

# **MANEJO DE LAS HEPATITIS VIRALES EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH**

Guía de Práctica Clínica de GeSIDA

# MANEJO DE LAS HEPATITIS VIRALES EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH

## Guía de Práctica Clínica de GeSIDA

### PANEL DE EXPERTOS DE GeSIDA\*

#### \*COORDINADORES

Manuel Crespo, Miguel A Von Wichmann.

#### \*REDACTORES Y REVISORES

Juan Berenguer, Jorge Carmena, M<sup>a</sup> Ángeles Castro, Juan González, Josep M<sup>a</sup> Guardiola, Pablo Labarga, Montse Laguno, Juan Macías, Andrés Marco, Luz Martín-Carbonero, Josep Mallolas, Pilar Miralles, José Moltó, M<sup>a</sup> Luisa Montes, Javier Murillas, Enrique Ortega, Juan A Pineda, Carmen Quereda, Antonio Rivero, Antoni Rimola, Ignacio de los Santos, M<sup>a</sup> Jesús Téllez, Cristina Tural, Eva van den Eynde.

**Agradecimientos:** a Jaime Locutura por la revisión de estilo del documento. Por los comentarios realizados al borrador del documento a: Marisa Álvarez, Miguel Cervero, Manuel Cotarelo, Fernando Chacón, Clotilde Fernández, Alejandro Franco, Raquel González, Francisco Ledesma, Juan E Losa, M<sup>a</sup> Elena Moreno, Federico Pulido, Ana Serra, Óscar Serrano, Carla Taberna, Lali Valencia.

# ÍNDICE DE CONTENIDOS

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>7</b>
Metodología .....	7
Listado de abreviaturas .....	8
<b>2. MEDIDAS GENERALES DE TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES VIH COINFECTADOS POR VHC Y/O VHB</b> .....	<b>10</b>
2.1 Elección del tratamiento antirretroviral (TAR) en los pacientes coinfectados por VHC y/o VHB .....	10
2.2 Vacunación frente a VHA y VHB .....	10
2.3 Esteatosis/esteatohepatitis no alcohólica .....	11
2.4 Consumo de alcohol y otras drogas .....	11
2.5 Control clínico de los pacientes con cirrosis hepática .....	11
Recomendaciones .....	12
Referencias .....	13
<b>3. COINFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS B. INFECCIÓN MÚLTIPLE POR VHB, VHC Y VHD</b> .....	<b>14</b>
3.1 Epidemiología, historia natural .....	14
3.2 Evaluación del paciente infectado: serología y patrones “atípicos”; valoración del daño hepático .....	14
3.3 Tratamiento de la hepatitis aguda y crónica por VHB .....	15
3.4 Tratamiento de la infección múltiple por VHB-VHC-VHD .....	15
Recomendaciones .....	16
Referencias .....	17

<b>4. EPIDEMIOLOGÍA, HISTORIA NATURAL Y PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR VHC. IMPACTO DE LA ERRADICACIÓN .....</b>	<b>19</b>
Recomendaciones .....	19
Referencias .....	20
<b>5. EVALUACIÓN DE LA FIBROSIS HEPÁTICA. UTILIDAD DE LA ELASTOMETRÍA HEPÁTICA EN LA VALORACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL (HTP) Y LA PREDICCIÓN DE DESCOMPENSACIÓN HEPÁTICA .....</b>	<b>21</b>
Recomendaciones .....	22
Referencias .....	23
<b>6. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS AGUDA POR VHC (HAC) .....</b>	<b>24</b>
Recomendaciones .....	24
Referencias .....	25
<b>7. INDICACIONES Y OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO DE VHC. FACTORES PREDICTIVOS Y TIPOS DE RESPUESTA .....</b>	<b>27</b>
Recomendaciones .....	27
Referencias .....	28
<b>8. TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR VHC, GENOTIPO 1 .....</b>	<b>30</b>
Boceprevir ó Telaprevir + PR .....	30
Sofosbuvir (SOF) + PR .....	31
Simeprevir (SMV) + PR .....	31

SOF + RBV .....	32
SOF + SMV +/- RBV .....	32
SOF + DAACLATASVIR (DCV) +/- RBV .....	33
DCV + PR .....	34
Recomendaciones de tratamiento del VHC Genotipo 1 .....	34
Referencias .....	37

## **9. TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR VHC GENOTIPO 2 y 3 .....**

PEGIFN + RBV EN PACIENTES CON GENOTIPO 2/3 .....	41
SOF + RBV .....	41
SOF + PR .....	42
SOF + DCV .....	42
Tratamiento con antivirales directos en pacientes con genotipo 3 .....	42
Recomendaciones de tratamiento del VHC genotipo 2 .....	43
Recomendaciones de tratamiento del VHC genotipo 3 .....	44
Referencias .....	45

## **10. TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR VHC GENOTIPO 4 .....**

PEGIFN + RBV .....	46
SOF + PR .....	46
SOF + RBV .....	46
SMV + PR .....	47
DCV + PR .....	47
Recomendaciones de tratamiento del VHC genotipo 4 .....	48
Referencias .....	49

<b>11. TRATAMIENTO DEL VHC EN POBLACIONES ESPECIALES</b> .....	<b>51</b>
11.1 Insuficiencia renal avanzada .....	51
11.2 Pacientes en tratamiento con metadona. ....	51
11.3 Patología psiquiátrica .....	52
11.4 Consumo activo de drogas .....	52
Recomendaciones .....	52
Referencias .....	53
<b>12. EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS CRÓNICA POR VHC EN PACIENTES VIH CON CIRROSIS DESCOMPENSADA Y TRAS TRASPLANTE HEPÁTICO (TH)</b> .....	<b>54</b>
Tratamiento en pacientes con cirrosis descompensada .....	54
Tratamiento en pacientes con trasplante hepático .....	54
Recomendaciones en pacientes con cirrosis descompensada .....	55
Recomendaciones en pacientes con cirrosis descompensada en lista de espera de TH .....	56
Recomendaciones en pacientes con cirrosis descompensada no candidatos actuales a TH .....	56
Recomendaciones en pacientes con TH .....	56
Referencias .....	57
<b>13. TRATAMIENTO DE LOS EFECTOS ADVERSOS. RELEVANCIA CLÍNICA DE LAS INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS</b> .....	<b>58</b>
Tratamiento de los efectos adversos .....	58
Interacciones medicamentosas .....	59
Recomendaciones .....	60
Referencias .....	61

# 1. INTRODUCCIÓN

## METODOLOGÍA

Estas guías han sido elaboradas por un panel de expertos nombrados por GeSIDA. El grado de evidencia de las recomendaciones está basado en el sistema de gradación del DHHS (noviembre 2008).

### SISTEMA DE RECOMENDACIONES DEL DHHS

Fuerza de la recomendación	Calidad de la evidencia para la recomendación
<b>A.</b> Firme	<b>I.</b> Uno o más ensayos clínicos aleatorizado con objetivos clínicos o datos de laboratorio validados
<b>B.</b> Moderada	<b>II.</b> Uno o más estudios bien diseñados, no aleatorizados o estudios observacionales de cohortes con objetivos clínicos a largo plazo
<b>C.</b> Opcional	<b>III.</b> Opinión de expertos

Se señalan como pautas preferentes las que han demostrado mayor eficacia y/o menor toxicidad en los estudios clínicos realizados en pacientes coinfectados y/o mono infectados, y cuyos componentes han sido aprobados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Cuando no sea posible utilizar una pauta preferente se recomienda usar las pautas alternativas disponibles.

## LISTADO DE ABREVIATURAS

---

<b>AAD</b>	agentes antivirales de acción directa frente a VHC
<b>ARV</b>	antirretroviral
<b>ATVr</b>	atazanavir potenciado con ritonavir
<b>BOC</b>	boceprevir
<b>CDVP</b>	consumo de drogas por vía parenteral
<b>CV</b>	carga viral del VIH
<b>DCV</b>	daclatasvir
<b>DRV</b>	darunavir
<b>TGR</b>	duración de tratamiento guiado por respuesta
<b>EA</b>	efectos adversos
<b>EFV</b>	efavirenz
<b>EH</b>	elastometría hepática
<b>HAC</b>	hepatitis aguda por VHA
<b>HSH</b>	hombres que tienen prácticas sexuales con hombres
<b>HCB</b>	hepatitis crónica B
<b>HTP</b>	hipertensión portal
<b>IFN</b>	interferón
<b>IMC</b>	índice de masa corporal
<b>IPr</b>	inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir
<b>IPs</b>	inhibidores de la proteasa
<b>ITS</b>	infecciones de transmisión sexual
<b>LPV</b>	lopinavir
<b>NEV</b>	nevirapina
<b>PBO</b>	placebo



<b>PR</b>	biterapia con interferon pegilado y ribavirina
<b>RAL</b>	raltegravir
<b>RH</b>	rigidez hepática
<b>RBV</b>	ribavirina
<b>RN</b>	respuesta nula
<b>RP</b>	respuesta parcial
<b>RVPc</b>	respuesta viral precoz completa
<b>RVPp</b>	respuesta viral precoz parcial
<b>RVR</b>	respuesta virológica rápida
<b>RVRe</b>	respuesta virológica rápida extendida.
<b>RVS</b>	respuesta viral sostenida
<b>RVS4</b>	respuesta viral sostenida 4 semanas después del tratamiento
<b>RVS12</b>	respuesta viral sostenida 12 semanas después del tratamiento
<b>RVS24</b>	respuesta viral sostenida 24 semanas después del tratamiento
<b>s</b>	semanas
<b>s4</b>	cuarta semana de tratamiento frente a VHC
<b>s12</b>	semana 12 de tratamiento frente a VHC
<b>s24</b>	semana 24 de tratamiento frente a VHC
<b>SMV</b>	simeprevir
<b>SOF</b>	sofosbuvir
<b>TAR</b>	tratamiento antirretroviral
<b>TDF</b>	tenofovir
<b>TH</b>	trasplante hepático
<b>TVR</b>	telaprevir

## 2. MEDIDAS GENERALES DE TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES VIH COINFECTADOS POR VHC Y/O VHB

### 2.1. ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL (TAR) EN LOS PACIENTES COINFECTADOS POR VHC Y/O VHB

La supresión de la replicación del VIH y la mejoría inmunológica secundarias a la instauración de TAR, se asocia a una menor progresión de la enfermedad hepática, incluso en pacientes con cirrosis descompensada<sup>1</sup>.

Por ello el TAR es una prioridad en el cuidado de estos pacientes.

En aquellos con función hepática conservada se puede usar cualquiera de los fármacos recomendados en las guías terapéuticas ya que el riesgo de hepatotoxicidad grave es bajo<sup>2</sup>. En estadios Child B/C los inhibidores de la proteasa (IPs) y raltegravir (RAL) son más seguros que NEV o EFV<sup>3</sup>. Dolutegravir<sup>4</sup>, rilpivirina<sup>5</sup> y etravirina<sup>6</sup>, se pueden utilizar sin necesidad de ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child A/B). En estadios avanzados algunos centros monitorizan las concentraciones plasmáticas de los fármacos y ajustan sus dosis.

RAL ha demostrado niveles séricos adecuados sin necesidad de ajuste de dosis y una buena tolerancia en pacientes en estadio C de Child<sup>7</sup>.

En coinfectados por VHB/VIH, tenofovir (TDF) suprime la replicación del VHB en la mayoría de pacientes y debe formar parte del TAR, si no existen contraindicaciones<sup>8</sup>, y siempre que sea posible se añadirá como segundo análogo de nucleós(t)ido 3TC o FTC.

### 2.2. VACUNACIÓN FRENTE A VHA Y VHB

Las vacunas disponibles frente al VHA y VHB son menos eficaces en los pacientes infectados por VIH que en la población general. La respuesta es mejor en pacientes con cifras altas de linfocitos CD4+, y baja carga viral, por lo que se aconseja administrarlas cuando la CV sea indetectable y la cifra de linfocitos CD4+ > 200 células/mm<sup>9</sup>.

Para el VHA se recomiendan dos dosis con un intervalo de 6-18 meses y medir los títulos de anticuerpos al mes de la última dosis. La eficacia de la vacuna puede aumentarse administrando una tercera dosis<sup>9</sup>.

La vacunación estándar frente a VHB tiene una eficacia menor en los pacientes infectados por el VIH. La administración de cuatro dosis de 40 µg (meses 0, 1, 2 y 6) mejora de forma significativa la respuesta serológica, y es la pauta aconsejada<sup>10</sup>.

La inclusión de 3TC/FTC o TDF en la pauta de TAR es una estrategia preventiva eficaz en pacientes VIH que no producen antiHBs con la vacuna.

## 2.3. ESTEATOSIS/ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA

La esteatosis parece más frecuente y grave que en los pacientes mono infectados por el VHC y se asocia con fibrosis hepática significativa, lo que puede contribuir a la progresión más rápida de la enfermedad hepática<sup>11</sup>.

## 2.4. CONSUMO DE ALCOHOL Y OTRAS DROGAS

Aunque el consumo activo de drogas no contraindica el tratamiento del VHC, en estos pacientes es prioritario el tratamiento deshabitador en unidades especializadas. El consumo de alcohol favorece la progresión de la hepatitis C y puede reducir la eficacia del tratamiento anti-VHC<sup>12</sup>.

## 2.5. CONTROL CLÍNICO DE LOS PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA

La formación de varices esofágicas es una complicación frecuente de la cirrosis hepática, y se relaciona con su gravedad. Dado el riesgo de hemorragia digestiva por rotura de varices, se aconseja el cribado sistemático mediante endoscopia digestiva en pacientes con cirrosis, especialmente en aquellos con una elastometría hepática (EH) >21 kPa. En pacientes cirróticos, se debe hacer una exploración inicial. Si no hay varices esofágicas en la exploración inicial, se debe repetir la endoscopia cada 2-3 años y siempre que haya una descompensación; en pacientes con varices esofágicas grado I se debe repetir cada 1-2 años para valorar su evolución.

Estudios retrospectivos sugieren que la aparición del hepatocarcinoma en pacientes coinfectados VIH/VHC es más precoz y la supervivencia es menor que en los mono infectados por el VHC<sup>13</sup>. En los pacientes cirróticos coinfectados por VIH, se recomienda el cribado ecográfico del hepatocarcinoma cada 6 meses. Dado el número de falsos positivos la medición de alfafetoproteína no parece adecuada como técnica de cribado.

En pacientes coinfectados por VHB, aunque la cirrosis es el principal factor asociado con el desarrollo de hepatocarcinoma, es necesario tener en cuenta el riesgo de hepatocarcinoma en pacientes no cirróticos. Varios factores, virales y dependientes del paciente, se han asociado con un aumento del riesgo: replicación viral activa con cargas virales elevadas, duración de la infección, raza asiática o africana, antecedentes familiares, coexistencia de otras enfermedades hepáticas.<sup>14</sup>

## RECOMENDACIONES

- El TAR es una prioridad en la terapia de los pacientes coinfectados por VHC y/o VHB (AII).
- En pacientes con función hepática conservada puede utilizarse cualquier antirretroviral de los recomendados en las guías (AII).
- En pacientes cirróticos Child B o C raltegravir es un fármaco seguro y no precisa ajuste de dosis. En esta situación el margen terapéutico de los IPs es superior al de efavirenz y nevirapina (AII). Dolutegravir, rilpivirina y etravirina no precisan ajuste de dosis en pacientes cirróticos Child A o B (AI).
- La vacunación frente al VHA y VHB está indicada en todos los pacientes susceptibles (antiHBs y antiHBc negativos) y con carga viral del VIH indetectable y linfocitos CD4+ >200 células/mm<sup>3</sup> (AI).
- La vacunación para el VHA requiere 2 dosis con 6-18 meses de intervalo (AI). Se aconseja administrar una tercera dosis si no hay producción de anticuerpos al mes de la segunda dosis (BII).
- Se recomienda administrar cuatro dosis dobles de vacuna para el VHB (40 µg) los meses 0, 1, 2 y 6) (AI).
- Se recomienda confirmar la seroconversión midiendo niveles de antiHBs a los 6 meses de completar la vacunación (AIII).
- Se recomienda la abstinencia de alcohol en los pacientes con hepatitis víricas (AII).
- Se recomienda control metabólico y un TAR apropiado para disminuir el riesgo de desarrollar esteatosis hepática. (BIII)
- Los pacientes con cirrosis deben ser incluidos en programas de cribado de varices esofágicas (AII).
- Se recomienda el despistaje precoz del hepatocarcinoma mediante ecografía semestral en pacientes cirróticos de cualquier etiología (AII). En pacientes con hepatitis crónica B, no cirróticos, se recomienda la realización de ecografía abdominal cada 6-12 meses en aquellos con viremia superior a 10.000 copias/mL procedentes de Asia. África o pacientes con historia familiar de hepatocarcinoma (AIII).

