir with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin for treatment-naïve patients with hepatitis C genotype-1 infection (ATOMIC): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet* 2013;381:2100-7. doi: 10.1016/s0140-6736(13)60247-0.
142. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;384:403-13. doi: 10.1016/s0140-6736(14)60494-3.
143. Manns M, Marcellin P, Poordad F, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2014;384:414-26. doi: 10.1016/s0140-6736(14)60538-9.
144. Forns X, Lawitz E, Zeuzem S, et al. Simeprevir with peginterferon and ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: a phase 3 trial. *Gastroenterology* 2014;146:1669-79.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2014.02.051.
145. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364:2405-16. doi: 10.1056/NEJMoa1012912.
146. Bourliere M, Bronowicki JP, de Ledinghen V, 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;15:397-404. doi: 10.1016/S1473-3099(15)70050-2.
147. Forns X, Gordon SC, Zuckerman E, et al. Grazoprevir and elbasvir plus ribavirin for chronic HCV genotype-1 infection after failure of combination therapy containing a direct-acting an-



- tiviral agent. *J Hepatol* 2015;63:564-72. doi: 10.1016/j.jhep.2015.04.009.
148. Sarrazin C. The importance of resistance to direct antiviral drugs in HCV infection in clinical practice. *J Hepatol* 2016;64:486-504. doi: 10.1016/j.jhep.2015.09.011.
149. Hezode C, Fourati S, Scoazec G, Soulier A, Varaut A, Francois M. Retreatment of HCV DAA Failures: HCV Infection may be Incurable. *J Hepatol* 2016;64:S400.
150. Wyles DL, Pockros PJ, Yang JC, Zhu Y, Pang PS, McHutchison JG. 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:S317.
151. Hezode C, Chevaliez S, Scoazec G, 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;63:1809-16. doi: 10.1002/hep.28491.
152. Gane EJ, Shiffman M, Etzkorn K, Morelli G, Stedman C, Davis MN. 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.
153. Poordad F, Bennett M, Sepe TE, Cohen E, Reindollar RW, Everson G. 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.
154. Serfaty L. Follow-up of patients with chronic hepatitis C and a sustained viral response. *Liver Int* 2016;36 Suppl 1:67-71. doi: 10.1111/liv.13016.
155. Yoshida EM, Sulkowski MS, Gane EJ, et al. Concordance of sustained virological response 4, 12, and 24 weeks post-treatment with sofosbuvir-containing regimens for hepatitis C virus. *Hepatology* 2015;61:41-5. doi: 10.1002/hep.27366.
156. Sarrazin C, Isakov V, Svarovskaia ES, et al. Late Relapse Versus Hepatitis C Virus Reinfection in Patients With Sustained Virologic Response After Sofosbuvir-Based Therapies. *Clin Infect Dis* 2017;64:44-52. doi: 10.1093/cid/ciw676.
157. Grebely J, Pham ST, Matthews GV, et al. Hepatitis C virus reinfection and superinfection among treated and untreated participants with recent infection. *Hepatology* 2012;55:1058-69. doi: 10.1002/hep.24754.
158. Huang CF, Yeh ML, Tsai PC, et al. Baseline gamma-glutamyl transferase levels strongly correlate with hepatocellular carcinoma development in non-cirrhotic patients with successful hepatitis C virus eradication. *J Hepatol* 2014;61:67-74. doi: 10.1016/j.jhep.2014.02.022.
159. Abraldes JG, Sarlieve P, Tandon P. Measurement of portal pressure. *Clin Liver Dis* 2014;18:779-92. doi: 10.1016/j.cld.2014.07.002.
160. Rincon D, Ripoll C, Lo Iacono O, et al. Antiviral therapy decreases hepatic venous pressure gradient in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Am J Gastroenterol*



- 2006:101:2269-74. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00743.x.
- 161.** Mandorfer M, Kozbial K, Schwabl P, et al. Sustained virologic response to interferon-free therapies ameliorates HCV-induced portal hypertension. *J Hepatol* 2016;65:692-9. doi: 10.1016/j.jhep.2016.05.027.
- 162.** Simmons B, Saleem J, Heath K, Cooke GS, Hill A. Long-Term Treatment Outcomes of Patients Infected With Hepatitis C Virus: A Systematic Review and Meta-analysis of the Survival Benefit of Achieving a Sustained Virological Response. *Clin Infect Dis* 2015;61:730-40. doi: 10.1093/cid/civ396.
