

Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



HEPATITIS C

Tratamiento de la hepatitis C en grupos de pacientes especiales

Marina Berenguer^a, Francisco Jorquera^b, Miguel Ángel Serra^c, Ricard Sola^d
y Gregorio Castellano^{e*}

^aServicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

^bServicio de Aparato Digestivo. Complejo Asistencial Universitario de León, León, España

^cServicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico, Universidad de Valencia, Valencia, España

^dServicio de Aparato Digestivo. Hospital del Mar, IMIM, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^eServicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

PALABRAS CLAVE

Boceprevir;
Coinfección por
virus C y virus de la
inmunodeficiencia
humana;
Crioglobulinemia
mixta;
Hemodiálisis;
Hepatitis crónica;
Interferón;
Ribavirina;
Telaprevir.
Trasplante hepático;
Virus de la hepatitis C

Resumen

El plan de tratamiento de la hepatitis crónica C en las poblaciones especiales varía en función de la comorbilidad y las evidencias de tratamiento existentes. En los pacientes con coinfección por virus de la hepatitis C y virus de la inmunodeficiencia humana, los resultados del tratamiento con biterapia (interferón pegilado más ribavirina) son pobres. En los pacientes infectados por virus de genotipo 1, la terapia triple (biterapia más boceprevir o telaprevir) ha duplicado la tasa de respuesta, pero los inhibidores de la proteasa pueden interactuar con algunos fármacos antirretrovirales y provocan más efectos adversos. Estos inconvenientes no los presentan los nuevos antivirales directos de segunda generación. En los pacientes candidatos a trasplante hepático o portadores ya de un trasplante hepático, la mejor opción terapéutica actual es combinar los nuevos antivirales, con o sin ribavirina y sin interferón. El tratamiento de los enfermos en hemodiálisis por enfermedad renal crónica continúa siendo la biterapia (en muchos casos, con dosis reducidas de interferón pegilado y ribavirina), pues no se dispone todavía de suficiente información sobre la triple terapia ni los nuevos antivirales. En la crioglobulinemia mixta, aunque existe poca experiencia, la triple terapia parece ser superior a la biterapia y puede rescatar pacientes que no responden a la biterapia; pero siempre debe decidirse si el tratamiento antiviral debe asociarse o posponerse al tratamiento inmunosupresor. © 2014 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gregorio.castellano@salud.madrid.org (G. Castellano).

KEYWORDS

Boceprevir;
Hepatitis C virus and
HIV coinfection
Mixed
cryoglobulinemia;
Hemodialysis;
Chronic hepatitis;
Interferon;
Ribavirin;
Telaprevir.
Liver transplantation;
Hepatitis C virus

Hepatitis C treatment in special patient groups**Abstract**

The treatment plan for chronic hepatitis C in special populations varies according to comorbidity and the current evidence on treatment. In patients with hepatitis C virus and HIV coinfection, the results of dual therapy (pegylated interferon plus ribavirin) are poor. In patients with genotype 1 infection, triple therapy (dual therapy plus boceprevir or telaprevir) has doubled the response rate, but protease inhibitors can interact with some antiretroviral drugs and provoke more adverse effects.

These disadvantages are avoided by the new, second-generation, direct-acting antiviral agents. In patients who are candidates for liver transplantation or are already liver transplant recipients, the optimal therapeutic option at present is to combine the new antiviral agents, with or without ribavirin and without interferon. The treatment of patients under hemodialysis due to chronic renal disease continues to be dual therapy (often with reduced doses of pegylated interferon and ribavirin), since there is still insufficient information on triple therapy and the new antiviral agents. In mixed cryoglobulinemia, despite the scarcity of experience, triple therapy seems to be superior to dual therapy and may be used as rescue therapy in non-responders to dual therapy. However, a decision must always be made on whether antiviral treatment should be used concomitantly or after immunosuppressive therapy.

© 2014 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Algunos pacientes con hepatitis crónica por virus de la hepatitis C (VHC) pueden tener alguna comorbilidad, principalmente coinfección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), trasplante hepático, enfermedad renal crónica en hemodiálisis o crioglobulinemia mixta. También pueden presentar otras comorbilidades como toxicomanías, síndrome metabólico, patología cardíaca o pulmonar, o hepatopatías relacionadas con otras causas como virus B, hepatitis autoinmune o depósito de grasa. Todos estos enfermos son excluidos de los grandes ensayos clínicos con nuevos fármacos, por lo que la información sobre la eficacia y la seguridad de los nuevos tratamientos siempre es más escasa y tardía.

El objetivo de esta revisión, en forma de preguntas y respuestas, es actualizar los conocimientos sobre el tratamiento de la hepatitis crónica C en las cuatro principales comorbilidades antes mencionadas.

Pacientes con coinfección por virus de la inmunodeficiencia humana**¿Qué peculiaridades tiene la biterapia en estos enfermos?**

En los pacientes con infección por el VIH, la hepatitis crónica C tiene una serie de características diferenciales respecto a los pacientes sin coinfección. En primer lugar, su elevada frecuencia en determinados grupos de riesgo, como los adictos a drogas por vía intravenosa, que adquirieron la infección hace años, y los varones homosexuales¹. En segundo lugar, la progresión de la enfermedad hepática es mucho

más rápida que en los mono infectados, en particular aquellos con recuento bajo de linfocitos CD4 (< 400 células $\times 10^6/l$), alcanzándose con frecuencia fases muy avanzadas de cirrosis descompensada y/o carcinoma hepatocelular en pacientes muy jóvenes². Además, la evolución de la enfermedad en dichas fases avanzadas es también más rápida, lo que comporta una marcada disminución en la supervivencia de estos pacientes³. Finalmente, la posibilidad de conseguir una respuesta viral sostenida (RVS) con el tratamiento contra el VHC y, con ello, evitar la progresión de la enfermedad, es también mucho menor^{4,5}.

En efecto, en el único estudio de registro existente en pacientes coinfectados por VHC-VIH⁶, el tratamiento con biterapia utilizando interferón pegilado (pIFN) y ribavirina (RBV) consiguió una tasa de RVS global del 40% y de solo el 29% en los pacientes con VHC de genotipo 1. Estos resultados se confirmaron en otros estudios en los que la RVS de los pacientes con hepatitis C con genotipo 1 osciló entre el 14% y el 38%⁷⁻⁹. Estas cifras eran muy inferiores a las registradas en pacientes mono infectados, que se situaban entre el 42% y el 51% en pacientes con VHC de genotipo 1. No se conocen con exactitud los motivos de esta menor respuesta al tratamiento, ya que los factores predictivos de respuesta eran prácticamente los mismos que los descritos en la población sin infección por VIH. Además, y en contra de lo que cabía suponer, la adherencia al tratamiento antivírico, en estos pacientes que recibían tratamiento antirretroviral, era similar a la registrada en pacientes mono infectados¹⁰.

Las indicaciones del tratamiento de la hepatitis C y el régimen de tratamiento dual con pIFN y RBV son los mismos que en los enfermos mono infectados. Se recomienda que el nivel de linfocitos CD4 positivos sea al menos > 200 células/ mm^3 y no utilizar como tratamiento antirretroviral zidovudina, didanosina ni estavudina^{4,5}.

¿Estos resultados pueden mejorar con la terapia triple?