## REFERENCIAS

1. Pineda JA, García-García 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: 622-630.
2. Macías J, Neukam K, Mallolas, López-Cortés LF, Cartón JA, Domingo P, et al. Liver toxicity of initial antiretroviral drug regimens including two nucleoside analogs plus one non-nucleoside analog or one ritonavir-boosted protease inhibitor in HIV/HCV-coinfected patients. *HIV Clin Trials* 2012; 13: 61-69.
3. Barreiro P, Rodríguez-Novoa S, Labarga P, Ruiz A, Jimenez-Nacher I, Martín-Carbonero L, et al. Influence of liver fibrosis stage on plasma levels of antiretroviral drugs in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *J Infect Dis* 2007; 195: 973-979.
4. Ficha Técnica de dolutegravir. Disponible en [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002753/WC500160680.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002753/WC500160680.pdf). Último acceso 25/12/2014.
5. Ficha Técnica de etravirina. Disponible en [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000900/WC500034180.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000900/WC500034180.pdf). Último acceso 25/12/2014.
6. Ficha Técnica de rilpivirina. Disponible en [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002264/WC500118874.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002264/WC500118874.pdf). Último acceso 25/12/2014.
7. Hernández-Novoa B, Moreno A, Pérez-Elías MJ, Quereda C, Dronda F, Casado JL, et al. Raltegravir pharmacokinetics in HIV/HCV-coinfected patients with advanced liver cirrhosis (Child-Pugh C). *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 471-5.
8. Price H, Dunn D, Pillay D, Bani-Sadr F, de Vries-Sluijs T, Jain MK, et al. Suppression of HBV by tenofovir in HBV/HIV coinfecting patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8: e68152.
9. Phung BC, Launay O. Vaccination against viral hepatitis of HIV-1 infected patients. *Hum Vaccin Immunother* 2012; 8 (5):554–559.
10. Launay O, van der Vliet D, Rosenberg AR, Michel ML, Piroth L, Rey D, et al. ANRS HB03 VIH-VAC-B Trial. Safety and immunogenicity of 4 intramuscular double doses and 4 intradermal low doses vs standard hepatitis B vaccine regimen in adults with HIV-1: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011; 305:1432-40.
11. Vallet-Pichard A, Mallet V, Pol S. Nonalcoholic fatty liver disease and HIV infection. *Semin Liver Dis* 2012; 32(2):158-166.
12. Russell M, Pauly MP, Moore CD, Chia C, Dorrell J, Cunanan RJ et al. The impact of lifetime alcohol use on hepatitis C treatment outcomes in privately insured members of an integrated health care plan. *Hepatology* 2012; 56(4):1223-1230.
13. Puoti M, Bruno R, Soriano V, Donato F, Gaeta GB, Quinzan GP et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: epidemiological features, clinical presentation and outcome. *AIDS* 2004; 18(17):2285-2293.
14. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *HEPATOLOGY* 2005;42(5):1208-1236.

# 3. COINFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS B. INFECCIÓN MÚLTIPLE POR VHB, VHC Y VHD

## 3.1 EPIDEMIOLOGÍA, HISTORIA NATURAL

Entre 40 y 60% de los pacientes infectados por y VIH han estado expuestos al VHB y de ellos entre 4 y 10% desarrollan una hepatitis crónica B (HCB)<sup>1</sup>.

El espectro clínico de la HCB abarca desde el portador asintomático hasta la cirrosis hepática y/o hepatocarcinoma. El principal factor de mal pronóstico es la carga viral del VHB<sup>2</sup>. La infección por VIH, sobre todo en los no tratados, también empeora el pronóstico<sup>3</sup>. La principal medida preventiva frente a VHB es la vacunación.

## 3.2 EVALUACIÓN DEL PACIENTE INFECTADO: SEROLOGÍA Y PATRONES “ATÍPICOS”; VALORACIÓN DEL DAÑO HEPÁTICO

El diagnóstico de la HCB se establece por la persistencia de HBsAg en plasma durante más de seis meses (tabla 1). La presencia de HBeAg indica replicación viral. Cuando el HBeAg es negativo puede corresponder a una HCB no replicativa o una mutación del HBeAg sin expresión serológica pero con replicación. En este caso el pronóstico empeora.

En pacientes infectados por el VIH pueden aparecer patrones serológicos atípicos. El más frecuente es la presencia aislada de antiHBc (tabla 1), indicativa de una hepatitis B curada con pérdida de anticuerpos. Excepcionalmente, puede tratarse de una hepatitis B oculta, definida por la presencia de ADN VHB en hígado y en suero (la viremia suele ser  $<10^3$  copias/ml y puede ser intermitente) en pacientes con HbsAg negativo. En la hepatitis oculta B se detectan habitualmente anti-HBc, anti-HBs y anti-HBe, aunque estos marcadores pueden ser negativos (hepatitis B oculta seronegativa)<sup>4</sup> En la mayoría de pacientes con hepatitis B oculta, el HbeAg es negativo<sup>4</sup> (tabla 1).

La prevalencia es muy baja fuera de áreas endémicas. La coinfección por VHC se ha asociado con un aumento de la prevalencia. En pacientes infectados por VIH, con anti-HBc aislado, se ha observado hepatitis B oculta en el 0.6% de los casos<sup>5</sup>.

En cuanto al significado clínico, es causa de hepatitis crónica y cirrosis criptogénica. En pacientes inmunodeprimidos, incluidos pacientes infectados por VIH que abandonan

el TAR, se puede producir una reactivación de la hepatitis B oculta, con elevación de las transaminasas y viremias muy elevadas<sup>4</sup>.

Para valorar el daño hepático la técnica que aporta más información es la biopsia hepática, pero en la práctica actual no se realiza de forma sistemática.

La ecografía permite valorar signos de cirrosis e hipertensión portal, y es útil en la detección precoz del hepatocarcinoma.

La EH puede ser útil aunque los valores de corte no están tan bien establecidos como en la hepatitis C<sup>6</sup>.

### 3.3 TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS AGUDA Y CRÓNICA POR VHB

El objetivo del tratamiento de la hepatitis crónica B es suprimir la replicación viral del VHB y disminuir la progresión del daño hepático. La pérdida de HBsAg y seroconversión a Anti-HBs es excepcional; por ello, se debe mantener el tratamiento de forma indefinida<sup>7</sup>. En los pacientes coinfectados por VHB/VIH, la pauta de tratamiento preferente es la combinación de TDF + FTC o 3TC y un tercer fármaco activo frente al VIH<sup>7,8</sup>. Si está contraindicado el TDF, el fármaco de elección es el entecavir ajustado según la función renal y el fracaso previo a 3TC (0.5 mg/d en pacientes sin exposición a 3TC, 1 mg/d para el resto).

Aunque entecavir tiene actividad anti-VIH in vitro no debe utilizarse sin un TAR efectivo por el riesgo de selección de la mutación 184I/V<sup>7</sup>.

El tratamiento con peg-IFN durante 48 semanas se puede plantear en casos muy concretos: pacientes con CD4 superiores a 500  $\mu$ l, baja carga viral del VHB, transaminasas elevadas y HBeAg positivo, en pacientes en los que no se plantea el inicio del TAR.

Por su parte, telbivudina no ofrece ninguna ventaja en pacientes VIH+ es un fármaco de barrera genética baja frente al VHB y aunque carece de actividad anti-VIH, en monoterapia podría generar resistencias frente al 3TC<sup>2</sup>.

La indetectabilidad del ADN-VHB se alcanza más tardíamente que la del VIH, en algunos casos después de la semana 48 de tratamiento, aunque esto no influye en la aparición de resistencias ni en el fracaso terapéutico con pautas que incluyen TDF<sup>9</sup>.

### 3.4 TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN MÚLTIPLE POR VHB-VHC-VHD

Las infecciones por VHB-VHC y VHB-VHC-VHD se asocian con una progresión más rápida de la fibrosis hepática<sup>10</sup>.

Las indicaciones de tratamiento para los pacientes coinfectados por VHB-VHC son las

mismas que para cada una de las infecciones por separado. En pacientes con infección múltiple, existe una predominancia de replicación (VHD>VHC>VHB) que condiciona la detección de cargas virales del VHB y del VHC más bajas que en pacientes sin infección múltiple<sup>11</sup>.

Se debe tener en cuenta que simeprevir (SMV) aumenta los niveles de TDF y, potencialmente, el riesgo de nefrotoxicidad.

En un estudio observacional en pacientes infectados por VIH y coinfectados por VHB/VHD, la adición de interferón durante 48 semanas al tratamiento con TDF (n=4) se asoció con un mayor descenso del ARN-VHD en comparación con TDF (n=13). No obstante, la pauta óptima del tratamiento y la monitorización de la respuesta no están bien determinadas y la relevancia clínica de la disminución del ARN-VHD por efecto del IFN es desconocida<sup>12</sup>.

## RECOMENDACIONES

- Se recomienda el cribado serológico del VHB (HBsAg, antiHBs y antiHBc) en todos los pacientes infectados por VIH (AI).
- En aquellos con HBsAg positivo, se recomienda la determinación basal de HBeAg, anti-HBe, la cuantificación de ADN-VHB, preferentemente por PCR en tiempo real, y la determinación de Ac VHD (AI).
- En caso de anti-HBc aislado se debe valorar la presencia de hepatitis B oculta, determinando el ADN-VHB en suero (BII).
- En todos los coinfectados por VIH/VHB con replicación activa de VHB, se recomienda un TAR eficaz que incluya TDF +/- 3TC/FTC (AII).
- Entecavir, añadido a una pauta de TAR eficaz, es el fármaco de elección en pacientes que no pueden recibir TDF (AII).
- Se deben mantener los fármacos activos frente al VHB en caso de modificación del TAR por fracaso virológico o simplificación del TAR (AII).
- La hepatitis B aguda se cura espontáneamente en la mayoría de los casos. Su tratamiento solo está indicado si existen criterios de gravedad (ascitis y/o alteración de la coagulación) (BII).
- Se recomienda medir transaminasas y ADN-VHB cada 6 meses (BIII).
- Las recomendaciones de tratamiento en pacientes coinfectados por virus VHB y VHC son las mismas que en la infección individual por cada virus (AIII).



## REFERENCIAS

1. Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S, Antunes F, Ledergerber B, Katlama C, et al. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progresión, response to HAART and increased mortality in the EuroSIDA cohorte. *AIDS* 2005;19:2117-25.
2. Lok AS, McMahon BJ. Chronic Hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009; Sep, 50 (3): 661-668.
3. Thio CL. Hepatitis B and Human immunodeficiency virus coinfection. *Hepatology* 2009; 49: S138-45.
4. Samal J, Kandpal M, Vivekanandan P. Molecular Mechanisms Underlying Occult Hepatitis B Virus Infection. *Clin. Microbiol. Rev.* 2012, 25(1):142. DOI:10.1128/CMR.00018-11.
5. Neau D, et al. 2005. Occult hepatitis B virus infection in HIV-infected patients with isolated antibodies to hepatitis B core antigen: Aquitaine cohort, 2002–2003. *Clin. Infect. Dis.* 40:750 –753.
6. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Donato MF, Ronchi G, Conte D, et al. Etiology related determinants of liver stiffness values in chronic hepatitis B or C. *J Hepatol* 2011;54:621-8.
7. Wang HS, Han SH. Management of hepatitis B in special patient populations. *Clin Liver Dis* 2010; 14: 505-20.
8. Rapti IN, Hadziyannis SJ. Treatment of special populations with chronic hepatitis B infection. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 5: 323-39.
9. De Vries-Sluijs TE, Reijnders JG, Hansen BE, Zaaijer HL, Prins JM, Pas SD, et al. Long-term therapy with tenofovir is effective for patients co-infected with human immunodeficiency virus and hepatitis B virus. *Gastroenterology* 2010; 139: 1934-41.
10. Lacombe K, Rockstroh J. HIV and viral hepatitis coinfections: advances and challenges.. *Gut.* 2012 May;61 Suppl 1:i47-58.
11. Arribas JR, González-García JJ, Lorenzo A, Montero D, Ladrón de Guevara C, Montes M, et al. Single (B or C), dual (BC or BD) and triple (BCD) viral hepatitis in HIV-infected patients in Madrid, Spain. *AIDS.* 2005;19:1361-5.
12. Boyd A, Mialhes P, Brichler S, Scholtès C, Maylin S, Delaugerre C, et al Effect of tenofovir with and without interferon on hepatitis D virus replication in HIV-hepatitis B virus-hepatitis D virus-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2013 Dec;29(12):1535-40.

**Tabla 1.** Marcadores serológicos del VHB e interpretación clínica

	Anti-HBs	HBsAg	Anti-HBc (IgM)	Anti-HBc (IgG)	HBeAg	Anti-HBe	ADN-VHB
Infección aguda	-	+	+	-/+	+	-	+
Infección pasada	+/-	-	-	+	-	-	-
Portador asintomático	-	+	-	+	-	-/+	-
Hepatitis crónica activa HBeAg +	-	+	-	+	+	-	+
Hepatitis crónica activa Mutante pre-Core	-	+	-	+	-	-/+	+
Infecc. oculta seropositiva	+	-	+/-	+	+/-	-/+	+
Infecc. oculta seronegativa	-	-	-	-	-	-	+
Vacunación	+	-	-	-	-	-	-

## 4. EPIDEMIOLOGÍA, HISTORIA NATURAL Y PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR VHC. IMPACTO DE LA ERRADICACIÓN

La coinfección por VIH y VHC es frecuente dado que ambos virus comparten mecanismos de transmisión. En España, la principal vía de transmisión del VHC en infectados por el VIH ha sido el consumo de drogas por vía parenteral (CDVP). Actualmente, la mayoría de las infecciones ocurren en varones con prácticas homosexuales de riesgo<sup>1</sup>. No existe vacuna para el VHC y las principales medidas preventivas consisten en el uso de preservativo en las relaciones sexuales, especialmente cuando hay penetración anal, y en evitar compartir jeringuillas<sup>2</sup>.

En España la prevalencia del VHC en los nuevos diagnósticos de VIH ha disminuido drásticamente desde 1997, en paralelo con el descenso del CDVP como mecanismo principal de la transmisión del VIH<sup>3</sup>. A pesar de ello, 30% de los pacientes tienen una hepatitis crónica por VHC, siendo los genotipos predominantes el 1 (57-61%), el 4 (15-20%) y el 3 (12-15%)<sup>4,5</sup>. Aproximadamente, 40% de estos pacientes han recibido tratamiento previo con interferón, 70% tiene un genotipo desfavorable de la IL28B (CT/TT) y 19-30% tienen datos de cirrosis hepática en la elastografía de transición<sup>4,5</sup>.

En los pacientes coinfectados la fibrosis hepática progresa más rápidamente y es mayor el riesgo de evolución a cirrosis y de descompensación hepática<sup>6</sup>. A esto contribuyen la inmunosupresión y la acción directa del propio VIH<sup>7</sup>. La infección por VHC puede a su vez favorecer la progresión de la infección por VIH y la aparición de otras comorbilidades como enfermedad cardiovascular, cáncer, insuficiencia renal, osteoporosis y deterioro neurocognitivo<sup>8</sup>. Incluso en pacientes en TAR la infección por VHC es una causa importante de morbilidad y mortalidad por cualquier causa<sup>9</sup>. En los pacientes coinfectados la respuesta viral sostenida al tratamiento del VHC (RVS) reduce significativamente el riesgo de descompensación hepática, hepatocarcinoma, trasplante hepático y muerte<sup>10,11</sup>. Además, la RVS disminuye el riesgo de progresión de la infección por VIH y las muertes de causa no hepática<sup>11</sup>. También se observan beneficios clínicos en pacientes que recidivan<sup>12</sup> y en pacientes con fibrosis hepática moderada (F2) que obtienen una RVS<sup>13</sup>.

### RECOMENDACIONES

- Se recomienda plantear el tratamiento del VHC en todos los pacientes coinfectados por VIH (All).

