



# **Guías AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C**

[www.aeeh.es](http://www.aeeh.es)

[www.seimc.org](http://www.seimc.org)

Las Guías AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C han sido elaboradas por un panel de expertos coordinado por Juan Antonio Pineda y Antonio Rivero, por parte de la SEIMC, y por Xavier Forns y José Luis Calleja, en representación de la AEEH, que han actualizado el segundo documento de consenso realizado en abril del 2015 por Miguel Bruguera (presidente), Rafael Bañares, María Buti, Fernando Carballo, Xavier Forns, José M<sup>a</sup> Ladero, Manuel de la Mata, Juan Antonio Pineda, José Domingo Pedreira, y Manuel Ramos; y los Documentos de Consenso SEIMC/GEHEP/GESIDA realizados en febrero y junio del 2015.

Han participado en la elaboración del documento Marina Berenguer, María Buti, José Antonio Carrión, Inmaculada Fernández, como miembros de la AEEH, así como Manel Crespo, Federico García, Juan Macías y María Luisa Montes (SEIMC) por parte de la SEIMC.

La AEEH y la SEIMC quieren agradecer a todos los socios que han realizado alegaciones al documento provisional, sus opiniones y aportaciones.

La AEEH y la SEIMC agradecen a Belén Mobley su trabajo en la coordinación y edición de este documento.

## Sumario

Abreviaturas.....	3
1. Introducción.....	4
2. Monitorización de los pacientes sin y con tratamiento. Valoración de la fibrosis... 7	
3. Tratamiento de la hepatitis crónica C.....	18
4. Tratamiento de la hepatitis aguda C .....	35
5. Tratamiento de los pacientes con cirrosis hepática descompensada, antes y después del trasplante hepático.....	38
6. Tratamiento de los pacientes con coinfección VIH-VHC .....	51
7. Tratamiento de las manifestaciones extrahepáticas .....	55
8. Tratamiento de los pacientes con insuficiencia renal .....	57
9. Resistencias al VHC. Implicaciones y manejo.....	60
Bibliografía .....	66

## Abreviaturas

AAD	Antivirales de acción directa
AUC	Área bajo la curva
CHC	Carcinoma hepatocelular
CPT	Child-Pugh-Turcotte
DCV	Daclatasvir
DSV	Dasabuvir
EBR	Elbasvir
ET	Elastografía transitoria
GZR	Grazoprevir
GPVH	Gradiente de presión venosa hepática
IP	Inhibidores de la proteasa
kPa	Kilopascales
LDV	Ledipasvir
OBV	Ombitasvir
PTV	Paritaprevir
PR	Peg-Interferón+Ribavirina
RBV	Ribavirina
RTV	Ritonavir
RVS	Respuesta viral sostenida
SMV	Simeprevir
SOF	Sofosbuvir
UDI	Usuarios de drogas inyectables
VAR	Variantes asociadas a resistencia
VEL	Velpatasvir
VHC	Virus de la Hepatitis C
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo

## 1. Introducción

El año 2015 fue un año trascendental para los pacientes infectados por el virus de la hepatitis C (VHC). Los hepatólogos e infectólogos pudimos disponer de un arsenal terapéutico variado compuesto por numerosos agentes antivirales directos capaces de eliminar de forma sostenida la replicación viral en más del 90% de los casos con escasos efectos adversos y una duración limitada a 12 o 24 semanas, según el grado de enfermedad.

La enorme implicación de los especialistas ha permitido conocer, gracias entre otros al registro nacional de la AEEH, que se han tratado más de **60 000 pacientes** consiguiéndose tasas de curación y seguridad muy similares a las reportadas en los ensayos clínicos.

Esta extraordinaria actividad de salud pública se ha iniciado gracias a la elaboración del “Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud”, (accesible en: [http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/hepatitisC/PlanEstrategicoHEPATITISC/docs/plan\\_estrategico\\_hepatitis\\_C.pdf](http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/hepatitisC/PlanEstrategicoHEPATITISC/docs/plan_estrategico_hepatitis_C.pdf)). El plan Nacional de Hepatitis C, que entró en vigor el día 1 de abril de 2015, ha supuesto un impulso definitivo en el tratamiento de la hepatitis C en nuestro país. Este evidente beneficio ha generado, sin embargo, efectos colaterales. Uno de ellos es la saturación de las consultas por pacientes que no disponían de opciones terapéuticas hasta la fecha, debido a la presencia de contraindicaciones o comorbilidades, generando una mayor complejidad asistencial. Por otra parte, todavía deberemos esperar para tratar a pacientes infectados por el VHC con poca lesión hepática, sabiendo que en estos casos la curación de la infección resolvería de manera definitiva su enfermedad y permitiría su alta del sistema sanitario.

En la elección del tratamiento más adecuado para cada uno de nuestros pacientes, debemos tener en cuenta su situación clínica, la existencia de comorbilidades y tratamientos concomitantes, la evaluación del daño hepático y el genotipo/subtipo viral. Por tanto, es imprescindible una información rigurosa para escoger la mejor pauta terapéutica de acuerdo con los cambios en la evidencia disponible. Si bien durante el año 2015 se produjo un descenso del coste de los tratamientos antivirales, esta enorme actividad asistencial requirió disponer de tiempo, personal especializado y recursos para el diagnóstico no invasivo de la lesión hepática.

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. También, con el mismo

objetivo, la SEIMC, a través de sus grupos de estudio (GEHEP y GeSIDA), elaboró similares recomendaciones en febrero y junio de 2015. El objetivo de este documento de consenso es facilitar la labor de los médicos que tratan pacientes infectados por el VHC, indicándoles las pautas más recomendables que pueden determinar mayor probabilidad de curación, con menor riesgo y menor duración del tratamiento.

Al igual que en los documentos anteriores, no es la finalidad de este documento 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. En primer lugar, el coste de los nuevos tratamientos ha disminuido significativamente como consecuencia de la negociación entre la Industria Farmacéutica y las autoridades sanitarias. Además, dicho coste puede verse modificado a medida que aparezcan nuevos fármacos o incluso 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 la enfermedad, al ser conocedores de que la infección puede poner algún día en riesgo su vida.

Si bien el Plan Nacional para el tratamiento de la hepatitis C se puso en marcha con una financiación destinada a abordar los casos más graves de la enfermedad, los pasos siguientes deberían ir encaminados a conocer el número real de pacientes infectados por el VHC en el territorio nacional, ampliar el acceso del tratamiento a las formas menos graves de la enfermedad y asegurar los recursos para su consecución, manteniendo el criterio del profesional para organizar la atención, el tratamiento y el seguimiento de los pacientes. El objetivo final debe ser conseguir la eliminación de la infección por el VHC en nuestro país. Para ello, no solo hay que hacer un esfuerzo en el tratamiento de los pacientes conocidos, sino invertir en estudios epidemiológicos sólidos y en programas de cribado, pues sólo conocemos a una minoría de los pacientes que están infectados.

Dado que la eficacia y seguridad de las pautas incluidas en este consenso son muy altas, y no existen estudios comparativos, se ha establecido un orden de priorización con pautas preferentes y alternativas. Las recomendaciones que se presentan a lo largo de este documento se han priorizado según los siguientes criterios: 1) no necesidad de Ribavirina (RBV), 2) menor duración de tratamiento y 3) categorización de la evidencia. Las recomendaciones con el mismo nivel de priorización se presentan por orden alfabético y la evidencia de las recomendaciones se ha categorizado a partir de los criterios de la “*Infectious Diseases Society of America*” (IDSA) (Tabla 1) [1].

Categoría y grado	Definición
<b>Fuerza de la recomendación</b>	
<b>A</b>	Buena evidencia para sostener una recomendación de uso
<b>B</b>	Evidencia moderada para sostener una recomendación de uso
<b>C</b>	Poca evidencia para sostener una recomendación
<b>D</b>	Evidencia moderada para sostener una recomendación en contra del uso
<b>E</b>	Buena evidencia para sostener una recomendación en contra del uso
<b>Calidad de la evidencia</b>	
<b>I</b>	Evidencia de $\geq 1$ estudio controlado, debidamente aleatorizado
<b>II</b>	Evidencia de $\geq 1$ estudio clínico bien diseñado, sin asignación aleatoria, de estudios analíticos de cohortes o caso-control (preferentemente de $> 1$ centro), de múltiples series temporales o de resultados dramáticos de experimentos no controlados
<b>III</b>	Evidencia de opiniones de autoridades respetadas, basadas en la experiencia clínica, estudios descriptivos o informes de comités de expertos

**Tabla 1.** Criterios de la IDSA para la categorización y graduación de la evidencia[1].

## 2. Monitorización de los pacientes sin y con tratamiento. Valoración de la fibrosis.

La historia natural de la hepatitis C sigue un curso paralelo al acúmulo de fibra colágena en el hígado, determinando el riesgo de progresar hasta la cirrosis, de presentar hipertensión portal, descompensación clínica y la probabilidad de desarrollar carcinoma hepatocelular (CHC), incluso tras alcanzar la respuesta viral sostenida (RVS). 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 mayor importancia a la hora de considerar el tratamiento antiviral dado que debemos 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 adecuada el nivel de fibrosis hepática.

Una clasificación inicial permite diferenciar procedimientos invasivos (biopsia hepática, medición del gradiente de presión venosa hepática [GPVH] 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 más de una técnica no invasiva para precisar el nivel de la fibrosis antes de decidir la realización de una biopsia hepática en pacientes con resultados no concluyentes o discordantes.

### 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 variabilidad interobservador no despreciable 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 GPVH, 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 GPVH superior a 10 mmHg implica un incremento del riesgo de desarrollar varices esofágicas, descompensación clínica, aparición de CHC y una mayor mortalidad. 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. En principio todo paciente con cirrosis debe tener una evaluación endoscópica. Según el reciente consenso de Baveno VI [2], se puede evitar la endoscopia, con una fiabilidad superior al 90%, en aquellos pacientes con cirrosis compensada que presenten un valor de elastografía <20Kpa y >150000 plaquetas.

### Procedimientos no invasivos

1. Evaluación clínica.

La presencia de determinados signos clínicos (eritema palmar, arañas vasculares, etc.) es infrecuente, pero su identificación puede orientar de forma específica la existencia de una enfermedad avanzada.

## 2. Marcadores séricos.

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, los marcadores séricos tienen una precisión diagnóstica aceptable para diferenciar pacientes sin o con mínima fibrosis (F0-F1) y pacientes con cirrosis (F4). Sin embargo, son menos fiables para identificar grados intermedios de fibrosis (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.

## 3. 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, de hipertensión portal y sus complicaciones, sin embargo, no son técnicas precisas para la evaluación de estadios más precoces de fibrosis.

## 4. Elastografía.

La elastografía determina la rigidez del hígado, que es proporcional al grado de fibrosis y de hipertensión portal. Existen 2 tipos de elastografía (de compresión y por onda de cizallamiento). El método elastográfico que más ha evolucionado es la elastografía por onda de cizallamiento con 3 técnicas de medición diferente: “TransientElastography” o elastografía transitoria (ET), “Point Shear-Wave SpeedMeasurent” y “Shear-Wave SpeedImaging”. La ET es la técnica mejor evaluada, por lo que puede considerarse de referencia. Es una técnica relativamente sencilla, rápida, indolora y aplicable ambulatoriamente. Los resultados se expresan en kilopascales (kPa) en un rango amplio y con una mínima variabilidad intra e interobservador. Numerosos estudios indican que la elastografía permite diferenciar a

pacientes sin fibrosis de pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis con un valor predictivo negativo (VPN) superior al 90%. Sin embargo, su fiabilidad es insuficiente para diferenciar estadios consecutivos y las limitaciones de las diferentes técnicas elastográficas obligan a realizar un correcto aprendizaje de la técnica escogida. Las exploraciones deben ser realizadas por personal experimentado teniendo en cuenta los criterios de calidad y los resultados deben ser interpretados por especialistas en enfermedades del hígado con conocimientos sobre la patología del paciente, las posibles limitaciones y los valores de referencia de la técnica escogida [3].

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 predice el riesgo de descompensación.

Un reciente estudio con más de 1200 pacientes con hepatitis C evaluados con biopsia y ET, mostró que una rigidez hepática >9,1 kPa presenta un valor predictivo positivo (VPP) superior al 84% para identificar fibrosis avanzada (F3-4) y una cifra >13,2 kPa un VPP superior al 86% para identificar cirrosis (F4)[4]. Se ha podido constatar que cuanto más elevado es el valor elastográfico, mayor es el riesgo de descompensación hepática, de CHC y de mortalidad. Sin embargo, los puntos de corte para cada uno de estos escenarios no están totalmente confirmados.

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 (AI).*
- *Se debe identificar a los pacientes con fibrosis avanzada (F3 y F4) dado que influencia de forma relevante el pronóstico, el tratamiento y el seguimiento (AI).*
- *En la evaluación inicial del estadio de fibrosis se deben utilizar métodos no invasivos con elevados valores predictivos para excluir o identificar fibrosis avanzada (AI).*

- *Se debe reservar la biopsia hepática para la evaluación de pacientes con enfermedades concomitantes o con valores discordantes de los métodos no invasivos (AI).*

## Monitorización de los pacientes tratados

La monitorización de los pacientes tratados y con curación virológica debe responder a dos cuestiones fundamentales, la enfermedad infecciosa y el daño sobre el hígado. Es decir, si la RVS supone la curación de la infección, y si la RVS supone la curación de la enfermedad.

### Monitorización antes y durante el tratamiento

Todo paciente que inicia tratamiento antiviral debe disponer de una analítica general, el genotipo y subtipo viral, una determinación de carga viral y una ET u otro método no invasivo que evalúe el grado de fibrosis de forma fiable. Se debe realizar una evaluación de las comorbilidades del paciente y de la medicación concomitante para identificar potenciales interacciones farmacológicas. Se debe conocer la historia de fracasos a tratamientos antivirales previos. En pacientes con fibrosis avanzada (F3-F4) deberemos indicar una ecografía abdominal para descartar la presencia de nódulos sospechosos de CHC de acuerdo al documento de consenso de la AEEH, SEOM, SERAM, SERVEI y SETH [5]. Además, en pacientes con cirrosis hepática establecida, será necesario indicar una endoscopia digestiva para el despistaje de varices esofágicas. Se puede evitar la endoscopia en pacientes con  $ET < 20 \text{Kpa}$  y  $> 150 \text{ 000}$  plaquetas según las indicaciones recogidas en el documento de consenso Baveno VI [2]. Se debe conocer el estadio CPT y el antecedente de descompensaciones dado que puede influir en la estrategia terapéutica.

Durante el tratamiento, se considera imprescindible conocer la carga viral al inicio y a las 12 semanas de finalizarlo para confirmar la RVS. La determinación de la carga viral en la semana 4 y al final del tratamiento se consideran opcionales dado que la presencia de carga viral detectable en la semana 4 o final de tratamiento no influyen en la duración del mismo. Sin embargo, pueden dar información sobre la adherencia del paciente [6]. Es recomendable disponer en la semana 4 y al final del tratamiento de una analítica que incluya biología hepática, hemograma y función renal para monitorizar posibles efectos adversos. En pacientes con cirrosis hepática (particularmente en aquellos con citopenias por hipertensión portal) o en

individuos de edad avanzada, especialmente si la pauta terapéutica RBV, es importante proceder a la determinación de hemoglobina y recuento de leucocitos (al menos una vez cada 4 semanas hasta la finalización del tratamiento).

## RECOMENDACIONES:

- *Al inicio del tratamiento se debe disponer de una analítica general, el genotipo y subtipo viral, una determinación de carga viral y una evaluación del grado de fibrosis (AI).*
- *Se debe conocer la historia de fracasos a tratamientos antivirales previos y evaluar la existencia de comorbilidades y medicación concomitante (AI).*
- *En pacientes con fibrosis avanzada (F3-F4) se debe disponer de una ecografía abdominal para descartar hepatocarcinoma (BI). Se debe conocer el estadio de CPT y el antecedente de descompensaciones (AI). Se debe realizar una fibrogastroscopia para el cribado de varices esofagogástricas en los pacientes con cirrosis, si bien este estudio se puede evitar en aquellos con elastografía hepática <20Kpa y >150 000 plaquetas (BII).*
- *Durante el tratamiento y seguimiento, la única carga viral imprescindible es la que determinará la respuesta viral sostenida, es decir, la que se realiza 12 semanas después de terminar el tratamiento. El resto son opcionales (AI).*

### Respuesta virológica sostenida 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 rebote virológico es excepcional, con independencia de si la respuesta se ha obtenido tras un tratamiento basado en interferón y RBV o en su combinación con antivirales de acción directa (AAD) o si los pacientes presentaban o no coinfección por VIH o recidiva de la infección tras trasplante hepático[7]. Por tanto, parece claro que la RVS se mantiene de forma prolongada, por lo que, si tras 6 meses de la interrupción del tratamiento el ARN del virus se mantiene indetectable, no es necesaria la realización de más comprobaciones. El uso de AAD ha demostrado que la aparición de recidiva viral es excepcional después de los primeros 3 meses de finalizar el tratamiento. Sin embargo, parece razonable una segunda confirmación a los 12 meses de

interrumpir el tratamiento, especialmente en pacientes que vayan a ser dados de alta. Se debe recordar al paciente que 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 inyectables (UDI) y pacientes en régimen penitenciario), se debe recomendar, además de la interrupción de las prácticas de riesgo, la monitorización periódica (cada 12 meses) 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 muy improbable, si bien no existen prácticamente datos en este sentido.

### **Respuesta virológica sostenida y curación de la enfermedad hepática**

En pacientes sin cirrosis, la progresión de la enfermedad hepática tras la RVS es excepcional en ausencia de otros cofactores etiológicos (consumo de alcohol, obesidad, diabetes). Así, una vez comprobada la RVS, en pacientes sin fibrosis o con fibrosis moderada (F0, F1 y F2) se recomienda el alta médica. En pacientes con RVS que vayan a ser dados de alta parece razonable una segunda confirmación de la carga viral a los 12 meses de interrumpir el tratamiento. En pacientes con RVS y alteración de la función hepática persistente se deberían descartar esteatohepatitis u otras causas de enfermedad hepática valorando la necesidad de realizar una biopsia hepática de manera individualizada.

### **Impacto de la respuesta virológica sostenida sobre el riesgo de desarrollo de carcinoma hepatocelular en pacientes con fibrosis avanzada**

Los datos disponibles sugieren que en pacientes con fibrosis avanzada (F3-4) o cirrosis compensada (F4) la RVS reduce, pero no elimina, el riesgo de desarrollo de CHC. Sin embargo, las estrategias de cribado tan solo parecen coste-eficaces en pacientes que presenten un riesgo acumulado de CHC superior de 1,5% anual. Estudios recientes indican que la edad, el género masculino, la elevación de la alfafetoproteína y, fundamentalmente, el grado de fibrosis se asocian a un mayor riesgo de desarrollo de CHC. Es por ello que tanto la Guías Americana [8] como la Guía Europea[6] recomiendan el seguimiento de pacientes con fibrosis avanzada

(F3-4). Sin embargo, no existen datos sólidos que permitan determinar con precisión el riesgo de desarrollar CHC en pacientes sin cirrosis. Recientemente, un estudio de registro que ha evaluado la incidencia de CHC en más de 10800 pacientes con RVS ha demostrado un riesgo anual en pacientes con cirrosis y RVS del 1,39% y en pacientes sin cirrosis con RVS y edad >64 años del 0,95%. Además, existe un riesgo aumentado en pacientes con diabetes (Hazard ratio= 1,88; 1,21-2,91) o infección por el genotipo 3 (Hazard ratio= 1,62; 0,96-2,73) [9]. Es importante recordar que en el estudio de Reig et al [10] se sugiere un incremento en la incidencia de recurrencia del CHC en pacientes que habían alcanzado remisión completa y fueron tratados con AAD. Por tanto, y a la espera de datos más robustos, se recomienda mantener las estrategias de diagnóstico precoz del CHC (ecografía de cribado cada 6 meses) en pacientes con RVS y cirrosis hepática.