La terapia triple añadiendo un inhibidor de la proteasa de primera generación, boceprevir (BOC) o telaprevir (TVR), a la biterapia de pIFN y RBV ha representado un avance muy significativo en las posibilidades de curación de los pacientes mono infectados por VHC de genotipo 1, alcanzándose tasas de RVS que se sitúan entre el 66% y el 75%. Sin embargo, la mayor frecuencia de efectos secundarios que comporta su uso, y especialmente la mayor posibilidad de interacciones con los fármacos antirretrovirales, han motivado que los estudios de triple terapia en pacientes con coinfección VHC-VIH se hayan realizado con mayor cautela y con la inclusión de un menor número de pacientes. Hasta el momento, se han publicado únicamente los resultados finales de dos estudios de fase IIa. En el estudio 110¹¹, que analizó la combinación de pIFN alfa-2a y RBV durante 48 semanas asociado a TVR o placebo las primeras 12 semanas, se obtuvo una RVS del 74% en los 38 pacientes con tratamiento triple y de solo el 45% en los 22 pacientes que recibieron biterapia con placebo. En dicho estudio, la RVS fue similar en los 7 pacientes que no recibían tratamiento antirretroviral para el VIH (71% de RVS) que en los 31 pacientes que recibían alguno de los dos regímenes permitidos: efavirenz, tenofovir y emtricitabina (69% de RVS) o atazanavir-ritonavir, tenofovir y emtricitabina (80% de RVS). Los datos de seguridad fueron comparables a los obtenidos en los estudios de registro en mono infectados. El estudio P05411¹² analizó la triple terapia con BOC, pIFN alfa-2b y RBV. Los 64 pacientes coinfectados y los 34 del grupo control se trataron con el esquema habitual de *lead in* (biterapia) durante 4 semanas, introducción del BOC o placebo en la semana 5, y mantenimiento de los tres fármacos durante 44 semanas. Las tasas de RVS fueron del 62,5% en los tratados con BOC y de solo el 29,4% en el grupo control. En dicho estudio se permitió el tratamiento antirretroviral para el VIH con atazanavir, lopinavir, darunavir (con ritonavir) o raltegravir. Al igual que lo señalado en el estudio anterior, los efectos secundarios fueron más frecuentes en el grupo de tratamiento triple, pero en una proporción similar a la descrita en la población mono infectada. Se han comunicado, en forma de resumen, los resultados parciales de un estudio en fase III de triple terapia con TVR, que incluyó pacientes previamente no tratados y pacientes sin respuesta previa a la biterapia. Los resultados coincidieron con los obtenidos en los estudios de fase II comentados, así como con los de los estudios de registro de pacientes sin infección VIH¹³. En resumen, aunque el tamaño poblacional de los estudios existentes es pequeño, los resultados indican que, en comparación con la biterapia, la tasa de RVS es superior con la terapia triple, aunque los efectos adversos también.

Existen algunos aspectos que se deben tener en cuenta a la hora de valorar la posibilidad de administrar terapia triple a los pacientes con coinfección VHC-VIH, pues pueden influir en su uso en esta población. El primero es el elevado porcentaje de efectos secundarios que determina, especialmente los acontecimientos adversos hematológicos, que suelen ser más frecuentes y más graves en los pacientes con enfermedad hepática más avanzada, y condicionan frecuentes disminuciones de dosis o incluso la retirada del tra-

tamiento. A este hecho cabe añadir el gran número de comprimidos que es necesario administrar y su dosificación, que en el caso del BOC implica tres tomas al día. No se conoce con exactitud la influencia que pueden tener estos hechos en la adherencia al tratamiento de los pacientes con infección VIH, los cuales ya toman en muchos casos un gran número de comprimidos para controlar dicha infección. Por otra parte, debido a que el BOC y el TVR se metabolizan, al menos en parte, por la vía del citocromo P-450, son muy frecuentes las interacciones con fármacos de uso común. Ello es especialmente importante en los pacientes coinfectados y ha obligado a realizar estudios específicos en voluntarios sanos con cada uno de los antirretrovirales^{14,15}. Utilizando TVR no se recomienda el uso de regímenes que incluyan darunavir, fosamprenavir, saquinavir o lopinavir, los cuales se administran junto a ritonavir; el atazanavir puede determinar incrementos en los niveles de bilirrubina. Con el BOC no se recomienda la administración concomitante de inhibidores de la proteasa ni de la transcriptasa inversa no nucleósidos (tabla 1).

¿Existen experiencias de tratamiento con los antivirales de acción directa de segunda generación?

Se han llevado a cabo algunas investigaciones con las nuevas moléculas, tanto en regímenes con pIFN y RBV como en esquemas de tratamiento oral libres de interferón. El estudio STARTVerso-4 analizó la eficacia del faldaprevir, un inhibidor de la proteasa de segunda generación, administrado junto a pIFN alfa-2a y RBV. Los resultados, presentados en forma de resumen¹⁶, mostraron una tasa media de RVS del 74% en una población de 308 pacientes con infección por VIH y hepatitis crónica por VHC de genotipo 1 (239 previamente no tratados y 69 recidivantes). Una eficacia similar (RVS del 74%) se ha obtenido en el estudio C212, en el que se utilizó triple terapia con simeprevir, otro inhibidor de la proteasa de segunda generación, y en el que se incluyeron 106 pacientes (53 previamente no tratados y 53 tratados con anterioridad)¹⁷. En el estudio Photon-1 se analizó la eficacia del sofosbuvir (SOF), nucleósido inhibidor de la polimerasa con acción en los distintos genotipos del VHC, asociado solo a RBV (sin interferón) en 220 pacientes con coinfección VHC-VIH. La RVS fue del 76% en los pacientes con VHC de genotipo 1 tratados durante 24 semanas; y del 88% en pacientes con VHC de genotipo 2 y del 67% en pacientes con VHC de genotipo 3, en ambos casos con tratamiento de 12 semanas de duración¹⁸. Estas tasas de respuesta (alrededor del 75%) no parecen ser muy diferentes de las obtenidas con la triple terapia: 74% con TVR¹¹ y 63% con BOC¹². Sin embargo, los resultados iniciales de otros tratamientos libres de interferón sugieren que la eficacia puede ser mucho mayor: VHC indetectable en el 100% de los enfermos a las 4 semanas de tratamiento con MK-5172 y MK-8742 asociado o no a RBV¹⁹; y RVS a las 12 semanas en el 100% de los pacientes tratados con SOF y ledipasvir²⁰. Estos excelentes resultados, junto a la ausencia de efectos adversos graves y de impacto sobre la infección por VIH (carga viral y CD4+ inmodificados), hacen prever que probablemente este tipo de regímenes se puedan convertir en los fármacos de primera elección en un futuro más o menos lejano.

Tabla 1 Interacciones del boceprevir y el telaprevir con los fármacos antirretrovirales^{15,16}

Grupo	Fármaco	Boceprevir	Telaprevir
Inhibidor de la proteasa	Atazanavir/ritonavir	No recomendado	Permitido
	Lopinavir/ritonavir	No recomendado	No recomendado
	Fosamprenavir/ritonavir	No recomendado	No recomendado
	Darunavir/ritonavir	No recomendado	No recomendado
	Saquinavir/ritonavir	No recomendado	No recomendado
Inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido	Efavirenz	No recomendado	↑ Dosis: 1.125 mg/8 h
	Nevirapina	No recomendado	No recomendado
	Etravirina	No recomendado	Permitido
	Zidovudina	No recomendado	No recomendado
	Didanosina	No recomendado	No recomendado
Inhibidor de la transcriptasa inversa nucleótido	Tenofovir	Permitido	Permitido
Inhibidor de la entrada	Maraviroc	No recomendado	No recomendado
Inhibidor de la integrasa	Raltegravir	Permitido	Permitido
Inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido	Lamivudina	Permitido	Permitido
	Emtricitabina	Permitido	Permitido
	Abacavir	Permitido	Permitido

Pacientes candidatos a trasplante hepático o ya trasplantados

¿Qué resultados se obtienen y qué limitaciones tiene la biterapia?

