

Resumen del Congreso de la AASLD 2016

Capítulo 1: Resistencias a antivirales de acción directa

Autor: Dr. Federico García

Unidad de Microbiología y Enfermedades Infecciosas

Complejo Hospitalario Universitario Granada

En este capítulo se resumen 5 de las comunicaciones que a mi juicio han mostrado los datos más relevantes en resistencias que se han presentado en la reunión.

En un primer bloque se presentan los datos de resistencias en los estudios de rescate de las combinaciones Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir, Glecaprevir/Pribentavir, y MK-3682 / Grazoprevir / MK-8408 (Ruzasvir). En segundo lugar se abordará el tema de las resistencias basales, y veremos como pueden ayudar a la toma de decisiones en pacientes que inician combinaciones con Sofosbuvir/Daclatasvir o Sofosbuvir/Ledipasvir. Finalmente conoceremos los patrones de persistencia de las sustituciones asociadas a resistencia (RAS) a Grazoprevir y Elbasvir.

846 Integrated Resistance Analyses of HCV-infected Patients treated with Sofosbuvir, Velpatasvir and Voxilaprevir for 8 and 12 weeks from Phase 2 Studies

Nancy Reau², Mindie H. Nguyen³, Kris V. Kowdley⁴, Edward J. Gane⁵, Hadas Dvory-Sobol¹, Evguenia S. Svarovskaia¹, Jenny C. Yang¹, Luisa M. Stamm¹, Diana M. Brainard¹, Michael D. Miller¹, Hongmei Mo¹, Eric Lawitz⁶, Paul Y. Kwo⁸, Michael P. Curry⁹, Ira M. Jacobson⁷; ¹Gilead Sciences, Inc., Foster City, CA; ²Rush University Medical Center, Chicago, IL; ³Stanford University Medical Center, Palo Alto, CA; ⁴Swedish Medical Center, Seattle, WA; ⁵Auckland City Hospital, New Zealand Liver Transplant Unit, Auckland, New Zealand; ⁶University of Texas Health Sciences Center, Texas Liver Institute, San Antonio, TX; ⁷Mount Sinai Beth Israel, New York, NY; ⁸Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN; ⁹Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA

Objetivo

Evaluar el efecto de las RAS sobre la eficacia de la combinación Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (SOF/VEL/VOX) administrado durante 8 (pacientes naïve) o 12 semanas (pacientes con tratamiento previo). Conocer que RAS emergen tras el fallo a esta combinación

Metodología

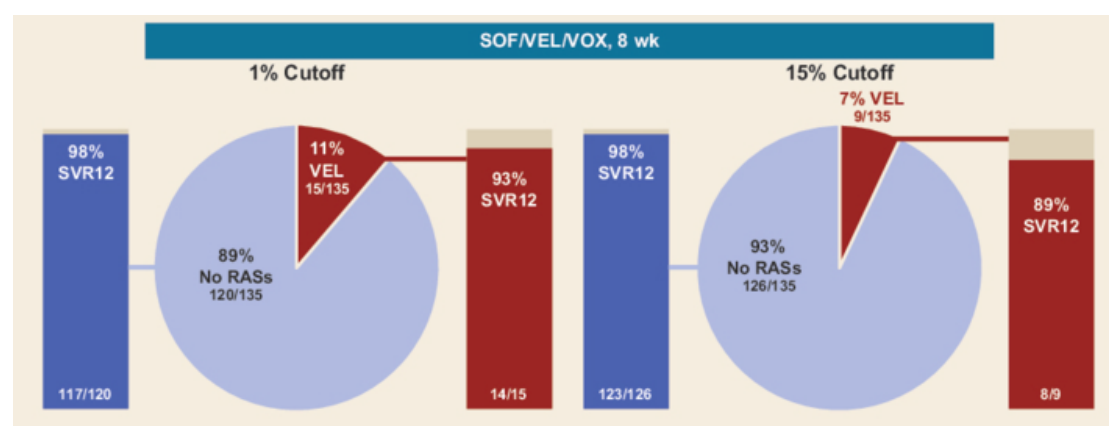
En el estudio se analizan los pacientes tratados con SOF/VEL/VOX en los siguientes ensayos (Fase II): GS-US-337-1468 (LEPTON), GS-US-367-1168, GS-US-367-1169 Y GS-US-367-1871 (TRILOGY-3). Se incluyen 135 pacientes AAD naïve, que se tratan 8 semanas, y 125 con experiencia previa con AAD, que se tratan 12 semanas. Las RAS en NS3, NS5A y NS5B se analizaron mediante secuenciación masiva, mostrando los resultados con puntos de corte del 1 y 15%. Para el estudio se tienen en cuenta las RAS específicas de genotipo con un impacto de >2,5X en el foldchange de Velpatasvir y/o Voxilaprevir in vitro; para Sofosbuvir se tienen en cuenta estos