## REFERENCIAS

1. Yaphe S, Bozinoff N, Kyle R, Shivkumar S, Pai NP, Klein M. Incidence of acute hepatitis C virus infection among men who have sex with men with and without HIV infection: a systematic review. *Sex Transm Infect* 2012;88:558-564.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *MMWR Recomm Rep* 1998;47:1-39.
3. Perez Cachafeiro S, Del Amo J, Iribarren JA, Salavert Lleti M, Gutierrez F, Moreno A, et al. Decrease in serial prevalence of coinfection with hepatitis C virus among HIV-infected patients in Spain, 1997-2006. *Clin Infect Dis* 2009;48:1467-1470.
4. Poveda E, Vispo E, Barreiro P, de Mendoza C, Labarga P, Fernandez-Montero JV, et al. Predicted effect of direct acting antivirals in the current HIV-HCV-coinfected population in Spain. *Antivir Ther* 2012;17:571-575.
5. González García J, Navarro San Francisco C, Condes E, Díez Romero C, Quereda C, Zamora F, et al. Trends in HCV Infection, Liver Disease Severity, and Specific Treatment Modalities among HIV+ Patients: Madrid, Spain (Paper #746). In: 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2012; Seattle, WA; 2012.
6. Graham CS, Baden LR, Yu E, Mrus JM, Carnie J, Heeren T, Koziel MJ. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2001;33:562-569.
7. Lin W, Weinberg EM, Chung RT. Pathogenesis of Accelerated Fibrosis in HIV/HCV Co-infection. *J Infect Dis* 2013;207 Suppl 1:S13-18.
8. Operskalski EA, Kovacs A. HIV/HCV co-infection: pathogenesis, clinical complications, treatment, and new therapeutic technologies. *Curr HIV/AIDS Rep* 2011;8:12-22.
9. Berenguer J, Alejos B, Hernando V, Viciano P, Salavert M, Santos I, et al. Trends in mortality according to hepatitis C virus serostatus in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2012;26:2241-2246.
10. Berenguer J, Alvarez-Pellicer J, Martin PM, Lopez-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;50:407-413.
11. Berenguer J, Rodriguez E, Miralles P, Von Wichmann MA, Lopez-Aldeguer J, Mallolas J, et al. Sustained Virological Response to Interferon Plus Ribavirin Reduces Non-Liver-Related Mortality in Patients Coinfected With HIV and Hepatitis C Virus. *Clin Infect Dis* 2012;55:728-736.
12. Berenguer J, Alvarez-Pellicer J, Carrero A, Von Wichmann MA, Lopez-Aldeguer J, Mallolas J, Galindo MJ, et al. Clinical effects of viral relapse after interferon plus ribavirin in patients co-infected with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *J Hepatol* 2013;58:1104-1112.
13. Berenguer J, Zamora FX, Carrero A, Von Wichmann MA, Crespo M, Lopez-Aldeguer J, et al. Effects of sustained viral response in patients with human immunodeficiency virus and chronic hepatitis C and nonadvanced liver fibrosis. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2014; En prensa.

# 5. EVALUACIÓN DE LA FIBROSIS HEPÁTICA. UTILIDAD DE LA ELASTOMETRÍA HEPÁTICA EN LA VALORACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL (HTP) Y LA PREDICCIÓN DE DESCOMPENSACIÓN HEPÁTICA

La evaluación de la fibrosis hepática tiene valor pronóstico, permite identificar a los pacientes con cirrosis y entre estos a aquellos con mayor riesgo de complicaciones o descompensación; también tiene utilidad en la toma de decisiones terapéuticas.

La determinación de la rigidez hepática (RH) por medio de la elastometría de transición, permite estimar la fibrosis hepática con fiabilidad. En la población coinfectada por VIH/VHC, se han desarrollado puntos de corte que permiten distinguir la fibrosis hepática nula o ligera ( $F_0$ - $F_1$ ,  $RH \leq 6$  kPa) y la fibrosis hepática significativa ( $F \geq 2$ ,  $RH \geq 9$  kPa)<sup>1</sup>. La fiabilidad de la RH entre  $>6$  kPa y  $< 9$  kPa para predecir o descartar la presencia de fibrosis hepática significativa es menor (tabla 1).

La  $RH \geq 14.6$  kPa se ha validado como punto de corte diagnóstico de cirrosis en pacientes coinfectados<sup>2</sup>. La  $RH \geq 9.5$  kPa se corresponde con una fibrosis hepática avanzada ( $F \geq 3$ ) en los mono infectados por VHC, pero esto no se ha validado en coinfectados.

Respecto al valor pronóstico en pacientes coinfectados, una  $RH < 21$  kPa permite excluir las varices esofágicas con riesgo de sangrado<sup>3</sup>; en otro estudio, se establecieron dos puntos de corte de rigidez hepática para predecir la ausencia ( $< 25$  kPa) o presencia ( $\geq 40$  kPa) de eventos hepáticos a los 3,5 años<sup>4</sup>; asimismo, una  $RH > 40$  kPa se asocia con un riesgo muy alto de descompensación a corto plazo<sup>5</sup>.

En la coinfección por VIH/VHC la RH permite pronosticar la probabilidad de descompensación con mayor fiabilidad que la biopsia<sup>6</sup>. Los sujetos con RH inicial  $< 9,5$  kPa tienen un riesgo muy bajo de descompensación<sup>7</sup>.

Los valores de RH permiten fundamentar las decisiones terapéuticas. Se ha observado un beneficio global del tratamiento frente al VHC en pacientes coinfectados por VIH con fibrosis  $F \geq 2$ <sup>8</sup>. No obstante, el riesgo de progresión de la fibrosis hepática no es uniforme en todos los pacientes y se debe valorar la RH periódicamente, al menos una vez al año. La presencia de esteatosis hepática contribuye a aumentar la rigidez hepática y puede causar una sobrevaloración de la fibrosis hepática<sup>9</sup>.

**Tabla 1.** Correlación entre la elastometría de transición y la fibrosis hepática

Elastometría hepática	Estadio de fibrosis (escala Metavir)
< 6 KPa	F0-F1
6,1-9,4 KPa	La correlación es menos precisa. Puede haber fibrosis significativa (F2)
≥ 9,5-14,5 KPa	F3
≥ 14,6 KPa	F4

## RECOMENDACIONES

- La medida de la rigidez hepática (RH) mediante elastometría permite una estimación fiable de la fibrosis hepática (AII).
- Se recomienda la evaluación periódica de la RH, al menos una vez al año, en todos los pacientes coinfectados VIH/VH, por su valor pronóstico y utilidad en la toma de decisiones terapéuticas (AIII).

## REFERENCIAS

1. Macías J, Recio E, Vispo E, Rivero A, López-Cortés LF, Ríos MJ, et al. Application of transient elastometry to differentiate mild from moderate to severe liver fibrosis in HIV/HCV co-infected patients. *J Hepatol*. 2008; 49: 916-922.
2. Vergara S, Macías J, Rivero A, Gutiérrez-Valencia A, González-Serrano M, Merino D, et al. The use of transient elastometry for assessing liver fibrosis in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 969-974.
3. Pineda JA, Recio E, Camacho A, Macías J, Almodóvar C, González-Serrano M, et al. Liver stiffness as a predictor of esophageal varices requiring therapy in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients with cirrhosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51: 445-449.
4. Pérez-Latorre L, Sánchez-Conde M, Rincón D, Miralles P, Aldamiz-Echevarria T, Carrero A, et al. Prediction of liver complications in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis with and without HIV coinfection: comparison of hepatic venous pressure gradient and transient elastography. *Clin Infect Dis* 2014; 58(5): 713-8.
5. Merchante N, Rivero-Juárez A, Téllez F, Merino D, Ríos-Villegas MJ, Márquez-Solero M, et al. Liver stiffness predicts clinical outcome in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus-coinfected patients with compensated liver cirrhosis. *Hepatology* 2012; 56: 228-238.
6. Macías J, Márquez M, Merino D, Téllez F, Rivero A, López-Cortés LF, et al. Short-term risk of decompensation among HIV/HCV-coinfected patients with significant fibrosis. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); 2014 March 3-6; Boston, USA. Abstract 646.
7. Macías J, Camacho A, Von Wichmann MA, López-Cortés LF, Ortega E, Tural C, et al. Liver stiffness measurement versus liver biopsy to predict survival and decompensations of cirrhosis among HIV/HCV-coinfected patients. *AIDS* 2013; 27: 2541-2549.
8. 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: 407-413.
9. Sanchez-Conde M, Montes Ramirez ML, Bellon Cano JM, Caminoa A, Alvarez Rodríguez F, González García J, et al. Impact of liver steatosis on the correlation between liver stiffness and fibrosis measured by transient elastography in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *J Viral Hepat* 2011; 18(7): e278-83].

## 6. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS AGUDA POR VHC (HAC)

En los últimos años se ha visto un aumento de la incidencia de HAC en HSH infectados por el VIH, debido al contagio por vía sexual y en relación con diversos factores: alta carga viral del VHC en sangre y semen, prácticas sexuales de alto riesgo (penetración anal sin preservativo), coexistencia de otras ITS ulcerativas, promiscuidad sexual y uso de drogas recreativas.

El diagnóstico se basa en la sospecha clínica –elevación de transaminasas, acompañada o no de síntomas- y se confirma mediante seroconversión de anticuerpos anti-VHC y/o detección de ARN-VHC. Otros criterios adicionales de diagnóstico son: elevación de ALT >10 veces el límite superior de la normalidad, contacto de riesgo en los 6 meses previos y ausencia de otra causa de hepatitis. La eliminación espontánea del VHC se produce en el 13-16% de los coinfectados y suele ocurrir en las primeras 12 semanas después de la infección<sup>1</sup>.

No está establecido el tratamiento óptimo de la HAC en coinfectados<sup>1-4</sup>. Los datos de RVS (de 0 a 80%) proceden de estudios observacionales, con pautas diversas de IFN +/-RBV de duración variable (24-48s) (Tabla 1). Existe poca experiencia con pautas que incluyan a los nuevos antivirales directos en el tratamiento de la HAC.

### RECOMENDACIONES

- Se debe aconsejar a los pacientes medidas de prevención, tanto primaria como para evitar la reinfección (AIII).
- Realizar serología de VHC y determinación del ARN-VHC en caso de elevación de transaminasas inexplicada, cuadro clínico compatible con hepatitis aguda o sospecha de exposición (AII). Se debe realizar un estudio serológico, al menos anual, en personas en riesgo de infección por VHC (AIII). Se debe ofrecer tratamiento a todos los pacientes con disminución del ARN-VHC  $< 2 \log_{10}$  en la semana 4 de seguimiento o con ARN-VHC detectable en la semana 12 de la infección (AII).
- El tratamiento estándar consiste en PegIFN y RBV (1000-1200 mg según peso) durante 48s, siguiendo las reglas de parada. En pacientes con RVR se acortará a 24s (BII).



## REFERENCIAS

1. Boesecke C, Rockstroh JK. Acute hepatitis C in patients with HIV. *Semin. Liver Dis.* 2012;32(2):130–137.
2. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2014;60:392–420.
3. European AIDS Clinical Society Guidelines: Treatment of Acute Hepatitis C. EACS Guidelines 7.0 (October 2013). Disponible en [http://www.eacsociety.org/Portals/0/Guidelines\\_Online\\_131014.pdf](http://www.eacsociety.org/Portals/0/Guidelines_Online_131014.pdf).
4. 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.
5. Gilleece YC, Browne RE, Asboe D, Atkins M, Mandalia S, Bower M, et al. Transmission of hepatitis C virus among HIV-positive homosexual men and response to a 24-week course of pegylated interferon and ribavirin. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;40:41–6.
6. Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, Santantonio T, Mayer J, Zankel M, et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med.* 2001;345:1452–7.
7. Serpaggi J, Chaix ML, Batisse D, Dupont C, Vallet-Pichard A, Fontaine H, et al. Sexually transmitted acute infection with a clustered genotype 4 hepatitis C virus in HIV-1-infected men and inefficacy of early antiviral therapy. *AIDS.* 2006;20:233–40.
8. Vogel M. Epidemiology and treatment of sexually transmitted acute hepatitis C. *Curr Opin HIV AIDS.* 2007;2:454–9.
9. Fierer D, Fishman S, Uriel A, Carriero D, Factor S, Mullen M, et al. Characterization of an Outbreak of Acute HCV Infection in HIV-infected Men in New York City. 2009 16th conference on retroviruses and opportunistic infections. Montreal. February 2009 (poster 802).
10. Matthews GV, Hellard M, Haber P, Yeung B, Marks P, Baker D, et al. Characteristics and treatment outcomes among HIV-infected individuals in the Australian Trial in Acute Hepatitis C. *Clin Infect Dis.* 2009;48:650–8.
11. Lambers F, van der Berk G, van der Meer J, Spijkerman I, Molenkamp R, Coutinho R, et al. Treatment Outcome of Acute Hepatitis C Virus Infection in HIV-infected MSM: The Effect of Treatment Length. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2010). San Francisco, USA. February 16–19, 2010. Abstract 641.
12. Hare B, Marks K, Luetkemeyer A, Charlebois, Glesby M, Talal A, et al. Kinetically Guided PEG Alfa-2a and RBV Therapy for HIV+ Adults with Acute HCV Infection 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2010). San Francisco, USA. February 16–19, 2010. Abstract 639.
13. Stellbrink H-J, Schewe CK, Vogel M, Hoffmann C, Noah C. Incidence, Genotype Distribution, and Prognosis of Sexually Transmitted Acute Hepatitis C in a Cohort of HIV-infected Patients. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2010). San Francisco, USA. February 16–19, 2010. Abstract 645.
14. Laguno M, Martínez-Rebollar M, Perez I, Costa J, Larrousse M, Calvo M, et al. Low rate of sustained virological response in an outbreak of acute hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* 2012;28(10):1294–300.
15. Fierer DS, Dieterich DT, Mullen MP, Branch AD, Uriel AJ, Carriero DC, et al. Telaprevir in the Treatment of Acute Hepatitis C Virus Infection in HIV-Infected Men. *Clin. Infect. Dis.* 2014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24336914>. Accessed January 13, 2014.

**Tabla 1.** Tratamiento de la hepatitis aguda C en pacientes coinfectados por el VIH

Estudio Origen, (cita)	Pacientes Tratados	Datos demográficos y clínicos	Tratamiento	RVS	Eliminación espontánea
Londres, (5)	27	100% HSH 86% genotipo 1	PEG INF +RBV x 24sem	59%	24%
Paris, (6)	14	100% HSH 72% asintomáticos 28% genotipo 1	PEG INF+RBV 24sem	71%	4%
Paris, (7)	10	100% HSH 83% asintomáticos 83% genotipo 4	INF alfa (n=7) INF alfa +RBV (n=2) y PEG INF (n=1 ) 24-48sem	0%	ND
Alemania, (8)	36	100% HSH 91% genotipo 1/4	PEG INF ( n=15) PEG INF+RBV n=21) 24-48sem	61%	27%
Nueva York, (9)	10	81% HSH 91% genotipo 1	PEG INF+RBV 24-48sem	80%	9%
Australia, (10)	22	56% HSH 72% asintomáticos 60% genotipo 1	PEG INF ( n=2 2) PEG INF +RBV n=20) 24sem	73% 80%	ND
Holanda, (11)	53	100% HSH 64% genotipo 1 20% genotipo 4	PEG INF+RBV 24-48sem	68%	ND
USA, (12)	21	81% HSH 95% genotipo 1	PEG INF+RBV 24sem	42%	24%
Alemania, (13)	53	100% HSH 43% genotipo 1 35% genotipo 4	PEG INF ( n= 2 ) PEG INF +RBV (n= 51) 24sem	77%	19%
Barcelona, (14)	38	95% HSH 50% genotipo 1 37% genotipo 4	PEG INF+RBV (n= 32) 24sem	47%	3%
USA, (15)	19	100% HSH 100% genotipo 1	TVR+PEG INF+RBV 12sem	84%	NA

**HSH:** hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres;  
**PEG INF:** Interferon pegilado;

**sem:** semanas;

**INF alfa:** Interferon alfa;  
**pac:** pacientes;

**RBV:** Ribavirina;  
**RVS:** respuesta viral sostenida;

# 7. INDICACIONES Y OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO DE VHC. FACTORES PREDICTIVOS Y TIPOS DE RESPUESTA

El objetivo del tratamiento es la RVS24, definida por ARN-VHC indetectable 24 semanas tras completar el tratamiento previsto. La RVS12 tras tratamiento con PegIFN/RBV tiene una concordancia del 99% con la RVS24, y actualmente se acepta como medida de erradicación<sup>1</sup>. Esta concordancia también se ha observado con los AAD.