En los pacientes con trasplante hepático, el objetivo del tratamiento antiviral es prevenir la pérdida del injerto por progresión de la hepatitis C recurrente y, subsiguientemente, aumentar la supervivencia del paciente²¹⁻²⁸. Con la combinación de pIFN y RBV, que generalmente se ha aplicado a los enfermos con progresión histológica de la hepatitis C recurrente postrasplante, este objetivo se cumple cuando se alcanza una RVS, pues entonces la supervivencia a los 5 años es de aproximadamente un 95% frente al 70% en los pacientes no respondedores^{21-25,28}. Pero el número de enfermos que presenta una RVS es limitado: una tasa global en torno al 30%, con unos límites del 13-45% en VHC de genotipo 1 y del 33-100% en VHC de genotipos 2 y 3²¹⁻⁴⁴. La cinética de respuesta viral es el principal factor predictivo de respuesta, de forma que aquellos en los que el ARN del VHC es indetectable en sangre a las 4 semanas de tratamiento, lo que se denomina respuesta viral rápida, si son tratados durante 48 semanas tienen una probabilidad del 80% o más de curarse, mientras que los pacientes que ni siquiera tienen respuesta viral en la semana 12 tienen menos de un 2%, considerándose este dato una regla de parada. La ausencia de fibrosis avanzada, el polimorfismo genético interleucina 28B genotipo CC (IL28B-CC) (rs12979860) y TT (rs8099917) en el receptor, pero sobre todo en el donante, o la adecuada cumplimentación terapéutica también favorecen los buenos resultados²¹⁻⁴⁸.

Las limitaciones de este tratamiento, además de su eficacia moderada, son la toxicidad medicamentosa y, sobre todo, la baja aplicabilidad, al no poderse tratar a un número relevante de pacientes con contraindicaciones al pIFN y/o RBV, sobre todo pacientes cirróticos descompensados

en espera del trasplante hepático (la mayoría de los cuales se tratarán meses o años después del trasplante, tras demostrarse que la hepatitis C es progresiva)²¹⁻⁴⁴. Los efectos secundarios son los conocidos del pIFN y RBV, pero exacerbados tanto en frecuencia como intensidad, por lo que la reducción de dosis es prácticamente la norma, sobre todo de RBV, y la interrupción prematura alcanza el 40-60% en algunas series. Entre los efectos secundarios, la anemia es el más destacado, en particular en los pacientes con insuficiencia renal (frecuente en el paciente trasplantado), en los que utilizan micofenolato como inmunosupresor y en los cirróticos^{21,41-44,49}. Las complicaciones inmunológicas causadas por el pIFN son otra limitación e incluyen el rechazo agudo y crónico y la hepatitis autoinmune *de novo* o de células plasmáticas; si bien son complicaciones poco frecuentes (en torno al 7%), se asocian con un pronóstico sombrío^{21,50-52}. Para prevenir estas complicaciones inmunológicas es esencial mantener niveles adecuados de inmunosupresión durante y después de finalizado el tratamiento antiviral, y su manejo consiste en interrumpir el pIFN y ampliar la inmunosupresión, estrategia que no siempre conduce a una resolución de la complicación^{50,51}. Para los pacientes que no responden, la única alternativa hasta hace poco tiempo era el retratamiento con pIFN y RBV, que prácticamente solo era aplicable en un número reducido de pacientes bien seleccionados, sobre todo enfermos que habían recaído y con fibrosis baja, en los que se lograba una tasa de RVS del 30%⁵³. Con la incorporación de los inhibidores de la proteasa, BOC y TVR, se ha abierto otra alternativa de tratamiento, no solo para estos enfermos que no responden, sino para todos los enfermos infectados por VHC de genotipo 1 (la mayoría en la población trasplantada), ya que su eficacia es superior a la de la doble terapia. Pero, al mismo tiempo, la triple terapia ha introducido retos importantes, como enfrentarse a efectos adversos numerosos y potencialmente graves y manejar las interacciones medicamentosas.

¿Qué experiencia hay con la terapia triple?

Desde un punto de vista teórico, es muy atractiva la idea de tratar con terapia triple a los pacientes que están en lista de espera de trasplante hepático. Sin embargo, este tratamiento sigue basándose en pIFN, por lo que su aplicabilidad, al igual que en la doble terapia, es muy baja cuando existe insuficiencia hepática avanzada. Por ello, la información disponible es escasa^{54,55}.

En una serie de 28 pacientes en lista de espera de trasplante hepático y con una mediana de MELD (*model for end-stage liver disease*) de 8 (límites: 6-16) se administró terapia triple (90% TVR y 10% BOC)⁵⁶. En el 50% y el 80% de los pacientes se alcanzó la indetectabilidad del VHC en sangre a las 4 y 12 semanas, respectivamente. De 8 pacientes trasplantados, 7 tenían carga viral negativa en el momento del trasplante y 6 permanecían con ARN-VHC negativo a las 12 semanas (RVS del 75%). Los efectos adversos fueron muy numerosos y graves, de tal forma que el 10% de los enfermos desarrollaron una descompensación hepática, hubo que hospitalizar al 20%, y en el 25% se interrumpió el tratamiento de forma prematura⁵⁶.

La principal indicación de la terapia triple antes del trasplante deben ser los enfermos con MELD funcional bajo y trasplante hepático a partir de donante vivo o con puntuación extra por carcinoma hepatocelular. No se deberían tratar aquellos enfermos con factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones graves: plaquetas < 100.000/mm³ y albúmina < 35 g/l⁵⁷. Al menos en los pacientes con cirrosis y fracaso previo a la biterapia (respuesta parcial o nula), se debería realizar una fase de *lead in*, puesto que la caída de la viremia < 1 log al final de la misma predice la ausencia de RVS al añadir el inhibidor de la proteasa⁵⁸. A la biterapia también pueden aplicarse una serie de preguntas no contestadas para la terapia triple: ¿en qué momento se debería comenzar un tratamiento antiviral en un paciente en lista de espera de trasplante?, ¿cuál es el plazo óptimo para realizar el trasplante desde que el VHC es indetectable?, ¿se debería continuar el tratamiento hasta el momento del trasplante en los pacientes ya tratados durante 48 semanas?, ¿qué hacer con los pacientes en los que se produce una reaparición del virus antes o después del trasplante?

Cuando se decide administrar terapia triple a pacientes que ya han recibido un trasplante hepático, una primera consideración a tener en cuenta es que los inhibidores de la proteasa pueden causar numerosas interacciones farmacológicas y, por tanto, antes de iniciar el tratamiento hay que hacer una evaluación exhaustiva de la medicación concomitante, que en el paciente trasplantado es muy frecuente. De todas las interacciones, la más estudiada ha sido la causada por la combinación con inhibidores de la calcineurina (ciclosporina o tacrolímus) o inhibidores de mTOR (sirolímus, everolímus), fármacos que se metabolizan por la misma vía del CYP3A4, lo que condiciona un aumento de los niveles en sangre de estos fármacos inmunosupresores. Por ello, se recomienda una reducción de la ciclosporina de 1,8 y 3,4 veces y del tacrolímus de 5 y 24 veces, cuando se administran respectivamente junto a BOC y TVR⁵⁹⁻⁶⁶. Para evitar estas interacciones y la toxicidad medicamentosa secundaria, suele ser necesario no solo una reducción de la dosis de los inmunosupresores, sino también una modifica-

ción del intervalo de administración y una monitorización muy estricta de sus niveles séricos. Cuando se retiran los inhibidores de la proteasa, hay que aumentar estos inmunosupresores a la dosis previa y, de nuevo, monitorizar sus niveles séricos para evitar situaciones de infradosificación y rechazo del injerto⁵⁹⁻⁶⁶.