mismos cambios y además de otros cambios en NS5B que se han descrito tras la exposición in vivo a este fármaco.

Resultados y Conclusiones

Entre los pacientes con experiencia previa a AADS, un 27% habían sido tratados solo con inhibidores de NS5B, el 10% con NS5B+NS5A, el 35% con NS5B+NS3 y el 26% con NS3+NS5A; el 27% de los pacientes naive a AADs habían tenido experiencia previa con PEG/RBV.

En los pacientes AAD naive, tratados 8 semanas, el 49% y 41% tenían RAS en NS3 o NS5A basalmente, y el 27% y 18% en NS5A (puntos de corte 1 y 15% respectivamente); no hubo impacto de estas RAS sobre la RVS12 (97% vs 97%, RAS si vs RAS no, punto de corte 1%; 98% vs 96%, RAS si vs RAS no, punto de corte 15%). Entre los pacientes con RAS específicas de VEL, la RVS12 fue de 98% vs 93% (RAS si vs RAS no, punto de corte 1%) y 98% vs 89% (RAS si vs RAS no, punto de corte 15%); ningún paciente tenía RAS específicas de VOX.



En los pacientes con experiencia previa con AAD, tratados 12 semanas, el 71% y 69% tenían RAS en NS3 o NS5A basalmente, y el 49% y 46% con RAS en NS5A (puntos de corte 1 y 15% respectivamente); no hubo impacto de estas RAS sobre la RVS12 (100% vs 99%, RAS si vs RAS no, puntos de corte 1 y 15%). Entre los pacientes con RAS específicas de VEL, de VOX o de VEL/VOX no hubo diferencias en la RVS12 (100% vs 98%; RAS si vs RAS no, puntos de corte 1 y 15%).

En todos los fallos con RAS (1 caso, brazo 8 semanas) y (1 caso, brazo 12 semanas), se trataba de genotipos 3a con la variante Y93H. En ninguno de estos casos, ni en los otros 4 fallos sin RAS basales emergieron RAS con impacto clínico.

Los autores concluyen que las RAS en NS3, NS5A o NS5B no presentan ningún impacto sobre la RVS12 en pacientes naïve o con experiencia previa que se tratan con la combinación SOF/VEL/VOX 8 o 12 semanas respectivamente.

Comentario

Este estudio presenta una de las series más amplias en las que se analiza el efecto de las RAS sobre pacientes que han fallado a una primera línea de tratamiento con AADs (n=125); sin embargo, cuando se analiza la proporción de pacientes que han fallado a un esquema que incluye un inhibidor de NS5A, que es donde de verdad se juega el partido del rescate, sólo el 36% (n=45) de los pacientes que se analizan están en esta situación. Entonces, siguiendo los criterios de la reciente actualización de Septiembre de 2016 de la guía EASL, sólo 45 pacientes son “difíciles de rescatar”. Además, en la

presentación no queda claro siquiera si todos estos pacientes incluyeron o no un inhibidor de NS5A en su régimen previo de tratamiento. Una vez más vemos como debemos hacer una lectura crítica de los resultados que se presentan. De igual modo, podríamos plantearnos si considerar como RAS con impacto clínico a Velpatasvir aquellas con FC >2,5X es adecuado, y si los datos podrían haber cambiado considerando RAS con FC más elevados. Es destacable que en los ensayos de fármacos de esta compañía ya se presentan los resultados de RAS empleando puntos de corte del 15%, que esta demostrado y en este estudio se corrobora, tienen un mayor impacto clínico que cuando se utilizan puntos de corte del 1%.