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

Algunos pacientes presentan una reducción de la presión portal durante y después del 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 [2].

### **Impacto de la RVS en pacientes con cirrosis descompensada**

Las primeras comunicaciones sobre el uso de AAD en práctica clínica con pacientes afectados de cirrosis descompensada muestran una mejoría o estabilización de la función hepática en más del 60% de los pacientes. En general, la mejoría en las puntuaciones de CPT y MELD es modesta, aunque en algunos casos se produce el control e incluso la desaparición de la descompensación clínica. De hecho, una proporción relevante (10-25%) de los pacientes en lista de espera para trasplante hepático por el VHC podría no requerirlo tras alcanzar la curación de la infección. Sin embargo, se requiere un mayor tiempo de seguimiento para confirmar y conocer la verdadera magnitud de estos resultados.

## **RECOMENDACIONES:**

- *Se debe comprobar la RVS mediante la determinación del ARN del virus C a los 3 o 6 meses de la interrupción del tratamiento (A1). En pacientes que vayan a ser dados de alta es razonable una segunda confirmación al año de finalizar el tratamiento (CII).*
- *En pacientes con conductas de riesgo, es aconsejable la monitorización cada 12 meses del ARN del virus C (BII). 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 (CII).*
- *En pacientes sin fibrosis avanzada ni factores de riesgo, no es preciso el seguimiento clínico de la enfermedad hepática tras la RVS (CII).*
- *En pacientes con fibrosis avanzada y RVS parece aconsejable controlar la evolución de la fibrosis por medios no invasivos, a la espera de estudios que demuestren su utilidad clínica y pronóstica (CII).*
- *En pacientes con cirrosis y RVS se debe mantener el programa de cribado para el diagnóstico precoz del CHC (BI). En pacientes con cirrosis compensada, sin varices al inicio del tratamiento y sin otras causas concomitantes de enfermedad hepática no es necesaria la realización de controles endoscópicos tras la RVS (CII). En pacientes con varices previas debe aplicarse el seguimiento convencional (AII).*
- *En pacientes con cirrosis descompensada y RVS deben mantenerse los criterios generales de vigilancia y profilaxis (AII).*

### 3. Tratamiento de los pacientes con hepatitis crónica C

#### Pacientes con genotipo 1

##### Elbasvir/Grazoprevir

En el estudio C-WORTHY [11], se incluyeron pacientes naïve genotipo 1 y sin cirrosis que recibieron Elbasvir/Grazoprevir (EBR/GZR) con o sin RBV durante 8 a 12 semanas. La tasa de RVS fue del 80% (24/30) en genotipo 1a tratados durante 8 semanas con RBV, del 93% (79/85) en genotipo 1a o 1b tratados con RBV durante 12 semanas y del 98% (43/44) en genotipo 1a o 1b tratados sin RBV durante 12 semanas. En otro estudio [12] 61 pacientes con genotipo 1b recibieron EBR/GZR con o sin RBV durante 8 semanas, siendo la cifra de RVS del 93% y 94% respectivamente.

En el estudio en fase III, C-EDGE [13], 421 pacientes naïve (22% con cirrosis) recibieron EBR/GZR durante 12 semanas. La proporción de pacientes con RVS fue del 92% en los casos con genotipo 1a y del 99% en los pacientes con genotipo 1b, sin influir la presencia de cirrosis.

Un análisis de 376 pacientes con cirrosis tratados con EBR/GZR durante 12 semanas sin RBV mostró que lastasas de RVS fueron del 96% y del 100% en los pacientes con genotipos 1a y 1b, respectivamente [14].

La FDA (Food and Drug Administration) ha aprobado EBR/GZR durante 12 semanas para pacientes infectados por genotipo 1b. Para los pacientes con genotipo 1a, recomiendan analizar las variantes asociadas a resistencia (VAR) de la NS5A: si estas no se detectan, se indicará el mismo tratamiento que en genotipo 1b y, si están presentes, EBR/GZR+RBV durante 16 semanas. Por otro lado, en Canadá (HealthCanada) se ha aprobado GZR/EBR sin RBV 12 semanas en pacientes infectados por genotipo 1b y 16 semanas con RBV en pacientes infectados por genotipo 1a, sin necesidad de analizar las VAR de la NS5A. Dado que en nuestro país esta técnica no está disponible de rutina y a falta de recomendaciones de la agencia Europea del Medicamento, parecería lógico tratar a los subtipo 1a con EBR/GZR 12 semanas en pacientes sin factores desfavorables de respuesta (genotipo 1a, VAR-basales a EBR, no respondedores, cirrosis), y EBR/GZR+RBV 16 semanas en aquellos con factores desfavorables de respuesta.

En el estudio C-EDGE [15], 377 pacientes congenotipo 1 previamente tratados con PR fueron retratados con EBR/GZR con o sin RBV durante 12 a 16 semanas. La

tasa de RVS fue del 97% en los pacientes que recibieron 16 semanas con RBV. Las otras combinaciones consiguieron tasas del 94% al 95%. Sin embargo, en genotipo 1b el tratamiento sin RBV durante 12 semanas alcanzó RVS en el 100% de los pacientes. En los pacientes con cirrosis, la cifra de RVS fue del 100% en los casos tratados con 16 semanas con RBV. Estos resultados sugieren que 12 semanas sin RBV es el tratamiento óptimo para pacientes con genotipo 1b mientras que para aquellos con genotipo 1a y cirrosis, 16 semanas con RBV sería mejor.

La Asociación Europea para el Estudio del Hígado (The European Association for the Study of the Liver, EASL) recomienda, en las últimas guías para el tratamiento de la hepatitis C a partir de datos proporcionados por la compañía [16], tratar con EBR/GZR con RBV durante 16 semanas a los pacientes con genotipo 1a y cifras basales de ARN VHB >800 000 UI. A los pacientes con genotipo 1a con niveles de ARN VHB ≤ 800 000 UI, se recomienda la combinación GZR/EBR durante 12 semanas.

### Ledipasvir/Sofosbuvir

En los estudios ION-1[17]e ION-2 [18] se analizó la eficacia y seguridad de Ledipasvir (LDV)/Sofosbuvir (SOF) durante 12 o 24 semanas (con o sin RBV), incluyendo más de 200 pacientes por rama. En pacientes naïve las tasas de RVS oscilaron entre el 97% y el 100% en todas las ramas, con una eficacia similar entre pacientes con subgenotipos 1a y 1b y también en pacientes con cirrosis (solo se produjo una recidiva en 2 de los 134 pacientes con cirrosis incluidos). En pacientes que fallaron a PR o a tratamiento triple con inhibidores de la Proteasa (IP) (52%), la tasa de RVS osciló entre el 94% y el 99% en todas las ramas. En pacientes pretratados con cirrosis, la cifra 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 RBV.

En un estudio similar [19] en pacientes sin cirrosis se comparó un régimen de 8 semanas (con y sin RBV) con un régimen de 12 semanas sin RBV. Los resultados fueron similares en las 3 ramas de tratamiento (93-95%). Sin embargo, el tratamiento durante 8 semanas en estos pacientes sin cirrosis y con niveles de ARN-VHC <6 millones de UI/ml consiguió tasas de RVS del 97%. La tolerancia de esta combinación fue excelente.

En el estudio de Reddy et al [20], 513 pacientes (161 naïve y cirróticos) recibieron LDV/SOF con o sin RBV durante 12 o 24 semanas. La tasa de RVS fue del 96%. La duración del tratamiento o la co-administración de RBV no modificaron las tasas de

respuesta. En la cohorte TRIO [21], de práctica clínica, 977 pacientes infectados por genotipo 1 fueron tratados con LDV/SOF con o sin RBV durante 12 semanas. Las tasas de RVS fueron del 94% en el grupo sin RBV y del 96% en el grupo tratado con RBV. En un estudio realizado en Alemania, 144 pacientes (16 previamente tratados, 5 con cirrosis y una carga viral <6 000 000 UI/ml) recibieron LDV/SOF durante 8 semanas. La cifra de RVS en los 70 primeros casos analizados fue del 98% [22].

En un estudio de práctica clínica español, 1778 pacientes genotipo1 recibieron LDV/SOF con o sin RBV durante 8, 12 o 24 semanas. La tasa global de RVS fue del 96%, sin observarse diferencias en relación al uso de RBV o a la duración del tratamiento [23].

Wyles et al [24]demostraron la eficacia de LDV/SOF+RBV 12 semanas en el retratamiento de 45 pacientes que fracasaron a tratamientos con SOF. La tasa de RVS fue del 98%.

En el estudio TARGET, 1270 pacientes, de los cuales 961 estaban pretratados (38% con cirrosis), recibieron LDV/SOFdurante 8 a 24 semanas. Latasa de RVS a las 12 semanas fue del 97%, sin observarse diferencias relacionadas con el uso de RBV[25].

### **Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir + Dasabuvir**

En el estudio fase III SAPHIRE [26], se incluyeron 473 pacientes sin cirrosis que recibieron esta combinación con RBV durante 12 semanas. La tasa de RVS fue del 96%, sin diferencias entre los genotipos 1a y 1b. Un estudio similar incluyó más de 700 pacientes no cirróticos[27], se compararon 12 semanas de la combinación con y sin RBV. La cifra global de RVS fue del 99% y del 99,5% en las ramas sin y con RBV, respectivamente. No obstante, en pacientes infectados con genotipo 1a, los valores correspondientes fueron del 90% en la rama sin RBV frente al 97% en la rama con RBV.

En un estudio fase III en 380 pacientes con cirrosis, naïves y con fallo previo a PR se evaluó la eficacia y seguridad de esta combinación con RBV durante 12 o 24 semanas. La tasa global deRVS fue del 91,8% y 95% respectivamente. El 100% de los pacientes infectados con genotipo 1b alcanzaron RVS. En pacientes con respuesta nula previa la rama de 24 semanas ofreció mejores resultados (RVS 95%) que la de 12 semanas (86%). De modo similar, en los pacientes con genotipo 1a se obtuvo un porcentaje de RVS discretamente superior en la rama de 24 semanas (88% vs 94%) [28].

En otro estudio, 60 pacientes con cirrosis (27 naïve) infectados por genotipo 1b fueron tratados con Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir + Dasabuvir (OBV/PTV/rtv+DSV) durante 12 semanas. La tasa de RVS fue del 100% [29].

En el estudio de Zeuzem et al [30] se incluyeron 394 pacientes sin cirrosis previamente tratados con PR de los cuales 297 recibieron 12 semanas de esta combinación junto a RBV. La tasa de RVS fue del 96%, sin diferencias entre el tipo de respuesta previa (recaída, respuesta parcial o respuesta nula). En el estudio de Andreone et al [31] 179 pacientes sin cirrosis, con genotipo 1b y tratados previamente con PR se aleatorizaron a recibir esta combinación con o sin RBV durante 12 semanas. Las tasas de RVS fueron del 100% sin RBV y del 97,7% con RBV.

En un estudio de práctica clínica español, 1635 pacientes (84% con genotipo 1b) recibieron OBV/PTV/rtv+DSV, con o sin RBV, durante 12 semanas. De ellos el 49,9% eran naïve y un 46,4%, F4. Las tasas de RVS en la semana 4 y 12 post-tratamiento fueron de un 97,4% y un 96,3% respectivamente [32].

En el estudio de fase III GARNET, se evaluó la eficacia y seguridad de OBV/PTV/rtv+DSV durante 8 semanas en 163 pacientes naïve, sin cirrosis. Se incluyeron 151 pacientes con fibrosis F0-F2 y 15 pacientes con fibrosis F3. La tasa global de RVS fue del 98%. En los pacientes con fibrosis F0-F2 la RVS fue del 99% y en aquellos con fibrosis F3 la RVS fue del 87%[33].

### **Sofosbuvir+Daclatasvir**

La combinación de SOF+Daclatasvir (DCV) 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. Estos pacientes recibieron 24 semanas de esta combinación con o sin RBV (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 [34].

En el estudio de cohorte ANRS C022 Hepather, 409 pacientes infectados por genotipo 1 (78% con cirrosis) recibieron SOF+DCV con o sin RBV durante 12-24 semanas. La tasa de RVS fue del 82% en los tratados 12 semanas sin RBV y del 96% en los tratados 24 semanas con RBV [35].

## Sofosbuvir+Simeprevir

Un ensayo en fase II aleatorizado, el estudio COSMOS, incluyó 167 pacientes genotipo 1 y analizó la eficacia y seguridad de SOF + Simeprevir (SMV), con o sin RBV, durante 12 o 24 semanas. 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 RBV. En pacientes con fibrosis leve o moderada (F0-F2) y respuesta previa nula a PR, 12 semanas de SOF+SMV alcanzaron cifras de RVS del 95%, independientemente de la utilización de RBV. Los resultados en 87 pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis (F3 y F4) fueron del 95% [36].

En el estudio en fase III OPTIMIST-1, 310 pacientes infectados por genotipo 1 y sin cirrosis (70% naïve y 75% genotipo 1a) fueron tratados con SOF+SMV durante 12 u 8 semanas sin RBV. La tasa de RVS fue del 97% en el brazo de 12 semanas, tanto en el total como en pacientes con genotipo 1b y por genotipo 1a (97% sin Q80K y 96% con Q80K). La eficacia global en el brazo de 8 semanas fue del 83-85%, si bien, en perfiles concretos de pacientes, fue mayor: pacientes con cargas virales <4 millones UI/ml (46/48, RVS=96%), genotipo 1b (36/39, RVS=92%) o pacientes con IL28B CC (43/43) [37]. En el estudio en fase III OPTIMIST-2, 103 pacientes con cirrosis (49% naïve y 70% con genotipo 1a) recibieron SOF+SMV sin RBV durante 12 semanas. La tasa de RVS fue del 88% en pacientes naïve y del 79% en pacientes con fallo previo a PR. La tasa de RVS inferior al 90% hace que esta combinación no sea recomendada en pacientes con genotipo 1a y cirrosis [38].

En cohortes de vida real [39,40], se han incluido también un número significativo de pacientes, con amplia representación de pacientes cirróticos (45-60%), antecedentes de descompensación (50%), MELD >10 en un 30% y fallos previos a IP en el 30%. Las tasas de RVS estuvieron entorno al 90% en no cirróticos (llegando al 98% en genotipo 1b naïve en la cohorte TRIO y al 94% en la TARGET) y del 84% en cirróticos.

En un estudio de práctica clínica español, 875 pacientes cirróticos (mayoritariamente genotipo 1b) recibieron SOF+SMV con o sin RBV durante 12 semanas. De ellos 319 eran naïve y, en este caso, la cifra global de RVS fue del 94%; 443 eran fallos previos a PR y 107 a PR junto a un IP. La tasa global de RVS en estos pacientes fue del 91% y 86%, respectivamente [41].

### **Sofosbuvir/Velpatasvir**

En el estudio ASTRAL-1, 328 pacientes infectados por genotipo 1 (218 naïve, 20% con cirrosis y 28% tratados previamente, incluyendo fracasos a triple terapia con IP) recibieron SOF/Velpatasvir (VEL), la tasa de RVS fue del 99%[42].

En un estudio previo, 120 pacientes naïve no cirróticos fueron tratados con SOF/VEL durante 8 o 12 semanas. La tasa de RVS varió del 81% con 8 semanas a 90% con 12 semanas mostrando que la duración óptima era 12 semanas [43].

### **Pacientes previamente tratados con PR y fármaco de acción antiviral directa**

#### **Elbasvir/Grazoprevir**

En el estudio C-SALVAGE, 79 pacientes que habían fracasado a boceprevir, telaprevir o SMV recibieron EBR/GZR+RBV durante 12 semanas. La cifra global de RVS fue del 96%, en el genotipo 1a del 93% y en el genotipo 1b del 98% [44].

#### **Ledipasvir/Sofosbuvir**

En el estudio SIRIUS, se analizó 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 LDV/SOF con RBV frente a 24 semanas de LDV/SOF. Se obtuvo RVS en el 96% y 97% de los casos, respectivamente [45].

En el estudio ION-2 se incluyó un número significativo de pacientes con fallos previos a un régimen con PR y un IP (telaprevir o boceprevir mayoritariamente) y los resultados en eficacia fueron similares al resto de pacientes, oscilando entre el 93% y el 100% en función de la rama de tratamiento. De hecho, la única variable asociada a fallo a tratamiento fue la presencia de cirrosis [18].

Wyles et al. demostraron que 12 semanas de LDV/SOF+RBV son eficaces (RVS>95%) en pacientes que habían fracasado a un tratamiento previo con SOF (incluyendo el régimen PR y SOF) [24].

### **Sofosbuvir+Daclastavir**

Como se ha mencionado con anterioridad, la combinación de SOF+DCV ha demostrado una elevada eficacia en pacientes infectados con genotipo 1 que habían fracasado a un tratamiento previo con PR y telaprevir o boceprevir [35].

### **Sofosbuvir + Simeprevir**

En la cohorte TARGET se evaluó la eficacia de la combinación SOF+SMV (con o sin RBV) en pacientes tratados previamente, incluyendo fallos a triple terapia con telaprevir o boceprevir. En estos pacientes los resultados de RVS alcanzaron valores del 72% y 81% en función de si se había incluido o no RBV en el régimen, respectivamente [45]. La tasa de RVS en la cohorte TRIO fue del 87%[39].

### **Sofosbuvir/Velpatasvir**

En el estudio de fase III ASTRAL-1, 201 pacientes con fracaso a PR (19% con cirrosis) y también a inhibidores IP recibieron SOF/VEL durante 12 semanas. La RVS fue del 99%, independientemente de la presencia de cirrosis [42].

