

Documento del II Consenso español sobre tratamiento de la hepatitis C

Sevilla, 21 y 22 de noviembre 2014

Documento provisional

El documento de consenso ha sido elaborado por un jurado compuesto por Miguel Bruguera (presidente), Rafael Bañares, María Buti, Fernando Carballo, Xavier Forns, José M^a Ladero, Manuel de la Mata, Juan Antonio Pineda, José Domingo Pedreira, y Manuel Ramos, que se ha basado para su elaboración en las ponencias presentadas en la reunión de la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH) celebrada en Noviembre de 2014, cuyo listado se incluye como anexo al final del documento.

SUMARIO

1. Introducción
2. Monitorización de los pacientes, valoración de la fibrosis y monitorización de los pacientes tratados
3. Tratamiento de la hepatitis crónica C
4. Tratamiento de los pacientes con cirrosis hepática descompensada, antes y después del trasplante hepático.
5. Tratamiento de los pacientes con coinfección VIH – VHC.
6. Tratamiento de las manifestaciones extrahepáticas
7. Tratamiento de de los pacientes con insuficiencia renal.

1. INTRODUCCION

El año 2014 ha sido un año trascendental para el tratamiento de los pacientes infectados por el virus de la hepatitis C. Los hepatólogos hemos pasado de disponer de un arsenal terapéutico escaso, basado en interferón, con una eficacia que apenas sobrepasaba el 50 % a disponer de una variedad de agentes antivirales directos capaces de eliminar de forma sostenida la replicación viral entre el 85 y el 100 % de los casos, según el grado de enfermedad del paciente. Estos regímenes terapéuticos causan escasos efectos adversos, permiten tratamientos de duración mucho más breve y apenas requieren monitorización.

Este extraordinario progreso ha sido debido al esfuerzo de la investigación básica y en último término de la industria farmacéutica, que ha proporcionado moléculas que interfieren específicamente en la replicación del virus y consiguen su eliminación. Este evidente continuo avance, ha determinado lo que podríamos considerar efectos colaterales indeseados. Uno de ellos es la mayor dificultad para el médico en la elección del tratamiento más adecuado para cada uno de sus pacientes, en función de su situación clínica y del genotipo del virus. Este reto exige disponer de una información contrastada acerca de la pauta más adecuada para cada una de las situaciones de acuerdo con la cambiante evidencia disponible. El otro inconveniente es el elevado coste de un tratamiento que puede dejar a una proporción muy elevada de pacientes infectados sin la posibilidad de resolver de una manera definitiva la enfermedad que les afecta y que pone su vida en peligro, ya que se imponen medidas restrictivas para su aplicación.

La conferencia de consenso organizada por la AEEH en noviembre de 2014 estuvo encaminada a efectuar unas recomendaciones basadas en la experiencia acumulada con el empleo de los nuevos fármacos. El objetivo final es facilitar la labor de los médicos que tratan pacientes infectados por el VHC, indicándoles las pautas más recomendables, y que pueden determinar mayor probabilidad de curación, menor riesgo, y menor duración del tratamiento. No era la finalidad de esta conferencia establecer recomendaciones basadas en criterios económicos, sino solo en el mayor beneficio del paciente. No se ha considerado, por tanto, que se debieran condicionar las recomendaciones formuladas a los recursos económicos disponibles en el momento actual por varias razones: el coste de los nuevos tratamientos puede cambiar como consecuencia de la negociación entre la industria farmacéutica y las autoridades sanitarias, puede verse modificado a medida que aparezcan nuevos fármacos o si se dispusiera de un presupuesto más elevado para afrontar una enfermedad que en el momento actual es una de las que causa mayor mortalidad.

Los datos epidemiológicos y de la historia natural de la enfermedad sugieren claramente que todos los pacientes debieran ser tratados. Muchos argumentos sustentan esta afirmación. Por una parte se reduciría notablemente el reservorio de virus, foco a partir del cual se producen nuevas infecciones, y por tanto es el único sistema que permitiría considerar la posibilidad de erradicar esta infección. En segundo lugar se eliminaría la necesidad de atención médica de estas personas, con el ahorro que esto comportaría, y finalmente porque un tratamiento eficaz eliminaría la carga de angustia que padecen los pacientes, incluso los afectados por formas menos graves de enfermedad, al ser conocedores de que la infección puede poner algún día en riesgo su vida.

Es necesario elaborar un Plan Nacional, con una financiación finalista específica para esta enfermedad, que aborde el problema de manera global. El criterio del profesional debe ser esencial para organizar la atención, tratamiento y seguimiento de estos pacientes

2. Monitorización de los pacientes, valoración de la fibrosis y monitorización de los pacientes tratados.

La historia natural de la hepatitis C sigue un curso paralelo al acúmulo de fibra colágena en el hígado, determinando el riesgo de desarrollo de cirrosis, la aparición de complicaciones y la probabilidad de desarrollar hepatocarcinoma, incluso tras alcanzar respuesta viral sostenida. Por tanto en la evaluación de los pacientes con hepatitis C es esencial la evaluación precisa del grado de fibrosis.

El desarrollo de fibrosis es un proceso dinámico, no lineal y variable de paciente a paciente, por lo que su evaluación requiere valoraciones repetidas a lo largo del tiempo. Este aspecto cobra si cabe mayor importancia a la hora de considerar el tratamiento antivírico dado que se debe identificar a los pacientes con enfermedad más avanzada y un peor pronóstico.

Procedimientos para la estimación de la fibrosis

Si bien la biopsia hepática se sigue considerando como el patrón de referencia para la evaluación del estadio de fibrosis, en el momento actual existen numerosos procedimientos capaces de estimar de forma razonablemente precisa la intensidad del depósito de fibra.

Una clasificación inicial permite diferenciar procedimientos invasivos (biopsia hepática, medición del gradiente de presión venosa hepática y endoscopia) y

no invasivos (evaluación clínica, marcadores séricos, métodos radiológicos clásicos y métodos elastográficos). Todos ellos presentan una aceptable precisión diagnóstica si bien ninguno de ellos está exento de inconvenientes. En la práctica, se debería disponer de diferentes alternativas para precisar el alcance de la fibrosis en pacientes con resultados no concluyentes a partir de una determinación aislada.

Procedimientos invasivos

1. Biopsia hepática

Permite no solamente determinar el estadio de fibrosis sino la actividad necroinflamatoria y la presencia de esteatosis; sin embargo tiene el inconveniente de su carácter invasivo, el riesgo de complicaciones y la dificultad para realizar determinaciones seriadas que permitan un seguimiento longitudinal. La precisión diagnóstica de la biopsia depende de su tamaño y del grado de fragmentación, y puede aumentar mediante técnicas histológicas específicas (Rojo Sirius). Por otra parte, existe una no despreciable variabilidad interobservador en el análisis de la biopsia.

2. Cateterismo de venas suprahepáticas.

Permite la valoración del grado de hipertensión portal de forma precisa y reproducible mediante la medida del gradiente de presión venosa hepática, y la realización de una biopsia transyugular. La utilización de un catéter provisto de un balón distal permite estimar los cambios circulatorios de una importante cantidad de parénquima hepático, lo que aumenta la fiabilidad de la técnica. Un valor de gradiente de presión venosa hepática superior a 10 mmHg implica un incremento del riesgo de descompensación en pacientes con fibrosis. Sin embargo, es una técnica invasiva que exige personal e instalaciones especializadas.

3. Endoscopia

Aunque estrictamente no es un procedimiento para la evaluación del grado de fibrosis, la endoscopia digestiva alta sigue siendo una herramienta esencial para la valoración de la presencia de varices esofágicas y gástricas, así como del riesgo de hemorragia. Todo paciente F4 debe tener una evaluación endoscópica.

Procedimientos no invasivos

1. Evaluación clínica.

La presencia de determinados signos clínicos (eritema palmar, arañas vasculares etc.) permiten de forma bastante específica pero muy poco sensible la estimación de la presencia de fibrosis avanzada.

2. Marcadores séricos.

3. Permiten estimar el grado de fibrosis a través de ecuaciones más o menos complejas que incluyen variables relacionadas (marcadores séricos directos) o no (marcadores séricos indirectos) con el proceso de fibrogénesis y que generan una puntuación determinada. En general, todos los marcadores séricos tienen una precisión diagnóstica aceptable en los extremos del espectro de fibrosis (F0-F1 y F4), siendo ésta menor para la evaluación de los grados intermedios (F2-F3). Las puntuaciones basadas en pruebas convencionales de laboratorio son las más sencillas de cara a su aplicación en la práctica diaria y pueden ser muy útiles para la valoración preliminar del estadio de fibrosis. Por otra parte, los marcadores basados en pruebas que estiman el proceso de fibrogénesis son más costosos y en ocasiones su cálculo se basa en ecuaciones protegidas y que exigen un coste adicional para su determinación. El APRI y el fibrotest son los marcadores séricos más ampliamente evaluados. Pruebas radiológicas convencionales.

Tanto la ultrasonografía como la tomografía computarizada y la resonancia magnética son capaces de determinar con aceptable especificidad la presencia de cirrosis y sus complicaciones; sin embargo no son técnicas precisas para la evaluación de estadios más precoces de fibrosis.

4. Elastografía.

La elastografía de transición permite estimar el grado de fibrosis partir de la velocidad de propagación a través del hígado de un pulso acústico generado por una sonda específicamente diseñada. Es una técnica relativamente sencilla, rápida, indolora, aplicable ambulatoriamente y cuyos resultados se expresan en un rango de valores amplio y con razonable variabilidad intra e interobservador. Numerosos estudios indican que la elastografía permite diferenciar a pacientes sin fibrosis de pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis de forma rápida, sencilla y no invasiva. Sin embargo, existen una serie de dificultades (paciente obeso) y de requerimientos técnicos para considerar que un determinado examen mediante elastografía es válido.

La elastografía es útil para la valoración del estadio de fibrosis y se correlaciona de forma razonable con la gravedad de la hipertensión portal y con la predicción del riesgo de descompensación.