Acerca de la conclusión de los autores “no hay impacto de las RAS basales sobre este régimen”: en los pacientes naïve que se tratan 8 semanas y que tienen RAS específicas de Velpatasvir (punto de corte 15%), sólo se consiguen tasas de RVS 12 del 89%, frente al 98% en aquellos en que no se detectaron RAS. Se trata sólo de 1 fallo, en un paciente GT3 que tiene la mutación Y93H basal, pero sólo 4 pacientes tenían esta mutación basal, lo que quiere decir, teniendo en cuenta que los números son muy bajos, que el 75% de los pacientes con Y93H basal no responden a este régimen cuando se emplea durante 8 semanas. Si estos datos se confirman, y sobretodo se confirman en GT3, entonces ¿podemos asegurar que este régimen a 8 semanas es pan-genotípico? ¿qué aporta sobre SOF/VEL 12 semanas?

En los pacientes pre tratados, el paciente que falla también es un GT3 con Y93H; sólo 11 de las 125 pacientes pre tratados eran GT3. ¿Debemos pensar que estos números son suficientes como para entender que los resultados son concluyentes para todos los genotipos.

849 Analysis of HCV Variants in the MAGELLAN-1 Part 1 Study: ABT-493 and ABT-530 Combination Therapy of Genotype 1-Infected Patients Who Had Failed Prior Direct Acting Antiviral-Containing Regimens

Teresa Ng, Tami Pilot-Matias, RakeshTripathi, Gretja Schnell, Thomas Reisch, Jill Beyer, Tanya Dekhtyar, ArmenAsatryan, FedericoMensa, Jens Kort, Christine Collins; AbbVie, North Chicago, IL

Objetivo

Evaluar el efecto de las RAS sobre la eficacia de la combinación Glecaprevir (Inhibidor de la proteasa NS3/4A, ABT 493)/Pibrentasvir (Inhibidor de NS5A, ABT-530), en pacientes infectados por genotipo 1 que habían fallado previamente a una línea de tratamiento que incluía algún AAD

Metodología

Se analizan las RAS en las muestras basales y tras tratamiento con GLE/PIB mediante técnicas de secuenciación masiva (NGS), utilizando puntos de corte del 2 y 15%. También se realizan estudios in vitro para evaluar el impacto de las RAS sobre la actividad de GLE y PIB.

Se incluyen 50 pacientes, 42 genotipo 1a y 8 genotipo 1b, con fallo previo a regímenes que incluyen algún AAD, que se aleatorizan a tres brazos de tratamiento: GLE₂₀₀/PIB₈₀ 12 semanas (n=6); GLE₂₀₀/PIB₈₀/RBV₈₀₀ 12 semanas (n=22); GLE₃₀₀/PIB₁₂₀ 12 semanas (n=22).

Resultados y Conclusiones

Los estudios in vitro confirman la elevada barrera genética de GLE (sólo A156T, en GT1a y A156T/V en GT1b comprometen su actividad -FC_{IC50} >100X) y de PIB (ninguna RAS aislada presentó efecto sobre su actividad).