- 163.** Dalgard O. Follow-up studies of treatment for hepatitis C virus infection among injection drug users. *Clin Infect Dis* 2005;40 Suppl 5:S336-8. doi: 10.1086/427449.
- 164.** Grebely J, Knight E, Ngai T, et al. Reinfection with hepatitis C virus following sustained virological response in injection drug users. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:1281-4. doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06238.x.
- 165.** Midgard H, Bjoro B, Maeland A, et al. Hepatitis C reinfection after sustained virological response. *J Hepatol* 2016;64:1020-6. doi: 10.1016/j.jhep.2016.01.001.
- 166.** Simmons B, Saleem J, Hill A, Riley RD, Cooke GS. Risk of Late Relapse or Reinfection With Hepatitis C Virus After Achieving a Sustained Virological Response: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2016;62:683-94. doi: 10.1093/cid/civ948.
- 167.** Sagnelli E, Pisaturo M, Martini S, Sagnelli C, Filippini P, Coppola N. Advances in the treatment of hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfection. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15:1337-49. doi: 10.1517/14656566.2014.913571.
- 168.** Tyson GL, Kramer JR, Duan Z, Davila JA, Richardson PA, El-Serag HB. Prevalence and predictors of hepatitis B virus coinfection in a United States cohort of hepatitis C virus-infected patients. *Hepatology* 2013;58:538-45. doi: 10.1002/hep.26400.
- 169.** Chu CJ, Lee SD. Hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfection: epidemiology, clinical features, viral interactions and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:512-20. doi: 10.1111/j.1440-1746.2008.05384.x.
- 170.** Benvegna L, Fattovich G, Noventa F, et al. Concurrent hepatitis B and C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A prospective study. *Cancer* 1994;74:2442-8.
- 171.** Kaklamani E, Trichopoulos D, Tzonou A, et al. Hepatitis B and C viruses and their interaction in the origin of hepatocellular carcinoma. *Jama* 1991;265:1974-6.
- 172.** Sagnelli E, Coppola N, Scolastico C, et al. Virologic and clinical expressions of reciprocal inhibitory effect of hepatitis B, C, and delta viruses in patients with chronic hepatitis. *Hepatology* 2000;32:1106-10. doi: 10.1053/jhep.2000.19288.
- 173.** Wang C, Ji D, Chen 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* 2017;15:132-136. doi: 10.1016/j.cgh.2016.06.023.
174. De Monte A, Courjon J, Anty R, et al. Direct-acting antiviral treatment in adults infected with hepatitis C virus: Reactivation of hepatitis B virus coinfection as a further challenge. *J Clin Virol* 2016;78:27-30. doi: 10.1016/j.jcv.2016.02.026.
175. Ramos-Casals M, Stone JH, Cid MC, Bosch X. The cryoglobulinaemias. *Lancet* 2012;379:348-60. doi: 10.1016/s0140-6736(11)60242-0.
176. Gill K, Ghazinian H, Manch R, Gish R. Hepatitis C virus as a systemic disease: reaching beyond the liver. *Hepatol Int* 2016;10:415-23. doi: 10.1007/s12072-015-9684-3.
177. Monti G, Pioltelli P, Saccardo F, et al. Incidence and characteristics of non-Hodgkin lymphomas in a multicenter case file of patients with hepatitis C virus-related symptomatic mixed cryoglobulinemias. *Arch Intern Med* 2005;165:101-5. doi: 10.1001/archinte.165.1.101.
178. Hosry J, Mahale P, Turturro F, et al. Antiviral therapy improves overall survival in hepatitis C virus-infected patients who develop diffuse large B-cell lymphoma. *Int J Cancer* 2016;139:2519-28. doi: 10.1002/ijc.30372.
179. Alric L, Besson C, Lapidus N, et al. Antiviral Treatment of HCV-Infected Patients with B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma: ANRS HC-13 Lympho-C Study. *PLoS One* 2016;11:e0162965. doi: 10.1371/journal.pone.0162965.
180. Dammacco F, Sansonno D. Therapy for hepatitis C virus-related cryoglobulinemic vasculitis. *N Engl J Med* 2013;369:1035-45. doi: 10.1056/NEJMra1208642.
181. Gragnani L, Fabbrizzi A, Triboli E, et al. Triple antiviral therapy in hepatitis C virus infection with or without mixed cryoglobulinaemia: a prospective, controlled pilot study. *Dig Liver Dis* 2014;46:833-7. doi: 10.1016/j.dld.2014.05.017.