La presencia de un valor de elastografía igual o superior a 13.6 kPa es altamente sensible y específico para el diagnóstico de un grado de fibrosis F4. Igualmente, se ha podido constatar que cuanto más elevado es el valor elastográfico, mayor es el riesgo de descompensación hepática, de hepatocarcinoma y de mortalidad. Sin embargo, los niveles de corte para cada uno de estos escenarios no están aun universalmente precisados

Recientemente, se ha sugerido que la variación a lo largo del tiempo del valor de la elastografía tiene valor pronóstico.

RECOMENDACIONES:

- ***Se debe evaluar el estadio de fibrosis en todos los pacientes con hepatitis crónica por el virus de la hepatitis c (VHC) (A1)***
- ***Se debe identificar a los pacientes a los pacientes con fibrosis avanzada (F3 y F4) dado que influencia de forma relevante el pronóstico, el tratamiento y el seguimiento (A1)***
- ***En la evaluación inicial del estadio de fibrosis, se deben utilizar métodos no invasivos con elevados valores predictivos para excluir o identificar fibrosis (A1)***
- ***Se debe reservar la biopsia hepática para la evaluación de pacientes con enfermedades concomitantes o con valores discordantes de los métodos no invasivos (A1)***

Monitorización de los pacientes tratados

La monitorización de los pacientes tratados y con curación virológica debe responder básicamente a dos cuestiones fundamentales y que se relacionan con los aspectos claves de la hepatitis crónica por VHC es decir, la enfermedad infecciosa y el daño sobre el hígado. La primera pregunta es si la respuesta virológica sostenida supone la curación de la infección, mientras que la segunda pretende determinar si la respuesta virológica sostenida supone la curación de la enfermedad.

Respuesta virológica sostenida (RVS) y curación de la infección

La totalidad de los estudios realizados hasta la fecha indican que tras un periodo de seguimiento prolongado, la probabilidad de rebrote virológico es excepcional, con independencia de si la respuesta se ha obtenido tras tratamiento basado en interferón y ribavirina o en su combinación con antivirales directos o si los pacientes presentaban o no coinfección por VIH o recidiva de la infección tras trasplante hepático. Por tanto parece claro que la RVS se mantiene de forma prolongada, por lo que si tras 6-12 meses de la interrupción del tratamiento el ARN del virus se mantiene indetectable, no es necesaria la realización de más comprobaciones. Sin embargo, la RVS no confiere inmunidad frente a una posible reinfección por lo que en determinados grupos de riesgo (varones homosexuales coinfectados con VIH, usuarios de drogas por vía parenteral y pacientes en régimen penitenciario), se debe recomendar, además de la interrupción de las prácticas de riesgo, la monitorización periódica del ARN del VHC.

Los datos actualmente disponibles parecen indicar que la infección oculta por VHC, si existe, carece de relevancia clínica. La posibilidad de reactivación del VHC en pacientes expuestos a tratamiento inmunosupresor o quimioterapia tras la RVS es por lo tanto baja, si bien no existen prácticamente datos en este sentido.

Respuesta virológica sostenida (RVS) y curación de la enfermedad hepática

En pacientes sin cirrosis, la progresión de la enfermedad hepática tras la RVS es excepcional en ausencia de cofactores etiológicos no controlados. Así, una vez comprobada la RVS, no se recomienda la realización de seguimiento en pacientes sin fibrosis o con fibrosis moderada (F0, F1 y F2).

Es importante destacar que en pacientes con estadios más avanzados de fibrosis los datos disponibles se restringen a enfermos con cirrosis que recibieron tratamiento en la fase compensada de la enfermedad; por tanto no existe información contrastada acerca de la evolución de la historia natural de la cirrosis descompensada tras la RVS.

Impacto de la RVS sobre la hipertensión portal en pacientes con cirrosis compensada

La respuesta viral durante el tratamiento y fundamentalmente tras RVS se asocia a un descenso del gradiente de presión venosa hepática y a una atenuación del riesgo de desarrollar varices esofágicas o del riesgo de

desarrollar descompensación en pacientes compensados y sin varices en el momento de iniciar el tratamiento. No obstante, y a la espera de datos más sólidos, se deben seguir las recomendaciones actualmente vigentes en relación con el seguimiento endoscópico y la profilaxis de hemorragia varicosa.

Impacto de la RVS sobre el riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma en pacientes con cirrosis compensada

Los datos disponibles sugieren que en pacientes con fibrosis avanzada (F3) o cirrosis compensada la RVS atenúa pero no anula el riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma. No existen datos sólidos que permitan determinar con precisión el riesgo de desarrollar hepatocarcinoma tras la RVS. Recientes estudios indican que la edad, las plaquetas por debajo de $140.000/\text{mm}^3$, la elevación de la alfafetoproteína por encima de 20 y, fundamentalmente, el grado de fibrosis se asocian a un mayor riesgo de desarrollo de carcinoma hepatocelular. Sin embargo, estos datos no han sido universalmente validados. Por tanto, y a la espera de datos más robustos, parece razonable mantener las estrategias de diagnóstico precoz del hepatocarcinoma en pacientes con RVS y fibrosis avanzada.

RECOMENDACIONES:

- ***Debe comprobarse si ha habido una RVS a los 12-24 semanas de la interrupción del tratamiento mediante la determinación del ARN del virus C (C2)***
- ***Teniendo en cuenta el riesgo de reinfección, es aconsejable la monitorización anual del ARN del virus C en pacientes con conductas de riesgo (B2)***
- ***Dado que no parece existir un reservorio viral tras la RVS, es poco probable la reactivación de la infección en presencia de inmunosupresión potente o tratamiento quimioterápico, por lo que no se recomienda monitorización del ARN del VHC (C2)***
- ***En pacientes con fibrosis igual o menor de 3, y en ausencia de otras causas concomitantes de enfermedad hepática, no es preciso el seguimiento clínico de la enfermedad hepática tras la RVS (C2)***
- ***En pacientes con cirrosis compensada, sin varices al inicio del tratamiento y en ausencia de otras causas concomitantes de enfermedad hepática no es necesaria la realización de controles***

endoscópicos tras la RVS (C2). En pacientes con varices previas debe aplicarse el seguimiento convencional (A2)

- **En pacientes con cirrosis compensada debe mantenerse el programa de vigilancia para el diagnóstico precoz del carcinoma hepatocelular tras la RVS (B1)**
- **En pacientes con cirrosis descompensada y RVS deben mantenerse los criterios generales de vigilancia y profilaxis (A2)**
- **En pacientes con cirrosis y RVS parece aconsejable controlar la evolución de la fibrosis por medios no invasivos, si bien este aspecto carezca actualmente de aplicación clínica (C2)**

3. Tratamiento de los pacientes con hepatitis crónica C

Las pautas que se detallan a continuación pretenden abarcar el espectro completo a día de hoy del tratamiento de la enfermedad, esquematizado a partir de las diferentes características que condicionan la elección de una u otra pauta terapéutica (genotipo, presencia de cirrosis e historia de tratamientos previos)

Pacientes con genotipo 1

Pacientes nunca tratados (naïve)

Los pacientes infectados con el genotipo 1 que no han sido expuestos a un tratamiento previo pueden ser tratados con pautas que contenga interferón o con pautas libres de interferón

Pautas con interferón

Peginterferón con ribavirina (PR) y simeprevir

Esta pauta consiste en la administración de PR y simeprevir durante 12 semanas, seguida de 12 semanas de PR en aquellos pacientes que tengan un

ARN-VHC negativo en semana 4 (más del 80%). Los datos están basados en dos estudios de registro (QUEST 1 y QUEST 2) que incluyeron 541 pacientes (*Jacobson, Lancet 2014; Manns, Lancet 2014*). La RVS global fue del 80%, aunque en pacientes cirróticos y en pacientes infectados por el genotipo 1a con la mutación Q80K fue del 60% y del 58%, respectivamente. El perfil de seguridad fue el asociado a PR, con algunos casos de fototoxicidad e hiperbilirubinemia atribuibles al simeprevir.

Peginterferón, ribavirina (PR) y sofosbuvir

Esta pauta consiste en la administración de PR y sofosbuvir durante 12 semanas. Los datos están basados en un registro (NEUTRINO) que incluyó 291 pacientes (*Lawitz, NEJM 2013*). La tasa de RVS global fue del 90% (92% para genotipo 1a, 82% para genotipo 1b). En pacientes cirróticos (n=54) fue del 80%. La tolerancia de este régimen fue buena y los efectos adversos los propios de PR.

Pautas libres de interferón

Sofosbuvir y simeprevir

Los primeros datos que apoyan esta combinación provienen del estudio COSMOS, en el que se analizó la eficacia y seguridad de sofosbuvir y simeprevir (con y sin ribavirina) durante 12 o 24 semanas (*Lawitz, Lancet 2014*). Sobre un total de 80 pacientes naïve, las tasas de RVS fueron del 95%, independientemente de la duración del tratamiento y de la utilización de ribavirina. El número de cirróticos incluidos en este estudio fue muy pequeño.

En cohortes de vida real, (Cohorte TRIO, *Dieterich, AASLD 2014*, Cohorte TARGET, *Jensen, AASLD 2014*), se han incluido también un número significativo de pacientes. La eficacia de este régimen fue muy elevada, alcanzando RVS superiores al 80% para ambos genotipos (1a y 1b). Aunque no se trate de estudios prospectivos, la adición de ribavirina no parece incrementar la tasa de curación de los pacientes. Los resultados en pacientes cirróticos fueron similares, aunque algo inferiores, a los de los pacientes sin cirrosis.

Sofosbuvir y ledipasvir

Los estudios de registro de la combinación de sofosbuvir y ledipasvir han mostrado una eficacia muy elevada en pacientes infectados con genotipo 1. En un primer estudio (*Afdhal, NEJM 2014*) se analizó la eficacia y seguridad de esta combinación administrada durante 12 o 24 semanas (con o sin ribavirina), incluyendo más de 200 pacientes por rama. La RVS osciló entre el 97% y el 100% en todas las ramas, con una eficacia similar en pacientes con subgenotipos 1a y 1b y también en pacientes con cirrosis (sólo se produjo una recidiva en 2 de los 134 cirróticos incluidos). En un estudio similar (*Kowdley, NEJM 2014*) que no incluyó pacientes con cirrosis se comparó un régimen de 8 semanas (con y sin ribavirina) con un régimen de 12 semanas sin ribavirina. Los resultados fueron similares en las 3 ramas de tratamiento (93-95%). La tolerancia de esta combinación fue excelente.