La mayoría de los pacientes (56%) tenían 2 ó más RAS antes de iniciar retratamiento con GLE/PIB, y el 28% al menos dos RAS en NS5A. No existieron diferencias en la prevalencia de RAS al 2 y 15%

La RVS12 semanas mediante análisis mITT (excluyendo los pacientes con pérdida de seguimiento) fue del 100, 95 y 95% en los tres brazos de tratamiento. Los dos fallos fueron en GT 1a: uno en el brazo de GLE/PIB/RBV, con RAS basales en NS5A (L31M y H58D; $FC_{IC50}=23$), que recidiva añadiendo A156V en NS3 y Q30R en NS5A (Q30R, L31M y H58D; $FC_{IC50}>1000$); el segundo, en el brazo de GLE₃₀₀/PIB₁₂₀, con múltiples cambios basales en NS3 (Y56H, D168A/T) y NS5A (M28V, Q30R, H58C), que sólo añade V36M en NS3 en el "breakthrough"

Patient ID	Prior Treatment	AbbVie Regimen	Subtype	Time Point	NS3 Polymorphism/ Substitution ^a	GLE EC ₅₀ ^b (-fold)	NS5A Polymorphism/ Substitution ^a	PIB EC ₅₀ ^b (-fold)
A ^c	DCV; TVR + PR	GLE/PIB + RBV (Arm B)	1a	Baseline	None	—	L31M, H58D	23
				Relapse	A156V	NA	Q30R, L31M, H58D	>1000
B ^d	OBV/PTV/r + DSV + RBV	GLE/PIB (Arm C)	1a	Baseline	Y56H, D168A/T	39 ^e	M28V, Q30R, H58C	Pending
				Breakthrough	V36M, Y56H, D168A	162	M28G, Q30R, H58C	942

Comentario

Este estudio tiene dos partes bien diferenciadas; en la primera, en la que se presentan datos sobre la actividad in vitro de Glecaprevir y Pibrentasvir, se demuestra la elevada barrera genética de estos fármacos en aislados GT1a y GT1b en los que se introducen RAS mediante mutagénesis dirigida. Cuando se comparan con otros Inhibidores de proteasa (Simeprevir, Boceprevir o Telaprevir) u otros inhibidores de NS5A (Daclatasvir, Ledipasvir, Ombitasvir)

se observa como muy pocas RAS tienen impacto significativo sobre su actividad. Es de destacar que no hubo impacto de ninguna RAS en NS5A sobre la actividad de Pibrentasvir.

En la segunda parte se presentan los datos de rescate de pacientes, en su mayoría GT1a, que han fallado a AADs. Al igual que en el anterior estudio, hay que destacar que se trata sólo de 50 pacientes, y que de ellos, 18 vienen de fallos a PEG/RBV/IP. Sólo dos pacientes fallan al rescate con esta combinación, ambos GT1a y ambos con dos ó mas RAS en NS5A al iniciar tratamiento con GLE/PIB. Estos resultados planten la necesidad de: a) disponer de buenos sistemas de predicción de la respuesta a las nuevas combinaciones de fármacos; b) intentar evitar que se generen estos dobles mutantes en el fracaso a primeras líneas de tratamiento, eligiendo el mejor régimen para cada paciente: *“when treat the first time, treat well”*

193 Safety and Efficacy of the Fixed-Dose Combination Regimen of MK-3682 / Grazoprevir / MK-8408 (Ruzasvir) in Cirrhotic or Non-cirrhotic Patients with Chronic HCV GT1 Infection who Previously Failed a Direct-acting Antiviral Regimen (C-SURGE)

David Wyles¹, Heiner Wedemeyer², K. Rajender Reddy³, Anne Luetkemeyer⁴, Ira Jacobson⁵, John Vierling⁶, Stuart Gordon⁷, Ronald Nahass⁸, Stefan Zeuzem⁹, Janice Wahl¹⁰, Eliav Barr¹⁰, Bach-Yen Nguyen¹⁰, Michael Robertson¹⁰, Sabrina Wan¹⁰, Patricia Jumes¹⁰, Frank Dutko¹⁰, Elizabeth Martin¹⁰