182. Saadoun D, Thibault V, Si Ahmed SN, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C virus-associated cryoglobulinaemia vasculitis: VASCUVALDIC study. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1777-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208339.
183. Gragnani L, Visentini M, Fognani E, et al. Prospective study of guideline-tailored therapy with direct-acting antivirals for hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia. *Hepatology* 2016;64:1473-1482. doi: 10.1002/hep.28753.
184. Urraro T, Gragnani L, Piluso A, et al. Combined treatment with antiviral therapy and rituximab in patients with mixed cryoglobulinemia: review of the literature and report of a case using direct antiviral agents-based antihepatitis C virus therapy. *Case Reports Immunol* 2015;2015:816424. doi: 10.1155/2015/816424.
185. Corouge M, Vallet-Pichard A, Pol S. HCV and the kidney. *Liver Int* 2016;36 Suppl 1:28-33. doi: 10.1111/liv.13022.



- 186.** Saxena V, Korashy FM, Sise ME, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens in hepatitis C-infected patients with impaired renal function. *Liver Int* 2016;36:807-16. doi: 10.1111/liv.13102.
- 187.** Nazario HE, Ndungu M, Modi AA. Sofosbuvir and simeprevir in hepatitis C genotype 1-patients with end-stage renal disease on haemodialysis or GFR <30 ml/min. *Liver Int* 2016;36:798-801. doi: 10.1111/liv.13025.
- 188.** Pockros PJ, Reddy KR, Mantry PS, 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;150:1590-8. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.078.
- 189.** Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, 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;386:1537-45. doi: 10.1016/s0140-6736(15)00349-9.
- 190.** Lopez-Medrano F, Fernandez-Ruiz M, Morales JM, et al. Impact of hepatitis C virus infection on the risk of infectious complications after kidney transplantation: data from the RESITRA/REIPI cohort. *Transplantation* 2011;92:543-9. doi: 10.1097/TP.0b013e318225dbae.
- 191.** Scott DR, Wong JK, Spicer TS, et al. Adverse impact of hepatitis C virus infection on renal replacement therapy and renal transplant patients in Australia and New Zealand. *Transplantation* 2010;90:1165-71. doi: 10.1097/TP.0b013e3181f92548.
- 192.** Van Wagner LB, Baker T, Ahya SN, Norvell JP, Wang E, Levitsky J. Outcomes of patients with hepatitis C undergoing simultaneous liver-kidney transplantation. *J Hepatol* 2009;51:874-80. doi: 10.1016/j.jhep.2009.05.025.
- 193.** Colombo M, Aghemo A, Liu H, et al. Treatment With Ledipasvir-Sofosbuvir for 12 or 24 Weeks in Kidney Transplant Recipients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 or 4 Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2017;166:109-117. doi: 10.7326/M16-1205.
- 194.** Kamar N, Marion O, Rostaing L, et al. Efficacy and Safety of Sofosbuvir-Based Antiviral Therapy to Treat Hepatitis C Virus Infection After Kidney Transplantation. *Am J Transplant* 2016;16:1474-9. doi: 10.1111/ajt.13518.
- 195.** Sawinski D, Kaur N, Ajeti A, et al. Successful Treatment of Hepatitis C in Renal Transplant Recipients With Direct-Acting Antiviral Agents. *Am J Transplant* 2016;16:1588-95. doi: 10.1111/ajt.13620.
- 196.** Beinhardt S, Al Zoairy R, Ferenci P, et al. DAA-based antiviral treatment of patients with chronic hepatitis C in the pre- and postkidney transplantation setting. *Transpl Int* 2016;29:999-1007. doi: 10.1111/tri.12799.
- 197.** Lin MV, Sise ME, Pavlakis M, et al. Efficacy and Safety of Direct Acting Antivirals in Kidney



- Transplant Recipients with Chronic Hepatitis C Virus Infection. *PLoS One* 2016;11:e0158431. doi: 10.1371/journal.pone.0158431.
198. D'Ambrosio R, Aghemo A, Rossetti V, Carrinola R, Colombo M. Sofosbuvir-based regimens for the treatment of hepatitis C virus in patients who underwent lung transplant: case series and review of the literature. *Liver Int* 2016;36:1585-1589. doi: 10.1111/liv.13203.
199. Charlton M, Everson GT, Flamm SL, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease. *Gastroenterology* 2015;149:649-59. doi: 10.1053/j.gastro.2015.05.010.