Paritaprevir / ritonavir, dasabuvir y ombitasvir

Los estudios de registro de esta combinación han evaluado su eficacia y seguridad en pautas de 12 y 24 semanas, y en algunos pacientes sin la administración de RBV. En el estudio de Feld et al (*NEJM 2014*) se incluyeron 473 pacientes sin cirrosis que recibieron esta combinación junto a ribavirina durante 12 semanas. La tasa de RVS fue del 96%, sin diferencias entre los genotipos 1a y 1b. En un estudio similar (*Ferenci, NEJM 2014*) se compararon 12 semanas de la combinación con y sin ribavirina; el estudio incluyó más de 700 pacientes no cirróticos. La RVS global fue del 98% y del 99% en las ramas sin y con RBV, respectivamente. No obstante, en pacientes infectados con genotipo 1a la RVS fue del 90% en la rama sin ribavirina frente al 97% en la rama con. Finalmente, en un estudio que incluyó sólo a pacientes con cirrosis hepática (*Poordad, NEJM 2014*) se evaluó la eficacia y seguridad de esta combinación con ribavirina durante 12 o 24 semanas. La RVS global fue similar en los dos brazos (94%). Los pacientes infectados con genotipo 1b alcanzaron una RVS del 100%.

Sofosbuvir y daclatasvir

La combinación de sofosbuvir con daclatasvir también ha demostrado una elevada eficacia en pacientes naïve infectados con genotipo 1 (*Sulkowski, NEJM 2014*). El estudio comparó pautas de duración de 12 y 24 semanas con o sin la administración conjunta de ribavirina. A pesar del número limitado de pacientes incluidos, la RVS en los pacientes tratados durante 12 semanas fue del 95% y del 100% en aquellos que recibieron y no recibieron ribavirina,

respectivamente. El número de pacientes con cirrosis fue muy pequeño, pero todos ellos alcanzaron la curación.

RECOMENDACIONES:

Se presentan las recomendaciones en tres categorías (opciones) en razón únicamente de los resultados de eficacia obtenidos en los ensayos terapéuticos y en algunos estudios en práctica clínica. Las pautas señaladas con un asterisco incluyen algún fármaco que no está todavía disponible en el momento de publicación de este documento, al no haber sido todavía autorizado para su comercialización.

- **Primera opción**

****Sofosbuvir y ledipasvir durante 12 semanas. En pacientes con cirrosis, añadir ribavirina. En pacientes sin cirrosis y con factores predictivos de respuesta favorables el tratamiento con sofosbuvir y ledipasvir 8 semanas ofrece resultados similares.***

****Paritaprevir/r, dasabuvir, ombitasvir durante 12 semanas (G1b). En pacientes con G1a y en pacientes con cirrosis (independientemente del subtipo) paritaprevir/r, dasabuvir, ombitasvir y ribavirina durante 12 semanas.***

Sofosbuvir y simeprevir (con o sin ribavirina) durante 12 semanas.

- **Segunda opción**

PR y sofosbuvir durante 12 semanas

Sofosbuvir y daclatasvir (con o sin ribavirina) durante 12 semanas

- **Tercera opción**

PR y simeprevir durante 24 semanas (48 semanas en caso de que el ARN-VHC sea detectable en semana 4)

Pacientes previamente tratados

Los pacientes infectados con el genotipo 1 que han sido expuestos a un tratamiento previo con PR pueden ser tratados con pautas que contengan interferón o libres de interferón. En pacientes recaedores o *relapsers*, las pautas aplicables pueden ser las mismas que en pacientes naïve.

Pautas con interferón

Peginterferón + ribavirina (PR) y simeprevir

Esta pauta consiste en la administración de PR y simeprevir durante 12 semanas, seguida de 12 semanas de PR en aquellos pacientes que tengan un ARN-VHC negativo en semana 4 (más del 80%). Se ha demostrado útil en pacientes que presentaron una recidiva después de un tratamiento previo con PR, con tasas de RVS del 80% (*Forns, Gastroenterology 2014*). En el análisis de subgrupos merece la pena remarcar que la RVS fue del 75% en pacientes G1a con la mutación Q80K, mientras que en el resto de pacientes alcanzó el 90%. En pacientes que presentaron una respuesta parcial o respuesta nula al tratamiento con PR, los resultados son sensiblemente inferiores y existen pautas terapéuticas mejores.

Peginterferón + ribavirina (PR) y sofosbuvir

Esta pauta consiste en la administración de PR y sofosbuvir durante 12 semanas. Los datos de esta pauta terapéutica se basan en resultados de cohortes de vida real. En la cohorte TRIO (*Dieterich, AASLD 2014*), la RVS en más de 120 pacientes tratados con esta pauta (incluyendo individuos con cirrosis) fue del 72%, con resultados similares en individuos que habían experimentado fallo a un tratamiento previo que incluía un inhibidor de proteasa (IP). Los resultados de la cohorte TARGET (*Jensen, AASLD 2014*) ofrecen resultados algo mejores, con tasas de RVS (a semana 4 de parar el tratamiento) del 85% en más de 160 pacientes. La RVS alcanzaba el 90% en pacientes sin cirrosis y se reducía al 70% en individuos con cirrosis.

Pautas libres de interferón

Sofosbuvir y simeprevir

Los primeros datos que demuestran la eficacia de esta combinación provienen del estudio COSMOS, en el que se analizó la eficacia y seguridad de sofosbuvir y simeprevir (con y sin ribavirina) durante 12 o 24 semanas (*Lawitz, Lancet 2014*). En pacientes con fibrosis leve o moderada (F0-F2) y respuesta previa nula a PR, 12 semanas de sofosbuvir y simeprevir alcanzaron RVS del 95%, independientemente de la utilización de RBV. Los resultados en pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis (F3 y F4) fueron similares. Globalmente, sin embargo, el número de pacientes incluidos en este estudio es pequeño.

En cuanto a cohortes de vida real, tanto en la cohorte TRIO (*Dieterich, AASLD 2014*) como en la TARGET (*Jensen, AASLD 2014*), se ofrecen datos de un número significativo de pacientes. En esta última cohorte se evaluó la eficacia de la combinación sofosbuvir y simeprevir (con o sin ribavirina) en pacientes tratados previamente, incluyendo fallos a triple terapia con telaprevir o boceprevir. Los resultados de RVS en semana 4 de seguimiento alcanzaron valores globales del 85%, con resultados del 90% en genotipo 1b y que se reducían alrededor del 80% en pacientes cirróticos infectados con VHC genotipo 1a. Los resultados de la cohorte TRIO fueron muy similares.

Sofosbuvir y ledipasvir

Los estudios de registro de la combinación de sofosbuvir y ledipasvir han mostrado una eficacia muy elevada en pacientes infectados con genotipo 1, incluso en aquellos que no habían respondido a un tratamiento previo. En el estudio ION-2 (*Afdhal, NEJM 2014*) se analizó la eficacia y seguridad de esta combinación administrada durante 12 o 24 semanas (con o sin ribavirina), incluyendo más de 100 pacientes por rama. La RVS osciló entre del 94% y el 99% en todas las ramas. En pacientes con cirrosis, la RVS fue sensiblemente inferior en las ramas de 12 semanas (82-86%), mientras que en los regímenes de 24 semanas fue del 99%-100%, independientemente de la administración de ribavirina.

En el estudio SIRIUS, Bourliere et al (*AASLD 2014*) analizaron la eficacia de esta combinación en pacientes cirróticos que habían fracasado a terapia triple con telaprevir o boceprevir: los pacientes fueron aleatorizados a recibir 12 semanas de sofosbuvir/ledipasvir con ribavirina frente a 24 semanas de sofosbuvir y ledipasvir. Se obtuvo RVS en el 96% y 97% de los casos, respectivamente. Finalmente merece la pena mencionar que Wyles et al (*AASLD 2014*) demostraron que 12 semanas de sofosbuvir y ledipasvir con ribavirina son eficaces (RVS > 95%) en pacientes que habían fracasado a un tratamiento previo con sofosbuvir.

Paritaprevir/r, dasabuvir y ombitasvir

Los estudios de registro de esta combinación han evaluado su eficacia y seguridad en pautas de 12 y 24 semanas, y en algunos pacientes sin la administración de ribavirina. En el estudio de Zeuzem et al (*NEJM 2014*) se incluyeron más de 470 pacientes sin cirrosis previamente tratados con PR, que recibieron 12 semanas de esta combinación junto a ribavirina. La tasa de RVS fue del 96%, sin diferencias entre el tipo de respuesta previa (recaída, respuesta parcial o respuesta nula). En un estudio similar (*Ferenci, NEJM*

2014) se compararon 12 semanas de la combinación con y sin ribavirina en más de 700 pacientes no cirróticos. La RVS global cercana al 100% en pacientes con genotipo 1b en ambas ramas, mientras que en pacientes con genotipo 1a fue del 90% en la rama sin ribavirina (frente al 97% en la rama con ribavirina). Finalmente, en un estudio que incluyó sólo a pacientes con cirrosis hepática (*Poordad, NEJM 2014*) se evaluó la combinación con ribavirina durante 12 o 24 semanas. La RVS global fue similar en los dos brazos (94%), aunque en pacientes con respuesta nula previa la rama de 24 semanas ofreció mejores resultados (RVS 95%) frente a la rama de 12 semanas (86%). De modo similar, en los pacientes con genotipo 1a se obtuvo una RVS discretamente superior en la rama de 24 semanas (88% vs 94%).