¹Denver Health Medical Center, Denver, CO, US; ²Hannover Medical School, Hannover, Germany; ³University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, US; ⁴University of California, San Francisco, CA, US; ⁵Mount Sinai Beth Israel, New York, NY, US; ⁶Baylor College of Medicine, Houston, TX, US; ⁷Henry Ford Health System, Detroit, MI, US; ⁸ID Care, Hillsborough, NJ, US; ⁹Goethe University Hospital, Frankfurt, Germany; ¹⁰Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, US

Objetivo

Evaluar la seguridad y eficacia de MK3 [MK-3682 (inhibidor de NS5B) / Grazoprevir (inhibidor de la proteasa) / MK-8408 (Ruzasvir, inhibidor de NS5A) en pacientes genotipo 1 que habían fallado previamente a un régimen con AADs.

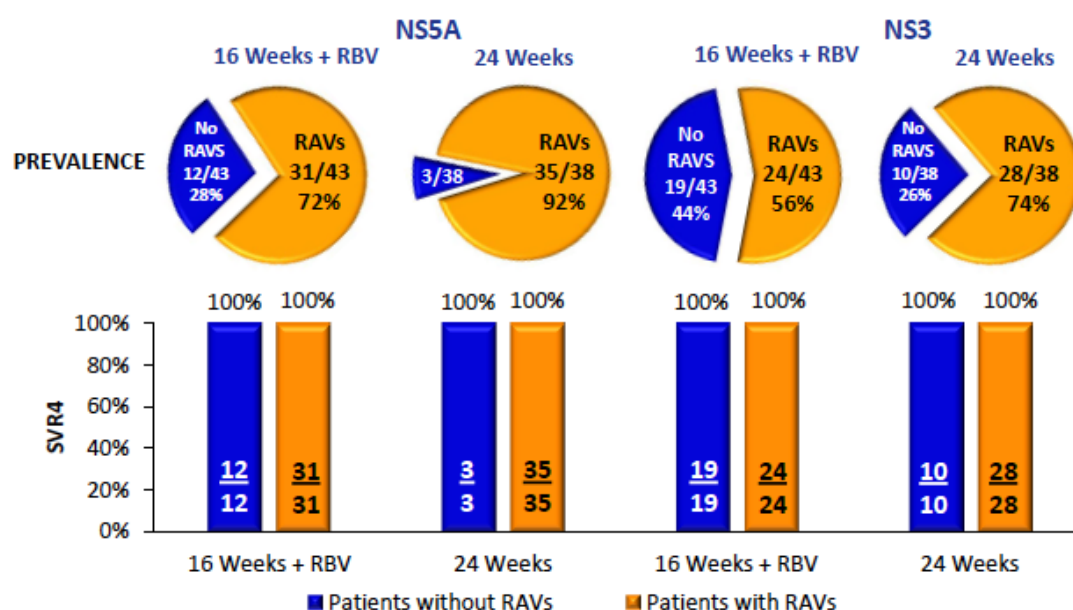
Metodología

Se incluyen 94 pacientes que habían fallado previamente a SOF/LDV o GZR/EBV, que se randomizan a recibir MK3 con RBV 16 semanas (n=45) o MK3 durante 24 semanas (n=49); los pacientes se estratifican por GT1a/1b y cirrosis. La detección de RAS se realizó mediante secuenciación masiva, con un punto de corte para valorarlas del 15%. Se consideraron RAS clínicamente relevantes los cambios en las posiciones 28, 30, 31 o 93 en NS5A, y en las posiciones 36, 54, 55, 56, 80, 107, 122, 132, 155, 156, 158,

168, 170 o 175, en NS3.