Se han definido también criterios de valoración durante el tratamiento. Son útiles para establecer su duración ("terapia guiada por respuesta", TGR) y valorar, en caso de fallo terapéutico, la probabilidad de respuesta al re- tratamiento (tabla 1) La TGR no se aplica a todos los nuevos AAD, ni se ha validado en genotipos distintos al 1, en este sentido en las terapias con SOF la duración del tratamiento es fija.

La cinética viral y la tolerancia durante las primeras semanas serán los determinantes principales para modificar o suspender el tratamiento.

Por las razones aducidas en el capítulo 2, se debe plantear el tratamiento en todos los pacientes coinfectados por el VHC, aunque el tratamiento es prioritario en aquellos con fibrosis moderada (F2) o avanzada (F3-F4) o con manifestaciones extrahepáticas graves, y en las mujeres en edad fértil que se planteen un embarazo.

En los pacientes con fibrosis F0-F1, la indicación debe ser individualizada en función de la probabilidad de obtener una RVS, las preferencias del paciente, las contraindicaciones de los tratamientos actuales y la disponibilidad futura de opciones terapéuticas más eficaces y/o menos tóxicas<sup>3</sup>.

Los factores predictores de respuesta favorable al IFN, dependientes del virus, son el genotipo del VHC (genotipo 2/3) y la viremia basal (ARN-VHC < 800.000 UI/mL)<sup>4</sup>. La ausencia de cirrosis y el polimorfismo CC de la IL28B son los factores del huésped con mayor valor predictor de respuesta favorable<sup>5</sup>. Otros factores relevantes del huésped, no modificables (sexo masculino, raza negra, edad > 40 años) o modificables (esteatosis, consumo de drogas y alcohol, resistencia a la insulina y un alto IMC) se asocian con menor probabilidad de respuesta<sup>4</sup>. Sin embargo la influencia de estos factores predictivos disminuye en las pautas que incluyen AAD<sup>6</sup>.

## RECOMENDACIONES

- El tratamiento del VHC está indicado en pacientes con fibrosis significativa (F2) (AII) y de forma prioritaria en aquellos con fibrosis avanzada F3-F4 o con manifestaciones extrahepáticas graves, con independencia del grado de fibrosis (AII).
- En los pacientes con Fibrosis F0-F1 se debe individualizar la decisión terapéutica (AII).

## REFERENCIAS

---

1. Martinot-Peignoux M, Hepatology 2010;51:1122–1126.
2. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. N Engl J Med. 2013;368:1878–1887.
3. Tillmann HL: Hepatitis C infection and presence of advanced fibrosis: Wait or treat? Why wait? There is no time to lose, is there? Journal of Hepatology 2013 vol. 58 j 412–414.
4. Asselah T, Estrabaud E, Bieche I, Lapalus M, De Muynck S, Vidaud M, et al. Hepatitis C: viral and host factors associated with non-response to pegylated interferon plus ribavirin Liver Int. Oct 2010; 30(9): 1259–1269.
5. Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS, Ge D, Fellay J, Shianna KV, et al. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. Gastroenterology 2010;139:e118.
6. 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;370:1594-603.

**Tabla 1.** Tipos de respuesta al tratamiento

Tipo de Tratamiento	Definición
<b>Peginterferón-<math>\alpha</math> + Ribavirina</b>	
Respuesta viral rápida (RVR)	ARN-VHC indetectable en S4 de tratamiento
Respuesta viral precoz completa (RVPc)	ARN-VHC detectable en S4 pero indetectable en S12
Respuesta viral precoz parcial (RVPp)	ARN-VHC detectable en S 4, descenso de > 2 log respecto a basal en S 12 pero detectable, indetectable en S24
Respuesta parcial (RP)	ARN-VHC detectable en S4, descenso > de 2 log en S12 pero detectable, ARN- VHC detectable en S24
Respuesta nula (RN)	ARN-VHC detectable en S4 y descenso de < 2 log respecto a basal en S12
<b>Peginterferón-<math>\alpha</math> + Ribavirina + AAD</b>	
Respuesta virológica rápida extendida (RVRe)	ARN-VHC <25 UI/ml en S4 del tratamiento triple e indetectable en S12
Respuesta viral sostenida en semana 12 (RVS12)	ARN-VHC <25 UI/ml 12 semanas después de haber finalizado el tratamiento
Recidiva	ARN-VHC detectable 12-24 semanas después de haber finalizado el tratamiento con ARN-VHC indetectable

# 8. TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR VHC, GENOTIPO 1

## BOCEPREVIR Ó TELAPREVIR + PR

En pacientes co-infectados por VIH y VHC genotipo 1 y sin tratamiento previo para VHC la RVS tras tratamiento con Boceprevir (BOC) o Telaprevir (TVR) fue superior (63%-74%) que en los tratados con PR (29%-45%) (Tabla 1)<sup>1,2</sup>. La eficacia y los efectos secundarios con ambas pautas triples fueron similares a los observados en pacientes mono-infectados. La dosis de RBV fue 800 mg/d en casi todos los pacientes.

A pesar de que se han descrito interacciones farmacocinéticas significativas, la coadministración de lopinavir/r, atazanavir/r y darunavir/r, permitida en el estudio con PR/BOC no afectó a la eficacia<sup>1</sup>.

Los resultados del estudio Unite 115 apoyan la dosificación de TVR cada 12 horas en pacientes co-infectados y TAR basado en IP/r o Raltegravir, así como la posibilidad de acortar la duración a 24 semanas (T12 + PR24) en pacientes sin cirrosis con ARN-VHC indetectable en S4 y S12 (Tabla1).

En pacientes co-infectados pre-tratados, los resultados de los estudios observacionales (Tabla 1) son similares a los obtenidos en los ensayos clínicos con pacientes mono-infectados. La eficacia de estas pautas es insuficiente en pacientes cirróticos o con respuesta previa a P/R parcial o nula.

Debido a su eficacia limitada y su elevada toxicidad, el tratamiento con BOC y TVR debe ser considerado de uso excepcional, en pacientes con genotipo 1, sin tratamiento o con recidiva previa a PR, cuando no estén disponibles las pautas consideradas preferentes o alternativas:

- 1) P/R + TVR x 12s + P/R x 36s. (AI). Si carga viral indetectable en s4 y s12, en ausencia de cirrosis: P/R x 24s (BI).
- 2) P/R x 4s (lead-in) + P/R + BOC x 44s. (BI).

## SOFOSBUVIR (SOF) + PR

En el estudio NEUTRINO<sup>3</sup>, 291 pacientes infectados por VHC, genotipo 1, sin tratamiento previo, recibieron tratamiento con SOF + PegIFN alfa-2a + RBV (1000-1200 mg/d) durante 12 semanas. Globalmente, el 89% de los pacientes con genotipo 1 alcanzó RVS12: subtipo 1a, 92% (207/225); subtipo 1b, 82% (54/66). La RVS12s fue menor en pacientes cirróticos (80%) que en los no cirróticos (92%).

En un estudio observacional multinacional (HCV-TARGET)<sup>4</sup>, se analizaron 2063 pacientes tratados con pautas basadas en SOF, en combinación con PR o con SMV +/- RBV (en pacientes con genotipo 1) o en combinación con RBV (en pacientes con genotipos 2 ó 3); 48% eran cirróticos, 52% pretratados y 18% con fracaso previo a tratamiento triple con PR + IP. Globalmente, 5,7% de los pacientes presentó efectos secundarios graves (fallecieron 12 pacientes, de ellos 9 cirróticos).

En este estudio el 85% (140/164) de los pacientes con genotipo 1 (45% pretratados, 27% pretratados con PR + IP) tratados durante 12 semanas con SOF + PR obtuvieron una RVS4. La RVS4 fue superior en pacientes no cirróticos (90%) que en cirróticos (70%).

En el estudio observacional TRIO<sup>16</sup> (n= 295, con genotipo 1) la RVS 12s global en pacientes sin tratamiento previo (análisis por intención de tratamiento) fue 77%, sin diferencias entre pacientes cirróticos (81%;112/138) o no (81%; 25/31). En pacientes con fracaso previo (RN:36%) la RVS12 fue 72% (90/125) : 76% en no cirróticos (n=39) y 62% en cirróticos (n= 85). En función del régimen previo, la RVS12 fue 73% en pacientes con fallo previo a IP + PR (n=40) y 67% en pacientes con fallo previo a PR (n=36). Un 2% de los pacientes abandonó el tratamiento por efectos secundarios.

## SIMEPREVIR (SMV) + PR

En los ensayos clínicos QUEST-1<sup>5</sup> y QUEST-2<sup>6</sup> se compararon la eficacia y seguridad de SMV (150 mg/d) + PR frente a placebo + PR durante 24 o 48 semanas (según criterios de TGR) en pacientes mono infectados por VHC genotipo 1 sin tratamiento previo; la RVS24s global fue 80%-81% para SMV+PR y 50% para PBO+P/R.. La RVS en los pacientes infectados por VHC subtipo 1a con y sin el polimorfismo Q80K en la proteasa fue del 58 % y del 84% respectivamente. La RVS obtenida por los pacientes con subtipo 1b fue del 85% (228/267) globalmente y del 90% (172/192) en el subgrupo de pacientes europeos incluidos en ambos estudios<sup>7</sup>. En función del grado de fibrosis basal alcanzaron RVS 84% (317/378) de los pacientes con fibrosis F0-F2, 73% (60/82) con F3 y 60 % de los pacientes con cirrosis.

Un aspecto remarcable es el valor predictivo de la respuesta obtenida con esta pauta en la semana 4 de tratamiento. De los 521 pacientes que iniciaron tratamiento con SMV en los estudios QUEST el 78% (404/521) mostraron una RVR y de ellos el 90% (362/404) alcanzó RVS12.

En el estudio TMC435-C212<sup>8</sup>, se analizaron 106 pacientes coinfectados por VIH/VHC tratados con SMV/PR, con RVS12s global del 74%; sin tratamiento previo (n=53): 79 %; recidiva previa (n=15): 87%; RP (n=10): 70 %; RN (n=28): 57%. El 89% de los pacientes sin tratamiento previo o con recidiva obtuvo una RVRe y de estos 89% alcanzó RVS12s. El tratamiento con SMV + PR fue en general bien tolerado, con un perfil de tolerabilidad y seguridad similar al mostrado en mono infectados.

En el estudio PROMISE<sup>9</sup> se aleatorizaron pacientes mono infectados por VHC con recidiva previa tras P/R, a tratamiento con SMV (n=260) frente a placebo (n=133) durante 12 semanas, con P/R (24-48 semanas). La RVS12s fue de 86% (128/149) en los pacientes con subtipo 1b, y 70% (78/111) en aquellos con subtipo 1a (78% y 47% en los pacientes sin y con el polimorfismo Q80K, respectivamente). El 93% obtuvo una RVRe y acortó la duración total del tratamiento a 24 semanas.

En el estudio ATTAIN se demostró la no inferioridad de SMV frente a TVR, en combinación con PR, en pacientes mono infectados pretratados con respuesta parcial o nula a PR. En función de la respuesta previa, la RVS obtenida fue: pacientes con RP previa, 70% (163/234) con SMV frente a 68.5% (163/238) con TVR; pacientes con RN previa, 44% (63/145) con SMV frente a 47% (67/146) con TVR<sup>10</sup>. El riesgo de anemia fue 3 veces menor en los tratados con SMV, siendo además de carácter más leve que las acontecidas en el grupo de TVR.

## **SOF + RBV**

En el estudio Photon 1 el tratamiento con SOF/RBV durante 24 semanas en 114 pacientes coinfectados por VHC/VIH, sin tratamiento previo<sup>11</sup> mostró una RVS12 de 76%, con pocos efectos secundarios, atribuibles la mayoría a la RBV (tabla 1). En el estudio Photon 2<sup>12</sup> se incluyeron 112 pacientes sin tratamiento previo y genotipo 1. Globalmente, el 85% de los tratados 24 semanas con SOF + RBV obtuvo una RVS12: 65% (11/17) en pacientes cirróticos y 88% (84/95) en no cirróticos (tabla 1). En pacientes mono infectados también se ha observado una respuesta insuficiente a esta pauta en pacientes pretratados o con fibrosis avanzada<sup>13</sup>.

## **SOF + SMV +/- RBV**

En el estudio en fase IIb COSMOS se analizó la eficacia de SOF(400 mg/d) + SMV (150 mg/d) +/- RBV (1000-1200 mg/día) durante 12-24 semanas en dos cohortes de pacientes mono infectados por VHC. En pacientes con respuesta nula previa a P/R y fibrosis F0-F2 (n=80) la RVS12s fue de 96% (con RBV) y de 93% (sin RBV) en los tratados durante 12 semanas, y de 79% (con RBV) y de 93% (sin RBV) en aquellos tratados durante 24 semanas<sup>14</sup>.



En el análisis basado en los datos observados, todos los pacientes con genotipo 1b y genotipo 1a sin la mutación Q80K alcanzaron RVS12. Por el contrario, la RVS12 fue menor (83%-89%) en los pacientes con genotipo 1a con la mutación Q80K<sup>14</sup>.

En pacientes sin tratamiento previo o con respuesta nula y fibrosis F3-F4 (n=87), la RVS12s osciló entre 93%-100%. Al igual que en la cohorte previa, no se observaron diferencias de eficacia entre los tratados con o sin RBV. Todos los pacientes tratados 24s obtuvieron RVS; en los tratados 12s recidivaron 3 pacientes con genotipo 1a (dos sin la mutación Q80K y uno con dicha mutación)<sup>15</sup>.

En el estudio HCV-TARGET<sup>4</sup>, 89% (269/303) de los pacientes tratados durante 12 semanas con SOF + SMV +/- RBV (se añadió RBV en el 15% de los pacientes) obtuvo RVS4: genotipo 1a, 89%; genotipo 1b, 95%; no cirrosis 92%; cirrosis 87%. No se observaron diferencias entre los tratados con o sin RBV. Entre los pacientes con fracaso previo a PR + IP, 85% de los no cirróticos y el 79% de los cirróticos alcanzó RVS4 tras 12 semanas de tratamiento con SOF + SMV +/- RBV<sup>4</sup>.

En el análisis multivariante, la hipoalbuminemia, el genotipo 1a, cirrosis hepática descompensada y el fracaso previo con IPs se asociaron con una menor probabilidad de respuesta.

En el estudio TRIO<sup>16</sup>, en el análisis por intención de tratamiento, la RVS12 en pacientes naive tratados con SOF+SMV +/- RBV durante 12 semanas fue 83% (110/132): 88% en no cirróticos (n=77) y 75% en cirróticos (n=55). En los pacientes con fallo previo a PR, la RVS12 fue del 81% (117/144): 87% en no cirróticos (n=74) y 76% en cirróticos (n=70). En el análisis ajustado por el régimen previo, la RVS12 fue 82% en pacientes con fallo previo a IPs (n= 33) y 80% en pacientes con fallo previo a PR (n=75). El 1,4% de los pacientes tratados con SOF+SMV +/- RBV abandonaron el tratamiento por efectos adversos<sup>16</sup>.

En el estudio STOP C<sup>17</sup>, se aleatorizaron 50 pacientes coinfectados por VHC/VIH con genotipo 1, tanto sin tratamiento previo como pretratados, con cirrosis hepática (valor medio del MELD 16) al tratamiento con SMV + SOF + RBV durante 16 frente a 24 semanas. Alcanzaron RVS 82 % (23/28) de los tratados durante 16 semanas y 83% (18/22) de los tratados 24 semanas<sup>17</sup>.

En pacientes con intolerancia a IFN, SOF + SMV durante 12 semanas es más coste-efectivo que SOF + RBV durante 24 semanas<sup>18</sup>.

## **SOF + DACLATASVIR (DCV) +/-RBV**

En un estudio en fase IIb, 98% (164/167) de los pacientes mono infectados por VHC con genotipo 1, no cirróticos, tratados con SOF (400 mg/d) + DCV (60 mg/d) +/-RBV (1000-1200 mg/día) obtuvo RVS12, incluyendo 84 de los 85 tratados durante 24 semanas (los 44 pacientes sin tratamiento previo incluidos y 40 de los 41 con fracaso previo a PR + BOC ó TVR). El 97.6% (80/82) de los pacientes sin tratamiento previo y tratados 12

semanas alcanzó RVS19. No disponemos de datos de eficacia de esta pauta en pacientes cirróticos ni de la eficacia de la pauta de 12 semanas en pacientes pretratados.