Sofosbuvir y daclatasvir

La combinación de sofosbuvir con daclatasvir también ha demostrado una elevada eficacia en pacientes infectados con genotipo 1 que habían fracasado a un tratamiento previo con PR y telaprevir o boceprevir (*Sulkowski, NEJM 2014*). Estos pacientes recibieron 24 semanas de esta combinación con o sin ribavirina (20 pacientes por rama). Las tasas de RVS fueron del 95% y del 100%, respectivamente. El número de pacientes con cirrosis fue muy pequeño (n=9); todos ellos alcanzaron la curación.

RECOMENDACIONES:

- **Primera opción**

****Sofosbuvir y ledipasvir durante 12 semanas, incluyendo fallos a triple terapia con telaprevir o boceprevir. En pacientes con cirrosis hepática o con fallo previo a pautas que contengan sofosbuvir, sofosbuvir y ledipasvir con ribavirina durante 12 semanas.***

****Paritaprevir/r, dasabuvir, ombitasvir. En genotipo 1b 12 semanas (con ribavirina en cirróticos). En genotipo 1a paritaprevir/r, dasabuvir, ombitasvir con ribavirina (24 semanas en cirróticos). No hay datos en fallos a triple terapia con boceprevir o telaprevir***

Sofosbuvir y simeprevir (con o sin ribavirina) durante 12 semanas. Esta pauta también ha demostrado eficacia en fallos a triple terapia con boceprevir o telaprevir en cohortes de vida real.

- **Segunda opción**

PR y sofosbuvir durante 12 semanas. Datos basados en cohortes de vida real (muy pocos pacientes con fallo a triple terapia con boceprevir y telaprevir)

Sofosbuvir y daclatasvir (con o sin ribavirina) durante 24 semanas, incluyendo pacientes con fallos previos a triple terapia con boceprevir y telaprevir.

- **Tercera opción**

PR y simeprevir durante 24 semanas; sólo en pacientes recaedores.

Pacientes con genotipo 2

Sofosbuvir y Ribavirina

Esta pauta ha sido evaluada en el estudio Fission (Lawitz, NEJM 2013). La combinación de sofosbuvir + ribavirina durante 12 semanas consiguió una RVS a las 12 semanas del 97% vs 78% con PR durante 24 semanas. Además mejor tolerancia, menos efectos adversos, duración más corta y mayor aplicabilidad. En pacientes previamente tratados, sofosbuvir y ribavirina durante 16 semanas consigue mejores resultados que 12 semanas (RVS de 94% vs 86%, especialmente en pacientes con cirrosis (RVS 78%) (Jacobson, NEJM. 2013).

Sofosbuvir + PR

La combinación Sofosbuvir con PR ha sido estudiada en 23 pacientes con fallo de respuesta al interferón y ribavirina con RVS del 96%, y en cirróticos del 93% (Lawitz. AASLD 2013, estudio LONESTAR-2)

RECOMENDACIONES:

- ***En los pacientes naïve y en los que han experimentado una recaída después de un tratamiento con interferón y ribavirina que causó respuesta al final del tratamiento y recaída posterior la pauta de elección es la combinación de sofosbuvir y ribavirina durante 12 semanas***

- **En los pacientes no respondedores a un tratamiento previo se recomienda la combinación de sofosbuvir, interferón pegilado y ribavirina durante 12 semanas o sofosbuvir con ribavirina durante 16-24 semanas**

Pacientes con genotipo 3

Sofosbuvir + PR

Esta combinación ha evaluada en dos estudios en pacientes con fracaso a PR. En el estudio LONESTAR-2, 83% de los pacientes alcanzaron RVS independientemente de la presencia de cirrosis (total 22 pacientes) (*Lawitz, AASLD 2013*). En otro estudio de retratamiento a fallos a Sofosbuvir y ribavirina de 22 pacientes retratados con sofosbuvir + PR alcanzaron RVS el 91% (*Esteban, EASL 2014*).

Sofosbuvir y Ribavirina.

La combinación Sofosbuvir y ribavirina durante 24 semanas ha sido estudiada en 250 pacientes infectados por genotipo 3 obteniéndose una RVS del 93% en pacientes naïve no cirróticos, del 92% en pacientes naïve con cirrosis, del 86% en pacientes previamente tratados sin cirrosis y del 60% en pacientes previamente tratados con cirrosis (*Zeuzem, NEJM 2014*). Esta combinación es subóptima para pacientes con cirrosis y fallo previo al tratamiento. No tiene efectos adversos relevantes pero requiere de mayor duración de tratamiento que la pauta PR y sofosbuvir.

Sofosbuvir + Daclatasvir

La combinación sofosbuvir y daclatasvir durante 12 semanas se ha evaluado en 152 pacientes infectados por genotipo 3 y obtiene tasas de RVS del 97 y 94% en pacientes naïve y tratados previamente sin cirrosis respectivamente. Esta combinación es subóptima para pacientes con cirrosis con tasas de RVS del 58% para pacientes naïve y del 69% para pacientes con cirrosis y fallo a tratamientos previos con interferón y ribavirina (*Nelson, AASLD 2014*).

No existen datos sobre la eficacia de esta combinación en fallos a sofosbuvir.

RECOMENDACIONES:

- **En los pacientes naïve la primera opción sería una de las tres siguientes pautas la administración de sofosbuvir con interferón y ribavirina durante 12 semanas, sofosbuvir con ribavirina 24 semanas o sofosbuvir con daclatasvir, 12 semanas, excepto en los pacientes cirróticos.**
- **En los pacientes que son recaedores a un tratamiento previo y en los que fueron no respondedores se debería utilizar sofosbuvir con interferón y ribavirina durante 12 semanas o sofosbuvir con ribavirina durante 24 semanas**

Pacientes con genotipo 4

Se han estudiado las siguientes combinaciones:

Sofosbuvir + PR

La combinación sofosbuvir + PR durante 12 semanas ha sido evaluada en 28 pacientes genotipo 4 con una RVS del 98%. No hay datos comunicados desglosados por la presencia o no de cirrosis (Lawitz. *NEJM* 2013).

La combinación simeprevir + PR durante 24 o 48 semanas dependiendo de si el ARN-VHC sea o no negativo a la semana 4 ha sido evaluado en pacientes naïve y previamente tratados. En pacientes naïve se observó una RVS de 83% en 25 pacientes, de 86 % en 22 pacientes con recaída, 60 % en respondedores parciales y 40 % en respondedores nulos. En pacientes cirróticos naïve y recaedores la RVS fue de 72% (8/11) y en respondedores nulos de 36% (5/14) (Moreno, *EASL* 2014).

Sofosbuvir y Ribavirina

La combinación sofosbuvir y ribavirina durante 24 semanas ha sido evaluado en pacientes egipcios, tanto naïve (SVR 12 100% (14/14) como tratados previamente (RVS de 87% (13/15)) En un estudio respondieron los 7 pacientes con cirrosis naïve o con fracaso a un tratamiento previo. Estos resultados fueron confirmados por Esmat (*AASLD* 2014) en pacientes naïve, que presentaron una RVS de 92%, de 89 % en casos con fracaso previo al tratamiento con PR 89% y de 78 % en pacientes con cirrosis con 24 semanas de tratamiento.

Daclatasvir + PR

Daclatasvir combinado con PR ha sido evaluado en el estudio Command 1 en pacientes naïve, obteniendo una RVS de 100% (12/12). (Hezode, AASLD 2012).

De la combinación sofosbuvir y simeprevir no existen resultados pero se espera que sean similares a los observados en Genotipo 1.

Sofosbuvir y Ledipasvir

Esta combinación durante 12 semanas ha sido evaluada en 21 pacientes (9 con cirrosis) con RVS del 95% (Kapoor, AASLD 2014).

***Paritaprevir/R + Ombitasvir + Ribavirina**

Esta pauta se ha estudiado durante 12 semanas en 42 pacientes naïve y en 49 con fallo a PR, ninguno cirrótico, y se obtuvo una RVS a las 12 semanas del 100% (Pol. AASLD 2014)

RECOMENDACIONES:

En pacientes naïve y recaedores la primera opción sería el uso de alguna de las siguientes combinaciones:

****Sofosbuvir + ledipasvir durante 12 semanas***

****Paritaprevir/R + ombitasvir + ribavirina durante 12 semanas en no cirróticos***

Sofosbuvir + ribavirina durante 24 semanas

- ***Como segunda opción se podría utilizar sofosbuvir + simeprevir durante 12 semanas, aunque solo existen escasos resultados obtenidos en práctica clínica***

- ***Como tercera opción se podría considerar una de las siguientes combinaciones:***

Simeprevir + PR durante 24-48 semanas o *daclatasvir + PR durante 24 semanas

En los pacientes no respondedores la primera opción estaría entre sofosbuvir + ledipasvir durante 12 semanas o *paritaprevir/R + ombitasvir + ribavirina durante 12 semanas en no cirróticos.

La segunda opción sería sofosbuvir con ribavirina durante 24 semanas y la tercera opción sofosbuvir + simeprevir durante 12 semanas

Pacientes con genotipos 5 & 6

Sofosbuvir + PR

Esta combinación ha sido evaluada en el estudio Neutrino en 7 pacientes naive que experimentaron una respuesta sostenida. Por ello **la recomendación en estos pacientes sería esta misma pauta administrada durante 12 semanas.**

4. Tratamiento de los pacientes con cirrosis hepática asociada a virus de la hepatitis C y con requerimientos de trasplante hepático (TH)

Pacientes en lista de espera de TH

Los pacientes con cirrosis hepática por VHC tienen indicación de trasplante hepático si presentan insuficiencia hepatocelular grave o cuando desarrollan sobre la cirrosis un hepatocarcinoma no subsidiario de resección quirúrgica, aunque tengan una función hepática conservada. Cuando el paciente accede a la lista de espera, el tratamiento de la infección por VHC tiene como objetivo evitar la reinfección del injerto y mejorar la supervivencia del paciente. Adicionalmente, cabe esperar una mejoría de la función hepática y retrasar o evitar la necesidad de trasplante (*Gambato, J Hepatol, 2014*). En pacientes con recurrencia de la hepatitis C, la terapia antiviral puede evitar la pérdida del injerto y la muerte del paciente.