La información de que disponemos sobre la eficacia de la terapia triple en los pacientes que ya han sido sometidos a un trasplante hepático es escasa. Se han reportado varias series, todas ellas pequeñas (entre 7 y 28 pacientes), en las que la respuesta viral rápida ha oscilado entre el 15% y el 92% (en relación con la existencia de fase de *lead in* o no), la respuesta viral en la semana 12 entre el 68% y el 72%, y en las que todavía no hay datos de RVS⁶³⁻⁶⁹. Los estudios más numerosos y con información sobre RVS son dos estudios multicéntricos, uno norteamericano (134 pacientes: 118 tratados con TVR y 16 con BOC)⁷⁰ y otro europeo (98 pacientes: 57 en el grupo de TVR y 41 de BOC)⁷¹. Los pacientes incluidos en estos tres estudios eran difíciles de tratar: más del 50% habían fracasado a la biterapia postrasplante y predominaban los casos con hepatitis C del injerto avanzada F3-F4 (existían incluso enfermos con hepatitis colestásica fibrosante) y con carga viral elevada. La respuesta al final del tratamiento varió entre el 64% y el 75%, y la RVS entre el 48% y el 58%, lo que supone aproximadamente un incremento del 30% respecto a la eficacia de la biterapia. El principal factor que permitía predecir la RVS era la cinética viral, de forma que, en el estudio norteamericano, la mayoría de los que obtuvieron una respuesta viral rápida extendida alcanzaron una RVS, mientras que la tasa de RVS fue muy pobre si no se lograba la respuesta viral rápida extendida: 93% frente al 12%⁷⁰. Otros dos factores predictivos de respuesta fueron la fibrosis hepática basal y el tipo de respuesta al tratamiento previo. Así, en el estudio europeo, la RVS fue del 54% si la fibrosis era inferior a F3 y de 34% en los pacientes con fibrosis F4 o con hepatitis colestásica fibrosante⁷¹. Igualmente, en el estudio norteamericano, la RVS fue del 71% en hepatitis leve-moderada (F0-F3) frente al 44% en hepatitis avanzada (F4, hepatitis colestásica fibrosante)⁷⁰. Por otro lado, en el estudio europeo, en los enfermos previamente no tratados o recidivantes, la RVS se situó en torno al 46-55% frente al 29% en los respondedores nulos⁷¹.

La principal limitación de la terapia triple en estos enfermos fue la toxicidad hematológica. El desarrollo de anemia fue prácticamente universal, que requirió la reducción de la dosis de RBV y/o la utilización de eritropoyetina en más del 80% de los pacientes y transfusión de sangre en el 40-50% de los casos. En el estudio europeo, el desarrollo de anemia y/o reducción de RBV no tuvo un impacto en la RVS. Otros efectos secundarios relevantes fueron el rechazo del injerto hepático (4-10%), sobre todo tras retirar los inhibidores de la proteasa, las infecciones (18-24%), la insuficiencia renal (15-47%) e incluso fallecimientos (5-7%) asociados sobre todo a las infecciones graves⁶³⁻⁷¹.

¿Qué perspectivas de futuro se vislumbran para después de la triple terapia?

Para el futuro se necesitan fármacos no solo más eficaces, sino también con menos efectos adversos, menos interacciones, y que puedan administrarse a pacientes con cirrosis

Tabla 2 Tratamiento de la hepatitis C con biterapia en pacientes con enfermedad renal crónica⁷⁶

Estadio	Descripción	Filtrado glomerular (ml/min)	Tratamiento recomendado
1	Daño renal con FG normal	≥ 90	Dosis habituales de pIFN y ribavirina
2	Daño renal con disminución leve del FG	60-90	
3	Disminución moderada del FG	30-59	
4	Disminución grave del FG	15-29	pIFN alfa-2b: 1 µg/kg/semana, o pIFN alfa-2a: 135 µg/semana +
5	Fallo renal	< 15	Ribavirina 200-800 mg/día
5D	Diálisis (hemodiálisis o peritoneal)		Controversia: las mismas dosis de pIFN que en estadio 5 o IFN estándar después de la sesión de diálisis ± Ribavirina 200 mg tras diálisis

avanzada en espera del trasplante hepático. Los primeros estudios con los nuevos antivirales de acción directa sugieren que estamos cerca de disponer de medicamentos con este perfil. En efecto, estudios presentados en el último congreso de la *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD; Washington DC, noviembre de 2013) y de la *European Association for the Study of the Liver* (EASL; Londres, abril de 2014) han demostrado una elevada eficacia y seguridad de los regímenes sin interferón, tanto en el pre-trasplante como en el post-trasplante.

En un estudio pretrasplante⁷² se incluyeron 61 pacientes con función hepática conservada (clasificación en la escala de Child-Pugh ≤ 7, MELD < 22), pues fundamentalmente eran pacientes que iban a ser sometidos a trasplante por carcinoma hepatocelular con criterios de Milán. Estos fueron tratados con SOF (400 mg al día) y RBV hasta el momento del trasplante (en principio 24 semanas, durante un máximo 48 semanas). De los 44 pacientes que se habían sometido a un trasplante, la carga viral era indetectable en el momento del trasplante en el 93%, y permanecía negativa a los 3 meses del mismo en 23/37 (62%). El principal factor asociado con la prevención de la reinfección fue el número de días con viremia negativa antes del trasplante: mediana de 95 días en aquellos en los que no se produjo recurrencia y tan solo 5,5 días en los que se registró recurrencia viral ($p < 0,001$). Solo uno de 24 pacientes con más de 30 días de ARN-VHC indetectable experimentó recurrencia. El tratamiento fue muy bien tolerado y no fue necesario interrumpirlo en ningún caso.

Se han comunicado los resultados de varios estudios en pacientes con hepatitis C recurrente postrasplante (tabla 2)⁷³⁻⁷⁷. Los resultados en su conjunto muestran una alta eficacia, que alcanza el 77-100% de RVS si el tratamiento no se aplica a enfermos ya muy graves (cirrosis avanzada, hepatitis colestásica fibrosante), los cuales pueden fallecer por insuficiencia hepática sin que haya tiempo para que el tratamiento antiviral actúe, como sucedió en los dos estudios de pacientes muy graves tratados por uso compasivo^{75,76}. Actualmente están en marcha otros estudios piloto con múltiples combinaciones como SOF, simeprevir, con/sin RBV; SOF,

ledipasvir, con/sin RBV; o daclatasvir, asunaprevir y MS-791325 (www.clinicaltrials.gov).

Todos estos resultados preliminares indican que el tratamiento futuro de estos pacientes parece que serán los regímenes sin interferón, y administrados preferentemente antes del trasplante para prevenir la reinfección del injerto hepático y, con ello, aumentar la supervivencia del enfermo.

Pacientes en hemodiálisis

¿Por qué se prefiere tratar la hepatitis C durante la hemodiálisis y no después del trasplante renal?

La infección por VHC es muy prevalente en enfermos sometidos a hemodiálisis y se asocia con un incremento de la mortalidad de causas hepáticas y extrahepáticas, siendo la enfermedad cardiovascular la más importante^{78,79}. El tratamiento de la infección por VHC conlleva, por tanto, una disminución de la mortalidad en los pacientes con RVS, es decir, en los que se erradica el VHC. Este tratamiento tiene riesgos y dificultades, pero esperar al trasplante renal está gravado con una alta posibilidad de rechazo del injerto renal por efecto adverso del interferón, por lo que en la práctica clínica solo se contempla la posibilidad de tratamiento después del trasplante renal en los pacientes que desarrollan hepatitis colestásica fibrosante. Por este motivo, la propuesta teóricamente ideal es la de erradicar la infección por VHC antes del trasplante renal, y más teniendo en cuenta que la cirrosis establecida constituye una limitación para el trasplante renal por el riesgo de una rápida progresión de la enfermedad hepática⁸⁰.

¿Hay que reducir la dosis de los fármacos antivirales?