## **RECOMENDACIONES:**

### **Genotipo 1b**

#### ***Pacientes sin cirrosis***

- **Preferente**
  - **Elbasvir/Grazoprevir 12 semanas (AI)**
  - **Ledipasvir/Sofosbuvir 12 semanas (AI), 8 semanas en pacientes naïve, con carga viral menor de 6 millones UI/ml (AII)**
  - **Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir +Dasabuvir 12 semanas (AI), 8 semanas en pacientes naïve, con fibrosis F0-F2 (AI)**
  - **Sofosbuvir + Daclatasvir 12 semanas (AI)**
  - **Sofosbuvir+ Simeprevir 12 semanas (AI)**
  - **Sofosbuvir/Velpatasvir 12 semanas (AI)**

### *Pacientes con cirrosis compensada*

- Preferente
  - Elbasvir/Grazoprevir 12 semanas (AI)<sup>b</sup>
  - Ledipasvir/Sofosbuvir 12 semanas en pacientes naïve (AI)
  - Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir + Dasabuvir 12 semanas. No se puede administrar en pacientes con antecedentes de descompensación (AI)<sup>b</sup>
  - Sofosbuvir/Velpatasvir 12 semanas (AI)<sup>a</sup>
  
- Alternativa
  - Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirina 12 semanas en pacientes no respondedores a tratamiento previo, 24 semanas en pacientes intolerantes a Ribavirina (AI)
  - Sofosbuvir + Daclatasvir + Ribavirina (AI) 12 semanas (BII)
  - Sofosbuvir + Simeprevir + Ribavirina 12 semanas (BII)<sup>b</sup>

### Genotipo 1a

#### *Pacientes sin cirrosis*

- Preferente
  - Elbasvir/Grazoprevir 12 semanas en pacientes con concentración basal de ARN-VHC  $\leq 800\ 000$  UI/ml (AI)
  - Ledipasvir/Sofosbuvir 12 semanas (AI), 8 semanas en pacientes naïve, con carga viral menor de 6 millones UI/ml (AII)
  - Sofosbuvir+Simeprevir 12 semanas (AI)
  - Sofosbuvir/Velpatasvir 12 semanas (AI)<sup>a</sup>
  
- Alternativa
  - Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirina 16 semanas en pacientes con concentración basal de ARN-VHC  $>800\ 000$  UI/ml (AI)
  - Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir + Dasabuvir + Ribavirina 12 semanas (AI)<sup>b</sup>
  - Sofosbuvir + Daclatasvir 12 semanas (BI)

### *Pacientes con cirrosis compensada*

- Preferente:
  - Elbasvir/Grazoprevir 12 semanas en pacientes con concentración basal de ARN-VHC  $\leq 800\ 000$  UI/ml (AI)<sup>b</sup>
  - Ledipasvir/Sofosbuvir 12 semanas en pacientes naïve (AI)
  - Sofosbuvir/Velpatasvir 12 semanas (AI)<sup>a</sup>
  
- Alternativa
  - Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirina 16 semanas en pacientes con concentración basal de ARN-VHC  $>800\ 000$  UI/ml (AI)<sup>b</sup>
  - Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirina 12 semanas en pacientes no respondedores a tratamiento previo (AI), 24 semanas en pacientes intolerantes a Ribavirina (AI)
  - Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir + Dasabuvir+ Ribavirina 12 semanas en pacientes naïve o recaedores, 24 semanas en no respondedores (AI)<sup>b</sup>
  - Sofosbuvir + Daclatasvir + Ribavirina 12 semanas (AII)
  - Sofosbuvir +Simeprevir +Ribavirina 12 semanas si notieneQ80K(AII)<sup>b</sup>

### *Pacientes con genotipo 1a o 1b con fallo a telaprevir o boceprevir*

- Preferente:
  - Elbasvir/Grazoprevir+Ribavirina12 semanas(AI), 16 semanas en pacientes con factores desfavorables de respuesta (BIII)<sup>b,c</sup>
  - Ledipasvir/Sofosbuvir +/- Ribavirina 12 semanas (AI), 24 semanas en pacientes intolerantes a Ribavirina (AI)
  - Sofosbuvir/Velpatasvir 12 semanas (AI)<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Cuando se encuentre disponible.

<sup>b</sup> No se puede administrar en pacientes CPT B o C.

<sup>c</sup>Factores desfavorables: genotipo 1a, VAR basales a EBR, no respondedores a PR, cirrosis.

### Pacientes con genotipo 2

### **Sofosbuvir+Daclatasvir**

La combinación SOF+DCV fue evaluada en el estudio O40. En este estudio, un total de 26 pacientes infectados con genotipo 2 fueron tratados con SOF+DCV con o sin RBV durante 12 semanas, la tasa de RVS fue del 92% [35].

### **Sofosbuvir+Ribavirina**

Esta pauta ha sido evaluada en el estudio FISSION. La combinación de SOF+RBV durante 12 semanas consiguió RVS en el 97% de los pacientes vs. el 78% de los tratados con PR durante 24 semanas. Además, la pauta SOF+RBV tuvo menos efectos adversos y duración más corta [47].

En pacientes previamente tratados, SOF+RBV durante 16 semanas consiguió mejores resultados que 12 semanas (tasas de RVS de 94% vs 86%), especialmente en pacientes con cirrosis (RVS 78%) [48].

En el estudio VALENCE, SOF+RBV durante 12 semanas consiguió una cifra de RVS del 93%. La tasa de RVS fue del 94% (59/63) en pacientes sin cirrosis y del 82% en los pacientes con cirrosis. En los enfermos con cirrosis, si eran naïve, la tasa de RVS fue del 100% (2/2) mientras que en los pretratados fue del 78% (7/9). Todos los pacientes que no alcanzaron RVS fueron recaedores [49].

En el estudio TARGET, 256 pacientes genotipo 2 fueron tratados con SOF+RBV durante 12-16 semanas. En los pacientes cirróticos naïve la proporción que logró RVS fue del 85% y en los fallos previos a PR del 77% [50].

### **Sofosbuvir/Velpatasvir**

En el estudio fase III ASTRAL-2, 134 pacientes recibieron SOF/VEL 12 semanas frente a 132 pacientes que recibieron SOF+RBV durante 12 semanas. En total, 14% eran cirróticos y 14-15% fracasos a PR. Las tasas de RVS fueron del 99% y 94% respectivamente. Todos los pacientes respondieron a SOF/VEL y hubo una pérdida de seguimiento [51].

## **RECOMENDACIONES:**

### *Pacientes sin cirrosis*

- Preferente:
  - Sofosbuvir/Velpatasvir 12 semanas (AI)<sup>a</sup>
- Alternativa:
  - Sofosbuvir + Daclatasvir 12 semanas (AI)
  - Sofosbuvir+ Ribavirina 12 semanas (AI)

### *Pacientes con cirrosis compensada*

- Preferente:
  - Sofosbuvir/Velpatasvir 12 semanas (BIII)<sup>a</sup>
- Alternativa:
  - Sofosbuvir + Daclatasvir 12 semanas (AI)
  - Sofosbuvir+ Ribavirina 16 semanas (BII)

### *No respondedores a interferón Pegilado+Ribavirina o Sofosbuvir + Ribavirina*

- Sofosbuvir/Velpatasvir 12 semanas (AI)<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Cuando se encuentre disponible.

### Pacientes con genotipo 3

#### **Elbasvir/Grazoprevir+Sofosbuvir**

En el ensayo en fase II C-SWIFT, se aleatorizaron pacientes sin cirrosis a recibir 8 frente a 12 semanas de tratamiento. Además, se ubicaron pacientes cirróticos en una única rama de 12 semanas de duración. De los no cirróticos, 93% (14/15) pacientes de la rama de 8 semanas presentaron RVS y el 100% (15/15) de los que se trataron 12 semanas. El 91% (10/11) de los cirróticos alcanzó RVS. Este ensayo es una prueba de concepto que apoya el tratamiento corto de pacientes con genotipo 3 sin cirrosis con un régimen triple. Sin embargo, estos datos son insuficientes para poder hacer una recomendación de tratamiento en firme[52].

## Sofosbuvir+Daclatasvir

La combinación SOF+DCV durante 12 semanas se evaluó en 152 pacientes incluidos en el ensayo en fase III ALLY-3. En sujetos sin cirrosis, se observaron tasas de RVS del 97% en pacientes no pretratados y del 94% en los tratados previamente con PR, SOF o inhibidores de la ciclofilina. Para pacientes con cirrosis, las tasas de RVS fueron del 58% en los no tratados anteriormente y del 69% para pretratados[53]. En el ensayo ALLY-3+, se aleatorizaron 50 pacientes con fibrosis avanzada a recibir SOF+DCV+RBV durante 12 frente a 16 semanas [54]. De los sujetos con cirrosis, 83% (15/18) de los que recibieron tratamiento durante 12 semanas frente a 89% (16/18) de los que lo siguieron durante 16 semanas lograron RVS. En el análisis del ALLY-3+ de los pacientes cirróticos y previamente tratados, la cifra de RVS fue del 88% (14/16) en los tratados durante 12 semanas, y del 86% (12/14) en el brazo de 16 semanas de duración [55].

En el estudio 040 [35], se observaron tasas de RVS12 en pacientes con genotipo 3 del 89% (16/18) con SOF+DCV con o sin RBV durante 24 semanas. En el estudio observacional derivado del programa de acceso expandido del Reino Unido [56], se incluyeron pacientes con cirrosis y puntuación de CPT  $\geq 7$ , no tratados anteriormente y pretratados, que recibieron SOF+DCV con o sin RBV, durante 12 semanas. En esta población avanzada se documentaron tasas de RVS del 73% (86/118) entre los que recibieron SOF+DCV+RBV.

El programa de uso compasivo de DCV europeo permitió tratar a pacientes con alto riesgo de descompensación a corto plazo, pretratados o no, con SOF+DCV con o sin RBV, durante 24 semanas [57]. También se pudieron tratar pacientes con manifestaciones extrahepáticas o comorbilidades graves vinculadas al VHC. La mayoría de los sujetos eran cirróticos y, aproximadamente, la mitad de ellos estaba en estadio CPT B o C. La tasa de RVS fue del 88% para SOF+DCV y del 89% para SOF+DCV+RBV. El programa de uso compasivo de DCV francés proporcionó la opción de tratar con SOF+DCV con o sin RBV durante 12 o 24 semanas a pacientes con fibrosis avanzada u otras situaciones con necesidad de tratamiento urgente [58]. La mayoría de los pacientes que se trató durante 24 semanas eran cirróticos. Los individuos en estadio de CPT A alcanzaron RVS en un 85-90% y aquellos en estadio CPT B o C en un 70%. Actualmente no hay estudios que comparen la eficacia de SOF+DCV+RBV 12 semanas frente a SOF+DCV con o sin RBV durante 24 semanas.

### Sofosbuvir+Peg-Interferón+Ribavirina

En el ensayo clínico en fase III BOSON, se aleatorizaron 249 pacientes con genotipo 3 a recibir SOF+RBV durante 24 semanas frente a SOF+PR durante 12 semanas. Los pacientes incluidos en la rama SOF+PR consiguieron RVS en un 95% de los casos frente a un 87% para los pacientes tratados con SOF+RBV. Esta diferencia de RVS se observó igualmente para los pacientes con cirrosis: 88% para el grupo SOF+PR frente a 79% para el grupo SOF+RBV. Finalmente, entre los cirróticos pretratados, la frecuencia de RVS fue 86% para el grupo SOF+PR en comparación con 77% para el grupo SOF+RBV[59].

### Sofosbuvir/Velpatasvir

En el ensayo en fase III ASTRAL-3, se aleatorizaron 552 pacientes a tratamiento con SOF/VEL durante 12 semanas o a SOF+RBV durante 24 semanas. El 95% de los pacientes tratados con SOF/VEL alcanzaron RVS en comparación con un 80% de los tratados con SOF+RBV. Entre los pacientes con cirrosis, el 91% de aquellos que recibieron SOF/VEL mostraron RVS comparados con un 66% de los del grupo SOF+RBV. En pacientes cirróticos, SOF/VEL en sujetos no tratados anteriormente alcanzó tasas de RVS del 93% y en los pretratados del 89%[51].

## RECOMENDACIONES:

### *Pacientes sin cirrosis*

- Preferente:
  - Sofosbuvir + Daclatasvir 12 semanas (AI)
  - Sofosbuvir/Velpatasvir<sup>a</sup>12 semanas (AI)

### *Pacientes con cirrosis compensada*

- Preferente:
  - Sofosbuvir/Velpatasvir 12 semanas (AI)<sup>a</sup>
- Alternativa:
  - Sofosbuvir + Daclatasvir + Ribavirina 12 semanas (AI)
  - Sofosbuvir + Daclatasvir +/- Ribavirina 24 semanas (BI)

*Pacientes con fracaso previo a Sofosbuvir + Daclatasvir o Sofosbuvir/Velpatasvir:*

- Sofosbuvir + Grazoprevir/Elbasvir + RBV 12 semanas (BIII)

<sup>a</sup> Cuando se encuentre disponible.

## Pacientes con genotipo 4

### Elbasvir/Grazoprevir

En el estudio C-EDGE TN, aleatorizado, controlado con placebo, se trataron pacientes naïve con genotipo 4 con EBR/GZR durante 12 semanas. El 100% (18/18) de los pacientes obtuvo una RVS12 [13].

Esta pauta durante 12 o 16 semanas, con y sin RBV, se estudió en pacientes tratados previamente con PR (C-EDGE TE). La tasa de RVS a las 12 semanas fue del 78% (7/9) y del 93% (14/15) en pacientes tratados durante 12 semanas sin RBV y con RBV, respectivamente, y del 60% (3/5) y 100% en pacientes tratados durante 16 semanas, sin y con RBV, respectivamente [15].

En un estudio en fase III (C-EDGE CO-INFECTION), multicéntrico, de brazo único, se estudió esta pauta durante 12 semanas en 218 pacientes con genotipo 1,4 o 6, naïve y pretratados, coinfectados con VIH (el 97% con tratamiento antirretroviral). El 96% (27/28) de los pacientes con genotipo 4 obtuvo una RVS y un paciente, sin cirrosis, recidivó [60].

En un estudio con datos agrupados de los pacientes con genotipo 4 incluidos en los ensayos en fase II-III, el 96% (54/56) de los pacientes naïve tratados con EBR/GZR durante 12 semanas y el 100% (10/10) en los que se añadió RBV obtuvieron una RVS a las 12 semanas. Entre los pacientes previamente tratados, las tasas de RVS a las 12 semanas fueron numéricamente más altas en los pacientes tratados con esta pauta en combinación con RBV durante 12 (93%; 14/15) o 16 semanas (100%; 8/8) que en los que no recibieron RBV tratados durante 12 (78%; 7/9) o 16 semanas (60%; 3/5) [61].

Los resultados de otro estudio con datos agrupados apoyan la adición de la RBV al régimen de 16 o 18 semanas en pacientes sin respuesta virológica previa a IFN/RBV [14].

### Ledipasvir/Sofosbuvir

Esta combinación durante 12 semanas ha sido evaluada en el estudio SYNERGY, en 21 pacientes (F3, n=2; F4, n=1), obteniéndose RVS en el 95% de ellos (100% en el análisis por protocolo) [62].

En otro estudio en fase IIB, realizado en 5 hospitales franceses, la tasa de RVS con LDV/SOF durante 12 semanas fue del 96% (21/22) en pacientes naïve, 91% (20/22) en pacientes pretratados y del 100% (10/10) en cirróticos. La falta de respuesta en los tres pacientes sin RVS se debió a recidiva [63].

En el estudio ION-4, abierto, multicéntrico, de brazo único, se evaluó la seguridad y eficacia de LDV/SOF en 335 pacientes con genotipo 1 o 4, coinfectados por VIH. Todos los pacientes recibían tratamiento antirretroviral que incluía emtricitabina y tenofoviridisoproxil-fumarato en combinación con efavirenz, rilpivirina o raltegravir. Tras 12 semanas de tratamiento, los 8 pacientes con genotipo 4 (100%) alcanzaron RVS [64]. Otros estudios en vida real han demostrado cifras de eficacia similares [65].

#### **Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir+Ribavirina**

En un estudio abierto en fase IIB, PEARL-I, se incluyeron 86 pacientes naïve, con genotipo 4, no cirróticos. Tras 12 semanas de tratamiento con OBV/PTV/rtv+RBV, el 100% (42/42) consiguió RVS frente al 90,9% (40/44) de los pacientes tratados con OBV/PTV/rtvsin RBV. Asimismo, el 100% (41/41) de los pacientes con genotipo 4, pretratados, sin cirrosis, obtuvo RVS [66].

En el estudio AGATE-I, se estudió esta pauta durante 12 o 16 semanas en pacientes naïve y pretratados con genotipo 4 y cirrosis compensada. El 96% (50/52) de los pacientes tratados durante 12 semanas frente al 100% (49/49) de los pacientes tratados durante 16 semanas alcanzaron RVS. Un paciente tratado durante 12 semanas presentó fallo virológico durante el tratamiento [67].

En el estudio AGATE-II, se incluyeron 100 pacientes con genotipo 4, no cirróticos, naïve y pretratados, en cinco hospitales de Egipto. El 94% de los pacientes no cirróticos alcanzó RVS tras 12 semanas de tratamiento. Adicionalmente, en este estudio, se aleatorizaron 60 pacientes con genotipo 4 y cirrosis compensada a una pauta de 12 o 24 semanas. Aunque todavía no se han publicado los datos de eficacia de los pacientes tratados durante 24 semanas, la RVS fue del 97% en los pacientes tratados durante 12 semanas [68].

### Sofosbuvir + Daclatasvir

En la cohorte francesa ATU [55] se incluyeron pacientes con genotipo 4 (n=215), 5 (n=26) o 6 (n=5) y algunas de las siguientes características: fibrosis avanzada (METAVIR  $\geq$ F3), manifestaciones extrahepáticas graves, recidiva post-trasplante hepático, en lista de trasplante hepático o renal. El 52% (n=110) de los pacientes con genotipo 4 fueron tratados con SOF+DCV durante 24 semanas y un 30% (n=63) con SOF+DCV durante 12 semanas. Se asoció RBV en un menor número de pacientes tratados con SOF+DCV durante 12 semanas (n=8) o 24 semanas (n=31). Globalmente, el 91% (195/215) de los pacientes con genotipo 4 alcanzó la RVS12; no cirróticos: 93% (52/56); cirróticos: 90% (141/156). El número de pacientes con fracaso virológico fue numéricamente más elevado en los pacientes tratados con SOF+DCV durante 12 semanas, en comparación con los otros 3 grupos.

### Sofosbuvir + Simeprevir

En el estudio multicéntrico español PLUTO, se incluyeron 40 pacientes con genotipo 4; de ellos, el 68% (n=27) pretratados y el 17% (n=7) con cirrosis compensada. El 100% de los pacientes tratados con esta pauta durante 12 semanas alcanzó la RVS [69].

### Sofosbuvir/Velpatasvir

En el estudio ASTRAL-1, todos los pacientes con genotipo 4 (116/116) (un tercio previamente tratados con PR) tratados con esta pauta durante 12 semanas obtuvieron una RVS, incluyendo 27 pacientes con cirrosis compensada [42].

En el estudio ASTRAL-4, en pacientes con cirrosis compensada, los 8 pacientes con genotipo 4 (4 tratados con esta pauta durante 12 semanas; 2 con RBV durante 12 semanas y 2 sin RBV durante 24 semanas) alcanzaron RVS [70].

## **RECOMENDACIONES:**

En este genotipo, el panel ha preferido mantener todas las opciones como preferentes debido a que algunas opciones han incluido un número reducido de pacientes en ensayos clínicos y otras conllevan el uso de Ribavirina o incluso una duración mayor.

### Pacientes sin cirrosis

- Preferente:
  - Elbasvir/Grazoprevir 12 semanas, en pacientes naïve y en pretratados con PR y carga viral  $\leq 800.000$  UI/mL (AI)
  - Elbasvir/Grazoprevir+ Ribavirina 16 semanas en pacientes pretratados con PR y carga viral  $> 800.000$  UI/mL(AI)
  - Ledipasvir/Sofosbuvir 12 semanas (BII)
  - Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir + Ribavirina 12 semanas (AI)
  - Sofosbuvir + Daclatasvir +/- Ribavirina 12 semanas (BII)
  - Sofosbuvir + Simeprevir 12 semanas (AI)
  - Sofosbuvir/Velpatasvir 12 semanas (AI)<sup>a</sup>

### Pacientes con cirrosis compensada

- Preferente:
  - Elbasvir/Grazoprevir 12 semanas, en pacientes naïve y e pretratados con PR y carga viral  $\leq 800.000$  UI/mL (AI)
  - Elbasvir/Grazoprevir+ Ribavirina 16 semanas en pacientes pretratados con PR y carga viral  $> 800.000$  UI/mL(AI)
  - Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirina 12 semanas (BII)
  - Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir + Ribavirina 12 semanas (AI)<sup>b</sup>
  - Sofosbuvir + Daclatasvir + Ribavirina 12 semanas, 24 semanas en pacientes intolerantes a Ribavirina (BI)
  - Sofosbuvir + Simeprevir + Ribavirina 12 semanas (BII)<sup>b</sup>
  - Sofosbuvir/Velpatasvir 12 semanas (AI)<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Cuando se encuentre disponible.

<sup>b</sup> No se puede administrar en pacientes CPT B o C.