Resultados y Conclusiones

La prevalencia de RAS basales fue del 84% en NS5A (el 43% con 2 o más RAS) , y del 65% en NS3. Un 55 % de los pacientes tenían RAS en NS5A y NS3. El 86% de los pacientes estaban infectados por GT1a, con carga viral >800.000 UI/ml. El 42% eran cirróticos, y la mayoría (61%) habían sido tratados previamente con 12-24 semanas de SOF/LDV (15% con SOF/LDV 8 semanas y 24% con GZR/EBV 12 semanas). La eficacia (RVS4 y RVS8) por mFAS fue del 100% en ambos brazos de tratamiento. Sólo hubo 1 paciente en la rama de 16 semanas/RBV que se retiró del estudio tras recibir 3 dosis de medicación. No hubo ningún impacto de las RAS basales sobre la RVS4; todos los pacientes con Y93H en NS5 (n=48) consiguieron RVS4 . Los autores destacan la elevada eficacia de este régimen de tratamiento independientemente de la presencia de RAS.



Comentario

En este estudio se muestran los excelentes resultados de MK3 con RBV durante 16 semanas o libre de RBV durante 24 semanas en pacientes mayoritariamente GT1a, con experiencia previa a SOF/LDV, y, en menor medida a GRZ/EBR 12 semanas. Al iniciar MK3, el 84% tenían RAS en NS5A, y de estos la mitad 2 o mas RAS, dato que coincide con los presentados en otras y en nuestra serie de GEHEP004, que también se presentó en esta reunión (Abstract #1471). Por tanto, la situación que se muestra en este estudio es muy parecida a lo que sucede en vida real en GT1A que han fallado a SOF/LDV. Una de las críticas principales que se pueden hacer es que los datos de RVS que se presentan son en semana 4 y 8; habrá que esperar a la próxima conferencia (EASL, Abril 2017) para conocer los resultados de RVS12.

1911 Patients with HCV GT 1/4 infection and compensated cirrhosis, without baseline NS5A RASs, could be treated with SOF + NS5A inhibitor for 12 weeks without RBV.

Slim Fourati^{1,2}, Francoise Roudot-Thoraval^{3,2}, Stephane Chevaliez^{1,2}, Giovanna Scoazec³, Alexandre Soulier^{1,2}, Anne Varaut³, Murielle Fran.ois³, Lila Poiteau^{1,2}, Ariane Mallat^{3,2}, Jean-Michel Pawlotsky^{1,2}, Christophe Hezode^{3,2}; ¹Department of Virology, Henri Mondor Hospital, National Reference Center for Viral Hepatitis B, C and delta D, Creteil, France; ²INSERM U955, Creteil, France; ³Department of Hepatology, Henri Mondor hospital, Creteil, France

Objetivo

Evaluar la eficacia y seguridad de 12 semanas de Sofosbuvir y un inhibidor de NS5A, sin ribavirina, en vida real, y evaluar los factores asociados a las mayores tasas de RVS12, incluyendo el impacto de RAS basales en genotipos 1a, 1b y 4.

Metodología

Se trata de un estudio unicéntrico, en el que se incluyen 181 pacientes GT1 (1a: n=58; 1b: n=77; 1d: n=1) y GT4 (n=45), tratados con SOF/DCV (n=140) o SOF/LDV (n=41). La mitad de los pacientes (n=90) eran cirróticos compensados (FibrosScan>12.5 KPa, Child-Pugh A). Se realizan controles virológicos en semana 4, 8 y 12, y se evalúa RVS4 y RVS12. Las RAS se analizan mediante técnicas de secuenciación de poblaciones Sanger. Para GT1a se valoran cambios en posiciones 24, 28, 30, 31, 32, 38, 58, 92 y 93; para GT1b 28, 29, 30, 32, 38, 58, 62, 92 y 93; para GT4 se valoran las posiciones 28, 30 y 93. En NS5B se analizan los cambios en posiciones 159, 282, 320 y 321.