Hasta la actualidad, el tratamiento más usado ha sido la doble terapia con pIFN y RBV. La disminución del aclaramiento renal determina un alargamiento de la vida media

del interferón, por lo que se recomienda, o bien administrar interferón estándar (3 millones de unidades/3 veces a la semana, después de la hemodiálisis) o bien una reducción del pIFN alfa-2a de 180 a 135 μg /semana y del pIFN alfa-2b de 1,5 a 1 μg /kg/semana⁸¹, lo que no disminuye la eficacia del tratamiento⁸². Asimismo, el área bajo la curva de la RBV en pacientes con aclaramiento inferior a 30 ml/min es tres veces superior a la de los enfermos con aclaramiento normal y, por tanto, los efectos secundarios de este fármaco se agravan, sobre todo la anemia, que con frecuencia es refractaria al tratamiento con eritropoyetina⁸³. Por todo ello, se ha cuestionado si la RBV puede usarse en este tipo de pacientes⁸⁴ y si la reducción de la dosis de RBV mejora los resultados del pIFN solo, cuestión esta última que se puede contestar afirmativamente tras el estudio de Liu⁸⁵ y Tseng⁸⁶. La dosis de RBV recomendada oscila entre 200 mg/día y 200 mg tres veces a la semana después de la hemodiálisis⁸¹.

¿Cuál es la eficacia de la biterapia?

Los estudios realizados en este tipo de enfermos solo con interferón mostraron un porcentaje de respuesta viral sostenida del 20-40%⁸⁷, y diversos ensayos de tratamiento combinado con pIFN y RBV^{80,85,86} han demostrado una tasa de RVS cercana al 60% en casi todas las series. Por ello, la Guía de Práctica Clínica Europea actual recomienda la biterapia⁵ con dosis iniciales de pIFN alfa-2a de 135 μg /semana y de RBV de 200 mg/día o cada 48 o 72 horas, según la tolerancia hematológica.

¿Pueden administrarse boceprevir y telaprevir a estos pacientes?

El BOC y el TVR no están contraindicados en estos enfermos con función renal prácticamente nula, a pesar de que ambos pueden afectar a la función renal en enfermos sin patología renal previa⁸⁸. Los estudios de farmacodinamia con BOC⁸⁹ no han detectado que el deterioro de la función renal lo altere y, además, el fármaco no se elimina en la hemodiálisis. Igualmente, el fracaso funcional renal parece modificar poco la farmacodinamia del TVR⁹⁰. Por tanto, los inhibidores de la proteasa, BOC y TVR, pueden usarse en pacientes en hemodiálisis y ya se han publicado los primeros estudios.

¿Qué resultados se han obtenido en estos estudios?

La mencionada Guía de Práctica Clínica Europea actual admite que la terapia triple puede ser una alternativa a la biterapia, pero reconoce la ausencia de estudios controlados⁵. No obstante, las primeras publicaciones son alentadoras. Dumortier et al⁹¹ comunicaron su experiencia con 4 pacientes en hemodiálisis y con hepatitis C que no habían respondido previamente a biterapia; a la semana 12 de triple terapia con TVR, 3 de los 4 enfermos (75%) presentaban ARN-VHC indetectable. La administración de la RBV se realizó a dosis bajas (entre 200 mg tres veces a la semana y 200 mg al día). El TVR se administró a las dosis habituales de 750 mg cada 8 horas y los niveles en sangre no parecían ser más elevados que en enfermos con función renal nor-

mal. La anemia fue perfectamente manejable con incrementos de las dosis de eritropoyetina. La principal conclusión, dado que todavía no se conoce la RVS, es que la triple terapia puede administrarse en pacientes en hemodiálisis y que no parece condicionar un mayor riesgo de anemia. Basu et al⁹² han publicado un ensayo aleatorio y controlado en pacientes previamente no tratados en el que han comparado un grupo de 12 pacientes tratados con biterapia durante 48 semanas (135 μg /semana de pIFN alfa-2a asociado a RBV 200 mg/día las primeras 12 semanas y 400 mg/día después) y otro grupo de 12 pacientes tratados con triple terapia con TVR (1.500 mg/8 horas los primeros 4 días y posteriormente 2.250 mg/12 horas el día posthemodiálisis, que tenía lugar tres veces a la semana) y duración de 24 semanas (un tercer grupo no fue valorable, ya que no se administró RBV con el TVR). La RVS fue del 25% y del 63% respectivamente, y los efectos adversos fueron también superiores en el grupo de la triple terapia, siendo el más frecuente la anemia (58% frente al 33%). Por tanto, un tratamiento de 24 semanas en estos enfermos sometidos a hemodiálisis puede ser suficiente y muestra diferencias con respecto al tratamiento con doble terapia. Recientemente, Wiegand et al⁹³ han comunicado los resultados en 7 pacientes, 3 no tratados previamente y otros 4 ya tratados, 2 con cirrosis, y con comorbilidades. El esquema de tratamiento fue similar al anterior estudio en cuanto a las dosis de pIFN y RBV, y la dosis de TVR fue de 2.250 mg/día. En los 4 casos que habían finalizado el tratamiento (duración variable de 24, 24, 27 y 47 semanas, respectivamente) se obtuvo una RVS. El efecto secundario más importante fue la anemia, que se controló con reducción de la dosis de RBV, aumento de la dosis de eritropoyetina y transfusión en dos casos. Con BOC se ha publicado un caso clínico en el que se obtuvo RVS⁹⁴. Finalmente, existe un estudio que ha comparado los resultados obtenidos con ambos inhibidores de la proteasa administrados a las dosis habituales y asociados a pIFN alfa-2a 135 μg /semana y RBV 200 mg/día (12,5% de los casos), dos veces a la semana (50% de los casos) o tres veces a la semana (37,5% de los casos)⁹⁵. La respuesta al final del tratamiento (ARN del VHC indetectable) se obtuvo en 4/7 (57%) pacientes del grupo con BOC y en 5/8 (63%) pacientes del grupo con TVR. La replicación viral rebrotó durante el tratamiento en 1 caso del grupo con BOC y 3 casos del grupo con TVR. La anemia fue el efecto adverso más importante y precisó transfusiones en el 25% (con BOC) y 17% (con TVR) y eritropoyetina en el 88% (con BOC) y el 50% (con TVR) de los pacientes. Fue necesaria la hospitalización por efectos adversos en el 38% de los casos tratados con BOC y en el 33% de los tratados con TVR.

Todavía faltan muchas evidencias, pero los resultados preliminares de los pocos estudios existentes indican que la terapia triple en enfermos en hemodiálisis e infectados por el VHC es factible, pudiendo administrarse TVR y BOC a las dosis habituales, mientras que es necesario reducir la dosis de pIFN y de RBV, y la duración del tratamiento, sobre todo en enfermos no tratados, puede ser de solo 24 semanas^{92,93}. El tratamiento de estos enfermos debería realizarse en centros con amplia experiencia en el manejo de la triple terapia, porque conlleva más efectos secundarios, sobre todo anemia grave⁹³, y frecuentes hospitalizaciones^{93,95}, aunque no se ha descrito ningún caso de complicación mortal.

¿Se han utilizado los nuevos tratamientos emergentes?

No se han comunicado resultados con los antivirales directos de segunda generación, pero la posibilidad de eliminar el pIFN y de reducir o eliminar la RBV, junto con la posibilidad de usar fármacos que no requieran modificación de dosis como el asunaprevir⁹⁶ o el faldaprevir⁹⁷, seguramente van a permitir que en el futuro se puedan tratar más enfermos y con mayor eficacia y mejor tolerancia. Esto dará lugar a que en muchos más casos que ahora se pueda realizar el trasplante renal sin infección concurrente del VHC, lo cual mejorará el pronóstico de esos enfermos con trasplante renal.