## DCV + PR

En el estudio COMMAND-1, fase IIb, se evaluó la eficacia de DCV (60 mg/d) combinado con PR vs PR + placebo en pacientes mono infectados, genotipo 1, sin tratamiento previo. Globalmente, alcanzaron una RVS el 64% de los pacientes tratados con DCV+ PR y 36% de los tratados con placebo + PR.

Entre los tratados con DCV + PR, 87% (27/31) de los pacientes con subtipo 1b y el 58% (66/113) de los pacientes con subtipo 1a alcanzaron RVS<sup>20</sup>.

En el estudio de fase III, COMMAND-3, se evaluó la eficacia de DCV (60mg/día) durante 12s combinado con PR (TGR: 24-48s) vs. TVR x 12s +PR (TGR: 24-48s) en pacientes naive infectados por VHC genotipo 1. El 85% (228/268) de los pacientes con genotipo 1b tratados con DCV + PR alcanzó una RVS12: 77% (20/26) en pacientes cirróticos y 86% (208/242) en ausencia de cirrosis<sup>21</sup>. Entre los pacientes con genotipo 1b tratados con TVR + PR, el 81% (109/134) obtuvo una RVS12: cirróticos, 67% (10/15) y no cirróticos, 77% (20/26) demostrándose la no inferioridad en el subtipo 1b<sup>21</sup>.

## RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO DEL VHC GENOTIPO 1

### PACIENTES SIN TRATAMIENTO PREVIO O CON RECIDIVA A PR. SIN CONTRAINDICACIONES PARA IFN

Pautas preferentes:

1. PR + SOF (400 mg/d) x 12s (All)
2. PR x 24s (48s en cirróticos) + SMV x 12s, en genotipo 1b o 1a sin Q80K (AI)

Pauta alternativa:

1. PR x 24-48s + DCV x 24s en pacientes con genotipo 1b (PR:24s en pacientes con RVR: CV< 25 en s4 y s12) (BI)

## PACIENTES SIN TRATAMIENTO PREVIO O CON RECIDIVA A PR. IFN CONTRAINDICADO\*

### Pautas preferentes:

1. SOF + SMV x 12s (All)
2. SOF + DCV\*\* x 12s (All)
3. SOF + RBV x 24s pacientes sin cirrosis (All)

\* Además de las contraindicaciones recogidas en las fichas técnicas, dado el elevado riesgo de muerte, infección severa o descompensación hepática<sup>22,23</sup>, se debe considerar contraindicado el IFN en: pacientes cirróticos con descompensación previa; estadio B o C de Child; elastometría de transición > 40 kPa o albúmina 3,5gr/L y plaquetas < 90.000/mm<sup>3</sup>.

\*\* Aunque la asociación de RBV en esta pauta no ha demostrado un aumento de la RVS, se puede considerar su uso en pacientes cirróticos.

## PACIENTES CON FRACASO PREVIO A PR

### Pautas preferentes:

1. SOF + SMV, x 12s (All).
2. SOF + DCV\* x 24s (A-II)

### Pauta alternativa:

1. PR x 48s + SMV x 12s, en pacientes con RP previa\*\* y genotipo 1b ó 1a sin Q80K (BII)
2. PR + SOF (400 mg/d) x 12s (BII)
3. SOF + RBV x 24s, en pacientes no cirróticos (B-II)

\* Aunque la asociación de RBV en esta pauta no ha demostrado un aumento de la RVS y puede aumentar la frecuencia de efectos adversos de la combinación, se puede considerar su uso en pacientes cirróticos.

\*\* Muy baja probabilidad de respuesta en pacientes con RN previa.

## PACIENTES CON FRACASO PREVIO A PR + IP

Pautas preferentes:

**1.** SOF + SMV, x 12s (All)

**2.** SOF + DCV\* x 24s (All)

- \* Aunque la asociación de RBV en esta pauta no ha demostrado un aumento de la RVS y puede aumentar la frecuencia de efectos adversos de la combinación, se puede considerar su uso en pacientes cirróticos.

## REFERENCIAS

1. Sulkowski M, Pol S, Mallolas J, Fainboim H, Cooper C, Slim J, et al., P05411 study investigators. Boceprevir versus placebo with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin for treatment of hepatitis C virus genotype 1 in patients with HIV: a randomised, double-blind, controlled phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:597-605.
2. Sulkowski MS, Sherman KE, Dieterich DT, Bsharat M, Mahnke L, Rockstroh JK, et al. Combination therapy with telaprevir for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in patients with HIV: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013;159:86.
3. 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):1878-1887.
4. Jensen DM, O'Leary JG, Pockros PJ, et al. Safety and Efficacy of Sofosbuvir-Containing Regimens for Hepatitis C: Real-World Experience in a Diverse, Longitudinal Observational Cohort Program and abstracts of the 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; November 7-11, 2014; Boston, Massachusetts. Abstract 45.
5. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalsky VV, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014 Jun 3. pii: S0140-6736(14)60494-3. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60494-3.
6. Manns M, Marcellin P, Poordad F, de Araujo ES, Buti M, Horsmans Y, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2014 Jun 3. pii: S0140-6736(14)60538-9. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60538-9.
7. Jacobson I. et al. Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic HCV genotype 1 infection in treatment-naïve patients: efficacy in difficult-to-treat patient sub-populations in the QUEST-1 and 2 Phase III trials. AASLD 2013. Foster G et al. Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic HCV genotype 1 infection in treatment-naïve european patients in the QUEST-1 and QUEST-2 phase III trials. Póster P1127presentado en EASL 2014.
8. Dieterich D, Rockstroh JK, Orkin C, Gutiérrez F, Klein MB, Reynes J, et al. Simeprevir (TMC435) With Pegylated Interferon/Ribavirin in Patients Coinfected With HCV Genotype 1 and HIV-1: A Phase 3 Study. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 1579-87.
9. Forns X, Lawitz E, Zeuzem S, Gane E, Bronowicki JP, Andreone P, et al. Simeprevir with peginterferon and ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: a phase 3 trial. *Gastroenterology*. 2014 Jun;146(7):1669-79.
10. Reddy KR, Zeuzem S, Zoulim F, Weiland O, Horban A, Stanciu C, et al. Simeprevir versus telaprevir with peginterferon and ribavirin in previous null or partial responders with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (ATTAIN): a randomised, double blind, non-inferiority phase 3 trial. *The Lancet*. Published online.5 Dic 20.
11. Sulkowski MS, Naggie S, Lalezari J, Fessel WJ, Mounzer K, Shuhart M, et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C in patients with HIV coinfection. *JAMA*. 2014;312(4):353-61.
12. Molina JM, Orkin C, Iser DM, Zamora FX, Nelson M, Stephan C et al. All-Oral Therapy with Sofosbuvir Plus Ribavirin for the Treatment of HCV Genotype 1, 2,3 and 4 Infection in Patients Coinfected with HIV (PHOTON-2). Program and abstracts of the 20th International AIDS Conference; July 20-25, 2014; Melbourne, Australia. Abstract MOAB0105LB.

13. Osinusi A, Meissner EG, Lee YJ, Bon D, Heytens L, Nelson A, et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C genotype 1 in patients with unfavorable treatment characteristics: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:804-811.
14. Sulkowski M, Jacobson IM, Ghalib RH, et al. Once-daily simeprevir (TMC435) plus sofosbuvir (GS-7977) with or without ribavirin in HCV genotype 1 prior null responders with Metavir F0-2: COSMOS study subgroup analysis. 49th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL 2014). London, April 9-13, 2014. Abstract 07.
15. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study. *Lancet*. 2014; 384 (9956):1756-65.
16. Dieterich, D, Bacon RB, Flamm SL, Kowdley KV, Milligan S, Tsai N, et al. Evaluation of sofosbuvir and simeprevir-based regimens in the TRIO network: academic and community treatment of a real-world, heterogeneous population. Program and abstracts of the 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; November 7-11, 2014; Boston, Massachusetts. Abstract 46.
17. Basu P, Shah NJ, Aloysius M, et al. Simeprevir and Sofosbuvir with modified doses of Ribavirin (RBV) therapy on Telaprevir experienced Co infected (with HIV) cirrhotics with chronic hepatitis C (CHC) A randomized open label clinical pilot study: STOP C. Program and abstracts of the 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; November 7-11, 2014; Boston, Massachusetts. Abstract 993.
18. Hagan LM, Sulkowski MS, Schinazi RF. Cost analysis of sofosbuvir/ribavirin versus sofosbuvir/simeprevir for genotype 1 hepatitis C virus in interferon-ineligible/intolerant individuals. *Hepatology* 2014;60:37-45.
19. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med*. 2014;370(3):211-21.
20. Hezode C, Hirschfield GM, Ghesquiere W, Sievert W, Rodriguez-Torres M, Shafran SD, et al. Daclatasvir plus peginterferon alfa and ribavirin for treatment-naive chronic hepatitis C genotype 1 or 4 infection: a randomised study. *Gut* 2014;0:1-9.
21. Jacobson I, Zeuzem S, Flisiak R, Knysz B, Lueth S, Zarebska-Michaluk D et al. Daclatasvir vs Telaprevir in Combination with Peginterferon Alfa/Ribavirin in Treatment-Naive Patients with HCV Genotype 1: Phase 3 COMMAND-3 results. *Viral Hepatitis Congress*, October 2014, Frankfurt, Germany.
22. Merchante N, Rivero-Juárez A, Téllez F, Merino D, Ríos-Villegas MJ, Márquez-Solero M, et al. Liver stiffness predicts clinical outcome in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus-coinfected patients with compensated liver cirrhosis. *Hepatology* 2012; 56: 228-238.
23. 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 CO20-CUPIC) - NCT01514890. *J Hepatol* 2013; 59: 434-41.

**Tabla 1.** Tratamiento del VHC, genotipo1, con antivirales directos, en pacientes infectados por VIH

Estudio	Tratamiento	n	Diseño	Pacientes	Respuesta Viral	Efectos Secundarios	Bibliografía
P05411	Boceprevir (800 mg /8h) + PegIFN alfa-2b + RBV (600-1400 mg/d)	98	EC, fase 2, doble ciego, multicéntrico Pauta triple: PR (lead-in) + PR/B (44s) vs. PR48s	Naive F3-F4 (PR/B): 9 %	RVS24s: PR/B: 63% vs PR: 29%	Anemia grado≥3: 22 vs 21% Disgeusia: 28 vs 15% DC: 20 vs 9%	Lancet Infect Dis 2013;13:597
Ec 110	Telaprevir (750 mg/8h) <sup>1</sup> + PegIFN alfa-2a + RBV 800 mg/d2	62	EC, fase 2, doble ciego, multicéntrico Pauta triple: PR/T (12s) + PR (36s) vs PR 48s	Naive F3-F4 (PR/T): 22 %	RVS24s: PR/T 74% vs PR 45%	Anemia grado≥3:16 vs 14% Rash 13 vs 9%	Ann Intern Med 2013; 159:86
Unite 115	Telaprevir 1125 mg/12h1	182	No aleatorizado Fase 3, multicéntrico, abierto, T (12s) + PR variable: Naive o recaedores: RVG (24 vs.48s). RP ó RN: 48s	Naive, y pretratados F4: 21%	RVS12s <sup>3</sup> : Naive (n=82) 67%, Recidiva (n=22) 68% RP (n=20) 60% RN (n=23) 39%	Anemia grado≥3: 32% Rash 40% Anorectales 29% DC 11%	HepDART 2013; Poster 64
Cohorte Hispano -Alemana	Telaprevir,	151	Observacional, multicéntrico	Naive, y pretratados F4:53%	RVS12s <sup>3</sup> (n=52) 62%	Anemia 30%, Neutropenia 32% Rash 11% DC: 11%	CROI 2014 Abs 660
Cohorte Hispano -Alemana	Boceprevir	32	Observacional, Multicentrico Pauta:	Naive, y pretratados F4:75%	RVS12s <sup>3</sup> (n=28) 69%	Anemia grado≥3: 38%, Neutropenia 47% DC: 6%	CROI 2014 Abs 660
ANRS HC26 Telaprevih	Telaprevir	69	Observacional. Multicéntrico,	Naive, y pretratados F4:23%	RVS24s:80% Recidiva (n=27) 74% Rebote (n=6) 83%, F3-4 (n=27) 78% RP(n=15) 100% RN (n=21) 71%	Hematológicos16% EPO 65% Transfusión 23% Anemia grado4: 6% DC: <16s:10% >16s:10%	CROI 2014 Abs 668
ANRS HC27 BOCEPREVIH	Boceprevir PR	64	Observacional. Multicéntrico,	Naive, y pretratados	RVS24s:53% recaedores (n=20) 90%, RP(n=18) 61% RN (n=21) 24%	EPO 69% Transfusión 13% DC: 9%	CROI 2014 Abs 659LB
Photon 1	Sofosbuvir 400 mg + RBV 1000-1200 mg/d	114	No aleatorizado Sofosbuvir+RBV (24s)	Naive, <sup>4</sup> F4: 4% (n=5)	RVS24s: 76%(87/114) recidiva 22%, rebrote: n=1	Hiperbilirrubinemia con ATV 17% Anemia grado≥3: 17% DC 3/155 (24s)	CROI 2014 Abs 26
Photon 2	Sofosbuvir 400 mg + RBV 1000-1200 mg/d	112	No aleatorizado Sofosbuvir+RBV (24s)	Naive, <sup>4</sup> F4: 15% (n=17)	RVS24s: 85%(95/112) recidiva 13%, rebrote: n=0	DC por EA en los pacientes tratados 24s: 3% (7/255)	IAS 2014
Estudio 1910	Sofosbuvir 400 mg + PR	19	No aleatorizado. Sofosbuvir+PR (12s)	naives	RVS12s: 89% (17/19)	DC por EA 9%	IDW 2013 P714
C212	Simeprevir 150 mg/d + PR	106	Fase 3, multicéntrico, abierto, S (12s) + PR variable: Naive o recidiva previa, DGR (24 vs.48s). RP ó RN: 48s	Naive, y pretratados F4: 13%	RVS12s: 74% Naive (n=53) 79%, Recidiva (n=15) 87% RP (n=10) 70%; RN (n=28) 57% G-1b: 89% G-1a: 71% G-1a con Q80K:67% G-1a sin Q80K: 72%	Neutropenia 35%, Rash 18% Anemia 5/106 DC 4/106	CROI 2014 Abs 24

**DC:** discontinuaciones por EA; **DGR:** duración guiada por respuesta; **EC:** ensayo clínico; **1.** 1125 mg/8h en pacientes con TAR basado en Efavirenz. **3.** Análisis intermedio.

**PR:** peginterferón y ribavirina; **RVS:** respuesta viral sostenida; **2.** En 5 pacientes se administró ribavirina ajustada al peso (1000-100 mg/d). **4.** Se incluyen además pacientes con genotipo2/3 naive (n=68) y pretratados (n=41).

**Tabla 2.** Reglas de parada del tratamiento

Boceprevir		
<b>SEMANA 8</b>	CV VHC $\geq$ 1000 IU/mL	Discontinuar el tratamiento
<b>SEMANA 12</b>	CV VHC $\geq$ 100 IU/mL	Discontinuar el tratamiento
<b>SEMANA 24</b>	CV VHC detectable	Discontinuar el tratamiento
Telaprevir		
<b>SEMANA 4 o 12</b>	CV VHC $>$ 1000 IU/mL	Discontinuar el tratamiento
<b>SEMANA 24</b>	CV VHC detectable	Discontinuar PR
Sofosbuvir		
El 99% de los pacientes tienen CV indetectable al finalizar el tratamiento, monitorizar por los efectos secundarios de PR, por la adherencia y el coste		
Simeprevir		
<b>SEMANA 4</b>	CV VHC $>$ 25 UI/ml	Discontinuar SMV y PR
<b>SEMANA 12 ó 24</b>	CV VHC $>$ 25 UI/ml	Discontinuar PR
Daclatasvir		
<b>SEMANA 4</b>	CV VHC $>$ 1000 UI/ml	Discontinuar DCV + PR
<b>SEMANA 12</b>	CV VHC $\geq$ 25 UI/ml	Discontinuar DCV + PR
<b>SEMANA 24</b>	CV VHC $\geq$ 25 UI/ml	Discontinuar PR



# 9. TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR VHC GENOTIPO 2 y 3

## PEGIFN + RBV EN PACIENTES CON GENOTIPO 2/3

En pacientes coinfectados por VIH/VHC genotipos-2/3 la probabilidad de alcanzar una RVS con pegIFN-alfa-2a (180 µg/semana) o alfa-2b (1,5 µg g/Kg/semana) y RBV ajustada al peso (800-1200 mg/d) durante 48 semanas es de 62-71%<sup>1,2</sup>.