## Pacientes con genotipo 5 o 6

### **Elbasvir/Grazoprevir**

No se disponen de datos suficientes sobre la eficacia y seguridad de EBR/GZR (C-EDGE TE) en el tratamiento de VHC genotipo 5 y 6, por lo que no pueden establecerse recomendaciones.

### **Ledipasvir/Sofosbuvir**

En un estudio abierto realizado en Francia se evaluó la eficacia del tratamiento con LDV/SOF durante 12 semanas en pacientes con genotipo 5. Globalmente, el 95% (39/41) de los pacientes obtuvo RVS: naïve, 95% (20/21); previamente tratados, 95% (19/20); cirróticos, 89% (8/9). Los dos pacientes sin respuesta, que eran portadores de IL28B TT, recidivaron [71].

En el estudio ELECTRON-2, fase II, abierto, el 96% (24/25) de los pacientes con genotipo 6 (naïve, 23; pretratados, 2; cirróticos, 2) alcanzó RVS tras 12 semanas de tratamiento con SOF/LED. Recidivó un paciente que abandonó precozmente el tratamiento en la semana 8 [72].

### **Sofosbuvir+Daclatasvir**

En la cohorte ATU[55], se incluyeron 26 pacientes con genotipo 5; de ellos, 20 con cirrosis hepática, mayoritariamente CPT-A (n=18). El 56% (n=14) recibió SOF+DCV durante 24 semanas y un 40% (n=10) SOF+DCV 12 semanas. El 100% (26/26) de los pacientes alcanzó la RVS12. En esta misma cohorte de vida real, se analizó la eficacia y seguridad de SOF+DCV durante 12 semanas (n=4) o 24 semanas (n=1) en 5 pacientes con genotipo 6 (3 cirróticos). La RVS12 fue del 100% (5/5).

### **Sofosbuvir/Velpatasvir**

En el estudio Astral 1, el 97% (34/35; 5/5 con cirrosis) de los pacientes con genotipo 5, (1 paciente falleció de muerte súbita en el día 8 post-tratamiento), incluyendo 5 pacientes con cirrosis y el 100% de los pacientes con genotipo 6 (41/41; 6/6 con cirrosis), tratados con SOF/VEL durante 12 semanas alcanzaron una RVS [42].

## **RECOMENDACIONES:**

### **Pacientes con y sin cirrosis**

- **Preferente:**
  - Ledipasvir/Sofosbuvir 12 semanas (AI)
  - Sofosbuvir/Velpatasvir 12 semanas (AI)<sup>a</sup>
- **Alternativa:**
  - Sofosbuvir + Daclatasvir 12 semanas (BI)

<sup>a</sup> Cuando se encuentre disponible.

## 4. Tratamiento del paciente con hepatitis aguda C monoinfectado

La infección aguda por el VHC se define como la hepatitis que ocurre dentro de los 6 meses tras la exposición al virus. Durante este tiempo, hay una probabilidad del 20% al 50% de resolución espontánea de la infección. Puede resultar de la exposición al virus a través de varias rutas. El mayor riesgo se produce en consumidores de productos contaminados por vía endovenosa. Una menor tasa de transmisión se observa en pinchazos accidentales de trabajadores del ámbito sanitario expuestos a la sangre de un paciente infectado por el VHC. La exposición heterosexual tiene un riesgo muy bajo. La tasa de transmisión es mucho mayor entre los hombres infectados por el VIH que tienen relaciones sexuales (sin protección) con hombres, especialmente si se producen prácticas sexuales de alto riesgo con traumatismo en mucosas.

Los pacientes con infección aguda por el VHC a menudo son asintomáticos o tienen síntomas inespecíficos (fatiga, anorexia, dolor abdominal leve o moderado, febrícula, náuseas, vómitos) que con frecuencia no son reconocidos. Una pequeña proporción (<25%) desarrollará ictericia. Aunque la insuficiencia hepática aguda es muy rara (<1%), representa una complicación grave y potencialmente mortal [8]. La mejor evidencia analítica para confirmar el diagnóstico es 1) la presencia de ARN del VHC positivo con anticuerpos del VHC negativo (periodo "ventana" seronegativo) o 2) la existencia de anticuerpos del VHC positivos después de una prueba previa negativa (seroconversión).

Tras el diagnóstico, el paciente debe ser informado de los comportamientos con riesgo de transmisión anteriormente mencionados. Se debe realizar una analítica inicial con perfil hepático completo, coagulación, carga viral y polimorfismo genético de IL28B. Cada 2-4 semanas se debe repetir el perfil hepático y la carga viral hasta que los niveles de ALT se normalicen y se observe indetectabilidad del ARN del VHC (resolución espontánea). Si esto no ocurre tras 6 meses, el paciente habrá desarrollado una infección crónica por el VHC. Se ha descrito supresión de la viremia transitoria durante los primeros meses de la infección crónica por lo que tras una primera carga viral indetectable se debe confirmar con una segunda determinación del ARN del VHC [73]. Los predictores de la eliminación espontánea del VHC son: edad  $\leq$  35 años, bilirrubina  $\geq$  6 mg/dl, polimorfismo genético CC de IL28B y descenso de al menos 1 logaritmo de carga viral en la semana 4. Un paciente con 3 o más factores favorables tiene más de un 79% de probabilidad de

curarse [74]. Por tanto, se debería plantear tratamiento antiviral a aquellos pacientes que presenten menos de 3 factores favorables de resolución espontánea.

Al igual que en pacientes con hepatitis crónica, las terapias basadas en interferón no se recomiendan en pacientes con hepatitis aguda por el VHC. La eliminación del virus en la fase aguda elimina el riesgo de contagio, limita la sintomatología, evita la aparición de insuficiencia hepática grave y elimina la necesidad de seguimiento tras la curación. Recientemente se ha demostrado que pautas de tratamiento cortas (4 o 6 semanas) con LDV/SOF alcanzan tasas de curación del 100% en pacientes con hepatitis aguda. Una primera cohorte de 14 pacientes con genotipo 1a (n=7) o genotipo 1b(n=7) alcanzó la curación en todos los casos tras recibir 4 semanas de tratamiento con LDV/SOF[75]. Una segunda cohorte de 20 pacientes (11 con genotipo 1a y 9 con genotipo 1b) alcanzó la curación en el 100% de los casos con 6 semanas de tratamiento con LDV/SOF y la normalización del perfil hepático en las primeras 2 semanas [76]. Sin embargo, no existen estudios evaluando estrategias terapéuticas libres de interferón en pacientes con hepatitis aguda por genotipo no-1. Sería esperable una elevada eficacia utilizando las mismas estrategias descritas con AAD (sin necesidad de RBV) que en pacientes con hepatitis crónica C[6].

## RECOMENDACIONES:

- *Ante la sospecha de infección aguda por el VHC, se debe determinar el ARN y el anticuerpo del VHC (AI)*
- *El tratamiento antiviral se debe diferir en pacientes con 3 o más factores favorables (edad  $\leq$  35 años, bilirrubina  $\geq$  6 mg/dl, polimorfismo genético CC de IL28B y el descenso de la carga viral de al menos 1 logaritmo en la semana 4) dada la elevada probabilidad de curación espontánea (BI).*
- *En pacientes con escasa probabilidad de curación espontánea (<3 factores favorables) se debe plantear el tratamiento antiviral a partir de la semana 4 de infección para eliminar el riesgo de contagio, limitar la sintomatología y eliminar la necesidad de seguimiento posteriores (CI).*
- *Al igual que en pacientes con hepatitis crónica, las terapias basadas en interferón no se recomiendan en pacientes con hepatitis aguda (AI).*

- *El tratamiento durante 4 o 6 semanas con LDV/SOF ha demostrado elevada eficacia y seguridad en pacientes con hepatitis aguda por el VHC con genotipo 1 (BII).*
- *Aunque no existen estudios evaluando estrategias terapéuticas en pacientes con hepatitis aguda por genotipos no-1, sería esperable una elevada eficacia utilizando las estrategias descritas para pacientes con hepatitis crónica sin necesidad de ribavirina (CI).*

## 5. Tratamiento de los pacientes con cirrosis hepática asociada a virus de la hepatitis C y con indicación de trasplante hepático

### Pacientes en lista de espera de Trasplante hepático

Los pacientes con cirrosis hepática por VHC tienen indicación de trasplante hepático (TH) si presentan insuficiencia hepatocelular grave o cuando desarrollan sobre la cirrosis, un CHC no candidato para resección quirúrgica, a pesar de 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 [77]. En el post-TH, la terapia antiviral puede evitar la pérdida del injerto y la muerte del paciente en pacientes con recurrencia de la hepatitis C.

En el paciente en lista de espera de TH, antes de plantear un tratamiento antiviral deberemos tener en cuenta las siguientes premisas: 1) elegir el momento de tratamiento antiviral para conseguir al menos 30 días de carga viral negativa antes del TH, siempre y cuando no se prevea mantener el tratamiento post-trasplante, 2) conocer los riesgos del tratamiento y la posibilidad de fracaso terapéutico, circunstancias que podrían condicionar un empeoramiento del paciente e imposibilitar el TH, 3) la posibilidad de que el tratamiento se asocie a una mejoría clínica y analítica y, por tanto, salida de lista de espera o, por el contrario, que se produzca una mejoría en el MELD sin mejoría clínica asociada, lo que retrasaría la opción del TH y 4) la presencia de co-morbilidades, en aras a decidir la mejor opción terapéutica.

En la actualidad, el tratamiento antiviral basado en interferón para los pacientes con cirrosis hepática candidatos a TH, está desaconsejado. Deberemos considerar en todos los pacientes la opción de recibir tratamiento antiviral antes del TH con terapias libres de interferón. En los pacientes con cirrosis CPT A o B (que, en general, asocian a la cirrosis un HCC) plantaremos el tratamiento antiviral previo al TH siempre y cuando la demora del tratamiento (o el tratamiento per se) no condicione un riesgo de progresión. En los pacientes con CPT C o MELD  $\geq$  18-20, los datos de seguridad del tratamiento antiviral son más escasos, y los posibles beneficios sobre la función hepática aún dudosos [78,79]. Algunas series de cohortes de vida real sugieren que en torno a un 20% de pacientes en lista tratados podrían experimentar una mejoría en su función hepática que les permitiría salir de la lista; los datos son aún preliminares [79, 80,81]. No existen todavía estudios que

permitan identificar con fiabilidad aquellos pacientes en los que se va a producir una mejoría de la función hepática, aunque algunos datos preliminares [55] sugieren que la edad avanzada (>65 años), una albúmina baja (<35 g/L) y una concentración de sodio <135 mmol/L serían variables pronósticas negativas para mejoría. En el estudio multicéntrico europeo, el MELD basal junto al incremento del MELD durante las primeras 12 semanas de tratamiento, fueron los factores que con mayor robustez predijeron mejoría clínica significativa y salida de lista. En este estudio, un 50% de aquellos con MELD <16 fueron inactivados temporalmente y finalmente sacados de lista por mejoría clínica, mientras que esta tasa se redujo a 20% en los pacientes con MELD basal entre 16 y 20 [79]. Deberemos pues valorar el riesgo-beneficio de ser tratado antes del TH y el tiempo de espera “obligatorio” que supone el tratamiento antiviral, en función de la situación clínica del paciente y el tiempo estimado de ser trasplantado, que dependerá de la lista de espera de cada centro.

Los tratamientos basados en interferón tenían una aplicabilidad muy baja y sólo evitaban la recurrencia en <20% de los pacientes [82]. Con la llegada de los AAD, la primera estrategia terapéutica fue la triple terapia disponible para genotipo 1 y 4, que combinaba PR asociando IP de primera generación (boceprevir, telaprevir). Esta estrategia resultaba eficaz en un porcentaje de pacientes [83] pero se acompañaba desafortunadamente, de efectos adversos graves, potencialmente mortales (descompensación, citopenias grado 3-4 y, especialmente, infecciones). Además, la aplicabilidad seguía siendo baja (<50%) por estar contraindicada en pacientes con un CPT B>7 y/o un MELD  $\geq$ 18 puntos. Por este motivo, en la actualidad está totalmente desaconsejada [6].

La posibilidad de combinación entre sí de los nuevos AAD (SOF, SMV, DCV, LDV, VEL, OBV/PTV/rtv, DSV, GZR y EBR) ha cambiado totalmente el panorama terapéutico en esta población de pacientes.

Pese a los buenos resultados de la combinación de AAD en pacientes con cirrosis descompensada, siguen existiendo incertidumbres sobre el tratamiento de los pacientes en lista de TH. Parecería lógico iniciarlo en el mismo momento de inclusión en lista del paciente, para conseguir una pauta plena que obtenga RVS a las 12 semanas con tasas de RVS óptimas y garantizar así la ausencia de reinfección. La posibilidad de mantener el tratamiento antiviral tras el TH en aquellos pacientes que no hubiesen completado el tratamiento previsto se ha explorado en algunos estudios con éxito, si bien el número de pacientes tratados aún es muy bajo [84] y esta estrategia no está todavía generalizada. Un aspecto a tener en cuenta es la posibilidad de desarrollar resistencias con los agentes antivirales en el caso de fracaso virológico, situación que podría comprometer o

dificultar el tratamiento en caso de recidiva grave precoz post-TH, fundamentalmente en presencia de VAR a NS5A. Por este motivo, en el pre-TH es aconsejable que las terapias sin interferón incluyan SOF 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 [85]. Por otro lado, en pacientes con enfermedad hepática muy avanzada (MELD>18 -20), la reducción del MELD sin mejoría clínica asociada podría perjudicar al paciente al retrasar la opción del TH. Finalmente, no se conoce con certeza la seguridad del tratamiento antiviral en este tipo de pacientes tan graves [86]. En un artículo reciente se describe el desarrollo de acidosis láctica (pH <7.35, láctico >20 mg/dl) en 5 de 35 pacientes (14%) durante la terapia antiviral que incluyó SOF. El desarrollo de acidosis láctica se asoció con descompensación hepática, fracaso renal e infección y fue grave (pH <7.3) en 2 pacientes. Por todas estas razones, deberemos individualizar la necesidad de tratamiento y, en algunos casos, post-poner el tratamiento al post-TH, fundamentalmente en el grupo de pacientes con MELD>20, donde los datos tanto de eficacia virológica como de toxicidad son mínimos, y las posibilidades de obtener un beneficio clínico ostensible muy reducidas.

### **Elbasvir/Grazoprevir**

La combinación de EBR/GZR durante 12 semanas en 30 pacientes con CPT B obtuvo una tasa de RVS de 90%, aunque no parece que esta combinación se vaya a ensayar en pacientes con cirrosis descompensada en el futuro[14].

### **Ledipasvir/Sofosbuvir**

Los estudios SOLAR-1 y SOLAR-2 [87,88] evaluaron la eficacia de LDV/SOF con RBV durante 12 o 24 semanas en pacientes CPT B7 a C12, mayoritariamente genotipo 1. Incluyeron a más de 300 pacientes, el 70% pre-tratados y el 58% genotipo 1a. Las tasas de RVS a las 12 semanas oscilaron entre el 83-94%, sin diferencias con las tasas obtenidas en aquellos tratados durante 24 semanas. La eficacia en genotipo 4 fue de 57% (SOLAR-1) y 86% tras 12 o 24 semanas de tratamiento (SOLAR-2).

En la cohorte británica de vida real con 280 pacientes incluidos mayoritariamente CPT-B y C, la combinación LDV/SOF con o sin RBV durante 12 semanas obtuvo una eficacia en genotipo 1 del 86 y 81%, respectivamente. Esta combinación (con y sin RBV) se evaluó igualmente en este estudio en pacientes con cirrosis genotipo 3

siendo la cifra de RVS del 59% y 43% respectivamente, por lo que se considera sub-óptima [56].

### **Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir + Dasabuvir**

La combinación de OBV/PTV/rtv+DSV para genotipo 1 y 4 en pacientes con cirrosis descompensada no está recomendada debido a efectos secundarios reportados en relación a su uso. Sin embargo, en los pacientes CPT A con cirrosis compensada en los que la indicación de TH sea el CHC, esta es una opción válida [28].

### **Sofosbuvir+Daclatasvir**

El estudio ALLY-1 evaluó la combinación de SOF+DCV+RBV (dosis inicial 600 mg, mediana 480 mg/día) en 60 pacientes (CP A, n=12, CP B, n=32, CP C, n=16) infectados con cualquier genotipo durante 12 semanas. La mayoría de los pacientes estaban descompensados (MELD entre 16 y 25). La frecuencia de RVS fue del 83%, 94% y 56% en pacientes CPT A, B y C, respectivamente[84]. Las tasas de RVS fueron del 82% (37/45) en genotipo 1 (76% genotipo 1a y 100% genotipo 1b), 80% (4/5) en genotipo 2, 83% en genotipo 3 (5/6) y 100% (4/4) en genotipo 4. El estudio ALLY-3+ evaluó en 50 pacientes la eficacia de la combinación con SOF+DCV+RBV 12 o 16 semanas. En los sujetos con cirrosis, la cifra de RVS fue del 83% (15/18) y 89% (16/18), con un perfil de seguridad adecuado [89].

En una cohorte británica de vida real, esta combinación (12 semanas con o sin RBV) fue usada en 187 pacientes genotipo 1 y 3, con CPT B $\geq$ 7 consiguiéndose RVS en un 82% y en un 60% en función del uso de RBV. En genotipo 1, la tasa RVS fue del 88% (36/41) con RBV y del 60% (3/5) sin RBV mientras que en genotipo 3 esta fue del 73% (86/118) con RBV y del 71,4% (5/7) sin RBV[56].

En la cohorte de uso compasivo Europeo [57,90] con SOF+ DCV con o sin RBV 24semanas, la proporción de pacientes con RVS fue del 91% por intención de tratar pero excluyendo los fracasos no virológicos esta alcanzó el 97%. La cifra de RVS varió en función de la gravedad de la cirrosis entre 96%-88% en pacientes CPT-A, 84%-89% en CPT -B, y 78%-67% en CPT-C (sin o con RBV). En pacientes genotipo 1, la tasa de RVS fue del 88%-100% en CPT-A, 80%-87% CPT-B y 78%-100% CPT-C en función del uso de RBV.

En la cohorte de la autorización temporal de uso francesa, donde se incluyeron 203 pacientes con cirrosis descompensada CPT-B y C, tratados mayoritariamente

durante 24 semanas y sin RBV [89], la cifra de RVS fue del 77% (136/177) y 73% (19/26), respectivamente. Si excluimos los fracasos no virológicos, fue del 88% (136/254) y 90% (19/21), respectivamente en CPT-B y CPT-C. La tasa de RVS fue comparable en pacientes tratados durante 24 semanas con o sin RBV. En esta cohorte, excluyendo fracasos no virológicos, fue del 81-100% en genotipo 1, 70-80% genotipo 3 y 75-100% genotipo 4 [55].

### **Sofosbuvir + Ribavirina**

La combinación de SOF+RBV, administrada hasta el momento del trasplante o hasta un máximo de 48 semanas, a pacientes en lista de TH por CHC fue la primera evaluada. 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 de 30 días con viremia negativa, frente a casi el 70% (9/13) de los que se trasplantaron 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) [91]. Pese a los resultados alentadores iniciales de esta terapia, en la actualidad se considera una alternativa subóptima, si bien supuso una prueba de concepto sobre la utilidad de los AAD en pacientes con cirrosis avanzada para prevenir la reinfección.

### **Sofosbuvir+Simeprevir**

La combinación de SOF+SMV con o sin RBV 12 semanas en genotipo 1 ha sido evaluada en los estudios de vida real de la cohorte TARGET, en 137 pacientes con cirrosis descompensada, CPT B o MELD>10. La tasa de RVS en función del uso de RBV o no fue del 69 y 78%, respectivamente, si bien en la actualidad también se considera subóptima por no alcanzar tasas mínimas del 90%[91].