Pacientes con crioglobulinemia

¿Qué relación existe entre el virus de la hepatitis C y la crioglobulinemia?

La crioglobulinemia mixta es la manifestación extrahepática más frecuente y mejor conocida de la infección por el VHC y consiste en una vasculitis sistémica que afecta a los vasos pequeños y a veces medianos⁹⁸. Se caracteriza por la existencia de complejos de inmunoglobulinas, conocidas como crioglobulinas porque precipitan de forma reversible a temperaturas inferiores a los 37 °C. El descubrimiento del VHC puso de manifiesto una estrecha relación entre este virus y la crioglobulinemia, y actualmente se sabe que la infección por el VHC es la responsable de la mayoría ($\geq 90\%$) de los casos de crioglobulinemia mixta. El VHC, además de hepatótrofo es linfotrófico, y la crioglobulinemia se debe a una expansión clonal de linfocitos B, los cuales se transforman en células plasmáticas y producen inmunoglobulinas IgG con actividad factor reumatoide^{99,100}.

En los pacientes con hepatitis crónica C se detectan crioglobulinas en el 25-30% de los casos, pero las manifestaciones clínicas asociadas a las mismas ocurren en solo el 5-30% de los que las tienen¹⁰⁰, aunque algunos pacientes inicialmente asintomáticos pueden presentar síntomas en su evolución posterior¹⁰¹. Estas manifestaciones clínicas se deben a la vasculitis sistémica secundaria al depósito de inmunocomplejos formados por: inmunoglobulinas IgG-factor reumatoide, proteínas del *core* del VHC, anticuerpos antiproteínas del *core* del VHC y complemento. La tríada clásica está formada por púrpura, astenia y artralgia¹⁰², pero también pueden aparecer úlceras en las piernas, livedo y síndrome seco, y en las formas más graves afectación renal grave por glomerulonefritis y afectación neurológica central y periférica, que pueden poner en peligro la vida de los pacientes. Los marcadores serológicos son la presencia de crioglobulinas y factor reumatoide, así como unos niveles séricos bajos de complemento¹⁰³.

¿De qué tratamientos disponemos?

El tratamiento de la crioglobulinemia asociada al VHC tiene tres acercamientos potenciales con diferentes dianas terapéuticas, aunque no se ha establecido de una manera definitiva cuándo utilizar cada uno de ellos. Primero, el trata-

miento clásico, cuando la enfermedad se presentaba con afectación sistémica progresiva, consistía en la utilización de inmunosupresores (ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato, micofenolato) asociados o no a plasmaféresis y/o corticoides; este es un tratamiento inmunosupresor no específico que bloquea las células inflamatorias responsables de las lesiones vasculíticas a la vez que elimina las crioglobulinas circulantes con la plasmaféresis. Segundo, el tratamiento con fármacos antivirales anti-VHC se ha establecido como tratamiento de primera línea en aquellas formas clínicas que no presentan complicaciones graves o amenazan la vida de los pacientes. Tercero, la depleción de células B, como responsables de las crioglobulinas, es una aproximación terapéutica de introducción reciente, y se usa el rituximab, un anticuerpo monoclonal anti-CD20; esta modalidad terapéutica se suele emplear en los casos de afectación grave, reemplazando a la ciclofosfamida u otros inmunosupresores^{104,105}. En los casos refractarios al tratamiento antiviral y/o al rituximab, se ha ensayado con éxito el uso de interleucina 2¹⁰⁶.

¿Qué resultados se obtienen con el tratamiento antiviral C?

La asociación entre la infección crónica por el VHC y la crioglobulinemia quedó bien establecida en los años 1991 y 1992^{107,108} pero previamente ya se había utilizado el IFN de forma empírica desde 1987^{109,110}. Con el IFN estándar las respuestas eran pobres y el número de recaídas era elevado. Más tarde, la asociación de pIFN y RBV mejoró los resultados, convirtiéndose en el estándar de tratamiento^{111,112}, y la recomendación de tratar a los pacientes con esta combinación se incluyó en algunas guías, aunque la evidencia disponible era escasa y se apoyaba solo en pequeños estudios^{113,114}.

Recientemente, Fabrizi et al¹¹⁵ han publicado un metaanálisis que recoge la experiencia con IFN, tanto estándar como pegilado, junto a RBV en pacientes con crioglobulinemia mixta sintomática asociada a hepatitis C. Este metaanálisis incluyó 10 estudios observacionales, publicados entre 1999 y 2012, con 300 pacientes en total. La RVS media fue del 42%, con mayor respuesta cuando se utilizó el pIFN (52%) que cuando se empleó el IFN estándar (32%), y se encontró una buena relación entre la respuesta viral y la respuesta clínica. Esta tasa de respuesta es algo menor que la comunicada en grandes estudios de pacientes sin crioglobulinemia, y las razones para ello pueden ser múltiples. Una de ellas es que los pacientes con crioglobulinemia suelen ser pacientes mayores y con comorbilidades, lo que afecta a la tolerancia y a la eficacia del tratamiento. Entre las comorbilidades, la que más influye en la morbilidad y mortalidad es la afectación renal en forma de glomerulonefritis¹¹⁶. Saadoun et al¹¹⁷ observaron que una tasa de filtrado glomerular por debajo de 70 ml/min era un factor negativo independiente de respuesta clínica completa. Por ello, los autores sugirieron que debe utilizarse de forma temprana el tratamiento antiviral, antes de que se produzca una esclerosis glomerular definitiva. En este sentido, antes de iniciar el tratamiento con RBV hay que evaluar la función renal y adaptar su dosificación al filtrado glomerular. Si el filtrado está por debajo de 50 ml/min o el paciente precisa hemo-

diálisis, hay que manejar con mucho cuidado la dosis de RBV o incluso evitarla¹¹⁸. De cualquier modo, conseguir una RVS con la doble terapia ha mostrado una mejoría clínica notable y ha reducido significativamente la mortalidad¹¹⁶.

La asociación de rituximab y doble terapia con pIFN y RBV, bien como terapia secuencial o bien como tratamiento concomitante, se ha ensayado en pequeños estudios^{119,120}. Esta estrategia terapéutica, en comparación con la biterapia sola, ha demostrado acortar el tiempo hasta la remisión clínica, un mejor control renal, una mayor reducción de las crioglobulinas séricas y una mayor supresión de la expansión clonal B^{119,120}.

¿Hay experiencia de tratamiento con terapia triple?

La incorporación de los antivirales de acción directa ha hecho que el estándar del tratamiento para la hepatitis crónica por VHC de genotipo 1 sea en la actualidad la asociación de pIFN, RBV y BOC o TVR³. Hay muy poca experiencia con este tratamiento en pacientes con hepatitis crónica por VHC y crioglobulinemia. En los estudios de registro de BOC y TVR se excluyeron los pacientes con crioglobulinemia, por lo que no se obtuvo información sobre la eficacia y seguridad en ellos. Pero, en buena lógica, el aumento de las tasas de RVS que se ha conseguido con la terapia triple se debería trasladar a la respuesta de los pacientes con crioglobulinemia, aunque muy probablemente los efectos adversos de la terapia triple y las interacciones medicamentosas de BOC y TVR puedan ser superiores en estos enfermos. En los pacientes de edad, numerosos en la crioglobulinemia asociada a VHC, la anemia suele ser más marcada y con un manejo mucho más difícil, y en los enfermos con daño renal la dosis adecuada de RBV y las interacciones medicamentosas pueden ser un factor limitante.