Los pacientes sin cirrosis que alcanzan una RVR pueden ser tratados durante 24 semanas sin merma de las tasas de respuesta<sup>3,4</sup>.

En pacientes con genotipo 2 ó 3, sin tratamiento previo, debido a la menor eficacia y la toxicidad asociada con su administración prolongada, el tratamiento con PR debe ser considerado de uso excepcional, cuando no estén disponibles las pautas consideradas preferentes o alternativas:

PR x 48 s (BI). En pacientes con RVR, PR x 24 s, en ausencia de cirrosis (BII).

## SOF + RBV

En 4 estudios clínicos, fase III, con pacientes mono infectados con genotipo 2, tratados con SOF/RBV durante 12 semanas, la RVS osciló entre el 86-97%<sup>5-7</sup>. Asimismo, en el estudio PHOTON 1<sup>8</sup> en pacientes sin tratamiento previo coinfectados con genotipo 2, el tratamiento con SOF/RBV durante 12 semanas mostró una RVS12 de 88% (23/26) ; en pacientes pretratados la RVS tras 24 semanas de tratamiento fue de 92%.

Aunque los datos no son concluyentes, los pacientes cirróticos pretratados podrían beneficiarse de un tratamiento de más de 12 semanas. En el estudio FUSION, en pacientes pretratados la RVS fue de 60% (6/10) en los pacientes cirróticos tratados durante 12 semanas y de 78% (7/9) en aquellos tratados durante 16 semanas<sup>6</sup>.

En el estudio Photon 2, 89% (17/19) de los coinfectados VHC/VIH con genotipo 2, naive, tratados con SOF/RBV x 12s obtuvo una RVS<sup>9</sup>.

En un estudio multicéntrico realizado en Japón<sup>10</sup>, se incluyeron 153 pacientes con genotipo 2 (90 sin tratamiento previo y 63 pretratados: 71% con recidiva previa, 24% no respondedores y 5% con intolerancia a IFN); 11% tenían cirrosis. Globalmente 98% (148/153) de los pacientes alcanzó una RVS12 tras 12 semanas de tratamiento con SOF + RBV: pretratados, 95% (60/63); cirróticos sin tratamiento previo, 100% (8/8) y cirróticos pretratados, 89% (8/9).

## SOF + PR

---

En pacientes naive, mono infectados, no cirróticos, tratados con SOF 400 + PR durante 12 semanas, el 93% (14/15) obtuvo una RVS<sup>11</sup>. En el estudio LONESTAR-2, fase IIb, en pacientes mono infectados con genotipo 2, pretratados, el 96% (22/23) de los tratados con SOF y RBV obtuvo RVS, incluyendo 13 de los 14 pacientes con cirrosis<sup>12</sup>.

## SOF + DCV

---

En el estudio AI444-040, fase IIb, 92% (24/26) de los pacientes mono infectados con genotipo 2, sin tratamiento previo no cirróticos, tratados con SOF (400 mg/d) + DCV (60 mg/d) +/- RBV durante 24s obtuvo una RVS<sup>12</sup>. La duración óptima de esta pauta y el papel de la RBV no están establecidos

## TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES DIRECTOS EN PACIENTES CON GENOTIPO 3

---

### SOF + P/R

Disponemos de pocos datos publicados con esta pauta. En pacientes naive, no cirróticos la RVS fue de 90% (9/10)<sup>11</sup>. En el estudio LONESTAR, en el 83 % (20/24) de los pacientes con genotipo 3 pretratados alcanzó una RVS, incluyendo 10/12 cirróticos<sup>12</sup>.

### SOF + RBV

En contraste con la elevada eficacia del tratamiento con SOF + RBV durante 12 semanas observada en los pacientes con genotipo 2, en los pacientes con genotipo 3 esta pauta corta se ha asociado con una menor RVS y una elevada tasa de recidiva. En pacientes coinfectados (estudio PHOTON-1) la RVS fue de 67%<sup>8</sup>, similar a la obtenida en los estudios FISSION, 56% (102/183) y POSITRON, 61% (60/98) en pacientes mono infectados naive<sup>5,6</sup>. La probabilidad de obtener una RVS aumenta con tratamientos más prolongados. En el estudio FUSION<sup>6</sup>, en la cohorte de pacientes pretratados, la RVS fue mayor, 62% (39/63) en los tratados durante 16 semanas que la obtenida con la pauta de 12 semanas: 30% (19/64). Los resultados del estudio VALENCE demuestran que es necesario prolongar la duración de esta pauta hasta 24 semanas para optimizar la respuesta. Globalmente, 85% (212/250) de los pacientes obtuvo una RVS tras 24 semanas de tratamiento, siendo similar en pacientes sin tratamiento previo: no cirróticos 94% (86/92) y cirróticos 92%

(12/13). En pacientes pretratados no cirróticos, 87% (87/100) obtuvo una RVS, frente a 60% (27/45) de los cirróticos pretratados. En el estudio Photon 2º 89% (94/106) de los pacientes con genotipo 3 obtuvo una RVS tras 24 semanas de tratamiento: sin tratamiento previo 86% (49/57), pretratados 86% (42/49), cirróticos pretratados 78% (18/23).

## SOF + DCV

En el estudio AI444-040 89% (16/18) de los mono infectados con genotipo 3, sin tratamiento previo, no cirróticos, tratados con SOF (400 mg/d) + DCV (60 mg/d) +/- RBV durante 24 semanas, obtuvo una RVS, sin impacto aparente de la inclusión o no de RBV en la eficacia<sup>13</sup>.

En el estudio ALLY 3, se trataron 152 pacientes infectados por VHC genotipo 3 con SOF 400 mg/d + DCV 60 mg/d durante 12 semanas. Globalmente, obtuvieron una RVS12 el 90% (91/101) de los pacientes sin tratamiento previo: cirróticos: 58% (11/19); sin cirrosis: 97% (73/75). 86% (44/51) de los pre-tratados alcanzó la RVS12: cirróticos, 69% (9/13); no cirróticos, 94% (32/34)<sup>14</sup>.

## RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO DEL VHC GENOTIPO 2

### EN PACIENTES SIN TRATAMIENTO PREVIO Y PRETRATADOS

Pautas preferentes:

1. SOF 400mg + RBV x 12s\* (AI).

Pautas alternativas:

1. SOF 400mg + PR x 12s (BII) \*\*
2. SOF + DCV x 12-24s (12s en pacientes sin cirrosis) (BIII).

\* Prolongar el tratamiento hasta 16s en cirróticos pretratados (AII)

\*\* Considerar de elección en cirróticos pretratados, sin intolerancia a IFN (AII)

## RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO DEL VHC GENOTIPO 3

### EN PACIENTES SIN TRATAMIENTO PREVIO Y PRETRATADOS

Pautas preferentes:

1. SOF 400mg + RBV x 24s (AI)
2. SOF + DCV x 12s, en pacientes sin cirrosis (All). Prolongar hasta 24s en pacientes cirróticos (BIII)
3. SOF 400mg + PR x 12s (BII) \*

\* Considerar como pauta de elección en cirróticos pretratados, sin intolerancia a IFN (All).

## REFERENCIAS

1. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, Gonzalez-Garcia J, Lazzarin A, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004 Jul 29;351(5):438-50.
2. Laguno M, Cifuentes C, Murillas J, Veloso S, Larrousse M, Payeras A, et al. Randomized trial comparing pegylated interferon alpha-2b versus pegylated interferon alpha-2a, both plus ribavirin, to treat chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus patients. *Hepatology*. 2009 Jan;49(1):22-31.
3. Van den Eynde E., Crespo M, Esteban JI, Jardi R, Ribera E, Carbonell J, et al. Response-guided therapy for chronic hepatitis C virus infection in patients coinfecting with HIV: a pilot trial. *Clin Infect Dis* 2009 Apr 15;48(8):1152-9.
4. Rivero-Juarez A, Lopez-Cortes LF, Camacho A, Mira JA, Tellez F, Marquez M, et al. A 24-Week Treatment Strategy With Pegylated Interferon/Ribavirin in HIV/Hepatitis C Virus Genotype 3-Coinfected Patients Who Achieved a Rapid Virologic Response Results in a High Sustained Virologic Response Rate. *Clin Infect Dis* 2014 Jan;58(1):130-3.
5. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013; 368: 1878-1887.
6. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med*. 2013; 368: 1867-77.
7. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med*. 2014 May 22;370(21):1993-2001.
8. Sulkowski MS, Naggie S, Lalezari J, Fessel WJ, Mounzer K, Shuhart M, et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C in patients with HIV coinfection. *JAMA*. 2014;312(4):353-61.
9. Molina JM, Orkin C, Iser D, Zamora FX, Nelson M, Stephan C, et al. All-Oral Therapy with Sofosbuvir Plus Ribavirin for the Treatment of HCV Genotype 1, 2,3 and 4 Infection in Patients Coinfected with HIV (PHOTON-2) 20th International AIDS Conference July 20-25, 2014. Melbourne, Australia. Abstract MOAB0105LB.
10. Omata M, Nishiguchi S, Ueno Y, Mochizuki H, Izumi N, Ikeda F, Toyoda H et al. Sustained Virologic Response in Japanese Patients with Chronic Genotype 2 Hepatitis C Virus Infection Receiving Sofosbuvir in Combination with Ribavirin for 12 Weeks: Results from a Phase 3 Multicenter Study. Program and abstracts of the 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; November 7-11, 2014; Boston, Massachusetts. Abstract 973.
11. Lawitz E, Lalezari JP, Hassanein T, Kowdley KV, Poordad FF, Sheikh AM, et al. Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for noncirrhotic treatment-naive patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2013;13:401-408.
12. Lawitz E, Poordad F, Brainard DW, Hyland RH, An D, Dvory-Sobol H, et al. Sofosbuvir with peginterferon-ribavirin for 12 weeks in previously treated patients with hepatitis C genotype 2 or 3 and cirrhosis. *Hepatology*. 2014 Oct 16. doi: 10.1002/hep.27567. [Epub ahead of print].
13. Sulkowski M, Gardiner D, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med*. 2014;370::211-21.
14. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Pockros PJ, Gitlin N, Freilich B, et al. All oral combination treatment with Daclatasvir (DCV) and Sofosbuvir (SOF) in patients infected with HCV genotype (GT) 3: ALLY-3 phase 3 study. 65th American Association Study of Liver Diseases Annual Meeting, November 7-11 2014, Boston (Ma). LB-3.

# 10. TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR VHC GENOTIPO 4

## PEGIFN ALFA + RBV

Globalmente, la probabilidad de RVS de los pacientes coinfectados con genotipo 4 al tratamiento estándar con PR es inferior al 30% (Tabla 1)<sup>1-5</sup>, aunque es mayor en pacientes con IL28B CC<sup>6</sup>.

## SOF + PR

No disponemos de información con los nuevos antivirales directos en pacientes coinfectados. En pacientes monoinfectados por VHC, el análisis de los pacientes con genotipo 4 incluidos en el estudio Neutrino<sup>7</sup> mostró una RVS12 de 96% (27/28) tras 12 semanas de tratamiento con SOF + PR (1000-1200 mg/d).

## SOF + RBV

En otro estudio<sup>8</sup> en pacientes de ascendencia egipcia, la eficacia de SOF 400 mg/día + RBV (1000-1200 mg/día) durante 24 semanas fue mayor que la pauta de 12 semanas, tanto en pacientes sin tratamiento previo, 100% (14/14) frente a 79% (11/14), como en pretratados, 93% (14/15) frente a 59% (10/17).

En el estudio Photon 2<sup>9</sup> 84% (26/31) de los pacientes coinfectados con genotipo 4, sin tratamiento previo, tratados con SOF + RBV durante 24 semanas obtuvo una RVS: no cirróticos 83% (19/23); cirróticos 88% (7/8).

## SMV+ PR

---

En el estudio RESTORE<sup>10</sup>, ensayo clínico abierto, fase III, en pacientes con genotipo 4, se evaluó la eficacia de SMV 150 mg/día durante 12 semanas + PR durante 24-48 semanas (TGR) en pacientes sin tratamiento previo (cirróticos, n=2, 6%), o con recidiva previa (cirróticos, n=9, 41%). Los no respondedores a PR se excluyeron de la pauta de TGR y continuaron con PR hasta la semana 48. El 85% de los pacientes sin tratamiento previo/con recidiva alcanzaron una RVRe y finalizaron PR en la semana 24. Globalmente, 65% (70/107) de los pacientes alcanzó una RVS: sin tratamiento previo, 83% (29/35); recidiva previa, 86% (19/22); respuesta parcial, 60% (6/10); respuesta nula, 40% (16/40).

## DCV + PR

---

En el estudio COMMAND-1, fase IIb, pacientes con genotipo 1 ó 4 se aleatorizaron a recibir DCV (20 ó 60 mg/d) + PR durante 24-48 semanas (TGR) frente a placebo + PR durante 48 semanas. Los pacientes con RVRe se aleatorizaron de nuevo en la semana 12 a continuar tratamiento triple durante 12 semanas más (total tratamiento triple: 24 semanas) o a suspender DCV en la semana 12 y continuar PR hasta la semana 24<sup>11</sup>. En el análisis preliminar, de los 30 pacientes con genotipo 4 incluidos, 100% (12/12) de los tratados con DCV (60 mg/d) frente a 67% (8/12) del grupo control obtuvieron una RVS12s.

En el estudio AI444042 (Fase-III)<sup>12</sup>, se aleatorizaron (2:1) 124 pacientes genotipo 4, sin tratamiento previo (10% cirróticos) a tratamiento con DCV 60 mg/día durante 24 semanas frente a placebo, en combinación con PR durante 24-48 semanas (24 semanas en los pacientes con ARN VHC indetectable en semana 4 y semana 12) o PR durante 48 semanas.

82% (67/82) de los pacientes tratados con DCV frente a 43% del grupo control alcanzaron RVS. En pacientes con cirrosis la RVS fue 78% (7/9) frente a 25% (1/4), respectivamente. 67% (55/82) de los pacientes alcanzó una RVR y recibieron 24 semanas de tratamiento, alcanzando RVS el 94,5%. La RVS en los pacientes sin RVR (n=27) fue de 56%.

## RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO DEL VHC GENOTIPO 4

### EN PACIENTES SIN TRATAMIENTO PREVIO Y PRETRATADOS

#### Pautas preferentes:

1. DCV 60 mg x 24s + PR x 24-48s (24s en pacientes con ARN-VHC indetectable en s4 y s12 (AI).
2. SMV 150 mg/día x 12s + PR x 24s en pacientes naïve/recidiva (All).
3. SOF 400 mg + RBV x 24s (All).

#### Pautas alternativas:

1. SOF 400mg + PR x 12s (BII)
2. SMV 150 mg/día x 12s + PR x 48s en pacientes con RP\* (BII)
3. SOF 400 mg + SMV 150 mg x 12s (BIII)\*\*
4. SOF 400 mg + DCV 60 mg x 12-24s (BIII)\*\*

\* Muy baja probabilidad de respuesta en pacientes con RN previa a PR.

\*\* Aunque no disponemos de datos de la eficacia de estas pautas en pacientes con genotipo 4, por analogía con los resultados obtenidos en genotipo 1, se puede considerar como pauta de elección en cirróticos pretratados con RP o RN.