Los pacientes con cirrosis hepática compensada (clase A de Child-Pugh y ausencia de hipertensión portal o citopenia grave), podrían recibir terapia con interferón, aunque no es aconsejable. En caso de descompensación o hiperesplenismo grave, sólo pueden ser tratados con terapias libres de IFN (*Gambato, J Hepatol, 2014*).

La triple terapia que incluye inhibidores de la proteasa de primera generación (telaprevir y boceprevir) tiene una aplicabilidad baja en pacientes con genotipo 1 (< 50%) y se ha considerado contraindicada en pacientes con un Child > B7 y/o un MELD igual o superior a 18 puntos, por el elevado riesgo de complicaciones graves, potencialmente mortales (descompensación, citopenias grado 3-4 y especialmente infecciones) (*Berenguer, Liver Int, 2012, Everson, Hepatology, 2013*). En un estudio realizado en pacientes en lista de TH, el 67% de los pacientes tratados con triple terapia evitaron la reinfección del injerto (*Verna, Liver Int, 2014*).

Con la llegada de los nuevos agentes antivirales directos (sofosbuvir, simeprevir, daclatasvir), los inhibidores de proteasas de 1ª generación no debieran ser utilizados, especialmente en esta población de pacientes (*Pawlotsky, EASL; 2014*).

En pacientes descompensados, sólo es posible la terapia libre de interferón. La combinación de sofosbuvir y ribavirina, administrada hasta el momento del trasplante o hasta un máximo de 48 semanas, a pacientes en lista de trasplante (TR) por hepatocarcinoma evitó la reinfección del injerto en el 70% de los pacientes que llegaron al TH con carga viral indetectable. En el análisis multivariante, el único factor asociado a la recurrencia fue el tiempo con carga viral negativa antes del TH, de manera que la recidiva fue muy escasa (1/27, 4%) en los que llevaban más 30 días con viremia negativa, frente a casi el 70% (9/13) en los que recibieron el TH con menos de 30 días de carga VHC indetectable. Es importante señalar que la tasa de RVS global fue del 49%, con un 23% de falta de respuesta (15% recaídas y 8% fracasos virológicos) (*Curry, Gastroenterology, 2015*).

En el último Congreso de la AASLD (Noviembre 2014) se han comunicado resultados de tratamiento con sofosbuvir, simeprevir, con o sin ribavirina (12 semanas) en cirróticos en lista de TH, de tres hospitales americanos, en práctica clínica habitual, con tasas de RVS del 83% (*Aghel, AASLD 2014*). Asimismo, se han publicado o comunicado resultados de ensayos y de práctica clínica de otras combinaciones (sofosbuvir + daclatasvir con o sin ribavirina, sofosbuvir + ledipasvir con o sin ribavirina, ABT-40/r + ombitasvir + dasabuvir con o sin ribavirina) en pacientes cirróticos compensados y descompensados, que podrían ser extrapolables a los pacientes en lista de TH, con tasas de RVS > 80-90% (*Gambato, J Hepatol 2014, Poordad, NEJM, 2014*), claramente por encima de los resultados obtenidos con sofosbuvir con ribavirina. La pauta que en estos momentos parece ofrecer una mayor seguridad en pacientes con cirrosis descompensada, y de la única de la que se dispone de datos de un ensayo controlado es la que combina sofosbuvir, ledipasvir y ribavirina

Existen muchas incertidumbres en el tratamiento de los pacientes en lista de TH. No se conoce el mejor momento de iniciar el tratamiento, si hay que

mantenerlo hasta el momento del TH o si una pauta plena que obtenga RVS a las 12 semanas garantiza con seguridad la ausencia de reinfección. También debe tenerse en cuenta la posibilidad de desarrollo de resistencias con los agentes antivirales en caso de fracaso virológico, que pudiera comprometer el tratamiento en caso de recidiva grave precoz post-TH. De aquí, que las terapias sin interferón deban utilizar el sofosbuvir por su alta barrera genética. Tampoco se conoce la farmacocinética de todos los agentes antivirales en situación de función hepática deteriorada o si el aclaramiento del VHC está disminuido o retrasado en estas situaciones (*Pawtlowsky, Gastroenterology, 2014*).

RECOMENDACIONES:

- ***Se recomienda el tratamiento antiviral de todos los pacientes en lista de TH con el objetivo de prevenir la reinfección del injerto (A1)***
- ***En aras de la seguridad del paciente debe priorizarse la urgencia del TH sobre el inicio del tratamiento antiviral y recomendarse pautas de tratamiento libres de IFN, basadas en sofosbuvir, por su alta barrera genética, para minimizar el riesgo de desarrollo de resistencias (B1).***
- ***Es muy recomendable que el paciente llegue al TH con al menos 30 días de carga VHC indetectable, para reducir al máximo el riesgo de reinfección post-TH (B1)***
- ***Las combinaciones de Sofosbuvir con Simeprevir, Daclatasvir y ledipasvir parecen seguras y eficaces en los pacientes con cirrosis compensada en lista de TH, si bien la información de seguridad en pacientes descompensados es todavía limitada (B1). En esta situación sólo se dispone de datos que combinan sofosbuvir y ledipasvir, aunque en un número escaso de pacientes.***

Pacientes trasplantados con recaída de la infección por VHC

En nuestro medio, la cirrosis por el VHC es la principal indicación de trasplante hepático (www.sethepatico.org). Desafortunadamente, la recurrencia de la infección es universal y conduce al desarrollo de una hepatitis C con un espectro de gravedad muy variable (*Younossi, Aliment Pharmacol Ther, 2014*,

Deuffic, Gastroenterology, 2012). El tratamiento antiviral, si es eficaz y se logra erradicar el VHC, se asocia con una mejoría notable del pronóstico de los pacientes, con una menor progresión a cirrosis del injerto, una reducción en la tasa de descompensación clínica y, en definitiva, un aumento de la supervivencia del paciente (*Picciotto, J Hepatol, 2007*).

El tratamiento con PR había logrado que la supervivencia a los 5 años de los pacientes trasplantados fuese de aproximadamente un 95% en los casos con RVS, pero la probabilidad de que la alcanzaran se situaba en torno al 30%, oscilando entre el 13 y el 45% para el genotipo 1, y entre el 33% y el 100% para los genotipos 2 y 3 (*Berenguer, Am J Transpl, 2008, Carrión, Gastroenterology, 2007*). Además, el tratamiento conllevaba una elevada toxicidad, con numerosos efectos secundarios y riesgo de desencadenar fenómenos inmunológicos como el rechazo del injerto, que con elevada frecuencia conducía a reducciones de dosis (*Berenguer, J Hepatol, 2008*).

La introducción de los inhibidores de la proteasa de primera generación (telaprevir y boceprevir), supuso un gran cambio en los pacientes infectados por el VHC genotipo 1. La tasa de RVS ascendió en torno al 60% en las series publicadas, pero al asociarse con PR, los efectos secundarios siguen siendo numerosos y potencialmente graves. Las limitaciones de la triple terapia en este grupo de pacientes incluían una escasa aplicabilidad por intolerancia o inelegibilidad al interferón, elevada toxicidad y frecuentes interacciones medicamentosas, en particular con la medicación inmunosupresora (*Coilly, J Hepatol, 2014*). Por tanto, no está indicada la utilización de inhibidores de proteasa de primera generación en ningún caso.

En 2014, se han aprobado (o están pendientes de aprobación) en EEUU y Europa, otros antivirales de acción directa de segunda generación, que incluyen inhibidores de la polimerasa NS5B (sofosbuvir), inhibidores de la proteasa de segunda generación (simeprevir), e inhibidores de la NS5A (daclatasvir, ledipasvir). Con ellos se obtienen mejores resultados, siendo la posología más fácil, la duración menor, y los efectos secundarios menos relevantes, tanto en frecuencia como intensidad, al no requerir generalmente ni de pegIFN ni de ribavirina. Los resultados de los ensayos indican tasas de respuesta viral sostenida superiores al 90% con una duración del tratamiento de 12 semanas (sin necesidad de ajustar la duración a la respuesta viral precoz) (*Coilly, Liver Int. 2014 ; Schinazi, Liver Int. 2014*).

Las nuevas combinaciones de agentes antivirales directos están demostrando una elevada eficacia en estudios preliminares, con muy buena tolerancia, si bien es cierto que en estos estudios ha predominado la inclusión de pacientes compensados (*Gambato, J Hepatol, 2014, Charlton, Gastroenterology 2015*);). En pacientes en situación muy grave, con cirrosis avanzada del injerto y hepatitis colestásica fibrosante, las consecuencias deletéreas de la

insuficiencia hepatocelular pueden prevalecer sobre el control de la infección viral (*Charlton, Gastroenterology 2015*).

Actualmente un número elevado de estudios están ensayando combinaciones diversas (sofosbuvir y simeprevir), (sofosbuvir y ledipasvir), (paritaprevir/r, ombistavir, dasabuvir), (daclatasvir, asunaprevir y MS-791325) con o sin ribavirina (www.clinicaltrials.gov). Los resultados que se están obteniendo apuntan a que estas combinaciones libres de interferón se impondrán como de obligada aplicación de modo preferente antes del trasplante para prevenir la reinfección del injerto.