200. Flisiak R, Janczewska E, Wawrzynowicz-Syczewska M, et al. Real-world effectiveness and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir +/- dasabuvir +/- ribavirin in hepatitis C: AMBER study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:946-956. doi: 10.1111/apt.13790.
201. Manns M, Samuel D, Gane EJ, 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;16:685-97. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00052-9.
202. Cheung MC, Walker AJ, Hudson BE, et al. Outcomes after successful direct-acting antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2016;65:741-7. doi: 10.1016/j.jhep.2016.06.019.
203. Chhatwal J, Samur S, Kues B, et al. Optimal timing of hepatitis C treatment for patients on the liver transplant waiting list. *Hepatology* 2017;65:777-788. doi: 10.1002/hep.28926.
204. Flemming JA, Kim WR, Brosgart CL, Terrault NA. Reduction in liver transplant wait-listing in the era of direct-acting antiviral therapy. *Hepatology* 2017;65:804-812. doi: 10.1002/hep.28923.
205. Mantry P, Kwo PY, Coakley E, Te H, Vargas H, Brown R: High Sustained Virologic Response Rates in Liver Transplant Recipients With Recurrent HCV Genotype 1 Infection Receiving ABT-450/r/Ombitasvir+Dasabuvir Plus Ribavirin. In. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) Liver Meeting. Boston, 2014.
206. Yang JD, Aqel BA, Pungpapong S, Gores GJ, Roberts LR, Leise MD. Direct acting antiviral therapy and tumor recurrence after liver transplantation for hepatitis C-associated hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2016;65:859-60. doi: 10.1016/j.jhep.2016.06.023.
207. Kumada H, Chayama K, Rodrigues L, Jr., et al. Randomized phase 3 trial of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir for hepatitis C virus genotype 1b-infected Japanese patients with or without cirrhosis. *Hepatology* 2015;62:1037-46. doi: 10.1002/hep.27972.
208. De Angelis D, Sweeting M, Ades A, Hickman M, Hope V, Ramsay M. An evidence synthesis approach to estimating Hepatitis C prevalence in England and Wales. *Stat Methods Med Res* 2009;18:361-79. doi: 10.1177/0962280208094691.



209. White EF, Garfein RS, Brouwer KC, et al. Prevalence of hepatitis C virus and HIV infection among injection drug users in two Mexican cities bordering the U.S. *Salud Publica Mex* 2007;49:165-72.
210. Van Den Berg C, Smit C, Van Brussel G, Coutinho R, Prins M. Full participation in harm reduction programmes is associated with decreased risk for human immunodeficiency virus and hepatitis C virus: evidence from the Amsterdam Cohort Studies among drug users. *Addiction* 2007;102:1454-62. doi: 10.1111/j.1360-0443.2007.01912.x.
211. Turner KM, Hutchinson S, Vickerman P, et al. The impact of needle and syringe provision and opiate substitution therapy on the incidence of hepatitis C virus in injecting drug users: pooling of UK evidence. *Addiction* 2011;106:1978-88. doi: 10.1111/j.1360-0443.2011.03515.x.
212. Miller CL, Firestone M, Ramos R, et al. Injecting drug users' experiences of policing practices in two Mexican-U.S. border cities: public health perspectives. *Int J Drug Policy* 2008;19:324-31. doi: 10.1016/j.drugpo.2007.06.002.
213. Patsenker E, Stoll M, Millionig G, et al. Cannabinoid receptor type I modulates alcohol-induced liver fibrosis. *Mol Med* 2011;17:1285-94. doi: 10.2119/molmed.2011.00149.
214. Teixeira-Clerc F, Julien B, Grenard P, et al. CB1 cannabinoid receptor antagonism: a new strategy for the treatment of liver fibrosis. *Nat Med* 2006;12:671-6. doi: 10.1038/nm1421.
215. Bhattacharya R, Shuhart MC. Hepatitis C and alcohol: interactions, outcomes, and implications. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:242-52.
216. Khan KN, Yatsushashi H. Effect of alcohol consumption on the progression of hepatitis C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma in Japanese patients. *Alcohol Alcohol* 2000;35:286-95.
217. Pessione F, Degos F, Marcellin P, et al. Effect of alcohol consumption on serum hepatitis C virus RNA and histological lesions in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998;27:1717-22. doi: 10.1002/hep.510270635.