## REFERENCIAS

1. Torriani FJ, Rodríguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, González-García J, Lazzarin A et al. Peginterferon alfa-2<sup>a</sup> plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV infected patients. *N Engl J Med* 2004; 351: 438–50.
2. Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel-Fabiani, Benzekri A et al. Pegylated Interferon alfa 2 b vs standard interferon , plus ribavirin, for chronic Hepatitis C in HIV-Infected patients. *JAMA* 2004; 292: 2839-2848.
3. Laguno M, Cifuentes C, Murillas J, Veloso S, Larrousse M, Payeras A, et al. Randomized trial comparing pegylated interferon alpha-2b versus pegylated interferon alpha-2a, both plus ribavirin, to treat chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus patients. *Hepatology*. 2009; 49: 22-31.
4. Núñez M, Miralles C, Berdún MA, Losada E, Aguirrebengoa K, Ocampo A, et al. Role of weight-based ribavirin dosing and extended duration of therapy in chronic hepatitis C in HIV-infected patients: the PRESCO trial. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2007; 23: 972-82.
5. Martín-Carbonero L, Puoti M, García-Samaniego J, De Luca A, Losada E, Quinzan G, Bruno R et al. Response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV-infected patients with chronic hepatitis C due to genotype 4. *J Viral Hepat*. 2008 Oct;15(10):710-5.
6. Pineda JA, Caruz A, Rivero A, Neukam K, Salas I, Camacho A, et al. Prediction of response to pegylated interferon plus ribavirin by IL28B gene variation in patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus. *Clin Infect Dis*. 2010 Oct 1;51(7):788-95.
7. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodríguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2013b;368(20):1878-1887.
8. Ruane PJ, Ain D, Riad J, Meshrekey RG, Stryker R, Wolfe PR, et al.. Sofosbuvir Plus Ribavirin in the Treatment of Chronic HCV Genotype 4 Infection in Patients of Egyptian Ancestry. 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2013). Washington, DC, November 1-5, 2013. Abstract1090.
9. Molina JM, Orkin C, Iser D, Zamora FX, Nelson M, Stephan C, et al. All-Oral Therapy with Sofosbuvir Plus Ribavirin for the Treatment of HCV Genotype 1, 2,3 and 4 Infection in Patients Coinfected with HIV (PHOTON-2) 20th International AIDS Conference July 20-25, 2014. Melbourne, Australia. Abstract MOAB0105LB.
10. Moreno C, Hezode C, Marcellin P, Bourgeois S, Francque S, Samuel D, et al. Once-daily simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin in treatment-naïve or treatment experienced chronic HCV genotype-4 infected patients: RVS12 results of a Phase III trial. 49th. Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, 2014. Póster P1319.
11. Hezode C, Hirschfield GM, Ghesquiere W, et al. Shafran SD, et al. Daclatasvir, an NS5A replication complex inhibitor, combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve HCV-genotype 1 or 4 subjects: phase 2b COMMAND-1 SVR12 results. *Hepatology* 2012;56 (Suppl. 1):553A-554A.
12. Hézode C, Alric L, Brown A, Hassanein T, Rizzetto M, Buti M, et al. Daclatasvir in Combination With Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin for Treatment-Naïve Patients With HCV Genotype 4 Infection: Phase 3 COMMAND-4 Results. *IDWeek* 2014. Philadelphia, PA, October 8–12, 2014. Poster 819.

**Tabla 1.** Tratamiento del VHC genotipo 4, con PegIFN/RBV en pacientes infectados por VIH

Estudio	Característica del estudio	Población del Estudio	Pauta de tratamiento	Eficacia	Seguridad
Torriani <sup>1</sup> (estudio APRICOT)	Multicéntrico Aleatorizado Abierto, fase III	n= 868 Naive Gt 1:60% Gt 2,3: 32% Gt 4: 8%	IFN alfa 2a 3 MU SC 3v x s + R 800 mg/día x 48 s (A) PegIFN alfa 2a 180 µg/s + R 800 mg/día x 48 s (B) PegIFN alfa 2a 180 µg/s + placebo (C) x 48	Resultados en G4, no reportados	Interrupción tto A: 39% B: 31% C: 25%
Carrat <sup>2</sup> (estudio RIBAVIC)	Multicéntrico Aleatorizado Abierto, fase III	n= 412 Naive Gt 1:48% Gt 2,3: 38% Gt 4: 13%	IFN alfa 2b 3 MU SC 3v x s + R 800 mg/día x 48 s (A) PegIFN alfa 2b 1,5 µg/s + R 800 mg/día x 48 s (B)	A: G 1,4:6% G2,3: 43% B: G 1,4:17% G2,3: 44%	Interrupción tto A: 39% B: 39%
Laguno <sup>3</sup>	Multicéntrico Aleatorizado Abierto	n= 182 Naive Gt 1:45% Gt 2,3: 37% Gt 4: 18%	PegIFN alfa 2b 1,5 µg/s + R 800 mg/día x 48 s (A) PegIFN alfa 2a 180 µg/s + R 800 mg/día x 48 s (B)	A: G 1,4:27% G2,3: 62% B: G 1,4:32% G2,3: 72%	Interrupción tto A: 18% B:23%
Nuñez <sup>4</sup> (estudio PRESCO)	Multicéntrico Aleatorizado Abierto	n= 383 Naive Gt 1,4:61% Gt 2,3: 39%	Gt1,4: P + R 1000-1200 mg/ día x 48 s (A) P + R 1000-1200 mg/ día x 72 s (B) Gt 2,3: P + R 1000-1200 mg/ día x 24 s (A) P + R 1000-1200 mg/ día x 48 s (B)	A: G1,4: 31% G2,3: 67% B: G1,4: 67% G2,3: 82%	Interrupción Tto: 8%

**N:** número de pacientes;  
**UM:** millones de unidades;

**PegIFN:** peginterferón;  
**SC:** subcutánea;

**IFN:** interferón;  
**Gt:** genotipo;

**R:** ribavirina;  
**v x s:** veces por semana;

# 11. TRATAMIENTO DEL VHC EN POBLACIONES ESPECIALES

## 11.1. INSUFICIENCIA RENAL AVANZADA

La baja probabilidad de respuesta y el escaso impacto del VHC sobre la mortalidad de estos pacientes condiciona su tratamiento. No obstante, dado el riesgo de progresión de la hepatopatía por la inmunodepresión y de rechazo por el IFN-alfa, se aconseja valorar el tratamiento en los candidatos a trasplante renal. No existen ensayos clínicos en pacientes coinfectados.

En un ensayo aleatorizado, realizado en Taiwán, con pacientes en hemodiálisis, mono infectados por VHC, con características basales asociadas con buena respuesta al IFN (95% genotipo 1b, fibrosis no avanzada, 84% con IL28B favorable) 64% de los tratados con PegIFN alfa-2a (135 mg/semana) + RBV (200 mg/día) alcanzó RVS, en comparación con 33% de los tratados con PegIFN alfa-2a<sup>1</sup>. El 22% (20/90) de los tratados con terapia combinada presentó recidiva viral. El porcentaje de abandonos por efectos adversos fue similar en ambos grupos, aunque los tratados con RBV precisaron dosis más elevadas de eritropoyetina. Un paciente falleció por un síndrome de Stevens-Johnson en el grupo de tratamiento combinado. En otro estudio de cohortes en pacientes asiáticos en hemodiálisis, en tratamiento con PegIFN alfa-2b (1  $\mu$ cg/kg/semana) + RBV (200 mg/3 veces por semana) durante 24 semanas (genotipo no 1) ó 48 semanas (genotipo 1) se observó una RVS global del 62% (16/22), superior a la monoterapia con PegIFN alfa-2b. No obstante, se observó una tasa de recidiva de 27% (6/22) con la pauta combinada<sup>2</sup>.

Resultados preliminares sugieren un aumento de eficacia de la terapia triple con TVR, en pacientes con genotipo 1 y enfermedad renal terminal, aunque el riesgo de anemia con la terapia triple es elevado<sup>3</sup>.

No se ha establecido la seguridad ni la dosis adecuada de Sofosbuvir en los pacientes con insuficiencia renal grave (All). En pacientes infectados por genotipo 1 ó 4 en esta situación, se podría considerar el tratamiento con SMV + DCV. Sin embargo no disponemos de datos clínicos que avalen el uso de esta combinación en estos pacientes.

## 11.2. PACIENTES EN TRATAMIENTO CON METADONA

En España hay 76.000 pacientes en tratamiento con sustitutivos opiáceos, 74.000 con metadona y 2.000 con buprenorfina/naloxona. Con TVR4 o BOC<sup>5</sup>, puede ser necesario modificar las dosis de metadona y se recomienda monitorizar, mediante ECG, el intervalo QT.

La metadona o la buprenorfina/naloxona no presentan interacciones PK relevantes con IFN/RBV ni DCV<sup>6</sup> y probablemente tampoco con SOF<sup>7</sup> ni SMV<sup>8</sup>.

### 11.3. PATOLOGÍA PSIQUIÁTRICA

La prevalencia de infección por VHC en pacientes psiquiátricos es del 6,7-8,5%, 3-4 veces superior a la de la población general<sup>8,9</sup>. La patología psiquiátrica puede condicionar el seguimiento del tratamiento, sobre todo con pautas basadas en IFN. No obstante, si la patología psiquiátrica está estabilizada, el trastorno psiquiátrico no suele afectar al cumplimiento, al abandono precoz ni a la RVS<sup>8</sup>.

### 11.4. CONSUMO ACTIVO DE DROGAS

Solo el 1,1-4% de los pacientes coinfectados por VIH/VHC consumidores activos de drogas reciben tratamiento anti-VHC, a pesar de la evidencia de la eficacia del tratamiento en esta población<sup>10</sup>. El antecedente de CDVP o el consumo ocasional no afecta al cumplimiento ni a la eficacia, que sí empeoran en consumidores frecuentes, y en pacientes con falta de apoyo social o depresión no tratada<sup>11</sup>.

## RECOMENDACIONES

- Valorar el tratamiento anti-VHC en pacientes en hemodiálisis y con enfermedad renal avanzada, sobre todo en pacientes candidatos a trasplante renal (BII). PegIFN alfa-2a (135  $\mu$ g/semana) o alfa-2b (1  $\mu$ g/kg/sem) + RBV 200 mg cada 24-72h es la pauta recomendada (BII). En pacientes infectados por genotipo 1 ó 4 considerar el tratamiento con SMV + DCV x12-24s (BIII).
- Los pacientes con enfermedad psiquiátrica estable pueden recibir pautas basadas en PegIFN (BII).
- El tratamiento en los consumidores activos de drogas debe evaluarse de forma individualizada, preferentemente con participación de un equipo multidisciplinar (AIII).

## REFERENCIAS

1. Liu CH, Huang CF, Liu CJ, Dai CY, Liang CC, Huang JF, Hung PH, et al. Pegylated interferon- $\alpha$ 2a with or without low-dose ribavirin for treatment-naive patients with hepatitis C virus genotype 1 receiving hemodialysis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013 Dec 3;159(11):729-38.
2. Tseng PL, Chen TC, Chien YS, Hung CH, Yen YH, Chang KC et al. Efficacy and safety of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin combination therapy versus pegylated interferon monotherapy in hemodialysis patients: a comparison of 2 sequentially treated cohorts. *Am J Kidney Dis*. 2013 Oct;62(4):789-95.
3. Basu P, Shah N J, Farhat S, Siriki R, Mittimanj K, Atluri S, et al. Telaprevir with adjusted dose of ribavirin in naive CHC-G1: efficacy and treatment in CHC in hemodialysis population. *TARGET C. Journal of Hepatology*, Vol. 58, S30–S31.
4. van Heeswijk R1, Verboven P, Vandevoorde A, Vinck P, Snoeys J, Boogaerts G, et al. Pharmacokinetic interaction between telaprevir and methadone. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 2304-9.
5. Hulskotte EGJ, Feng HP, Bruce RD, Webster LR, Xuan F, Lin WH, et al., et al. Pharmacokinetic interaction between HCV proteasa inhibitor boceprevir and methadone or buprenorphine in subjects on stable maintenance therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 169-170.
6. Garimella T, Wang R, Luo WL, Wastall P, Kandoussi H, DeMicco M, et al. Evaluation of Drug-Drug Interaction between Daclatasvir and Methadone or Buprenorphine/Naloxone. Presentado en el congreso IDWeek™ 2014. Philadelphia, PA, October 8–12, 2014. Poster 1166.
7. Sofosbuvir. Ficha técnica. Agencia Europea de Medicamentos. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002798/WC500160597.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf) (Acceso 29 de mayo, 2014).
8. Simeprevir. Ficha técnica. Agencia Europea de Medicamentos. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140514128513/anx\\_128513\\_es.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140514128513/anx_128513_es.pdf) (Acceso: 29 de mayo, 2014)
9. Schaefer M, Capuron L, Friebe A, Diez-Quevedo C, Robaey G, Neri S, et al. Hepatitis C infection, antiviral treatment and mental health: a European expert consensus statement. *J Hepatol* 2012; 57:1379-90.
10. Dinwiddie SH, Shicker L, Newman T. Prevalence of hepatitis C among psychiatric patients in the public sector. *Am J Psychiatry* 2003;160: 172–74.
11. Hellard M, Sacks-Davis R, Gold J. Hepatitis C treatment for injection drug users: a review of the available evidence. *Clin Infect Dis* 2009; 49(4):561-573.
12. Alvarez-Uria G, Day JN, Nasir AJ, Rusell SK, Vilar FJ. Factors associated with treatment failure of patients with psychiatric diseases and injecting drug users in the treatment of genotype 2 or 3 hepatitis C chronic infection. *Liver Int* 2009; 29: 1051-55.

# 12. EVALUACION Y TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS CRÓNICA POR VHC EN PACIENTES VIH CON CIRROSIS DESCOMPENSADA Y TRAS TRASPLANTE HEPÁTICO (TH)

## TRATAMIENTO EN PACIENTES CON CIRROSIS DESCOMPENSADA

Las pautas basadas en pegINF se asocian con un alto riesgo de complicaciones graves en estos pacientes.

A pesar de la escasa evidencia disponible, los datos de eficacia y seguridad de los nuevos AADs aconsejan el uso compasivo de pautas sin IFN en estos pacientes. El tratamiento debe ser enfocado como puente hacia el TH<sup>1</sup>.

El objetivo del tratamiento pre-TH es evitar/disminuir la recidiva del VHC post-TH. En una cohorte de 48 pacientes cirróticos Child A, con hepatocarcinoma tratados con SOF + RBV se ha observado ausencia de recidiva post-TH en la mayoría de los que mantuvieron la carga viral indetectable durante al menos 30 días<sup>1</sup>.

Disponemos de escasa información respecto al beneficio real de la erradicación del VHC en pacientes con cirrosis descompensada en los que no se plantea un TH. En un estudio se aleatorizaron (1:1) 50 pacientes cirróticos con HT portal (Child-Pugh A 36%, B 60%, C 4%) a una pauta de tratamiento con SOF + RBV durante 48 semanas frente a observación clínica durante las primeras 24 semanas y posterior tratamiento con SOF + RBV. El análisis intermedio en la semana 24 encontró ARN VHC negativo en 93% (14/15) de los pacientes Child-Pugh B-C. Los tratados con SOF + RBV presentaron menos complicaciones clínicas (ascitis ó encefalopatía) y mejoría significativa de los parámetros bioquímicos y hematológicos respecto al grupo control<sup>2</sup>.

## TRATAMIENTO EN PACIENTES CON TRASPLANTE HEPÁTICO

La recidiva de la infección por VHC post-TH es universal y sigue una progresión acelerada, con desarrollo de cirrosis/fibrosis avanzada en el 75% de los pacientes coinfectados a los 5 años del TH, y constituye la causa más frecuente de muerte<sup>3-5</sup>. El tratamiento con PR con frecuencia es mal tolerado y tiene una baja probabilidad de RVS, alrededor del 10% para genotipos 1/4, y del 60% para genotipos 2/3<sup>6</sup>. Estudios observacionales, con pocos pacientes, sugieren un aumento de la RVS al asociar BOC ó TVR, si bien con una elevada incidencia de citopenia<sup>7,8</sup>.

Respecto a los nuevos AADs, SOF + RBV (400-1200 mg/d) durante 24 semanas mostró una elevada eficacia: RVS4 70% (28/40) en pacientes con recidiva post-TH9. En otro estudio, en pacientes con recidiva grave, SOF + RBV durante 48 semanas mostró buena tolerancia y una RVS12 de 62% (53/85)<sup>10</sup>.

En un estudio multicéntrico americano, 109 pacientes con recidiva del VHC, genotipo 1, pos-TH ( 62% genotipo 1a ; 69% con fracaso a PR; 12% con fracaso a PR + IP) recibieron tratamiento con SOF + SMV +/- RBV durante 12 semanas. Entre los pacientes que alcanzaron la semana 4 post-tratamiento el 92% (83/90) obtuvo una RVS4: 95% (62/65) de los pacientes con F0-F2 y 84% ( 21/25) de aquellos con F3-F4; no se observaron diferencias en la RVS4 entre los pacientes tratados con RBV (89%; 20/22) y sin RBV (93%; 63/68). Tampoco se observaron diferencias entre los pacientes en los que se pudo evaluar la RVS12: 89% (17/19) con RBV y 91% (43/47) sin RBV. La tolerancia al tratamiento fue buena, sin efectos adversos asociados al tratamiento inmunosupresor ni episodios de rechazo agudo.<sup>11</sup>

En los programas de uso compasivo los pacientes con recidiva grave tienen una excelente tolerancia y una rápida respuesta virológica y clínica al tratamiento con SOF+DCV.