RECOMENDACIONES:

1) El tratamiento de la hepatitis C post-trasplante está indicado en todos los pacientes (A2)

2) El tratamiento basado en IFN no está indicado en el paciente trasplantado hepático (A2)

3) Las pautas recomendadas para cada genotipo se indican a continuación y coinciden con las utilizadas en pacientes con hepatitis crónica, pero necesariamente libres de interferón en este grupo de pacientes

Genotipo 1:

Sin cirrosis:

- **sofosbuvir+ simeprevir 12 semanas (C)**
- **sofosbuvir + daclatasvir 24 semanas (C)**
- *** paritaprevir/r + ombitasvir + dasabuvir + ribavirina 24 semanas (B2)**
- *** sofosbuvir /ledipasvir 12 semanas (B2)**

Con cirrosis:

- **sofosbuvir + simeprevir + ribavirina 12 semanas (C)**
- **sofosbuvir + daclatasvir + ribavirina 24 semanas (C)**
- ***sofosbuvir/ledipasvir + ribavirina 12 semanas (B2)**

Genotipo 2: *sofosbuvir + ribavirina 12-24 semanas*

Genotipo 3: *sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina 12-24 semanas*

Genotipo 4: *sofosbuvir + simeprevir +/- ribavirina 12-24 semanas (C)*

** sofosbuvir /ledipasvir + ribavirina 12 semanas (B2)*

5. TRATAMIENTO DEL PACIENTE COINFECTADO POR VIH/VHC

En pacientes coinfectados por VIH y VHC, la enfermedad hepática progresa más rápidamente y tienen un riesgo mayor de evolución a cirrosis, de descompensación y de muerte de causa hepática que los pacientes mono infectados por VHC (*Graham, Clin Infect Dis, 2001, Pineda JA Hepatology, 2005*). A esto contribuyen no solo la inmunosupresión, sino probablemente también la acción directa del propio VIH (*Lin, J Infect Dis, 2013*). Asimismo, la coinfección por VHC puede favorecer la progresión de la infección por VIH y de otras comorbilidades asociadas, como la enfermedad cardiovascular, los cánceres, la insuficiencia renal, la osteoporosis y el deterioro neurocognitivo (*Pineda, Hepatology, 2007*).

Medidas generales de tratamiento

El tratamiento antirretroviral (TAR) es una prioridad en los pacientes coinfectados por VHC, dado que el control de la replicación del VIH mejora la respuesta inmune y enlentece la progresión de la enfermedad hepática, incluso en pacientes con cirrosis descompensada. Por ello, debe indicarse en todos los pacientes, con independencia del recuento de células CD4. En pacientes con función hepática conservada, puede utilizarse cualquiera de los fármacos antirretrovirales. En pacientes con insuficiencia hepatocelular (Child B o C) el margen terapéutico de los inhibidores de la proteasa es superior al de efavirenz y nevirapina; en este escenario, raltegravir es un fármaco seguro que no precisa ajuste de dosis (*Hdez-Novoa, 2014*). Está indicada la vacunación frente al VHA y VHB en todos los pacientes susceptibles y además se debe hacer énfasis en la abstención absoluta de alcohol.

RECOMENDACIONES:

EL TAR debe iniciarse en todos los pacientes con coinfección por VIH y VHC, con independencia del recuento de células CD4 (A-II).

Indicaciones del tratamiento de la hepatitis C

En coinfectados, la respuesta viral sostenida (RVS) reduce significativamente el riesgo de descompensación hepática, hepatocarcinoma, trasplante hepático y muerte por hepatopatía (Berenguer, *Hepatology*, 2009). En este grupo de población, la RVS parece reducir, además, el riesgo de progresión de la infección por VIH y las muertes de causa no hepática (Berenguer, *Clin Infect Dis*, 2012). Estos beneficios se obtienen no solo en pacientes con fibrosis avanzada/cirrosis (Mira, *Clin Infect Dis*, 2013), sino también en pacientes con fibrosis moderada (F2) (Berenguer, *JAIDS*, 2014). Los beneficios clínicos, aunque menores, también se producen en pacientes que presentan respuesta no sostenida (Berenguer, *J Hepatol*, 2013), especialmente en los recaedores. Por todas estas razones, se debe considerar el tratamiento del VHC en todos los pacientes coinfectados por VIH y VHC, de forma prioritaria en aquellos con fibrosis significativa F2-F4 o con manifestaciones extrahepáticas graves. En los pacientes con fibrosis leve o inexistente (F0-F1), se debe individualizar la decisión terapéutica. Por las razones citadas en el apartado anterior, y dado que las interacciones entre los antivirales de acción directa y el TAR son cada día más fáciles de manejar, en pacientes que precisan tratamiento de la hepatitis C, en general es preferible iniciar antes el TAR. Sólo si la hepatitis crónica se detecta en estadios poco evolucionados de la infección por VIH, se podría considerar iniciar el tratamiento de la hepatitis C antes que el tratamiento de la infección por VIH. Ello nunca sería recomendable en pacientes con cifras de linfocitos T CD4+ < 500 células/mm³.

RECOMENDACIONES

- ***Se debe considerar el tratamiento del VHC en todos los pacientes coinfectados por VIH y VHC, de forma prioritaria en aquellos con fibrosis significativa F2-F4 o con manifestaciones extrahepáticas graves (A-II).***
- ***En pacientes que precisan tratamiento de la hepatitis C, en general es preferible iniciar antes el TAR (A-III).***

Tratamiento de la hepatitis C crónica

En la era de la biterapia con interferón y ribavirina, la eficacia del tratamiento de la hepatitis C era claramente inferior en los pacientes coinfectados por VIH y VHC que en los monoinfectados por VHC y, por dicho motivo, los primeros eran considerados una población de difícil tratamiento (*Tural, Anti Ther, 2008*). En la era de los antivirales directos la eficacia y seguridad de los diferentes regímenes terapéuticos, tanto los basados en triple terapia con interferón y ribavirina, como en pautas libres de interferón, no son diferentes entre pacientes coinfectados por VIH y VHC y monoinfectados por VHC (*Kohli, JAMA, 2014*). Por ello, actualmente, los diferentes genotipos del VHC deben ser tratados de la misma forma en ambos grupos de población. La única peculiaridad que mantiene el tratamiento de la hepatitis crónica C del coinfectado es la posibilidad de interacciones entre los fármacos anti hepatitis C y el TAR, cada día más fácilmente manejables. En este sentido, las posibilidades de administración concomitante de ambos tipos de fármacos deben ser siempre evaluadas. En cualquier caso, es aconsejable revisar siempre las fichas técnicas de los fármacos o bases de datos especializadas y actualizadas, tales como la de Universidad de Liverpool (www.hep-druginteractions.org).

RECOMENDACIONES:

- ***Las pautas de tratamiento de la hepatitis C crónica basadas en AAD a usar en pacientes coinfectados por VIH y VHC son las mismas (A-II).***
- ***Simeprevir puede emplearse sin ajuste de dosis junto a rilpivirina, raltegravir, tenofovir, abacavir, lamivudina y emtricitabina (A-I).***
- ***Sofosbuvir puede usarse sin ajuste de dosis con darunavir potenciado, efavirenz, rilpivirina, raltegravir, tenofovir y emtricitabina (A-I).***
- ***Daclatasvir puede usarse sin ajuste de dosis con abacavir, lamivudina, tenofovir, emtricitabina y darunavir potenciado. Cuando se coadministra con atazanavir potenciado, debe reducirse la dosis a 30 mg diarios y, junto a efavirenz, ha de aumentarse a 90 mg diarios (A-I).***

- ***Ledipasvir puede coadministrarse con abacavir, lamivudina, emtricitabina, rilpivirina, efavirenz, atazanavir no potenciado, raltegravir y dolutegravir. Se puede coadministrar también con tenofovir, si no va con un fármaco potenciado. Es posible emplearlo también con un inhibidor de la proteasa potenciado, si no se usa tenofovir. En el caso de que se emplee con tenofovir y un inhibidor de la proteasa potenciado o elvitegravir/cobiscistat, porque no haya otra alternativa, se debe monitorizar estrechamente la función renal (A-I).***
- ***La combinación paritaprevir/r + ombitasvir + dasabuvir puede administrarse conjuntamente con tenofovir, emtricitabina, lamivudina, raltegravir, atazanavir 300 mg/día no potenciado y darunavir 800 mg/día no potenciado en pacientes sin resistencia amplia a inhibidores de la proteasa y con rilpivirina en sujetos sin prolongación del intervalo QT ni otros fármacos que lo alarguen. No se recomienda la administración conjunta de paritaprevir/r + ombitasvir sin dasabuvir con atazanavir o darunavir.***

Tratamiento de la hepatitis C aguda

Es importante identificar a los pacientes con hepatitis C aguda dado que la respuesta al tratamiento es muy buena en esta fase y la posibilidad de transmisión, debido a la alta viremia, elevada. El tratamiento estaría indicado cuando el ARN-VHC no desciende 2 logaritmos en las primeras 4 semanas o cuando sigue siendo detectable 12 semanas después del diagnóstico. Algunos expertos todavía recomiendan el tratamiento con interferón pegilado y ribavirina con una duración basada en la consecución o no respuesta viral rápida (RVR), independientemente del genotipo: 24 semanas para aquellos con RVR y 48 semanas si no se logra RVR. El tratamiento debería suspenderse si el ARN-VHC no desciende al menos 2 logaritmos en la semana 12. Se han publicado estudios no controlados de tratamiento durante 12 semanas de triple terapia con interferón pegilado, ribavirina y telaprevir (TVR) con buenos resultados de eficacia y tolerancia aceptable [Fierer, *Clin Infect Dis*, 2014]. No obstante, en la situación actual, en que no hay datos sobre la eficacia de los nuevos antivirales en la hepatitis aguda C, pero sí se sabe que cuando la enfermedad crónica se consiguen altas tasas de respuesta, una posibilidad razonable es monitorizar la viremia durante 6 meses y tratar como una hepatitis crónica en los pacientes que persiste. No obstante, en enfermos individuales,

especialmente cuando la posibilidad de transmisión es alta por sus prácticas de riesgo, es razonable no diferir el tratamiento e iniciarlo en la fase aguda

.RECOMENDACIONES:

- ***El tratamiento de la hepatitis aguda C en pacientes coinfectados por VIH debe individualizarse. En pacientes con poco riesgo de transmitir la enfermedad puede diferirse el tratamiento e iniciarlo con las pautas de la hepatitis crónica si la viremia persiste más de seis meses (B-III).***
- ***En pacientes con alto riesgo de transmisión en los que el ARN-VHC no desciende 2 logaritmos en las primeras 4 semanas o cuando sigue siendo detectable a las 12 semanas es razonable tratar con Peg-IFN + RBV ajustada a peso 24-48 semanas (B-II).***

6. Tratamiento de las manifestaciones extrahepáticas

La crioglobulinemia mixta con manifestaciones de vasculitis mejora cuando se instaura tratamiento antiviral y desaparece si se obtiene respuesta viral sostenida (*Dammaco, NEJM, 2013*). El interferón puede inducir exacerbación clínica y en la actualidad se desaconseja su uso. La vasculitis crioglobulinémica es indicación de tratamiento antiviral libre de interferón que puede administrarse de forma aislada o asociado a medidas dirigidas a reducir la población de linfocitos B monoclonales (plasmaféresis, rituximab, y otros)(*Gragnani, Hepatology, 2014*).