Resultados y Conclusiones

Ningún paciente tenía experiencia previa con inhibidores de NS5A o NS5B, 24 pacientes habían fallado a PEG/RBV y un inhibidor de NS3 y 81 a PEG/RBV. La prevalencia de RAS basales fue de 10.3% en GT1a, 33,8% en GT1b, y 20% en GT4, sin existir diferencias entre cirróticos y no cirróticos. La RVS12 fue del 100% en todos los pacientes sin cirrosis, independientemente de la presencia de RAS basales; sin embargo, en los pacientes cirróticos, el 100% de los que no tenían RAS basales respondieron, mientras que sólo el 68.4% (13/19) en los pacientes con RAS consiguieron RVS12. La respuesta global fue del 97%, y los fallos a tratamiento se produjeron en 2 pacientes GT4 (experiencia previa a PR), 2 pacientes GT1b (experiencia previa a PR) y 1 paciente GT1a (naive). Los autores concluyen que el tratamiento con SOF/DCV o SOF/LDV durante 12 semanas sin ribavirina es eficaz en los pacientes GT1/4, a excepción de los pacientes con cirrosis compensada y RAS basales, en los que se deben plantear estrategias de tratamiento que incluyan ribavirina.

	Presence of NS5A RASs SVR12, N (%)	Absence of NS5A RASs SVR12, N (%)
No cirrhosis	(23/23) 100%	(68/68) 100%
Cirrhosis	(13/19) 68.4%	(73/73) 100%

sexo, edad, tratamiento previo, carga viral basal no afectaron a la RVS12

Comentario

Este estudio demuestra claramente como se pueden utilizar las resistencias basales para la toma de decisiones sobre el régimen de tratamiento a iniciar, en concreto para decidir si debemos o no añadir ribavirina a SOF/DCV o SOF/LDV en cirróticos compensados que se van a tratar durante 12 semanas. Según los datos que presentan estos autores, SOF/DCV o

SOF/LDV se pueden utilizar sin Ribavirina durante 12 semanas, en pacientes sin cirrosis, independientemente de la presencia de RAS basales en NS5A, y en pacientes cirróticos en los que se demuestre que no tienen RAS en NS5A. Aunque los autores hablan indistintamente de SOF/DCV y SOF/LDV, en realidad el tamaño muestral es mayor para los pacientes que se tratan con DCV. Además, cuando se empiezan a desagregar por genotipos, los tamaños muestrales pueden llegar a ser, de nuevo como en los estudios anteriores, insuficientes. En cualquier caso lo que si es claro es el efecto de las RAS en los pacientes cirróticos; además, como dato importante hay que destacar que 20/24 pacientes con experiencia previa a PEG/RBV respondieron sin necesidad de emplear RBV, y que en estos pacientes, la determinación de RAS puede evitar el uso de Ribavirina.

En GEHEP, estamos llevando a cabo un subestudio en el proyecto GEHEP 004, del que hemos presentado los datos preliminares en nuestro II Congreso de Valencia, en el que pretendemos guiar la elección del régimen de tratamiento en función de las RAS basales, para conocer si de esta manera, como en este estudio, somos capaces de conseguir con las pautas disponibles en este momento, tasas de respuesta del 100%, o al menos no tener ningún fallo virológico.

#61 Interim Analysis of a 3-Year Follow-up Study of NS5A and NS3 Resistance-Associated Variants (RAVs) After Treatment With Grazoprevir-Containing Regimens in Patients With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection.

Frederick Lahser, Angela Galloway, Peggy Hwang, John Palcza, Janice Wahl, Michael Robertson, Eliav Barr, Todd A. Black, Ernest Asante-Appiah, Barbara Haber; Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ

Objetivo

Describir el grado de persistencia de las RAS en pacientes infectados por GT1, tras fallo virológico a un régimen que contenga Grazoprevir.