Recientemente se han publicado los resultados de un estudio prospectivo en el que una cohorte de 23 pacientes con hepatitis crónica por VHC de genotipo 1 (el 83% de ellos no respondieron a biterapia y el 17% no habían sido tratados previamente) y crioglobulinemia mixta fueron sometidos a tratamiento con terapia triple con pIFN, RBV y BOC o TVR¹²¹. A las 24 semanas de tratamiento presentaban un ARN del VHC indetectable el 70% y una respuesta clínica el 57%. Cabe destacar que durante el tratamiento disminuyeron de manera significativa los niveles séricos de crioglobulinas, a la vez que se elevaron los niveles de complemento. Los efectos adversos fueron numerosos, particularmente los hematológicos. Otra cohorte de pacientes con crioglobulinemia asociada al VHC ha sido tratada con terapia triple con BOC. Los resultados, publicados en forma de resumen¹²², muestran una desaparición de las crioglobulinas en el 79% de los pacientes. Finalmente, De Nicola et al¹²³ han publicado el caso de una paciente con hepatitis crónica por VHC y crioglobulinemia, la cual causaba una glomerulonefritis membrano-proliferativa manifestada por síndrome nefrótico e insuficiencia renal rápidamente progresiva. Dos años antes, el tratamiento con pIFN y RBV no pudo conseguir una respuesta viral estable. Fue tratada con corticoides, mico-fenolato y plasmaféresis, con lo que la función renal se recuperó. Una vez revertida la insuficiencia renal y recuperado el síndrome nefrótico, se inició tratamiento con triple

terapia con TVR (12 semanas de TVR y 24 semanas con pIFN y RBV) y se obtuvo una RVS. La anemia fue el único efecto adverso relevante y requirió el uso de eritropoyetina.

¿Cuál será el tratamiento de estos pacientes en el futuro?

El tratamiento antiviral en la hepatitis C va a experimentar en los próximos años un cambio revolucionario con las terapias libres de interferón e incluso de RBV¹²⁴⁻¹²⁸. Con estos tratamientos, en patologías como la crioglobulinemia asociada a la infección por VHC, probablemente se podrán obtener tasas de curación superiores al 90% con prácticamente ausencia de efectos adversos relevantes. La utilización de estos tratamientos antivirales, de forma coincidente o secuencial con los tratamientos clásicos de la vasculitis (rituximab o inmunosupresores asociados a plasmaféresis y/o corticoides), dependerá de las complicaciones asociadas, sobre todo en los casos de afectación renal o neurológica grave. Pero para poder usar estos nuevos fármacos en la clínica es necesario, primero, disponer de estudios prospectivos que demuestren la supuesta mayor eficacia y seguridad en esta subpoblación de enfermos y, segundo, su comercialización y autorización por parte de las autoridades sanitarias. Parece que estos dos hechos se van a demorar un tiempo, por lo que, mientras tanto, en las formas leves o moderadas se debe seguir utilizando el tratamiento antiviral con biterapia o terapia triple, según el genotipo, y asociar rituximab al tratamiento antiviral en los casos graves. Y en las situaciones que amenazan la vida del paciente, se debe dar prioridad al tratamiento inmunosupresor asociado o no a plasmaféresis, difiriendo el tratamiento antiviral hasta el control de la vasculitis sistémica (fig. 1)^{98,100}.

Conclusiones

En los pacientes con coinfección VHC-VIH, el tratamiento con biterapia da lugar a una RVS global del 40%, que en el caso del VHC de genotipo 1 es aproximadamente del 30%, siendo estos resultados inferiores a los obtenidos en los pacientes mono infectados. En estudios de fase II, la terapia triple ha duplicado la tasa de RVS en el VHC de genotipo 1: 63% con BOC y 74% con TVR. No obstante, con este tratamiento hay que valorar previamente las posibles interacciones con los fármacos antirretrovirales para realizar los cambios oportunos y estar atentos a los múltiples posibles efectos adversos. La poca experiencia existente con los fármacos antivirales directos de segunda generación parece sugerir que no van a aumentar sensiblemente las cifras de RVS, pero la ausencia de interacciones y la mayor seguridad pueden suponer una gran ventaja.

En los pacientes en espera del trasplante hepático, la biterapia tiene una baja aplicabilidad y en los enfermos ya trasplantados la RVS global media es del 30%. En los pacientes infectados por el VHC de genotipo 1, la terapia triple con BOC o TVR ha incrementado la RVS al 48-58%, pero los efectos adversos son muy frecuentes (la anemia es prácticamente universal) y potencialmente graves (5% de mortalidad). Las experiencias preliminares con sofosbuvir, asociado solo a RBV, han revelado una mayor eficacia, tanto en el

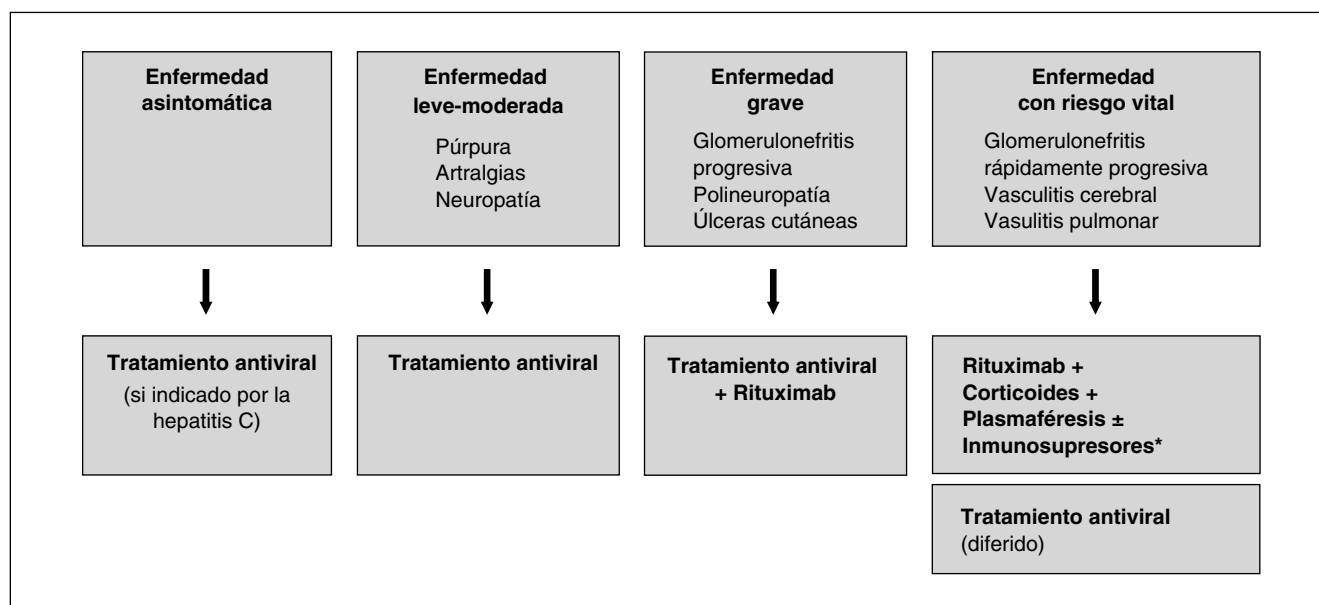


Figura 1 Estrategias terapéuticas en la crioglobulinemia mixta asociada a la infección crónica por virus de la hepatitis C^{93,95}.
*Ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato, micofenolato.

pretrasplante como en el postrasplante, y una tolerancia excelente. Se están comunicando resultados similares, con cifras de RVS del 70-100%, con otras múltiples combinaciones de antivirales orales y libres de pIFN (SOF, simeprevir, ledipasvir, daclatasvir, asunaprevir, MS-791325, etc.). Esta alta eficacia y seguridad debe obligar a las autoridades sanitarias a acelerar la disponibilidad de estos fármacos para el tratamiento de este grupo de enfermos.