El linfoma no Hodgkin de células B asociado a infección crónica por VHC puede tratarse inicialmente con tratamiento antiviral libre de interferón asociado o no a tratamiento citorreductor o añadirse en cualquier momento a este tratamiento (*Michot, Am J Hematol, 2014*). Estos enfermos necesitan un enfoque multidisciplinario y la colaboración obligada de hepatólogos y oncohematólogos.

La resistencia a la insulina, con o sin diabetes mellitus de tipo 2, se ve facilitada por la infección crónica por VHC y a su vez agrava la evolución de la hepatopatía e incrementa el riesgo cardiovascular. La respuesta viral sostenida a tratamiento antiviral mejora la resistencia a la insulina (*Aghemo, Hepatology, 2012*). Los enfermos con infección crónica por VHC sin diabetes manifiesta deben someterse periódicamente a la determinación de HOMA. La resistencia

a la insulina y la diabetes mellitus de tipo 2 deben considerarse criterios de priorización para el tratamiento antiviral de acuerdo con las directrices generales de este documento de consenso.

Otras manifestaciones extrahepáticas asociadas a la infección crónica por VHC, especialmente la fatiga crónica, el liquen plano y la porfiria cutánea tarda, pueden mejorar si se obtiene RVS al tratamiento antiviral, pero la evidencia disponible con los nuevos antivirales no es suficiente para establecer criterios de priorización del tratamiento (*Shengyuan, Arch Dermatol., 2009; Gisbert, J Hepatol, 2003*).

RECOMENDACIONES

- ***La crioglobulinemia mixta con manifestaciones extrahepáticas de vasculitis asociada a infección crónica por VHC es indicación de instaurar tratamiento antiviral libre de interferón, que puede asociarse o añadirse a tratamiento de depleción de células B monoclonales si la gravedad de las manifestaciones lo requiere (B1).***
- ***El linfoma no Hodgkin de células B asociado a infección crónica por VHC es indicación de tratamiento antiviral libre de interferón, de acuerdo con las indicaciones generales de este documento. Estos enfermos deben ser tratados de forma coordinada por hepatólogos y oncohematólogos (B1).***
- ***Los enfermos con resistencia a la insulina o con diabetes mellitus de tipo 2 deben ser priorizados para recibir tratamiento antiviral porque la RVS mejora el trastorno metabólico y reduce el riesgo cardiovascular. (B2)***
- ***Otras manifestaciones extrahepáticas asociadas a la infección por VHC pueden mejorar si se obtiene RVS, pero la evidencia disponible con los nuevos agentes antivirales directos no es suficiente por el momento para priorizar el tratamiento de forma general. (C2)***

7. Tratamiento de los pacientes con insuficiencia renal

La infección crónica por VHC es frecuente en los enfermos con insuficiencia renal crónica de larga evolución, especialmente si están en tratamiento sustitutivo con diálisis. Todo enfermo que vaya a entrar en programa de diálisis

o en lista de espera de trasplante renal debe ser sometido a análisis de anti VHC y de ARN del virus, controles que se repetirán cada 6 meses si está en diálisis.

En estas recomendaciones se hace referencia a fármacos aún no disponibles comercialmente en España, pero que lo estarán en breve por lo que se incluirán en el arsenal terapéutico.

Los enfermos con insuficiencia renal crónica en estadio III (aclaramiento de creatinina entre 30 y 59 ml/min/1,73 m²) son candidatos a recibir tratamiento libre de interferón diseñado en función del genotipo viral. Sofosbuvir se emplea en todos los genotipos virales sin modificación de dosis. En el genotipo 2 se recomienda la asociación de sofosbuvir y ribavirina con ajuste de dosis de esta última a 200-400 mg cada 48 horas. En el genotipo 3 es recomendable sustituir ribavirina por daclatasvir o ledipasvir. En el resto de los genotipos se recomienda sofosbuvir asociado con simeprevir, daclatasvir o ledipasvir. La adición de ribavirina con ajuste de dosis al tratamiento en el genotipo 1 es una decisión individualizada. En los genotipos 1 y 4 se dispondrá en breve de la alternativa paritaprevir/r + ombitasvir + dasabuvir.

En los enfermos con insuficiencia renal crónica avanzada (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min/1,73 m²) el único tratamiento aprobado actualmente es la combinación PR, con ajuste de dosis según ficha técnica (*Liu. Ann Intern Med, 2013*). Sofosbuvir no debe emplearse en estos pacientes pero los datos de farmacocinética y seguridad de algunos de los demás nuevos antivirales de acción directa permiten su inclusión en estas recomendaciones sin necesidad de ajuste de dosis. Los enfermos infectados por genotipo 2 o 3 serán tratados con PR con ajuste de dosis. En los genotipos 1 y 4 se puede plantear la asociación de simeprevir. En el genotipo 4, daclatasvir puede sustituir a simeprevir. La combinación paritaprevir/r + ombitasvir + dasabuvir podría aplicarse en la insuficiencia renal en estadio IV (CCR 15-29 ml(min/1,73 m²) cuando esté disponible.

Estos criterios son aplicables en gran medida a los enfermos en diálisis, todo ellos en estadio V.

Los enfermos trasplantados renales infectados con VHC deben recibir tratamiento libre de interferón. Los inmunosupresores no interaccionan significativamente con los antivirales de acción directa a excepción de la combinación paritaprevir/r, ombitasvir y dasabuvir. El uso de esta combinación exige el ajuste cuidadoso de las dosis de los inmunosupresores, especialmente los inhibidores de la calcineurina.

RECOMENDACIONES

- **Se debe determinar anticuerpos antiVHC y ARN de VHC en todos los enfermos con insuficiencia renal crónica (IRC) que vayan a iniciar tratamiento sustitutivo con diálisis o a entrar en lista de trasplante renal (B1)**
- **Los enfermos con IRC en estadio III (CCR 30-59 ml(min)(1,73 m²) son candidatos a recibir tratamientos libres de PR (B2).**
- **Todo enfermo candidato a recibir un trasplante renal debe ser tratado previamente de la infección por VHC (B1)**
- **Los enfermos con IRC en estadios IV y V (CCR < 30 y < 15 ml/min/1,73 m² respectivamente) tienen como único tratamiento aprobado la asociación PR con ajuste de dosis (B2). Sin embargo en los enfermos infectados por genotipos 1 o 4 debe plantearse la asociación de simeprevir (o daclatasvir en genotipo 4) a sus dosis habituales (C2).**
- **Los enfermos que hayan recibido un trasplante renal y permanezcan infectados por VHC deben recibir tratamiento antiviral libre de interferón (B1).**

REFERENCIAS

Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, Romero-Gomez M, et al.;. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 2014; 370(20):1889-98.

Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 2014; 370(16):1483-93.

Aqel BA, Pungapong S, Tuesday W, Chervenak AM, Raquela J, Watt KD, et al. The use of Simeprevir and Sofosbuvir in the pre-liver transplant setting: The

Mayo Clinic experience. 65 th Annual Meeting of the AASLD, november 6-11 N 2014; Oral 19.

Aghemo A, Prati GM, Rumi MG, Soffredini R, D'Ambrosio R, Orsi E, et al. Sustained virological response prevents the development of insulin resistance in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2012; 56: 1681-1687.

Berenguer J, Alvarez-Pellicer J, Martin PM, et al. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces liver-related complications and mortality in patients coinfectd with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Hepatology* 2009; 50(2): 407-13.

Berenguer J, Rodriguez E, Miralles P, et al. Sustained virological response to Interferon plus ribavirin reduces non-liver-related mortality in patients coinfectd with HIV and hepatitis C virus. *Clin Infect Dis* 2012; 55(5): 728-36.

Berenguer J, Zamora FX, Carrero A, et al. Effects of sustained viral response in patients with HIV and chronic hepatitis C and nonadvanced liver fibrosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014; 66(3): 280-7.

Berenguer J, Alvarez-Pellicer J, Carrero A, et al. Clinical effects of viral relapse after interferon plus ribavirin in patients co-infected with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *J Hepatol* 2013; 58(6): 1104-12.

Berenguer M, Charco R, Pascasio JM, Herrero JI on behalf of Sociedad Española de Trasplante Hepático. Spanish society of liver transplantation (SETH) consensus recommendations on hepatitis C virus and liver transplantation. *Liver Int* 2012; 32: 712-731.

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.

Berenguer M. Systematic review of the treatment of established recurrent hepatitis C with pegylated interferon in combination with ribavirin. *J Hepatol* 2008; 49: 274-87.

Bourliere et al.: Ledipasvir/Sofosbuvir fixed dose combination is safe and efficacious in cirrhotic patients who have previously failed protease-inhibitor based triple therapy. 65th Annual Meeting of the AASLD , November 7-11, 2014; abstract LB-6

Carrión JA, Navasa M, García-Retortillo M, et al. Efficacy of antiviral therapy on hepatitis C recurrence after liver transplantation: a randomized controlled study. *Gastroenterology*. 2007;132: 1746-56.

Charlton M, Gane E, Manns MP. Sofosbuvir and ribavirin for treatment of compensated recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Gastroenterology* 2015;148:108-17.

Coilly A, Roche B, Dumortier J et al. Safety and efficacy of protease inhibitors to treat hepatitis C after liver transplantation: a multicenter experience. *J Hepatol*. 2014; 60: 78-86.

Coilly A, Roche B, Duclos-Vallée JC, Samuel D. Management of HCV transplant patients with triple therapy. *Liver Int*. 2014 ;34 (Suppl 1): 46-52.

Curry MP, Forns X, Chung RT, Terrault NA, Brown R Jr, Fenkel JM, et al. Sofosbuvir and ribavirin prevent recurrence of HCV infection after liver transplantation: an open-label study. *Gastroenterology* 2015; 148; 100-7

Dammacco F, Sansonno D. Therapy for hepatitis C virus-related cryoglobulinemic vasculitis. *N Eng J Med* 2013; 369: 1035-45.