El riesgo de interacción entre AADs, inmunosupresores y antirretrovirales obliga a seleccionar adecuadamente los fármacos y monitorizar la concentración de los inmunosupresores. En pacientes con insuficiencia hepática avanzada (Child C) se ha observado un aumento significativa de la exposición a SMV y no se ha establecido la dosis óptima<sup>12</sup>. SOF<sup>13</sup> y DCV<sup>14</sup> no precisan ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

## **RECOMENDACIONES EN PACIENTES CON CIRROSIS DESCOMPENSADA**

- Considerar el TH y consultar con un centro con capacidad trasplantadora (All).
- En pacientes con cirrosis descompensada no están indicadas pautas basadas en pegIFN (All). SOF y DCV no precisan ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática avanzada (Child C) (All).

## **RECOMENDACIONES EN PACIENTES CON CIRROSIS DESCOMPENSADA EN LISTA DE ESPERA DE TH**

- SOF 400 mg/d + DCV 60 mg/d. Todos los genotipos (All).
- SOF 400 mg/d + SMV 150 mg/d. Genotipos 1 y 4 (All).

**Duración:** Tres meses o hasta el trasplante si éste se realiza antes.

En caso de que se disponga de SOF pero no del 2º AAD:

SOF + RBV. Todos los genotipos. Duración: 6 meses o hasta el trasplante si se realiza antes (BII).

Para todas las opciones terapéuticas, en pacientes con carga viral indetectable durante menos de 30 días antes del trasplante, se puede prolongar el tratamiento post-TH.

## RECOMENDACIONES EN PACIENTES CON CIRROSIS DESCOMPENSADA NO CANDIDATOS ACTUALES A TH

Valorar el tratamiento con las mismas pautas recomendadas en pacientes en espera de TH (BII).

## RECOMENDACIONES EN PACIENTES CON TH

**A)** Pacientes con recidiva moderada-severa ( $\geq$ F2, hepatitis colestásica fibrosante, necrosis o colestasis importante):

■ SOF 400mg + DCV 60mg (todos los genotipos) (All)

■ SOF 400mg + SMV 150mg (genotipos 1 y 4) (All)

**Duración:** 3-6 meses, aún sin definir

**B)** Todos los demás pacientes: Valorar el tratamiento con las mismas pautas recomendadas en pacientes sin TH (BIII).



## REFERENCIAS

1. 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 Jan;148(1):100-107.
2. Afdhal N, Everson G, Calleja JL, et al. Sofosbuvir and ribavirin for the treatment chronic HCV with cirrhosis and portal hypertension with and without decompensation: early virologic response and safety. Program and abstracts of the 49th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; April 9-13, 2014; London, United Kingdom. Abstract O68.
3. Miro JM, Montejo M, Castells L, Rafecas A, Moreno S, Agüero F, et al. Outcome of HCV/HIV-coinfected liver transplant recipients: a prospective and multicenter cohort study. *Am J Transplant*. 2012; 12: 1866-76.
4. Terrault NA, Roland ME, Schiano T, Dove L, Wong MT, Poordad F, et al. Outcomes of liver transplant recipients with hepatitis C and human immunodeficiency virus coinfection. *Liver Transpl* 2012; 18: 716-26.
5. Duclos-Vallée JC, Féray C, Sebah M, Teicher E, Roque-Afonso AM, Roche B et al. Survival and recurrence of hepatitis C after liver transplantation in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Hepatology* 2008; 47: 407-17.
6. Castells L, Rimola A, Manzardo C, Valdivieso A, Luis Montero J, Barcena R, et al. Pegylated interferon plus ribavirin in HIV-infected patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation: a prospective cohort study. *J Hepatol*. 2014 Aug 12. pii: S0168-8278(14)00538-8. doi: 10.1016/j.jhep.2014.07.034.
7. Coilly A, Roche B, Dumortier J, Leroy V, 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;60(1):78-86.
8. Pungpapong S, Aqel BA, Koning L, Murphy JL, Henry TM, Ryland KL, et al. Multicenter experience using telaprevir or boceprevir with peginterferon and ribavirin to treat hepatitis C genotype 1 after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2013 Jul;19(7):690-700.
9. 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; 148: 108-17.
10. Forns X, Prieto M, Charlton M, et al. Sofosbuvir Compassionate Use Program for Patients with Severe Recurrent Hepatitis C Including Fibrosing Cholestatic Hepatitis Following Liver Transplantation 49th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver April 9-13 2014. London. O62.
11. Pungpapong S, Werner KT, Aqel B, Leise M, Murphy JL, Henry TM, et al. Multicenter Experience using Sofosbuvir and Simeprevir with/without Ribavirin to Treat HCV Genotype 1 after Liver Transplantation. Program and abstracts of the 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; November 7-11, 2014; Boston, Massachusetts. Abstract 9.
12. Simeprevir. Ficha técnica. Agencia Europea de Medicamentos. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140514128513/anx\\_128513\\_es.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140514128513/anx_128513_es.pdf) Acceso: 29/12/2014.
13. Ficha técnica de sofosbuvir. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002798/WC500160597.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf). Acceso el 29/12/2014.
14. Daclatasvir Ficha técnica o Resumen de las características del Producto. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140822129304/anx\\_129304\\_es.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140822129304/anx_129304_es.pdf). Acceso 29/12/2014.

# 13. TRATAMIENTO DE LOS EFECTOS ADVERSOS. RELEVANCIA CLÍNICA DE LAS INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS

## TRATAMIENTO DE LOS EFECTOS ADVERSOS

Los EA leves o moderados más comunes asociados con PR (síndrome pseudogripal, astenia, manifestaciones mucocutáneas, distimia) se pueden tratar con paracetamol e ibuprofeno y con recomendaciones higiénico- dietéticas. Más dificultad entraña el abordaje de las toxicidades graves.

### TOXICIDAD HEMATOLÓGICA

La anemia asociada con PR es frecuente y se agrava con pautas que incluyen BOC/TVR. En pacientes con anemia secundaria a PR la disminución de la RBV puede comprometer la eficacia, sobre todo en pacientes con viremia detectable, por lo que la reducción debe ser paulatina, en pasos de 200mg, procurando mantener dosis no inferiores al 80% de la teórica. La administración de eritropoyetina permite mantener la dosis de RBV, aunque no se ha demostrado que su uso aumente la RVS.

En caso de anemización con terapia triple basada en BOC o TVR, la reducción de dosis de RBV hasta 600 mg/d no afecta la RVS, incluso cuando se realiza con viremia detectable<sup>1</sup>.

### TOXICIDAD NEUROPSIQUIÁTRICA

El uso de antidepresivos es útil para prevenir efectos adversos neuropsiquiátricos en pacientes de riesgo (trastorno psiquiátrico previo, sintomatología ansioso-depresiva previa). En todos los pacientes se debe vigilar la aparición de síntomas depresivos durante todo el tratamiento. El empleo precoz de tratamiento antidepresivo es eficaz y puede mejorar la tolerabilidad y disminuir los abandonos por este motivo<sup>2,3</sup>.

### TOXICIDAD CUTÁNEA

Más de la mitad de los pacientes tratados con TVR presenta un exantema leve-moderado. El tratamiento consiste en medidas higiénicas, esteroides tópicos y vigilancia estrecha. Si el exantema se agrava, afectando más del 50% de la superficie corporal, se acompaña de vesículas, bullas o úlceras o si aparecen síntomas sistémicos se debe suspender el

TVR. Si al cabo de una semana no mejora la toxicodermia se debe interrumpir todo el tratamiento. Menos del 1% de los pacientes tratados con TVR presenta manifestaciones cutáneas graves<sup>4</sup>.

SOF presenta un buen perfil de seguridad con un porcentaje de abandonos por EA inferiores al 1% en los pacientes tratados con SOF + RBV hasta 16 semanas, y del 2% en los estudios en combinación con PR x 12 semanas<sup>5</sup>.

SMV también presenta un buen perfil de seguridad con un aumento en la incidencia de hiperbilirrubinemia y en el riesgo de reacciones exantemáticas y de fotosensibilidad, que excepcionalmente (< 1% de los pacientes tratados con SMV + PR) obligan a discontinuar el tratamiento<sup>6</sup>.

Los EA más frecuentes descritos con pautas que incluyen DCV son astenia, cefalea y náuseas<sup>7</sup>.

## INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

TVR y BOC son sustratos e inhibidores de CYP3A y transportadores de fármacos como la glicoproteína-P (Pgp). Esto les confiere un alto potencial de interacción con otros medicamentos<sup>8</sup>. SMV y DCV son metabolizados por CYP3A y por tanto susceptible al efecto de inductores (rifampicina, efavirenz,...) o inhibidores (ketoconazol, ritonavir...) de esta vía<sup>9,10</sup>.

Sofosbuvir es un análogo de la uridina cuya eliminación es renal y no tiene ninguna actividad sobre la actividad del citocromo P450, lo que su potencial de presentar interacciones con otros fármacos es bajo<sup>9,10</sup>.

La tabla 1 resume las principales interacciones entre los AADs y los ARVs.

TVR, BOC y SMV presentan numerosas interacciones con los antirretrovirales que limitan su coadministración. DCV precisa ajuste de dosis con IP/r y EFV. DCV precisa el ajuste de dosis con ATV/r (DCV 30 mg/día) o EFV (DCV 90 mg/día) y se puede coadministrar sin necesidad de modificar la dosis con DRV y LPV<sup>11,12</sup>.

SOF no presenta interacciones significativas.

Es necesario registrar todos los fármacos que toma el paciente y valorar el riesgo de interacciones, consultando las fichas técnicas o bases de datos especializadas.

([www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org), [www.interaccionesvih.com](http://www.interaccionesvih.com)).

## RECOMENDACIONES

---

- Una vez iniciado el tratamiento se debe revisar a los pacientes a las dos semanas y posteriormente cada 4-6 semanas con el fin de favorecer la adherencia y detectar precozmente los posibles efectos adversos (AIII).
- En pacientes con anemia asociada con PR, se recomienda como primera medida disminuir la dosis de RBV, en pasos de 200mg (AII).
- La reducción de la dosis de RBV es el tratamiento de elección de la anemia asociada a PR + BOC o TVR (AI).
- La administración de EPO puede evitar una reducción excesiva de la RBV (AI).
- Se recomienda el uso preventivo de antidepresivos en pacientes con historia de depresión, y el adecuado tratamiento precoz en caso de distimia secundaria al tratamiento (AII).
- Durante el tratamiento con TVR se requiere instruir al paciente en el cuidado de la piel y monitorizar estrechamente la aparición de toxicodermia. Cuando aparece se debe vigilar y retirar el TVR cuando progresa a exantema grave (AII).
- Antes de iniciar el tratamiento anti-VHC, es preciso valorar el riesgo potencial de interacción de los AADs con múltiples fármacos (AII).

## REFERENCIAS

1. Poordad F, Lawitz E, Reddy KR, Afdhal NH, Hézode C, Zeuzem S. Effects of Ribavirin Dose Reduction vs Erythropoietin for Boceprevir-Related Anemia in Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection—A Randomized Trial. *Gastroenterology* 2013;145:1035–1044.
2. Hou XJ, Xu JH, Wang J, Yu YY. Can antidepressants prevent pegylated interferon- $\alpha$ /ribavirin-associated depression in patients with chronic hepatitis C: meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials? *PLoS One*. 2013;8(10):e7679.
3. Kraus MR, Schäfer A, Schöttker K, Keicher C, Weissbrich B, Hofbauer I, et al. Therapy of interferon-induced depression in chronic hepatitis C with citalopram: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Gut*. 2008;57(4):531.
4. Cacoub P, Bourlière M, Lübbe J, Dupin N, Buggisch P, Dusheiko G, et al. Dermatological side effects of hepatitis C and its treatment: patient management in the era of direct-acting antivirals. *J Hepatol*. 2012; 56: 455–463.
5. Ficha técnica de sofosbuvir. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002798/WC500160597.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf). Último acceso el 17/07/2014.
6. Ficha técnica de simeprevir. Disponible en [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002777/WC500167867.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002777/WC500167867.pdf). Último acceso el 17/07/2014.
7. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodríguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med*. 2014;370(3):211-21.
8. E. Izquierdo García, I. Escobar-Rodríguez. Interacciones de los nuevos inhibidores de la proteasa para el tratamiento de la hepatitis C: telaprevir y boceprevir. *Farmacia Hospitalaria* 2012;36(6):469-482.
9. Kisser JK, Burton JR, Everson GT. Drug-drug interactions during antiviral therapy for chronic hepatitis C. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:596-606.
10. Burger D, Back D, Buggisch P, Buti M, Craxí A, Foster G, et al. Clinical management of drug-drug interactions in HCV therapy: challenges and solutions. *J Hepatol* 2013;58(4):792-800.
11. Eley T, You X, Wang R, Luo W-L, Huang S-P, Kandoussi H, et al. Daclatasvir: Overview of Drug–Drug Interactions With Antiretroviral Agents and Other Common Concomitant Drugs. HIV DART TM: Frontiers in Drug Development for Antiretroviral Therapies. Miami, FL, December 9-12, 2014. Poster 63. Disponible en: <http://www.bmsmedicalpublications.com/posters/poster3250.pdf>. Último acceso: Diciembre de 2014.
12. Daclatasvir Ficha técnica o Resumen de las características del Producto. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140822129304/anx\\_129304\\_es.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140822129304/anx_129304_es.pdf). Último acceso: diciembre de 2014.

**Tabla 1.** Principales interacciones entre los AADs y los ARVs.

	Boceprevir	Telaprevir	Simeprevir	Daclatasvir	Sofosbuvir
<b>Atazanavir/ritonavir*</b>	Monitorizar eficacia ATV	Utilizable sin ajuste de dosis	No recomendado	Daclatasvir 30 mg QD	No estudiada
<b>Darunavir/ritonavir**</b>	No recomendado	No recomendado	No recomendado	Utilizable sin ajuste de dosis	Utilizable sin ajuste de dosis
<b>Fosamprenavir/ritonavir</b>	No recomendado	No recomendado	No recomendado	No estudiada	No estudiada
<b>Lopinavir/ritonavir</b>	No recomendado	No recomendado	No recomendado	Utilizable sin ajuste de dosis	No estudiada
<b>Tenofovir</b>	Utilizable sin ajuste de dosis	Utilizable sin ajuste de dosis	Utilizable sin ajuste de dosis. SMV aumenta los niveles de TDF. Vigilar nefrotoxicidad	Utilizable sin ajuste de dosis	Utilizable sin ajuste de dosis
<b>Efavirenz</b>	No recomendado	Telaprevir 1125 mg TID	No recomendado	Daclatasvir 90 mg QD	Utilizable sin ajuste de dosis
<b>Etravirina</b>	Utilizable sin ajuste de dosis	Utilizable sin ajuste de dosis	No recomendado	No estudiada	No estudiada
<b>Rilpivirina</b>	Utilizable sin ajuste de dosis	Utilizable sin ajuste de dosis	Utilizable sin ajuste de dosis	Utilizable sin ajuste de dosis	Utilizable sin ajuste de dosis
<b>Raltegravir</b>	Utilizable sin ajuste de dosis	Utilizable sin ajuste de dosis	Utilizable sin ajuste de dosis	Utilizable sin ajuste de dosis	Utilizable sin ajuste de dosis
<b>Dolutegravir</b>	Utilizable sin ajuste de dosis	Utilizable sin ajuste de dosis	No estudiada	Utilizable sin ajuste de dosis	No estudiada
<b>Elvitegravir/cobicistat</b>	Utilizable sin ajuste de dosis	Utilizable sin ajuste de dosis	No recomendado	Daclatasvir 30 mg QD	No estudiada
<b>Maraviroc</b>	Maraviroc 150 mg BID	Maraviroc 150 mg BID	Utilizable sin ajuste de dosis	Utilizable sin ajuste de dosis	No estudiada

\* No se ha estudiado la interacción PK entre Atazanavir/cobicistat y los AAD

\*\* No se ha estudiado la interacción PK entre Darunavir/cobicistat y los AAD