### **Sofosbuvir+Simeprevir+Daclatasvir**

En el estudio IMPACT se evaluó la eficacia de la combinación de SOF+SMV+DCV 12 semanas en pacientes con genotipo 1 y 4 y cirrosis descompensada. Se incluyeron 28 pacientes (19 CPT A y 9 CPT B). Se alcanzó RVS en el 100% de los casos y la tolerancia adecuada[92]. Es una alternativa aún en estudio.

## Sofosbuvir/Velpatasvir

En el ensayo clínico ASTRAL-3, SOF/VEL 12 semanas en pacientes con cirrosis compensada, obtuvo RVS en el 91% de los pacientes[50]. Los estudios ASTRAL-4 en fase III, han evaluado la eficacia de SOF/VEL con o sin RBV 12 o 24 semanas en pacientes con cirrosis descompensada (solo CPT B). Incluyeron a 267 pacientes. La tasa global de RVS sin RBV 12 semanas fue de 83%, siendo por subgrupos, en genotipo 1a: 88%; 1b:89%, 2:100%; G3:50% y 4:100%. Con RBV, la RVS global fue 94%; en genotipo 1a: 94%; 1b:100%, 2:100%; 3: 85% y 4: 100% [70].

## RECOMENDACIONES:

- *En general, el tratamiento antiviral está indicado en los pacientes en lista de trasplante porque previene la reinfección del injerto (AI).*
- *El tratamiento antiviral deberá iniciarse lo antes posible para confirmar la erradicación viral antes del TH (BII)*
- *El tratamiento antiviral en el pre-TH puede evitar el TH al mejorar la función hepática (BII).*
- *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 (BI). El tiempo necesario de carga viral indetectable deseable antes del TH es de 30 días, sin embargo, con la potencia antiviral de las nuevas combinaciones de AAD, este tiempo podría ser menor (BIII)*
- *Los pacientes con función hepática conservada (CPT A) deberían tratarse antes del TH (AI)<sup>a</sup>*
- *Los pacientes con cirrosis descompensada de gravedad intermedia (MELD<16) deberían tratarse antes del TH. El tratamiento antiviral podría incluso evitar la necesidad de TH (BI)*
- *En los pacientes con cirrosis descompensada grave (MELD>20) se recomienda post-poner el tratamiento al post-TH (BII)*
- *En los pacientes con cirrosis descompensada y MELD entre 16 y 20, el tratamiento antiviral deberá individualizarse, en función del tiempo en lista de espera y de las probabilidades de éxito terapéutico.*

- *En los pacientes con CHC el tratamiento antiviral está recomendado en todos los pacientes siempre que no ponga en riesgo la progresión del mismo (BII). No obstante, es importante recordar que un estudio reciente sugiere un incremento en la incidencia de recurrencia del CHC en pacientes que habían alcanzado remisión completa y fueron tratados con AAD, si bien otros estudios han deparado resultados contradictorios.*
- *Siempre que sea posible se recomienda la utilización de RBV. La dosificación se realizará en función de los niveles basales de hemoglobina, aclaramiento de creatinina, edad y comorbilidades.*
- *En pacientes con cirrosis compensada, las pautas recomendadas son las descritas para cada genotipo (AI)*
- *En pacientes con cirrosis descompensada (CPT B y C), no se recomiendan las pautas basadas en inhibidores de proteasa (Sofosbuvir + Simeprevir, Paritaprevir/r + Ombitasvir +/- Dasabuvir, Grazoprevir/Elbasvir) (AI)*
- Las pautas recomendadas para pacientes con cirrosis descompensada son las siguientes:
  - Preferente:

#### Genotipo 1 o 4

- *Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirina 12 semanas (AI). En caso de intolerancia a Ribavirina, Ledipasvir/Sofosbuvir 24 semanas (AII)*

#### Genotipo 1-6

- *Sofosbuvir+ Daclatasvir+Ribavirina12 semanas (AI). En caso de intolerancia a Ribavirina, Sofosbuvir+ Daclatasvir24 semanas (AII)*
- *Sofosbuvir/Velpatasvir<sup>a</sup> + Ribavirina 12 semanas (AI). En caso de intolerancia a Ribavirina, Sofosbuvir/Velpatasvir 24 semanas (AII)*

- Alternativa:
  - *Sofosbuvir + Ribavirina48 semanas (todos los genotipos) (AII)*
- No recomendados:
  - *Cualquier régimen terapéutico basado en IFN, regímenes terapéuticos que contengan IP NS3/4a*

- Sofosbuvir+Simeprevir podría considerarse con cautela en circunstancias excepcionales (i.e. CPT-B con VAR a NS5A)

<sup>a</sup> Cuando se encuentre disponible.

## Pacientes trasplantados con recaída de la infección por VHC

En nuestro medio, la cirrosis por el VHC es la principal indicación de TH ([www.sethepatico.org](http://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 [94]. El tratamiento antiviral, si es eficaz y 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 [95].

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 [95, 96]. 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 [97].

La introducción de los IP 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 eran frecuentes y potencialmente graves [98]. 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 [99]. Por tanto, no está indicada la utilización de IP de primera generación en ningún caso.

Las nuevas combinaciones de agentes antivirales directos han demostrado una elevada eficacia también en el campo de paciente trasplantado tanto en ensayos de registro como en estudios de vida real, con muy buena tolerancia, si bien es cierto que en estos estudios ha predominado la inclusión de pacientes relativamente compensados [76, 84, 87, 100, 101]. En pacientes en situación muy grave, con cirrosis avanzada del injerto e hipertensión portal grave, las consecuencias deletéreas de la insuficiencia hepatocelular y/o hipertensión podrían prevalecer sobre el control de la infección viral [87].

Se han publicado ensayos con 4 combinaciones en pacientes trasplantados con hepatitis C recurrente.

### **Ledipasvir/Sofosbuvir**

La combinación de LDV/SOF+RBV durante 12 (vs 24) semanas es una opción que ha sido estudiada en dos ensayos clínicos [87,88], obteniéndose unas tasas de curación de la infección cercanas al 100% en pacientes F0-F4 y superiores al 80% en pacientes con cirrosis descompensada (CPT B y C), independientemente de la duración del tratamiento. En estos estudios, donde se incluyeron fundamentalmente pacientes infectados por el genotipo 1, la frecuencia de RVS fue del 96%-98% en pacientes sin cirrosis (108/111) o con cirrosis compensada (49/51), 85%-88% (45/52) en aquellos con disfunción moderada y 60%-75% (6/9) en los pacientes con insuficiencia hepática grave. El perfil de seguridad fue igualmente muy bueno.

En un reciente estudio en pacientes receptores de un trasplante renal [102] se comparó LDV/SOF con o sin RBV durante 12 semanas, sin observarse diferencias en la tasa de RVS (superior al 95%). Dado que los trasplantados renales reciben un tratamiento inmunosupresor más potente que los receptores de trasplante hepático, estos datos sugieren que, al menos en pacientes sin cirrosis, la RBV no es necesaria si utilizamos LDV/SOF.

### **Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir + Dasabuvir**

La combinación de OBV/PTV/rvt+DSV+RBV durante 24 semanas se evaluó en un estudio que incluyó 34 pacientes infectados por el genotipo 1, con fibrosis leve o moderada y naïves. La tasa de RVS fue del 96% (33/34) [101], y la tolerancia igualmente excelente. Con esta pauta son necesarios ajustes importantes en las dosis de tacrolimus o ciclosporina.

### **Sofosbuvir+Daclatasvir**

SOF+DCV+RBV 12 semanas es la última alternativa terapéutica evaluada con alta eficacia y buena tolerancia[84]. En el estudio se incluyeron sobre todo pacientes infectados por el genotipo 1, con F0-4, excluyendo cirrosis descompensada. Se obtuvieron tasas de RVS del 95% (39/41) y 91% (10/11) en genotipo 1 y 3, respectivamente.

### Sofosbuvir+Ribavirina

La combinación de SOF+RBV durante 24 semanas se ensayó en un pequeño grupo de pacientes trasplantados (n=40), mayoritariamente infectados por genotipo 1, con cirrosis (40%) y fallo previo a una pauta con PR (75%) [87]. En estos pacientes se obtuvo una cifra de RVS del 70% con un excelente perfil de seguridad. Esta pauta se considera subóptima.

### Sofosbuvir+Simeprevir

Finalmente, diversos estudios de vida real han publicado excelentes resultados con la combinación de SOF+SMV con o sin RBV [100, 102, 104, 105], con tasas de RVS cercanas al 90%. En el estudio Galaxy de fase II, el 91% alcanzó una RVS con SOF+SMV con o sin RBV 12 semanas o 24 semanas sin RBV [106].

En el estudio multicéntrico español (n=241) donde la mayoría fue tratada durante 12 semanas, la frecuencia de RVS fue del 94% [106]. Las tasas de RVS en pacientes con hepatitis colestásica fibrosante son igualmente excelentes, cercanas al 100% en todas las series que han incluido este tipo de pacientes, independientemente del tratamiento utilizado (LDV/SOF, SOF+DCV o SOF+RBV) [87,88,108,109].

Diversos estudios en vida real han reproducido los resultados de los ensayos, evidenciando tasas de RVS cercanas al 100% en pacientes tratados en fase de hepatitis C recurrente compensada o hepatitis colestásica fibrosante pero inferiores en pacientes con cirrosis del injerto descompensada con insuficiencia hepatocelular grave. Los mejores resultados se han logrado con las combinaciones de LDV/SOF+RBV o SOF+DCV+RBV 12 semanas, mientras que los resultados más pobres se alcanzan con SOF+RBV, sobre todo en pacientes con enfermedad avanzada. La triple combinación 3D no se ha evaluado en pacientes con hepatitis C recurrente avanzada. En un estudio fase II, aleatorizado y multicéntrico en trasplantados renales y sin insuficiencia renal (CrCl>39 ml/min), la combinación LDV/SOF sin RBV alcanzó una RVS del 100% (57/57) con 12 semanas y del 96% (55/57) con 24 semanas [102]. En todas estas series, se ha objetivado una mejoría de la función hepática en los pacientes con cirrosis del injerto y en aquellos con hepatitis colestásica fibrosante. No obstante, al igual que en el individuo inmunocompetente, la RVS no logra en todos los casos de enfermedad avanzada

del injerto la estabilización y/o regresión de la misma. El punto de no retorno es, al igual que en el individuo inmunocompetente, un aspecto aún no esclarecido.

## RECOMENDACIONES:

- \* *El tratamiento de la hepatitis C post-trasplante está indicado en todos los pacientes (AI).*
- *Las pautas recomendadas para cada genotipo coinciden con las utilizadas en pacientes inmunocompetente y necesariamente libres de interferón (AI)*
- *La pauta preferente en pacientes infectados con genotipo 1 o genotipo 4 Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirina durante 12 semanas (AI). En pacientes infectados con genotipo 3, 5 o 6 Sofosbuvir + Daclatasvir + Ribavirina durante 12 semanas es la pauta preferente (AII). En caso de intolerancia a Ribavirina las pautas podrían alargarse a 24 semanas (BII). En pacientes cirróticos con genotipo 3, las pautas pueden alargarse a 24 semanas (BII)*
- *La combinación Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir + Dasabuvir + Ribavirina 24 semanas es una alternativa terapéutica para pacientes con fibrosis leve infectados por VHC GT1 (AI). En pacientes GT1b se puede considerar esta pauta sin RBV (AII)*
- *La combinación Sofosbuvir + Simeprevir +/- Ribavirina 12-24 semanas (en ausencia de ciclosporina) es una alternativa (AII)*
- *Cuando se utiliza la terapia de Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir + Dasabuvir se debe ajustar las dosis de inmunosupresores(AI). La combinación de Simeprevir y ciclosporina está contraindicada (AI). Las combinaciones de Daclatasvir o Ledipasvir con Sofosbuvir no precisan modificaciones de las dosis de inmunosupresores al iniciar el tratamiento antiviral. Tampoco precisa modificarse la dosis de Tacrolimus cuando se administra Simeprevir (AI)*
- *En general, se recomiendan las pautas con Ribavirina. La dosificación de la Ribavirina variará en función de la hemoglobina basal, el aclaramiento de creatinina, la edad y comorbilidades y la utilización de otros fármacos (es decir, micofenolato) (AI).*

- *En pacientes con fibrosis leve a moderada genotipo 1 o 4, se puede considerar el tratamiento combinado Ledipasvir/Sofosbuvir 12 semanas, sin Ribavirina (BI).*

#### Pacientes con cirrosis del injerto descompensada

- *Las pautas recomendadas para cada genotipo coinciden con las utilizadas en pacientes no trasplantados, con cirrosis descompensada.*

<sup>a</sup> Cuando se encuentre disponible.

## 6. Tratamiento del paciente coinfectado por VIH/VHC

### Indicaciones del tratamiento de la hepatitis C

En pacientes coinfectados, la RVS reduce significativamente el riesgo de descompensación hepática, CHC, trasplante hepático y muerte por hepatopatía [110, 111]. 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 [112]. Estos beneficios se obtienen no solo en pacientes con fibrosis avanzada/cirrosis [113], sino también en pacientes con fibrosis moderada (F2) [114]. Por todas estas razones, se debe considerar el tratamiento del VHC en todos los pacientes coinfectados por VIH y VHC, siendo especialmente prioritarios en aquellos con fibrosis significativa F2-F4 o con manifestaciones extrahepáticas.

Dado que las interacciones entre los AAD y el tratamiento antirretroviral son cada día más infrecuentes y más fáciles de manejar, y que se aconseja iniciar el tratamiento antirretroviral tan pronto como sea posible, en pacientes que precisan tratamiento de la hepatitis C, en general, es preferible empezar antes el tratamiento antirretroviral y, una vez controlada la replicación del VIH, añadir el tratamiento de la hepatitis.

### **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 (AI).*
- *En pacientes que precisan tratamiento de la hepatitis C, en general, es preferible iniciar antes el tratamiento antirretroviral (A-III) y, una vez controlada la replicación del VIH, añadir el tratamiento de la hepatitis.*

### Tratamiento de la hepatitis C crónica

En la era de los AAD, se ha asumido que la eficacia y seguridad de los diferentes regímenes terapéuticos no son diferentes entre pacientes coinfectados por VIH y VHC y monoinfectados por VHC [115]. No obstante, no existen estudios adecuadamente diseñados que hayan demostrado que la respuesta sea exactamente igual. Por ello, aunque, de forma genérica, los diferentes genotipos del

VHC deben ser tratados de la misma forma en ambos grupos de población, en el paciente coinfectado por VIH y VHC no pueden darse recomendaciones firmes sobre pautas con mayor riesgo de recidiva, tales como las de menos de 12 semanas de duración o combinaciones sin RBV en pacientes con enfermedad avanzada, a menos que hayan demostrado su eficacia en ensayos específicamente diseñados en pacientes infectados por VIH. Concretamente, no puede darse una recomendación sólida sobre pautas como LDV/SOF 8 semanas, **OBV/PTV/rtv + DSV 8 semanas** u OBV/PTV/rtv + DSV sin RBV en pacientes cirróticos, al no estar soportadas por un ensayo clínico específico en enfermos coinfectados. No obstante, puede ser razonable tratar individualmente con estas pautas a pacientes con predictores favorables de respuesta.

La mayor peculiaridad que mantiene el tratamiento de la hepatitis crónica C del coinfectado es la posibilidad de interacciones entre los fármacos frente al VHC y el tratamiento antirretroviral (Tabla 2). En este sentido, es aconsejable revisar siempre las fichas técnicas de los fármacos o bases de datos de interacciones especializadas y actualizadas, tales como la de Universidad de Liverpool ([www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org)).

## RECOMENDACIONES:

- *Las pautas de tratamiento de la hepatitis C crónica basadas en AAD recomendadas en pacientes coinfectados por VIH y VHC son, en términos generales, las mismas que en monoinfectados por VHC (AI).*
- *No se puede hacer una recomendación general sobre pautas no probadas en ensayos clínicos en pacientes infectados por VIH, que podrían entrañar mayor riesgo de recidiva, como Ledipasvir/Sofosbuvir, **Ombitasvir + Paritaprevir/ritonavir + Dasabuvir 8 semanas** u Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir + Dasabuvir sin Ribavirina en cirróticos. No obstante, puede ser razonable tratar de forma individualizada, con estas pautas, a enfermos con predictores de respuesta favorables (BIII).*
- *No se recomienda el uso de Simeprevir ni Elbasvir/Grazoprevir con Atazanavir/c, Darunavir/c o Lopinavir (AI).*
- *No se recomienda el uso de Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir +/-Dasabuvir con Lopinavir, Atazanavir/c o Darunavir/c. Sin embargo, si puede ser utilizado con Atazanavir y Darunavir no potenciados (AI).*

- *El uso concomitante de Daclatasvir con Atazanavir/c requiere reducir la dosis de Daclatasvir a 30 mg/día (AI).*
- *El uso de Ledipasvir con Tenofovir requiere monitorizar los parámetros de toxicidad renal ya que puede incrementar las concentraciones de Tenofovir. El uso de Ledipasvir con TAF no requiere monitorización especial (BIII).*
- *No se recomienda el uso de Efavirenz, Nevirapina y Etravirina junto con Simeprevir, Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir+/- Dasabuvir, Grazoprevir/Elbasvir ni con Velpatasvir, ni el uso de Rilpivirina con 3D/2D (AI).*
- *No se recomienda el uso de Elvitegravir/c con Simeprevir, Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir +/- Dasabuvir, Ledipasvir/Sofosbuvir, Elbasvir/Grazoprevir ni el uso de Maraviroc con Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir +/- Dasabuvir, Ledipasvir/Sofosbuvir o Velpatasvir (AI). Daclatasvir puede coadministrarse en pacientes que reciben cobicistat reduciendo la dosis a 30 mg/día.*

#### **Tratamiento de la hepatitis C aguda en pacientes coinfectados por VIH**

Es importante identificar a los pacientes coinfectados por VIH con hepatitis C aguda, dado que la posibilidad de transmisión en esta fase es muy alta, debido a la elevada viremia. El tratamiento estaría indicado cuando el ARN-VHC no desciende 2 logaritmos en las primeras 4 semanas, circunstancia que tiene un alto VPN para aclaramiento espontáneo [116]. La pauta más adecuada a usar no está clara. Un reciente ensayo clínico [117] ha demostrado una tasa de RVS del 77% con LDV/SOF 6 semanas en una población de 26 pacientes, si bien en enfermos con ARN de VHC plasmático menor de 8000000 UI/mL no se produjeron recidivas. Este hecho contrasta con las altas tasas de RVS logradas en el ensayo SLAM-C [118] en mono infectados tratados tanto con LDV/SOF 4 semanas como con SOF+SMV 8 semanas. Por ello, mientras no haya más datos, parece razonable tratar a los pacientes infectados por VIH con hepatitis aguda C como si tuvieran una hepatitis crónica.

## **RECOMENDACIONES:**

- *Los pacientes coinfectados por VIH con hepatitis aguda deben tratarse si el ARN-VHC no desciende 2 logaritmos en las primeras 4 semanas de seguimiento, dado que la probabilidad de curación espontánea es muy baja y el riesgo de transmisión es alto en esa fase (BII).*
- *Mientras no haya más datos disponibles, los pacientes infectados por VIH con hepatitis aguda C deben tratarse como si tuvieran una hepatitis crónica (BIII).*

## 7. Tratamiento de las manifestaciones extrahepáticas

La crioglobulinemia mixta con manifestaciones de vasculitis mejora cuando se instaura tratamiento antiviral y desaparece si se obtiene RVS[119]. 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)[120]. La terapia basada en SOF en combinación con otros antivirales directos consiguen tasas elevadas de RVS y son bien toleradas, incluso en pacientes con insuficiencia renal grado 2-3[121].