Deuffic-Burban S, Deltenre P, Buti M, et al. Predicted effects of treatment for HCV infection vary among European countries. *Gastroenterology*. 2012;143(4):974-85

Dieterich et al Evaluation of sofosbuvir and simeprevir-based regimens in the TRIO network: academic and community treatment of a real-world, heterogeneous population. 65th Annual Meeting of the AASLD, November 7-11, 2014; abstract 46.

Hep-Drug interaction. The University of Liverpool. Disponible en: www.hep-druginteraction.org. Last accessed 14-12-2014.

EsmatGE, R.F. Omar, M. Khairy et al. Sofosbuvir plus Ribavirin in the Treatment of Egyptian Patients with Chronic Genotype 4 HCV Infection. 65th Annual Meeting of the AASLD, November 7-11, 2014; poster 959.

Esteban R, et al. Retreatment of Sofosbuvir + Ribavirin Failure with Sofosbuvir-Containing Regimens in Patients with Genotype 2 or 3 49th meeting of the EASL; April 2014. Abstract 08.

European AIDS Treatment Network (NEAT) Acute Hepatitis C Infection Consensus Panel. Acute hepatitis C in HIV-infected individuals: recommendations from the European AIDS Treatment Network (NEAT) consensus conference. *AIDS* 2011; 25(4): 399-409

European AIDS Clinical Society. Guidelines. Version 7.02. June 2014. Available at: http://www.eacsociety.org/Portals/0/140601_EACS_EN7.02.pdf. Accessed November 9, 2014.

Everson GT, Terrault NA, Lok AS, Del Rodrigo R, Brown RS, Saab S, et al. A randomized controlled trial of pretransplant antiviral treatment to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology* 2013; 57: 1752-62.

Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D, et al.. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med.* 2014; 370 (17):1594-603.

Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, et al. Y, PEARL-III Study; PEARL-IV Study. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med.* 2014;370 (21):1983-92.

Fierer DS, Dieterich DT, Mullen MP, et al. Telaprevir in the treatment of acute hepatitis C virus infection in HIV-infected men. *Clin Infect Dis* 2014; 58(6): 873-9.

Forns X, Lawitz E, Zeuzem S, Gane E, Bronowicki JP, Andreone P, 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 (7):1669-79.

Forns X, Prieto M, Charlton M, et al. Sofosbuvir compassionate use program for patients with severe recurrent hepatitis C including fibrosing cholestatic hepatitis following liver transplantation. *J Hepatol* 2014; 60: S26

Gambato M, Lens S, Navasa M, Forns X. Treatment options in patients with decompensated cirrhosis, pre- and post-transplantation. *J Hepatol* 2014; 61 (1S): S120-S131.

Garcia Agudo R Aoufi-Rabih S, Barril Cuadrado G. SHECTS multi-centre Spanish study: liver situation of patients with chronic hepatitis from HCV on renal replacement therapy with haemodialysis. *Nefrologia,* 2013; 33 (2): 188-95.

Gisbert JP, García-Buey L, Pajares JM, Moreno R. Prevalence of hepatitis C virus infection in porphyria cutánea tarda: systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2003; 39: 620-7.

Gragnani L, Fognani E, Piluso A, Boldrini B, Urraro T, Fabbrizzi A, et al. Long-term effect of HCV eradication in patients with mixed cryoglobulinemia: A prospective, controlled, open-label cohort study. *Hepatology* 2014; Doi: 1002/hep.27623.

Graham CS, Baden LR, Yu E, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2001; 33 (4): 562-9.

Hernandez-Novoa B, Moreno A, Perez-Elias MJ, et al. Raltegravir pharmacokinetics in HIV/HCV-coinfected patients with advanced liver cirrhosis (Child-Pugh C). *J Antimicrob Chemother* 2014; 69 (2): 471-5.

Hulskotte EG, Feng HP, Xuan F, et al. Pharmacokinetic interactions between the hepatitis C virus protease inhibitor boceprevir and ritonavir-boosted HIV-1 protease inhibitors atazanavir, darunavir, and lopinavir. *Clin Infect Dis* 2013; 56 (5): 718-26

Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalsky VV, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014 2;384(9941):403-13.

Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, et al. POSITRON Study; FUSION Study. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med*. 2013; 368 (20):1867-77.

Jensen DM et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens for hepatitis C: Real-World experience in a diverse, longitudinal observational cohort. 65th Annual Meeting of the AASLD, November 7-11, 2014. abstract 45.

Kapoor R., Kohli A., Sidharthan S., Sims Z., Petersen T., Osinusi A. et al. Treatment of Hepatitis C Genotype 4 with Ledipasvir and Sofosbuvir for 12 weeks: Results of the SYNERGY Trial. 65th Annual Meeting of the AASLD November 7-11, 2014.

Kohli A, Shaffer A, Sherman A, Kottlilil S. Treatment of hepatitis C: a systematic review. *JAMA* 2014; 312(6): 631-40

Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, et al.; ION-3 Investigators. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014;370(20):1879-88.

Kwo PY, Mantry PS, Coakley E, et al. An interferon-free antiviral regimen for HCV after liver transplantation. *N Engl J Med* 2014; 371: 2375-2382

Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al.. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2013; 368(20):1878-87.

Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to

pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study. *Lancet*. 2014 ; 15;384(9956):1756-65.

Lawitz E, Poordad, DM Brainard, et al. Sofosbuvir in combination with PegIFN and Ribavirin for 12 weeks provides high SVR rates in HCV-infected genotype 2 or 3 treatment experienced patients with and without compensated cirrhosis: Results from the LONESTAR-2 study. 64th Annual Meeting of the AASLD 2013., November 1-5, 2013.

Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013; 368: 1878-1887

Lin W, Weinberg EM, Chung RT. Pathogenesis of accelerated fibrosis in HIV/HCV Co-infection. *J Infect Dis* 2013; 207 Suppl 1: S13-8.

Liu CH, Huang CF, Liu CJ, Dai CY, Liang CC, Huang JF, et al. Pegylated interferon- α 2a with or without low-dose ribavirin for treatment-naive patients with hepatitis C virus genotype 1 receiving hemodialysis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013;159(11):729-38

Manns M, Marcellin P, Poordad F, de Araujo ES, Buti M, Horsmans Y, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2014 ;2;384(9941):414-26.

Michot JM, Canioni D, Driss H, Alric L, Cacoub P, Suarez F, et al. Antiviral therapy is associated with a better survival in patients with hepatitis C virus and B-cell non-Hodgkin lymphomas, ANRS HC-13 lympho-C study. *Am J Hematol* 2014 Nov 21. doi: 10.1002/ajh.23889.

Mira JA, Rivero-Juárez A, López-Cortés LF, et al. Benefits from sustained virologic response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients with compensated cirrhosis. *Clin Infect Dis* 2013; 56(11):1646-53.

Nelson DR, et al. All-Oral 12-Week Combination Treatment With Daclatasvir and Sofosbuvir in Patients Infected With HCV Genotype 3: ALLY-3 Phase 3 Study AASLD 2014. Oral LB-3

Pawlotsky JM, EASL Recommendations on treatment of hepatitis C 2014. Abril 2014. Accessed: <http://files.easl.eu-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-C/mobileindex.html>

Pawlotsky JM. New hepatitis c therapies: the toolbox, strategies and challenges. *Gastroenterology* 2014; 146: 1176-1192.

Pellicelli AM, Montalbano M, Lionetti R, et al. Sofosbuvir plus daclatasvir for post-transplant recurrent hepatitis C: Potent antiviral activity but no clinical benefit if treatment is given late. *Dig Liver Dis* 2014; 46: 923-7.

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.

Pineda JA, Garcia-Garcia JA, Aguilar-Guisado M, et al. Clinical progression of hepatitis C virus-related chronic liver disease in human immunodeficiency virus-infected patients undergoing highly active antiretroviral therapy. *Hepatology* 2007; 46(3): 622-30

Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 1973-1982.

Schinazi R, Halfon P, Marcellin P, Asselah T. HCV direct-acting antiviral agents: the best interferon-free combinations. *Liver Int.* 2014 ;34 (Suppl 1):69-78

Shengyuan L, Songpo Y, Wen W, Menjing T, Haitao Z, Binyou W. Hepatitis C virus and lichen planus: a reciprocal association determined by a meta-analysis. *Arch Dermatol* 2009; 145: 1040-1047.

Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. A1444040 Study Group. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med.* 2014 ;370(3):211-21. .

Tural C, Galeras JA, Planas R, et al. Differences in virological response to pegylated interferon and ribavirin between hepatitis C virus (HCV)-monoinfected and HCV-HIV-coinfected patients. *Antivir Ther* 2008; 13(8): 1047-55.

Van Heeswijk RPG, Beumont M, Kauffman RS, Garg V. Review of drug interactions with telaprevir and antiretrovirals. *Antivir Ther* 2013; 18 (4): 553-60.

Verna EC, Lukose SK, Terry N, Mentore K, Olsen SK, Fox AN, et al. High post-transplant virological response in hepatitis C virus infected patients treated with pretransplant protease inhibitor-based triple terapia. *Liver Int* 2014; doi: 10.1111/liv.12616.

Wyles DL, Pockros PJ, Yang JL et al. Retreatment of Patients Who Failed Prior Sofosbuvir-Based Regimens with All Oral Fixed-Dose

CombinatiLedipasvir/Sofosbuvir Plus Ribavirin for 12 Weeks. 65th Annual Meeting of the AASLD, November 7-11, 2014; abstract 235

Younossi ZM, Kanwal F, Saab S, et al. The impact of hepatitis C burden: an evidence-based approach. Aliment Pharmacol Ther. 2014; 39(5): 518-31..

Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, Marinho RT, Poordad F, Bourlière M, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin.N Engl J Med. 2014; 370(17):1604-14.

Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, et al. VALENCE Investigators. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3.N Engl J Med. 2014 ; 370(21):1993-2001

Documento provisional

Documento provisional