218. Drumright LN, Hagan H, Thomas DL, et al. Predictors and effects of alcohol use on liver function among young HCV-infected injection drug users in a behavioral intervention. *J Hepatol* 2011;55:45-52. doi: 10.1016/j.jhep.2010.10.028.
219. Mehta SH, Genberg BL, Astemborski J, et al. Limited uptake of hepatitis C treatment among injection drug users. *J Community Health* 2008;33:126-33. doi: 10.1007/s10900-007-9083-3.
220. Stooze MA, Gifford SM, Dore GJ. The impact of injecting drug use status on hepatitis C-related referral and treatment. *Drug Alcohol Depend* 2005;77:81-6. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2004.07.002.
221. Gazdik F, Gazdikova K, Laktis K, et al. High virologic sustained response for former young intravenous drug users with chronic hepatitis C treated by pegylated interferon-alpha plus ribavirin. *Bratisl Lek Listy* 2009;110:77-84.



- 222.** Bruggmann P, Falcato L, Dober S, et al. Active intravenous drug use during chronic hepatitis C therapy does not reduce sustained virological response rates in adherent patients. *J Viral Hepat* 2008;15:747-52. doi: 10.1111/j.1365-2893.2008.01010.x.
- 223.** Manolakopoulos S, Deutsch MJ, Anagnostou O, et al. Substitution treatment or active intravenous drug use should not be contraindications for antiviral treatment in drug users with chronic hepatitis C. *Liver Int* 2010;30:1454-60. doi: 10.1111/j.1478-3231.2010.02341.x.
- 224.** Mravcik V, Strada L, Stolfa J, et al. Factors associated with uptake, adherence, and efficacy of hepatitis C treatment in people who inject drugs: a literature review. *Patient Prefer Adherence* 2013;7:1067-75. doi: 10.2147/ppa.s49113.
- 225.** Robaey G, Grebely J, Mauss S, et al. Recommendations for the management of hepatitis C virus infection among people who inject drugs. *Clin Infect Dis* 2013;57 Suppl 2:S129-37. doi: 10.1093/cid/cit302.
- 226.** Stein MR, Soloway IJ, Jefferson KS, Roose RJ, Arnsten JH, Litwin AH. Concurrent group treatment for hepatitis C: implementation and outcomes in a methadone maintenance treatment program. *J Subst Abuse Treat* 2012;43:424-32. doi: 10.1016/j.jsat.2012.08.007.
- 227.** Robaey G, Nevens F, Starkel P, et al. Previous intravenous substance use and outcome of liver transplantation in patients with chronic hepatitis C infection. *Transplant Proc* 2009;41:589-94. doi: 10.1016/j.transproceed.2009.01.003.
- 228.** Liu LU, Schiano TD, Lau N, et al. Survival and risk of recidivism in methadone-dependent patients undergoing liver transplantation. *Am J Transplant* 2003;3:1273-7.
- 229.** Di Martini A, Weinrieb R. Liver transplantation for methadone-maintained opiate dependents: making the case for cautious optimism. *Am J Transplant* 2003;3:1183-4.
- 230.** Lai ME, Origa R, Danjou F, et al. Natural history of hepatitis C in thalassemia major: a long-term prospective study. *Eur J Haematol* 2013;90:501-7. doi: 10.1111/ejh.12086.
- 231.** Alavian SM, Tabatabaei SV. Treatment of chronic hepatitis C in polytransfused thalassaemic patients: a meta-analysis. *J Viral Hepat* 2010;17:236-44. doi: 10.1111/j.1365-2893.2009.01170.x.
- 232.** Hezode C, Colombo M, Spengler U, Ben-Ari Z, Strasser S, Lee WM. EDGE IBLD: Efficacy and Safety of Elbasvir/Grazoprevir in Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection and Inherited Blood Disorders *J Hepatol* 2016;64:S753.
- 233.** Stedman CA, Hyland RH, Ding X, Pang PS, McHutchison JG, Gane EJ. Once daily ledipasvir/sofosbuvir fixed-dose combination with ribavirin in patients with inherited bleeding disorders and hepatitis C genotype 1 infection. *Haemophilia* 2015. doi: 10.1111/hae.12791.
- 234.** Wiegand J, Schiefke I, Stein K, Berg T, Kullig U, Ende K. Interferon-free treatment of chronic hepatitis C virus infection in patients with inherited bleeding disorders. *Hamostaseologie* 2016;36. doi: 10.5482/hamo-16-05-0014.