El linfoma no Hodgkin de células B, asociado a infección crónica por VHC, puede tratarse con tratamiento antiviral libre de interferón asociado o no a tratamiento citorreductor o añadirse en cualquier momento a este tratamiento [122]. En los pacientes que no precisen un tratamiento citorreductor convencional inmediato, el tratamiento antiviral para erradicar el VHC debe considerarse un tratamiento de primera línea [123]. En los linfomas en los que no se pueda demorar el tratamiento citorreductor, las terapias libres de interferón, por su buen perfil de seguridad y tolerancia, se pueden utilizar muy precozmente [124]. 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 de desarrollar unCHC y el riesgo cardiovascular[125]. No obstante, en la actualidad, la infección crónica por VHC no es indicación por sí sola de cribado de diabetes mellitus. Sin embargo, debe ser tenida en cuenta como un factor de riesgo más para el desarrollo de la misma. La RVS al tratamiento antiviral mejora la resistencia a la insulina y puede reducir las complicaciones renales y cardiovasculares [126,127]. 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.

La infección crónica por VHC se asocia con varios tipos de glomerulonefritis por depósito de inmunocomplejos, en las cuales el VHC es no sólo responsable del inicio de la glomerulopatía, sino también de la progresiva pérdida de la función renal. Aunque no existen estudios con los nuevos antivirales, el impacto de la RVS sobre la mejoría de la nefropatía es suficiente para establecer criterios de priorización en este grupo de enfermos[128].

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 [128,129].

## RECOMENDACIONES:

- *La crioglobulinemia mixta con manifestaciones extrahepáticas de vasculitis, asociada a infección crónica por VHC, es indicación de tratamiento antiviral libre de interferón, que puede asociarse o añadirse al tratamiento de depleción de células B monoclonales, si la gravedad de las manifestaciones lo requiere (AII).*
- *El linfoma no Hodgkin de células B, asociado a infección crónica por VHC, es indicación de tratamiento antiviral libre de interferón, siendo ésta de primera elección en los pacientes que no requieran terapia citorreductora convencional urgente. Estos enfermos deben ser tratados de forma coordinada por hepatólogos y oncohematólogos (AI).*
- *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 y las complicaciones renales (AII).*
- *La glomerulonefritis asociada a VHC es indicación de tratamiento antiviral porque disminuye la progresión de la enfermedad renal (BII).*
- *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 (BIII).*

## 8. 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.

Todo paciente con insuficiencia renal crónica y hepatitis C debe ser considerado un potencial candidato a tratamiento antiviral, independientemente del grado de fibrosis hepática, ya que la infección por el VHC se asocia a un aumento de la morbi-mortalidad en estos pacientes.

Los enfermos con insuficiencia renal crónica en estadio III (aclaramiento de creatinina entre 30 y 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) son candidatos a recibir tratamiento libre de interferón, diseñado en función del genotipo viral, según las recomendaciones dadas para los pacientes con función renal normal. Ningún AAD requiere modificación de dosis en este grado de insuficiencia renal. Cuando esté indicada la RBV, se deberá ajustar la dosis a 200-400 mg cada 24-48 horas y monitorizar estrechamente el nivel de hemoglobina.

Con los datos disponibles actualmente, en los enfermos con insuficiencia renal crónica avanzada (aclaramiento de creatinina <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) no se debe emplear SOF. El resto de AAD no requieren ajuste de dosis. En el genotipo 1 tenemos disponible la combinación OBV/PTV/rvt+DSV. Cuando esté indicada RBV, se debe utilizar a dosis de 200 mg/día, monitorizando estrechamente el nivel de hemoglobina [131,132].

EBR/GZR, fármacos que se prevé estén disponibles en España durante 2016, han demostrado ser una opción segura y eficaz en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada e infección por el genotipo 1 del VHC, sin necesidad de ajuste de dosis. En el estudio C-SURFER, 122 pacientes con genotipo 1 e insuficiencia renal que fueron tratados con EBR/GZR durante 12 semanas alcanzaron una cifra de RVS del 99% [133].

Para los enfermos infectados por los genotipos 2, 3, 4, 5 y 6 aún no se han investigado posibles alternativas de tratamiento. En los pacientes con genotipo 4, podemos extrapolar el tratamiento indicado para los pacientes con genotipo 1.

Estos criterios son aplicables en gran medida a los enfermos en diálisis, todo ellos en estadio V (aclaramiento de creatinina < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Los enfermos trasplantados renales infectados con VHC deben recibir tratamiento libre de interferón. Los inmunosupresores no interaccionan significativamente con los AAD a excepción de la combinación OBV/PTV/rvt+DSV. 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 anti-VHC y ARN de VHC en todos los enfermos con insuficiencia renal crónica (IRC). Todos deben ser considerados potenciales candidatos a tratamiento antiviral, independientemente del grado de fibrosis hepática (AI).*
- *Todo enfermo candidato a recibir un trasplante renal debe ser valorado para tratamiento previo de la infección por VHC (AI).*
- *En los enfermos con IRC en estadios IV y V (CCR < 30 y < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> respectivamente), no está recomendado el empleo de Sofosbuvir. El resto de los AADs pueden administrarse sin ajuste de dosis. La dosis de Ribavirina recomendada es de 200mg/día (AI).*
- *Los enfermos que hayan recibido un trasplante renal y permanezcan infectados por VHC deben recibir tratamiento antiviral libre de interferón (AI).*

Recomendaciones en pacientes con insuficiencia renal grado IV-V  
(Aclaramiento de creatinina < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)

### Genotipo 1b

#### Pacientes con y sin cirrosis

- Preferente
  - Elbasvir/Grazoprevir 12 semanas (AI)
- Alternativa
  - Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir + Dasabuvir 12 semanas (AI)

## Genotipo 1a

### Pacientes con y sin cirrosis

- Preferente
  - Elbasvir/Grazoprevir 12 semanas (AI)
- Alternativa
  - Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir + Dasabuvir + ribavirina 12 semanas sin cirrosis (AII) y 24 semanas con cirrosis (BII)

## Genotipo 4

- No existen estudios.
- Tratar como genotipo 1 (CIII)

## Genotipo 2, 3, 5 y 6

- No hay pautas establecidas

<sup>a</sup> Cuando se encuentre disponible.

## 9. Resistencias al VHC. Implicaciones y manejo.

El VHC replica a través de una ARN polimerasa dependiente de ARN que carece de actividad correctora de errores. Además, la cinética de replicación es muy elevada. Estos dos factores favorecen la aparición de numerosos genomas muy relacionados entre sí en un mismo paciente, que se conocen como cuasiespecies. En estas cuasiespecies es muy probable que coexistan VAR; por lo tanto, aún en pacientes naïve, la probabilidad de que existan variantes virales minoritarias (<1%) con VAR a los AAD es muy elevada. Para que un tratamiento con AAD sea erradicador, será necesario que disponga de la suficiente potencia para poder eliminar todas las cuasiespecies, incluso las que presenten VAR. En caso contrario, una vez retirado el tratamiento, se producirá una recidiva viral a expensa de las variantes resistentes seleccionadas.

La potencia global de una combinación de AAD es multifactorial, ya que depende de la actividad de los fármacos frente a los diferentes genotipos, y en algunos casos de la presencia de VAR basales, pero además depende del tiempo en que el virus se expone a los fármacos (duración del tratamiento) y de la incorporación o no de RBV al régimen. Cuando la potencia global de una combinación de fármacos no es suficiente para eliminar todas las cuasiespecies virales, entonces, tras la finalización del tratamiento, los virus con VAR emergen. Cuando estas variantes condicionan una pérdida significativa de la capacidad replicativa, tienden a desaparecer y son reemplazadas por las variantes virales sinVAR, como ocurre con las VAR asociadas a los IP; por el contrario, si las VAR no comprometen la capacidad replicativa, entonces estas perduran en el tiempo, como es el caso de los inhibidores de NS5A.

Tras el fallo a un régimen que incluye AAD, las VAR que se seleccionan forman parte de la mayoría de los virus que infectan al paciente. Esto explica que las técnicas de secuenciación poblacional tipo Sanger sean adecuadas, en este escenario, para el estudio de VAR.

La reinfección es un hecho relativamente frecuente, en especial en determinados colectivos (UDI, infectados por VIH con hepatitis aguda C). Por lo tanto, especialmente en estas poblaciones, se debe asegurar que el fallo a los AAD es una verdadera recidiva y no se trata de una reinfección; en el caso de que tras secuenciar para conocer las resistencias se detecte un cambio de genotipo, será fundamental valorar la posibilidad de reinfección. Para este propósito, disponer de una muestra pretratamiento es fundamental. En estos casos las técnicas de secuenciación masiva serán fundamentales para descartar la posibilidad de una

infección mixta por varios genotipos. Las reinfecciones también se pueden producir en un mismo subtipo.

Como se ha tratado en capítulos anteriores, en el genotipo 1 del VHC, con alguno de los regímenes actuales, la duración del tratamiento y la decisión de añadir o no RBV está directamente ligada al subtipo. En casos en que el genotipo 1, determinado mediante una técnica comercial, no discrimine el subtipo, se debe recurrir a técnicas de secuenciación para su correcta caracterización.

El ensayo clínico Optimist II [38] demostró que en pacientes con genotipo 1a cirróticos, la presencia de Q80K, se asoció a una menor tasa de RVS a SOF+SMV durante 12 semanas. De forma similar, el análisis de los ensayos en fase II/III de aprobación de EBR/GZR mostró que para conseguir tasas de RVS elevadas con un tratamiento de 12 semanas de duración en genotipos 1a cirróticos con respuesta nula previa, es necesario descartar la presencia de VAR basales en NS5A relacionadas con resistencia a EBR (VAR que reducen la susceptibilidad a la droga cinco o más veces y detectadas mediante secuenciación de poblaciones) [14].

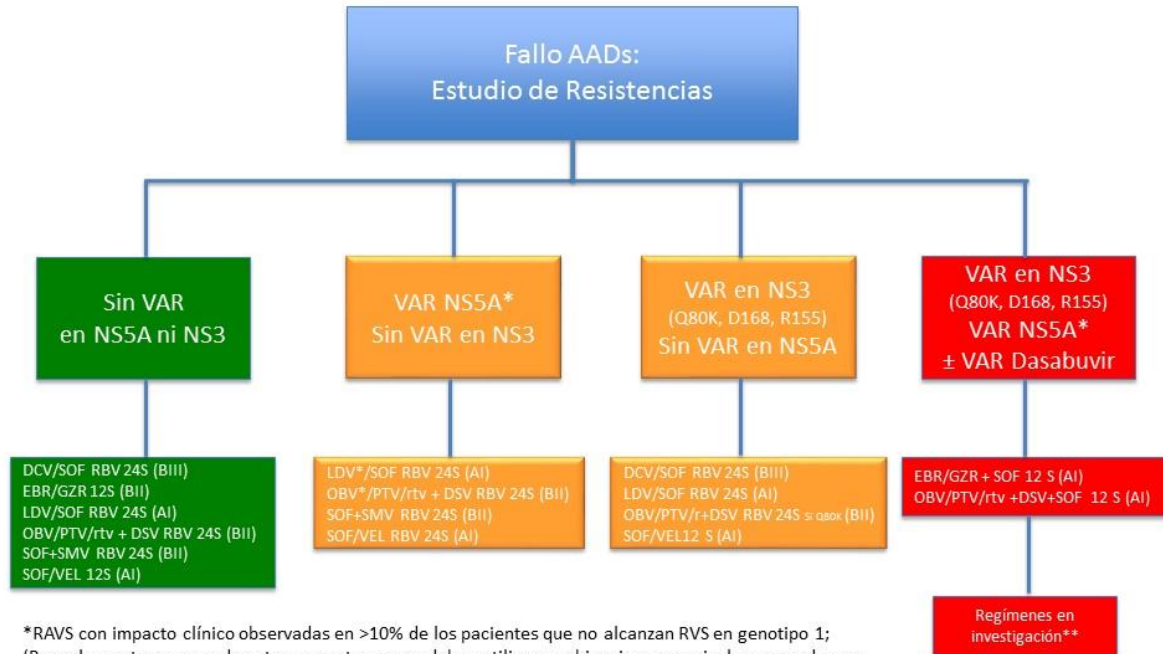
Una estrategia ensayada para el retratamiento de pacientes que fallaron a la combinación con LDV/SOF ha sido prolongar la duración del tratamiento hasta 24 semanas. En este ensayo, se demuestra que los pacientes que tienen VAR en NS5A con un mayor compromiso sobre la actividad de LDV, así como el número de este tipo de VAR que se detecten en el fallo, se asocian a una menor RVS. Los datos de este ensayo justifican la investigación de VAR en NS5A en el fallo a combinaciones que incluyan LDV.

Para poder disponer de la mayor información posible en los pacientes que fallan a una combinación de AADs, y para poder asegurar el mayor éxito en el régimen de rescate, especialmente en aquellos pacientes con necesidades urgentes de retratamiento, es aconsejable conocer los cambios en otras dianas a las que no se ha expuesto el virus (por ejemplo, VAR basales en NS3 para valorar un posible rescate con un régimen que incluye un inhibidor de la proteasa, o VAR basales en NS5A para un posible rescate con un régimen que incluye un inhibidor de NS5A).

Debido a las dificultades de acceso a las pruebas de resistencias y a la falta de información sobre su interpretación, es aconsejable que, para hacer uso en práctica clínica de la información de resistencias, esta sea analizada por un equipo multidisciplinar que incluya expertos en todas las áreas implicadas.

## RECOMENDACIONES:

- En el momento actual no se puede hacer una recomendación general para estudiar resistencias basales; sin embargo, en pacientes con genotipo 1a con cirrosis, es necesario determinar el polimorfismo Q80K para el inicio o rescate de pautas basadas en Simeprevir (A1), y para emplear la combinación Grazoprevir/Elbasvir sin ribavirina y durante 12 semanas, en cirróticos con genotipo 1a es necesario descartar la presencia de VAR asociadas a resistencia a Elbasvir (A1)
- Las pruebas de resistencia se deben utilizar para guiar el cambio de tratamiento en aquellos pacientes que no puedan esperar a la llegada de nuevos regímenes de tratamiento. Si no existe una necesidad urgente de retratamiento, la mejor estrategia es diferirlo hasta que las nuevas combinaciones estén disponibles (A1)
- Si no se dispone de una prueba de resistencias, las estrategias de retratamiento han de incluir necesariamente esquemas con fármacos que no presenten resistencia cruzada, incluyendo ribavirina y prolongando el tratamiento a 24 semanas (AII)
- Los ensayos de resistencias permitirán, entre otros, optimizar la duración del tratamiento, y el empleo o no de ribavirina. Para decidir la mejor pauta de rescate, en fallos a regímenes que contengan un inhibidor de NS5A, se deben determinar VAR en NS5A; en fallos a regímenes que incluyen un inhibidor de NS3, se deben determinar VAR en NS3; para disponer de la mayor información posible, es aconsejable completar los estudios de resistencia a otras dianas que no se han incluido en el régimen al que se ha fallado (CII).
- Para el retratamiento de los fallos a AAD se aconseja usar regímenes basados en Sofosbuvir, acompañado de 1 o 2 AAD; para genotipos 1 se pueden seguir las recomendaciones que se reflejan en la figura 1.
- En pacientes con VAR a NS5A, se puede considerar el tratamiento con Sofosbuvir + Simeprevir + Ribavirina o Sofosbuvir + un inhibidor de la NS5A administrados 24 semanas junta a RBV o la abstención terapéutica según la función del injerto (BII).



\*RAVS con impacto clínico observadas en >10% de los pacientes que no alcanzan RVS en genotipo 1; (Para el rescate, en caso de estar presentes, no se deben utilizar combinaciones que incluyan a cada uno de los fármacos)

Ledipasvir, genotipo 1a (30, 31, 93); genotipo 1b (93)  
Ombitasvir, genotipo 1a (28, 30, 93); genotipo 1b (93)  
Daclatasvir, genotipo 1a y genotipo 1b (28, 30, 31, 58, 93)

\*\* (ABT493/ABT 530 12S; SOF/VEL GS-9857 12S)

Lawitz E, et al. J Hepatol 2015;62:S192; Poordad F, et al. AASLD 2015; Lawitz E, et al AASLD. 2015; Lontok E, et al. Hepatology. 2015Nov;62(5):1623-32; Gane EJ et al; EASL 2016

**Figura 1:** Esquemas terapéuticos de rescate recomendados en pacientes con genotipo 1 de acuerdo con la prueba de resistencia.

	<b>Simeprevir</b>	<b>Sofosbuvir</b>	<b>SOF/LED</b>	<b>3D/2D</b>	<b>Daclatasvir</b>	<b>Grazoprevir/Elbasvir</b>	<b>Velpatasvir</b>
<b>ITIAN</b>	Puede coadministrarse	Puede coadministrarse	Puede coadministrarse (2)	Puede coadministrarse	Puede coadministrarse	Puede coadministrarse	Puede coadministrarse
<b>IP</b>							
Atazanavir/R o C	Contraindicado (1)	Puede coadministrarse	Puede coadministrarse(2)	Retirar cobicistat o ritonavir.	Reducir dosis de Daclatasvir a 30 mg al día	Contraindicado (3,4)	Puede coadministrarse
Darunavir/R o C	Contraindicado (1)	Puede coadministrarse	Puede coadministrarse (2)	Retirar cobicistat o ritonavir.	Puede coadministrarse	Contraindicado(3,4)	Puede coadministrarse
Lopinavir/R	Contraindicado (1)	Puede coadministrarse	Puede coadministrarse (2)	Contraindicado	Puede coadministrarse	Contraindicado (3,4)	Puede coadministrarse
<b>ITINN</b>							
Efavirenz	Contraindicado (5)	Puede coadministrarse	Puede coadministrarse (2)	Contraindicado (6)	Aumentar dosis de Daclatasvir a 90 mg/día	Contraindicado (7,8)	Contraindicado <sup>(18)</sup>
Rilpivirina	Puede coadministrarse	Puede coadministrarse	Puede coadministrarse	No recomendado (9)	Puede coadministrarse	Puede coadministrarse	Puede coadministrarse
Etravirina	Contraindicado (5)	Puede coadministrarse	Puede coadministrarse	No estudiado. Contraindicado por potencial disminución AUC de 3D	No recomendado por falta de datos	Contraindicado (8)	No recomendado por falta de datos
Nevirapina	No recomendado por falta de datos	Puede coadministrarse	Puede coadministrarse	Contraindicado	No recomendado por falta de datos	No recomendado por falta de datos	No recomendado por falta de datos
<b>II</b>							
Raltegravir	Puede coadministrarse	Puede coadministrarse	Puede coadministrarse	Puede coadministrarse	Puede coadministrarse	Puede coadministrarse	Puede coadministrarse
Dolutegravir	Puede coadministrarse	Puede coadministrarse	Puede coadministrarse	Puede coadministrarse	Puede coadministrarse	Puede coadministrarse	Puede coadministrarse
Elvitegravir/C	Contraindicado (1)	No recomendada (14)	Puede coadministrarse(2,15)	Contraindicada (16)	No estudiada (13)	No recomendada (17)	Puede coadministrarse
<b>Inh. Entrada</b>							
Maraviroc	Puede coadministrarse	Puede coadministrarse	No estudiado (11)	No estudiada (12)	No estudiada (12)	Puede coadministrarse	No recomendado por falta de datos

**Tabla 2.** Interacciones entre los fármacos frente al VHC y el tratamiento antirretroviral

1.- Aumento significativo del AUC de SMV. 2.- Potencial interacción en caso de asociación con Tenofovir por incremento de las concentraciones y potencial aumento del riesgo de toxicidad por dicho fármaco. 3.- Aumento significativo del AUC de GZR 4.- Aumento significativo del AUC de EBR 5.- Disminución significativa del AUC de SMV. 6.- Aumento riesgo de toxicidad por efavirenz. 7.- Disminución significativa del AUC de GZR. 8.- Disminución significativa del AUC de EBR. 9.- Aumento significativo de AUC de Rilpivirina. 10.- Potencial Disminución significativa del AUC de Daclatasvir. 11.- La coadministración de Maraviroc y LDV/SOF no ha sido estudiada. Potencialmente Ledipasvir podría inhibir el metabolismo de Maraviroc incrementar sus concentraciones. Por ello, es posible que sea necesaria una reducción de la dosis de Maraviroc. 12.- La coadministración de Maraviroc y 3D no ha sido estudiada. Potencialmente, como ocurre con otros fármacos potenciados, ritonavir podría inhibir el metabolismo de Maraviroc incrementar sus concentraciones. Por ello, es posible que sea necesaria una reducción de la dosis de maraviroc. 13.- La coadministración de Cobicistat y Daclatasvir no ha sido estudiada. Potencialmente, como ocurre con otros fármacos potenciados, cobicistat puede inhibir el metabolismo de Daclatasvir e incrementar sus concentraciones. Por ello, es caso de coadministración es necesario una reducción de la dosis de Daclatasvir a 30 mg. 14.- Cobicistat inhibe el metabolismo de SOF e incrementa su AUC. 15.- No se requiere monitorización especial con TAF. 16.- Coadministración contraindicada recomendadas por contener 2 inhibidores (cobicistat y ritonavir). 17.- Coadministración no recomendada. Aumento de concentraciones de EBR/GZR por Cobicistat. 18.- Reducción concentraciones de Velpatasvir.