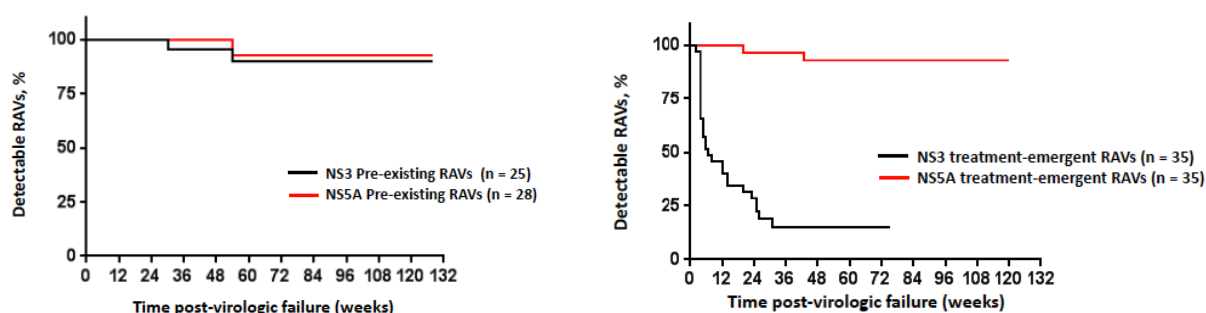
Metodología

Se estudian RAS (secuenciación de poblaciones Sanger) en NS3 y NS5A, en el día 1 de iniciar tratamiento, en el momento del fallo virológico y en las visitas consecutivas, en pacientes con carga viral > 1000 UI/ml, genotipo 1, que han fallado a GZR/PEG/RBV, GZR/RBV, o GZR/EBR ± RBV durante 8 a 24 semanas. Se define RAS pre-existente como aquella presente al iniciar tratamiento y en el fallo virológico, y RAS emergente, como aquella presente en el fallo pero no en el momento de iniciar tratamiento.

Resultados y Conclusiones

Se incluyen 58 pacientes (44 GT1a, 14 GT 1b), la mayoría naïve a tratamientos previos (79%), sin cirrosis (86%) y monoinfectados (88%). En el fallo virológico, de los 36 pacientes que incluían EBR en el esquema de tratamiento, 27 tenían RAS en NS3 (23 con alguna RAS emergente), y 34 tenían RAS en NS5A (28 con alguna RAS emergente). En los pacientes tratados con regímenes libres de NS5A (n=21), 16 tenían RAS en NS3 (14

con alguna RAS emergente). Las RAS emergentes en NS3 más prevalentes fueron los cambios en posiciones 156 y 168. Las RAS preexistentes tanto en NS3 (n=25) como en NS5A (n=28) se mantuvieron en el tiempo de seguimiento (132 semanas); por el contrario, las RAS emergentes en NS3 desaparecieron en el 80% de los casos entre las semanas 24 y 36 de seguimiento, mientras que las emergentes en NS5A lo hicieron en la mayoría de los casos (>95%) durante las 132 semanas de seguimiento. En NS5A el grado de reversión a virus salvaje es mayor para las posiciones 28 >93>31>30, pero en ninguno de los casos desaparecen en más del 60% de los pacientes.



Comentario

Este estudio es interesante por dos aspectos: a) en primer lugar muestra los datos sobre la persistencia de RAS a Grazoprevir, que como era de esperar por tratarse de RAS en la región de la proteasa desaparecen a las 24-36 semanas de finalizar la exposición al fármaco, y a Elbasvir, que de modo similar a lo que ocurre con Daclatasvir, Ombitasvir y Ledipasvir, de su misma familia, se mantienen en la mayoría de los pacientes hasta 132 semanas. Además, como dato interesante, los autores muestran como la persistencia de las RAS en NS5A, aunque en general es elevada no es igual para todas

ellas; y b) en segundo lugar, los autores hacen una excelente diferenciación entre algo a lo que generalmente no tenemos acceso: RAS preexistente, aquella que ya estaba basalmente en el aislado del virus que infecta al paciente, o RAS emergente, aquella que aparece como consecuencia de la presión farmacológica; además, como era de esperar, muestran como las RAS preexistentes se mantienen en el tiempo, independientemente de que se localicen en NS3 o NS5A. Esta diferenciación nos hace resaltar la importancia de, para poder hacer un análisis completo de las resistencias en VHC, disponer de una muestra basal y poder estudiar las RAS tanto en esta muestra como en la del fracaso.