## Bibliografía

- [1] Kish MA. Guide to development of practice guidelines. Clin Infect Dis. 2001; 32: 851-854.
- [2] De Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. J Hepatol. 2015; 63 (3): 743-752.
- [3] Ferraioli G, Filice C, Castera L, Choi BI, Sporea I, Wilson S, et al. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: part 3: liver. Ultrasound in Med & Biol. 2015; 41 (5): 1161–1179.
- [4] Lupsor Platon M, Stefanescu H, Feier D, Maniu A, Badea R. Performance of Unidimensional Transient Elastography in Staging Chronic Hepatitis C. Results from a Cohort of 1,202 Biopsied Patients from one Single Center. J Gastrointest Liver Dis. 2013 Jun; 22 (2): 157-166.
- [5] Forner A, Reig M, Varela M, Burrel M, Feliu J, Briceño J, et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Update consensus document from the AEEH, SEOM, SERAM, SERVEI and SETH. Med Clin (Barc). 2016 Jun; 146(11):511.e1-511.e22.
- [6] European Association for the Study of the Liver; EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. J Hepatol. 2015; (63):199–236.
- [7] Byrny S, Sleem J, Hill A, Riley RD, Cooke G. Risk of late relapse or reinfection with hepatitis C virus after achieving a sustained virological response: a systematic review and Meta-analysis. Clin Infect Dis. 2016; 62(6): 653-94-854.
- [8] AASLD/IDSA HCV Guidance Panel; Hepatitis C Guidance: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Adults Infected With Hepatitis C Virus. Hepatology. 2015 ; 62 (3).
- [9] El-Serag HB, Kanwal F, Richardson P, Kramer J. Risk of Hepatocellular Carcinoma after Sustained Virologic Response in Veterans with HCV-infection. Hepatology. 2016.
- [10] Reig M, Mariño Z, Perelló C, Iñarrairaegui M, Ribeiro A, Lens S, Díaz A. Unexpected early tumor recurrence in patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma undergoing interferon-free therapy: a note of caution. J Hepatol. 2016 Apr 12; 8278(16)30113-1.
- [11] Sulkowski M, Hezode C, Gerstoft J, Vierling JM, Mallolas J, Pol S, et al. Efficacy and safety of 8 weeks versus 12 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin in patients with hepati-

tis C virus genotype 1 mono-infection and HIV/hepatitis C virus co-infection (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet*. 2015 Mar 21; 385(9973):1087-97.

- [12] Vierling JM, Kugelmas M, Lawitz E, Hwang P, Robertson M, Wahl J, et al. Efficacy of an eight-week regimen of grazoprevir plus elbasvir with and without ribavirin in treatment-naive, noncirrhotic HCV genotype 1B infection. In: The international Liver Congress 2015 50th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*. 2015; 62: S263–S864.
- [13] Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros PJ, Ben Ari Z, Zhao Y, et al. Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naive Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2015 Jul 7; 163(1):1-13.
- [14] Jacobson M, Poordad F, Firpi-Morell R, Everson G T, Verna E C, Bhanja S, et al. Efficacy and safety of grazoprevir and elbasvir in hepatitis C genotype 1-infected patients with Child–Pughclass B cirrhosis (C-salt part A). *J Hepatol*. 2015 Apr; 62 (2): 193-194.
- [15] Kwo PY, Gane E, Peng CY, Pearlman C, Vireling Y, Serfaty L, et al. Efficacy and safety of grazoprevir/elbasvir +/- RBV for 12 weeks in patients with HCV G1 or G4 infection who previously failed peginterferon/RBV: C-edge treatment-experienced trial. 2015 Apr; 62 (2): S674–S675.
- [16] European Association for the Study of the Liver; EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.001>
- [17] 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.
- [18] Afdhal N, Reddy R, Nelson D, Lawitz E, Gordon S, Schiff E, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for Previously Treated HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med*. 2014; 370:1483-1493.
- [19] 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.
- [20] Reddy KR, Bourlière M, Sulkowski M, Omata M, Zeuzem S, Feld JJ, et al; Ledipasvir and sofosbuvir in patients with genotype 1 hepatitis C virus

infection and compensated cirrhosis: An integrated safety and efficacy analysis. *Hepatology*. 2015 Jul; 62(1):79-86.

- [21] Afdhal N, Bacon B, Dieterich D, Flamm S, Kowdley K, Lee S, Younossi Z, et al. Failure with Alloral DAA Regimens: Real-world experience from the TRIO Network. *Hepatology*. 2015; 62 (Suppl 1):1390A.
- [22] Buggisch P, Petersen J, Wursthorn K, Atanasov P, Gauthier A; Real-world effectiveness of ledipasvir/sofosbuvir 8 weeks chronic hepatitis C treatment. *J Hepatol*. 2015 Apr; 62 (2): 280.
- [23] Cabezas J, Londoño MC, Llerena S, Muñoz R, Baliellas C, Buti M, Pascasio JM, et al. Efectividad y seguridad del tratamiento con agentes antivirales directos (AAD) libre de IFN, en pacientes con insuficiencia renal avanzada en práctica clínica real. *Gastroenterología y Hepatología*. 2016; 39:11-12.
- [24] Wyles DL, Pockros PJ, Morelli G, Younes Z, Svarovskaia E, Yang JC, et al. Ledipasvir-sofosbuvir plus ribavirin for patients with genotype 1 HCV previously treated in clinical trials of sofosbuvir regimens. *Hepatology*. 2015 Jun;61(6):1793-7.
- [25] Terrault N, Shrestha R, Satapathy SK, O'Leary, Campsen J, Rosenau J, et al. Novel approach for the prevention of recurrent hepatitis C in liver transplant recipients: Preliminary results from ongoing phase III trial with civacir. *J Hepatol*. 2015 Apr; 62 (2): 271-272.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K, et al. ABT-450/r-Ombitasvir and Dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014; 370: 1973-1982.
- [29] Feld JJ, Jacobson IM, Jensen D M, Foster G R, Pol S, Tam E, et al. Randomized study of danoprevir/ritonavir-based therapy for HCV genotype 1 patients with prior partial or null responses to peginterferon/ribavirina. *J Hepatol*. 2015 Apr; 62 (2): 294-302.

- [30] 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.
- [31] Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, Koksai I, Ferenci P, Maieron A, Müllhaupt B, Horsmans Y, Weiland O, Reesink HW, Rodrigues L Jr, Hu YB, Podsadecki T, Bernstein B. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology.* 2014 Aug; 147(2): 359-365.
- [32] Calleja JL, Rincon D, Ruiz-Antoran B, Sacristan B, Perello C, Lens S, et al. Effectiveness and safety of ombitasvir, paritaprevir, ritonavir and dasabuvir in patients with genotype 1 chronic hepatitis c virus infection: results from the spanish real world cohort. In: The international Liver Congress 2016. Abstract book. *J Hepatol.* 2016; 64: S213–S424.
- [33] Welzel T, Zeuzem S, Dumas E, Tarik A, Shaw D, Hazzen R, et al. GARNET: High SVR Rates Following Eight-Week Treatment with Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir for Patients with HCV Genotype 1b Infection. *European Association for the Study of the Liver Special Conference: New Perspectives in Hepatitis C Virus Infection – The Roadmap for Cure 23-24 Sep 2016, Paris, France.*
- [34] 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.
- [35] Pol S, Bourliere M, Lucier S, Ledinghen V, Zoulim F, Dorival-Mouly C, et al. Safety and efficacy of the combination daclatasvir-sofosbuvir in HCV genotype 1-mono-infected patients from the French observational cohort ANRS C022 HEPATHER [EASL abstract L03]. *J Hepatol.* 2015; 62(1)(suppl).
- [36] 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.
- [37] Kwo P, Gitlin N, Nahass R, Bernstein D, Etkorn K, Rojter S, et al. Simeprevir Plus Sofosbuvir (12 and 8 Weeks) in HCV Genotype 1- Infected Patients With-

out Cirrhosis: OPTIMIST-1, a Phase 3, Randomized Study. *Hepatology*. 2016  
doi: 10.1002/hep.28467. [PubMed: 26799692].

- [38] Lawitz E, Matusow G, DeJesus E, Yoshida E, Felizarta F, Ghalib R, et al. A phase 3, openlabel, single-arm study to evaluate the efficacy and safety of 12 weeks of Simeprevir (SMV) plus Sofosbuvir (SOF) in treatment-naïve or experienced patients with chronic HCV genotype 1 infection and cirrhosis: OPTIMIST-2. *J Hepatol* 2015; 62: S264-S265.
- [39] Dieterich et al. Evaluation of Sofosbuvir and Simeprevir-based regimens in the TRIO network: academic and community treatment of a real-world, heterogeneous population. In: 65th Annual Meeting of the AASLD, November 7-11, 2014; abstract 46.
- [40] 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.
- [41] Mariño Z et al. Resultados de eficacia de la combinación de sofosbuvir y simeprevir, con o sin ribavirina, en pacientes con cirrosis hepática genotipo 1 y 4 en España. XLI Congreso Anual de la Asociación Española para el Estudio del Hígado. *Gastroenterol Hepatol*. 2016; 39 (Espec Congr 1):6-9.
- [42] Feld JJ, Jacobson I M, Hédoze M D, Asselah T, Ruane P J, Gruener N, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *N Engl J Med* 2015; 373:2599-2607.
- [43] Tran T, Morgan T, Thuluvath P, Etkorn K, Hineiro F, Tong M, McNally J, et al. Safety and Efficacy of Treatment with Sofosbuvir+GS-5816±Ribavirin for 8 or 12 Weeks in Treatment Naïve Patients with Genotype 1-6 HCV Infection. *Hepatology* 2014;60 (Suppl 1):237A.
- [44] Forns X, Gordon SC, Zuckerman E, Lawitz E, Calleja JL, Hofer H, et al. Grazoprevir and elbasvir plus ribavirin for chronic HCV genotype-1 infection after failure of combination therapy containing a direct-acting antiviral agent. *J Hepatol*. 2015 Sep;63 (3):564-72.
- [45] Bourliere M, Bronowicki JP, de Ledinghen V, Hézode C et al. Ledipasvir/Sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: a randomised, double-blind, phase 2 trial (SIRIUS). *Lancet*

Infect Dis. 2015 Apr; 15(4):397-404. Doi: 10.1016/S1473-3099(15)70050-2.  
Epub 2015 Mar 13.

- [46] Sulkowski MS, Vargas HE, Di Bisceglie AM, Kuo A, Reddy KR, Lim JK, et al. Effectiveness of Simeprevir Plus Sofosbuvir, With or Without Ribavirin, in Real-World Patients With HCV Genotype 1 Infection. *Gastroenterology*. 2016 Feb; 150(2):419-29. doi: 10.1053/j.gastro.2015.10.013
- [47] 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.
- [48] 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.
- [49] 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.
- [50] Welzel T, Nelson D, Morelli G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Kuo A. Safety and Efficacy of Sofosbuvir and Ribavirin for the Treatment of HCV Genotype 2 and 3: Results of the HCV-TARGET Study. *Hepatology*. 2015; 62 (Supl 1): 208A-1378A.
- [51] Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Bräu N, Gane EJ, Pianko S, Lawitz E et al Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *N Engl J Med*. 2015; 373(27):2608-17.
- [52] Poordad F, Lawitz E, Gutierrez JA, Evans B, Howe A, et al. C-swift: grazoprevir/elbasvir + sofosbuvir in cirrhotic and noncirrhotic, treatment-naive patients with hepatitis C virus genotype 1 infection, for durations of 4, 6 or 8 weeks and genotype 3 infection for durations of 8 or 12 weeks. *J Hepatol*. 2015 Apr; 62(2): S192-S193.
- [53] Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros PJ, Gitlin N et al. All-Oral 12-Week Combination Treatment with Daclatasvir plus Sofosbuvir in Patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 Phase III Study. *Hepatology* 2015 Apr; 61(4):1127-35. Doi: 10.1002/hep.27726. Epub 2015 Mar 10.

- [54] Leroy V, Angus P, Bronowicki JP, Dore GJ, Hezode C, Pianko S, et al. Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin for hepatitis C virus genotype 3 and advanced liver disease: A randomized phase III study (ALLY-3+). *Hepatology*. 2016 May;63(5):1430-41. doi: 10.1002/hep.28473.
- [55] Hezode C, Abergel A, Chas J, Conti F, Cotte L, Tateo M, et al. Sustained Virologic Response to Daclatasvir and Sofosbuvir, With or Without Ribavirin, Among Patients in the French Daclatasvir ATU programme Infected With HCV Genotypes 4, 5 and 6. *J Hepatol*. 2016; 64 (Supl 2): S133-S942.
- [56] Foster GR, Irving WL, Cheung MCM, Walker AJ, Hudson BE, Verma S, et al. Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2016 Jun; 64(6): 1224-1234.
- [57] Welzel TM, Petersen J, Herzer K, Ferenci P, Gschwantler M, Cornberg M, et al. Daclatasvir Plus Sofosbuvir With or Without Ribavirin for Treatment of Chronic HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease: Results of a European Compassionate Use Programme. *J Hepatol*. 2016; 64 (Supl 2): S133-S942.
- [58] Hezode C, Ledinghen V, Fontaine H, Zoulim F, Lebray P, Boyer N et al. Daclatasvir plus sofosbuvir with or without ribavirin in genotype 3 patients from a large French multicenter compassionate use program. *Hepatology*. 2015; 62 (Supl 1): 208A-1378A.
- [59] Foster GR, Pianko S, Brown A, Forton D, Nahass RG, George J, et al. Efficacy of sofosbuvir plus ribavirin with or without peginterferon-alfa in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection and treatment-experienced patients with cirrhosis and hepatitis C virus genotype 2 infection. *Gastroenterology*. 2015 Nov;149(6):1462-70. doi: 10.1053/j.gastro.2015.07.043.
- [60] Rockstroh JK, Nelson M, Katlama C, Lalezari J, Mallolas J, Bloch M. Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE CO-INFECTION): a non-randomised, open-label trial. *Lancet HIV*. 2015 Aug; 2(8):e319-27. doi: 10.1016/S2352-3018(15)00114-9.
- [61] Asselah T, Reesink H, Gerstoft J, Ledinghen V, Pockros P, Robertson M, et al. High Efficacy of Elbasvir and grazoprevir With or Without Ribavirin in 103 Treatment-Naive and Experienced Patients With HCV Genotype 4 Infection: A Pooled Analysis. *J Hepatol*. 2015; *Hepatology*. 2015; 62 (Supl 1): 208A-1378A.
- [62] Kohli A, Kapoor R, Sims Z, Nelson A, Sidharthan S, Lam B, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for hepatitis C genotype 4: a proof-of-concept, single-centre,

open-label phase 2a cohort study. *Lancet*. 2015 Sep; 15(9):1049-1054.

- [63] Armand Abergel, Veronique Loustaud-Ratti, Sophie Metivier, Deyuan Jiang, Kathryn Kersey, Steven J. Knox. Ledipasvir/Sofosbuvir for the Treatment of Patients with Chronic Genotype 4 or 5 HCV Infection. 50th annual Meeting of the European association for the Study of the Liver Vienna, Austria, April 22-26.
- [64] Naggie S, Cooper C, Saag M, Workowski K, Ruane P, Towner W J, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. *N Engl J Med*. 2015; 373:705-713.
- [65] Esmat GE, Shiha G, Abergel A, Asselah T, Kohli A, Kottlilil S, et al. Integrated Analysis of SOF+RBV or LDV/SOF for the treatment of genotype 4 chronic HCV infection. *J Hepatol*. 2016; 64 (Sulp 2): S133-S942.
- [66] Hézode C, Asselah T, Reddy KR, Hassanein T, Berenguer M, Fleischer-Stepniewska K, et al. Ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir with or without ribavirin in treatment-naïve and treatment-experienced patients with genotype 4 chronic hepatitis C virus infection (PEARL-I): a randomised, open-label trial. *Lancet*. 2015 Jun 20; 385(9986):2502-9.
- [67] Asselah T, Hassanein T I, Qaqish R B, Feld J J, Hezode C, Zeuzem S, et al. Efficacy and Safety of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir Co-Administered with Ribavirin in Adults with Genotype 4 Chronic Hepatitis C Infection and Cirrhosis (AGATE-I). 50th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver Vienna, Austria April 22-26.
- [68] Esmat GE, Doss WH, Qaqish RB, Waked I, Shiha GE, Yosry A, et al. Efficacy and Safety of Co-Formulated Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir with Ribavirin in Adults with Chronic HCV Genotype 4 Infection in Egypt (AGATE-II). *Hepatology*. 2015; 62 (Supl 1): 208A-1378A.
- [69] Buti M, Calleja JL, Fornas X, Diago M, Ortega E, Crespo J et al. Simeprevir plus sofosbuvir for hepatitis C virus genotype 4 infection: A Phase III, open-label study. 51th meeting of the EASL; April 2016. Poster- LBP516.
- [70] Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *N Engl J Med*. 2015 31;373(27):2618-28.

- [71] Abergel A, Asselah T, Metivier S, Kersey K, Jiang D, Mo H, et al. Ledipasvir-sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 5 infection: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet*. 2016; 16(4):459-464
- [72] Gane EJ, Hyland RH, An D, Svarovskaia E, Pang PS, Brainard D, Stedman CA. Efficacy of ledipasvir and sofosbuvir, with or without ribavirin, for 12 weeks in patients with HCV genotype 3 or 6 infection. *Gastroenterology*. 2015 Nov;149(6):1454-1461.
- [73] Mosley JW, Operskalski EA, Tobler LH, Buskell ZJ, Andrews WW, Phelps B, et al. The course of hepatitis C viraemia in transfusion recipients prior to availability of antiviral therapy. *J Viral Hepat*. 2008 Feb;15(2):120-8.
- [74] Beinhardt S, Payer B A, Datz C, Strasser M, Maieron A, Dorn L, et al. A diagnostic score for the prediction of spontaneous resolution of acute hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2013 Nov; 59(5):972-7. doi: 10.1016/j.jhep.2013.06.028.
- [75] Basu P, James N, John N, Kavali L, Sheshi E, Aloysius et al. Sofosbuvir, Ledipasvir in IBD treated patients with advanced biologics including Ribavirin eradicating Chronic Hepatitis C: SOLATAIRE CTrial. A multi-center clinical prospective pilot study. (APASL) 25th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver Feb 20-24 2016, Tokyo, Japan.
- [76] Deterding K, Spinner C, Schott E, Welzel T, Gerken G, Klinker H, et al. Six weeks of sofosbuvir/ledipasvir (SOF/LDV) are sufficient to treat acute hepatitis C virus genotype 1 mono-infection: the HepNet Acute HCV IV Study. *J Hepatol*. 2016; 64 (Sulp 2): S133-S942.
- [77] 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.
- [78] Fernandez-Carrillo C, Lens C, Llop E, Pascasio JM, Fernández I, Baliellas C, et al. Treatment of hepatitis C virus in patients with advanced cirrhosis: always justified? Analysis of the HEPA-C registry. *J Hepatol*. 2016; 64 (Sulp 2): S133.
- [79] Belli LS, Berenguer M, Cortesi PA, Strazzabosco M, Rockenschaub SR, Martini S et al. Delisting of liver transplant candidates with chronic hepatitis C after viral eradication: A European study. *J Hepatol*. 2016 May 17; pii: S0168-8278(16)30196-9. doi: 10.1016/j.jhep.2016.05.010.

- [80] Coilly A, Pageaux GP, Houssel-Debry P, Duvoux C, Radenne S, Ledinghen V, et al. Improving liver function and delisting of patients awaiting liver transplantation for HCV cirrhosis: do we ask too much to DAAs? *Hepatology*. 2015; 62 (Supl 1): 208A-1378A.
- [81] Pascasio JM, Vinaixa C, Ferrer MR, Colmenero J, Rubin A, Castells L, Manzano ML, et al. Resultados de la terapia antiviral libre de interferón en los pacientes con cirrosis por virus c tratados en lista de espera de trasplante hepático. Impacto en la exclusión de la lista por mejoría y evolución postrasplante. *Gastroenterología y Hepatología*. 2016; 39:11-12.
- [82] Everson GT, Terrault NA, Lok AS, Rodrigo del R, Brown RS Jr, Saab S et al. A randomized controlled trial of pretransplant antiviral therapy to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology*. 2013; 57(5):1752-62.
- [83] Hézode C, Fontaine H, Dorival C, Larrey D, Zoulim F, Canva V et al. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS C020-CUPIC) - NCT01514890. *J Hepatol*. 2013; 59(3):434-41.
- [84] Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, Landis C, Fontana RJ, Yang R et al. Daclatasvir With Sofosbuvir and Ribavirin for HCV Infection With Advanced Cirrhosis or Post-Liver Transplant Recurrence. *Hepatology*. 2016 May; 63(5):1493-505. doi: 10.1002/hep.28446.
- [85] Pawlotsky JM. New hepatitis C therapies: the toolbox, strategies, and challenges. *Gastroenterology*. 2014 May; 146(5):1176-92.
- [86] Martin-Walter Welker, Stefan Luhne, Christian M. Lange, Johannes Vermehren, Harald Farnik, Eva Herrmann et al. Lactic acidosis in patients with hepatitis C virus cirrhosis and combined ribavirin/sofosbuvir treatment. *J Hepatol*. 2016 Apr; 64(4):790-9. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.034.
- [87] Charlton M, Gane E, Manns MP, Brown RS Jr, Curry MP, Kwo PY et al. Sofosbuvir and ribavirin for treatment of compensated recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Gastroenterology*. 2015 Jan; 148 (1):108-17.
- [88] Manns M, Samuel D, Gane EJ, Mutimer D, McCaughan G, Buti M, Prieto M et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-

label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2016 Feb 18. pii: S1473-3099(16)00052-9. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00052-9.

- [89] Leroy V, Hézode C, Métivier S, Tateo M, Conti M, Nguyen Khac E, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir with or without ribavirin in patients with HCV infection and decompensated cirrhosis: interim analysis of a french multicentre compassionate use programme. *J Hepatol.* 2016; 64 (Sulp 2): S133-S942.
- [90] Petersen J, Welzel TM, Herzer K, Ferenci P, Gschwantler M, Cornberg M, et al. Daclatasvir Plus Sofosbuvir With or Without Ribavirin for the Treatment of Chronic HCV Infection in Patients With Decompensated Cirrhosis: Results of a European Multicentre Compassionate Use Programme. *J Hepatol.* 2016; 64 (Sulp 2): S133-S942.
- [91] 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(1):100-107.
- [92] Reddy R, Lim JK, Kuo A, Di Bisceglie AM, Vargas HE, Galati JS, et al, All oral HCV therapy is safe and effective in patients with decompensated cirrhosis: interim report from the HCV-TARGET real world experience. *J Hepatol.* 2015; 62:S193.
- [93] Lawitz E, Poordad F, Gutierrez J, Kakuda TN, Picchio G et al. SVR12 results from the Phase II, open-label IMPACT study of simeprevir (SMV) in combination with daclatasvir (DCV) and sofosbuvir (SOF) in treatment-naïve and -experienced patients with chronic HCV genotype 1/4 infection and decompensated liver disease. *Hepatology.* 2015; 62 (Supl 1): 208A-1378A.
- [94] Berenguer M. Management of HCV in the liver transplant setting. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2015; 39 Suppl 1:S115-9.
- [95] Berenguer M, Palau A, Aguilera V, Rayón JM, Juan FS, Prieto M. Clinical benefits of antiviral therapy in patients with recurrent hepatitis C following liver transplantation. *Am J Transplant.* 2008; 8(3):679-87.
- [96] Carrión JA, Navasa M, García-Retortillo M, García-Pagan JC, Crespo G, Bruguera M et al. Efficacy of antiviral therapy on hepatitis C recurrence after liver transplantation: a randomized controlled study. *Gastroenterology.* 2007; 132(5):1746-56.
- [97] Berenguer M. Systematic review of the treatment of established recurrent

hepatitis C with pegylated interferon in combination with ribavirin. J Hepatol. 2008; 49(2):274-87.

- [98] Verna EC1, Saxena V, Burton JR Jr, O'Leary JG, Dodge JL, Stravitz RT. Telaprevir- and Boceprevir-based Triple Therapy for Hepatitis C in Liver Transplant Recipients With Advanced Recurrent Disease: A Multicenter Study. Transplantation 2015;99 (8):1644-1651.
- [99] Coilly A, Roche B, Dumortier J, Leroy V, Botta-Fridlund D, Radenne S et al. Safety and efficacy of protease inhibitors to treat hepatitis C after liver transplantation: a multicenter experience. J Hepatol. 2014 Jan; 60(1):78-86.
- [100] Brown RS Jr, O'Leary JG, Reddy KR, Kuo A, Morelli GJ, Burton JR Jr et al. Interferon-free therapy for genotype 1 hepatitis C in liver transplant recipients: Real-world experience from the hepatitis C therapeutic registry and research network. Liver Transpl. 2016; 22 (1):24-33.
- [101] Kwo PY, Mantry PS, Coakley E, Te HS, Vargas HE, Brown R Jr et al. An interferon-free antiviral regimen for HCV after liver transplantation. N Engl J Med. 2014 Dec 18;371(25):2375-82. doi: 10.1056/NEJMoA1408921..
- [102] Colombo M, Aghemo A, Liu H, Dvory-Sobol H, Hyland R, Yun C, et al. Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) for 12 or 24 Weeks Is Safe and Effective in Kidney Transplant Recipients With Chronic Genotype 1 or 4 HCV Infection. J Hepatol. 2016; 64 (Supl 2): S133-S942.
- [103] Pungpapong S, Aqel B, Leise M, Werner KT, Murphy JL, Henry TM et al. Multicenter experience using simeprevir and sofosbuvir with or without ribavirin to treat hepatitis C genotype 1 after liver transplant. Hepatology. 2015; 61(6):1880-6.
- [104] Gutierrez JA, Carrion AF, Avalos D, O'Brien C, Martin P, Bhamidimarri KR, et al. Sofosbuvir and simeprevir for treatment of hepatitis C virus infection in liver transplant recipients. Liver Transpl. 2015; 21(6):823-830.
- [105] Faisal N, Bilodeau M, Aljudaibi B, Hirsch G, Yoshida EM, Hussaini T, et al. Sofosbuvir-Based Antiviral Therapy Is Highly Effective In Recurrent Hepatitis C in Liver Transplant Recipients: Canadian Multicenter "Real-Life" Experience. 2016 May; 100(5):1059-65. doi: 10.1097/TP.0000000000001126.

- [106] O'Leary, JG. Efficacy and safety of simeprevir and sofosbuvir with and without ribavirin for 12 weeks in subjects with recurrent genotype 1 hepatitis C post-orthotopic liver transplant: The GALAXY study. *J Hepatol.* 2016; 64 (Supl 2): S133-S942.
- [107] Sanchez-Antolín G et al. Eficacia y seguridad del tratamiento con Simeprevir y Sofosbuviren pacientes trasplantados hepáticos Genotipo 4. *Gastroenterología y Hepatología.* 2016; 39:11-12.
- [108] Fontana RJ, Brown RS, Moreno-Zamora A, Prieto M, Joshi S, Londoño MC et al. Daclatasvir combined with sofosbuvir or simeprevir in liver transplant recipients with severe recurrent hepatitis C infection. *Liver Transpl* 2016. Apr; 22(4):446-58. doi: 10.1002/lt.24416.
- [109] Leroy V, Angus PW, Bronowicki JP, Dore G, Hedoze C, Pianko S, et al. All-Oral Treatment With Daclatasvir (DCV) Plus Sofosbuvir (SOF) Plus Ribavirin (RBV) for 12 or 16 Weeks in HCV Genotype (GT) 3-Infected Patients With Advanced Fibrosis or Cirrhosis: The ALL Y-3+ Phase 3 study. *Hepatology.* 2015; 62 (Supl 1): 208A-1378A.
- [110] Pineda JA, Garcia-Garcia JA, Aguilar-Guisado M, Ríos-Villegas MJ, Ruiz-Morales J, Rivero A, 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.
- [111] Berenguer J, Alvarez-Pellicer J, Martín PM, López-Aldeguer J, Von-Wichmann MA, Quereda C, et al. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces liver-related complications and mortality in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Hepatology.* 2009; 50(2): 407-13.
- [112] Berenguer J, Rodríguez E, Miralles P, Von Wichmann MA, López-Aldeguer J, Mallolas J, et al. Sustained virological response to Interferon plus ribavirin reduces non-liver-related mortality in patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus. *Clin Infect Dis.* 2012; 55(5): 728-36.
- [113] Mira JA, Rivero-Juárez A, López-Cortés LF, Girón-González JA, Téllez F, de los Santos-Gil I, et al. Benefits from sustained virologic response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV/hepatitis C virus-coinfecting patients with compensated cirrhosis. *Clin Infect Dis.* 2013; 56(11):1646-53.

- [114] Berenguer J, Zamora FX, Carrero A, Wichmann MA, Crespo M, López-Aldeguer J, 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.
- [115] Kohli A, Shaffer A, Sherman A, Kottlil S. Treatment of hepatitis C: a systematic review. *JAMA* 2014; 312(6): 631-40.
- [116] 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.
- [117] Rockstroh JK, Bhagani S, Hyland R, Yun C, Zhang W, Brainard D, et al. Ledipasvir/sofosbuvir for 6 weeks in HIV-infected patients with acute HCV infection. 2016 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Boston, abstract 154LB, 2016.
- [118] Basu P, Shah N, John N, Aloysius M, Brown R. Sofosbuvir, Ledipasvir in IBD treated patients with advanced biologics including Ribavirin eradicating Chronic Hepatitis C: SOLATAIRE C Trial. A multi-center clinical prospective pilot study. *Hepatology*. 2015; 62 (Supl 1): 208A-1378A.
- [119] Dammaco F, Sansonno D. Therapy for hepatitis C virus-related cryoglobulinemic vasculitis. *N Eng J Med*. 2013; 369: 1035-45.
- [120] 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*. 2015 Apr; 61(4):1145-53
- [121] Sise ME, Bloom AK, Wisocky J, Lin MV, Gustafson JL, Lundquist AL, Steele D, Thiim M, Williams WW, Hashemi N, Kim AY, Thadhani R, Chung RT. Treatment of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia with direct-acting antiviral agents. *Hepatology*. 2016 Feb; 63(2):408-17.
- [122] 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*. 2015 Mar; 90(3):197-203
- [123] Peveling-Oberhag J, Arcaini L, Bankov K, Zeuzem S, Herrmann E. The anti-

lymphoma activity of antiviral therapy in HCV-associated B-cell non-Hodgkin lymphomas: a meta-analysis. *J Viral Hepat.* 2016 Feb 29. DOI: 10.1111/jvh.12518.

- [124] Carrier P, Jaccard A, Jacques J, Tabouret T, Debette-Gratien M, Abraham J, et al. HCV-associated B-cell non-Hodgkin lymphomas and new direct antiviral agents. *LiverInt.* 2015 Oct; 35(10):2222-7.
- [125] Dyal HK, Aguilar M, Bartos G, Holt EW, Bhuket T, Liu B, Cheung R, Wong RJ. Diabetes Mellitus Increases Risk of Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis C Virus Patients: A Systematic Review. *DigDisSci.* 2016 Feb; 61(2):636-45.
- [126] 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.
- [127] Hsu YC, Lin JT, Ho HJ, Kao YH, Huang YT, Hsiao NW, et al. Antiviral treatment for hepatitis C Virus infection is associated with improved renal and cardiovascular outcomes in diabetic patients. *Hepatology.* 2014;59:1293-302.
- [128] Feng B, Eknayan G, Guo ZS, Jadoul M, Rao H, Zhang W, et al. Effect of interferon alpha based therapy on hepatitis C virus-associated glomerulonephritis: a meta-analysis. *Nephrology, Dialysis, Transplantation.* 2012; 27:640-6.
- [129] 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.
- [130] 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.
- [132] Pockros PJ, Reddy KR, Mantry PS, Cohen E, Bennett M, Sulkowski MS, et al. Efficacy of Direct-Acting Antiviral Combination for Patients With Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection and Severe Renal Impairment or End-Stage Renal Disease. *Gastroenterology.* 2016 Mar 11; S0016-5085(16) 00326-7. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.078.

- [132] Gómez RM, Rincón D, Hernández E, Ahumada A, Pérez Valderas MD, et al. Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir plus Dasabuvir are safety and efficacy for treating HCV GT1 and 4 infections in patients with severe renal impairment or end-stage renal disease: a multicenter experience. EASL 2016. J Hepatol 2016; 64:S813.
- [133] Roth D, Nelson D, Burchfeld, Liapakis A, Silva M, Monsour H Jr, et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naive and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SUFFER study): a combination phase 3 study. Lancet 2015; 386:1537-45.

## TABLA RECOMENDACIONES

GENOTIPO		SIN CIRROSIS	CON CIRROSIS COMPENSADA
1b	PREF	EBR/GZR 12 sem (AI) LDV/SOF 12 sem (AI), 8 sem en naïve y CV<6 mill UI/ml (AII) OBV/PTV/rtv+DSV 12 sem (AI), 8 sem en pacientes naïve F0-F2 (AI) SOF+DCV 12 sem (AI) SOF+SMV 12 sem (AI) SOF/VEL 12 sem (AI) <sup>a</sup>	EBR/GZR 12 sem (AI) <sup>b</sup> LDV/SOF 12 sem en naïve (AI) OBV/PTV/rtv+DSV 12 sem (AI) <sup>b</sup> SOF/VEL 12 sem (AI) <sup>a</sup>
	ALT		LDV/SOF+RBV 12 sem en no respondedores, 24 sem en intolerantes a RBV (AI) SOF+DCV+RBV 12 sem (BII) SOF+SMV+RBV 12 sem (BII) <sup>b</sup>
1a	PREF	EBR/GZR 12 sem si ARN-VHC ≤ 800 000 UI/ml (AI) LDV/SOF 12 sem (AI), 8 sem en naïve y CV<6 mill UI/ml (AII) SOF+SMV 12 sem (AI) SOF/VEL 12 sem (AI) <sup>a</sup>	EBR/GZR 12 sem si ARN-VHC ≤ 800 000 UI/ml (AI) <sup>b</sup> LDV/SOF 12 sem en naïve (AI) SOF/VEL 12 sem (AI) <sup>a</sup>
	ALT	EBR/GZR+RBV 16 sem si ARN-VHC > 800 000 UI/ml (AI) OBV/PTV/rtv+DSV+RBV 12 sem (AI) <sup>b</sup> SOF+DCV 12 sem (BI)	EBR/GZR+RBV 16 sem si ARN-VHC > 800 000 UI/ml (AI) <sup>b</sup> LDV/SOF+RBV 12 sem en no respondedores, 24 sem en intolerantes a RBV (AI) OBV/PTV/rtv+DSV+RBV 12 sem en naïve y recaedores, 24 sem en no respondedores (AI) <sup>b</sup> SOF+DCV+RBV 12 sem (AII) SOF+SMV+RBV 12 sem si no tiene Q80K (AII) <sup>b</sup>
1a/1b FALLO TEL/BOC	PREF	EBR/GZR+RBV 12 sem (AI), 16 sem con factores desfavorables de respuesta (BIII) <sup>b,c</sup> LDV/SOF+/-RBV 12 sem (AI), 24 sem en intolerantes a RBV (AI) SOF/VEL 12 sem (AI)	
2	PREF	SOF/VEL 12 sem (AI) <sup>a</sup>	SOF/VEL 12 sem (BIII) <sup>a</sup>
	ALT	SOF+DCV 12 sem (AI) SOF+RBV 12 sem (AI)	SOF+DCV 12 sem (AI) SOF+RBV 16 sem (BII)
No respondedores a PR o SOF+RBV: SOF/VEL* 12 sem (AI)			
3	PREF	SOF+DCV 12 sem (AI) SOF/VEL 12 sem (AI) <sup>a</sup>	SOF/VEL 12 sem (AI) <sup>a</sup>
	ALT		SOF+DCV+RBV 12 sem (AI) SOF+DCV+/-RBV 24 sem (BI)
4	PREF	EBR/GZR 12 sem en naïve, pretatados con PR y ARN-VHC ≤ 800 000 UI/ml(AI) EBR/GZR+RBV 16 sem enpretatados con PR y ARN-VHC > 800 000UI/ml(AI) LDV/SOF 12 sem (BII) OBV/PTV/rtv+RBV 12 sem (AI) SOF+DCV+/-RBV 12 sem (BII) SOF+SMV 12 sem (AI) SOF/VEL 12 sem (AI) <sup>a</sup>	EBR/GZR 12 sem en naïve, pretatados con PR y ARN-VHC ≤ 800 000 UI/ml(AI) EBR/GZR+RBV 16 semen pretatados con PR y ARN-VHC > 800 000 UI/ml(AI) LDV/SOF + RBV 12 sem (BII) OBV/PTV/rtv+RBV 12 sem (AI) <sup>b</sup> SOF+DCV+RBV 12 sem, 24 sem en intolerantes a RBV (BI) SOF+SMV+RBV 12 sem (BII) <sup>b</sup> SOF/VEL 12 sem (AI) <sup>a</sup>
	ALT		
5 y 6	PREF	LDV/SOF 12 sem (AI) SOF/VEL 12 sem (AI) <sup>a</sup>	
	ALT	SOF+DCV 12 sem (BI)	

<sup>a</sup>Cuando se encuentre disponible

<sup>b</sup>No se puede administrar en Child B ni C

<sup>c</sup>Factores desfavorables: Genotipo 1a, VAR basales a Elbasvir, No respondedores, Cirrosis