El tratamiento de la hepatitis C con biterapia no debe realizarse en los pacientes con trasplante renal, pues la probabilidad de rechazo del injerto inducida por el pIFN es muy elevada. Por ello, el tratamiento debe adelantarse a la fase de hemodiálisis. La biterapia, con dosis más bajas de pIFN y RBV, es el tratamiento recomendado, y la RVS se alcanza en el 60% de los casos. La triple terapia, con BOC o TVR a dosis habituales, puede administrarse a estos pacientes, pero en los pocos estudios disponibles se informa de que los efectos adversos son muy frecuentes y graves y los resultados de eficacia final todavía son escasos. No se han comunicado experiencias de tratamiento con los regímenes basados en antivirales directos de segunda generación, pero teóricamente deberían permitir no solo eliminar el pIFN y la RBV, sino también aumentar la eficacia y la seguridad.

En la crioglobulinemia mixta asociada a hepatitis C, la biterapia produce RVS en el 52% de los pacientes, en los que, además, mejoran las manifestaciones clínicas e inmunológicas. Existe muy poca experiencia con la terapia triple en los pacientes con VHC de genotipo 1, pero la eficacia intratratamiento parece superior (70% de respuesta viral), pero probablemente los efectos adversos también lo sean. Según nuestro conocimiento, no se han realizado ensayos clínicos con los nuevos antivirales de segunda generación, pero muy probablemente supondrán un avance en la eficacia y seguridad del tratamiento antiviral. En todos los enfermos con crioglobulinemia mixta asociada a hepatitis C,

en función de la gravedad clínica, debe decidirse el orden de administración del tratamiento antiviral respecto del tratamiento inmunosupresor: solo, antes, juntos o después.

Conflicto de intereses

Marina Berenguer ha realizado trabajos de asesoría y/o conferencias para Roche-Farma, MSD, Janssen, BMS, Abbvie y Gilead.

Francisco Jorquera ha realizado trabajos de asesoría para MSD, Abbvie y Gilead.

Miguel Ángel Serra ha realizado trabajos de asesoría, conferencias y/o ha recibido ayudas científicas de Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, y Roche-Farma.

Ricard Sola ha sido consultor de Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Novartis, Roche-Pharma, Roche-Genentech, and Tibotec-Janssen-Cilag, ha realizado conferencias para Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Novartis, Roche-Pharmas and Roche-Genentech, y ha recibido ayudas a la investigación de Gilead Sciences, Roche-Pharma, Roche-Genentech, and Schering-Plough (Merck).

Gregorio Castellano ha realizado trabajos de Asesoría, conferencias y/o ha recibido ayudas científicas de Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Novartis, y Roche-Farma.

El resto de los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Roca B, Suárez I, González J, Garrido M, de la Fuente B, Teira R, et al. Hepatitis C virus and human immunodeficiency virus coinfection in Spain. *J Infect.* 2003;47:117-24.

2. Graham CS, Baden LR, Yu E, Mrus JM, Carnie J, Heeren T, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2001;33:562-9.
3. Pineda JA, Romero-Gómez M, Díaz-García F, Girón González JA, Montero JL, Torre-Cisneros J, et al. HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis. *Hepatology*. 2005;41:779-89.
4. Alberti A, Clumeck N, Collins S, Gerlich W, Lundgren J, Palu G, et al. Short statement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J Hepatol*. 2005;42:615-24.
5. European Association for the Study of the Liver: EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2014;60:392-420.
6. Torriani FJ, Rodríguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, González-García J, Lazzarin A, et al. APRICOT Study Group. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2004;35:438-50.
7. Chung RT, Andersen J, Volberding P, Robbins GK, Lin T, Sherman KE, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N Engl J Med*. 2004;351:451-9.
8. Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel-Fabiani F, Benzekri A, et al. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292:2839-48.
9. Laguno M, Murillas J, Blanco JL, Martínez E, Miquel R, Sánchez-Tapias JM, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. *AIDS*. 2004;18:F27-36.
10. Solá R, Galeras JA, Montoliu S, Tural C, Force L, Torra S, et al. Poor response to hepatitis C virus (HCV) therapy in HIV- and HCV-coinfected patients is not due to lower adherence to treatment. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2006;22:393-400.
11. 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;159:86-96.
12. 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.
13. Montes M, Nelson M, Girard M, Sasadeusz J, Horbán A, Grinsztejn B, et al. Telaprevir combination therapy in treatment-naïve and experienced patients co-infected with HCV and HIV. *Hepatology*. 2013;58(Suppl):225A.
14. Wilby KJ, Greanya ED, Ford JE, Yoshida EM, Partovi N. A review of drug interactions with boceprevir and telaprevir: implications for HIV and transplant patients. *Annals Hepatol*. 2012;11:179-85.
15. González-Colominas E, Solà R, Urbina O, Barrantes M, García-Retortillo M, Salas E. Prevalence of potential interactions between antiretroviral therapy and boceprevir or telaprevir in human immunodeficiency virus-hepatitis C virus coinfecting patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31:350-1.
16. Dieterich D, Soriano V, Nelson M. STARTVerso 4: High rates of early virologic response in HCV genotype 1/HIV-co-infected patients treated with faldaprevir plus pegIFN and RBV. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta: March 3-6, 2013. Abstract 40LB.
17. Dieterich D, Rockstroh JK, Orkin C. Simeprevir with pegylated interferon/ribavirin in patients co-infected with chronic hepatitis C virus and HIV-1: Week-24 interim analysis of the TMC435-C212 Study. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta: March 3-6, 2013. Abstract 154LB.
18. Sulkowski MS, Rodríguez-Torres M, Lalezari JP, Fessel WJ, Mounzer K, Shuhart MC, et al. All-oral therapy with sofosbuvir plus ribavirin for the treatment of HCV genotype 1, 2, and 3 infection in patients co-infected with HIV (PHOTON-1). *Hepatology*. 2013;58(Suppl):313A-4A.
19. Sulkowski M, Mallolas J, Pol S, Bourliere M, Gerstoft J, Shibole O, et al. Efficacy and safety of the all-oral regimen, MK-5172/MK-8742 +/- RBV for 12 weeks in GT1 HCV/HIV co-infected patients: the C-WORTHY study. (49th Annual Meeting of the EASL; April 9-13, 2014; London, England. Abstract 63). *J Hepatol*. 2014;60:S26.
20. Osinusi A, Townsend K, Nelson A, Kohli A, Gross C, Polis MA, et al. Use of sofosbuvir/ledipasvir fixed dose combination for treatment of HCV genotype-1 in patients coinfecting with HIV. (49th Annual Meeting of the EASL; April 9-13, 2014; London, England. Abstract 14). *J Hepatol*. 2014;60:S7.
21. Samuel D, Forns X, Berenguer M, Trautwein C, Burroughs A, Rizzetto M, et al. Report of the monothematic EASL. En: Conference on liver transplantation for viral hepatitis, January 12-14, 2006, Paris, France. *J Hepatol*. 2006;45:127-43.
22. Picciotto FP, Trito G, Lanza AG, Addario L, de Luca M, di Costanzo GG, et al. Sustained virological response to antiviral therapy reduces mortality in HCV reinfection after liver transplantation. *J Hepatol*. 2007;46:459-65.
23. Berenguer M, Palau A, Aguilera V, Rayon JM, Juan FS, Prieto M. Clinical benefits of antiviral therapy in patients with recurrent hepatitis C following liver transplantation. *Am J Transplant*. 2008;8:679-87.
24. Selzner N, Renner E, Selzner M, Adeyi O, Kashfi A, Therapoulos G, et al. Antiviral treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation: predictors of response and long-term outcome. *Transplantation*. 2009;88:1214-21.
25. Veldt BJ, Poterucha JJ, Watt KD, Wiesner RH, Hay JE, Kremers WK, et al. Impact of pegylated interferon and ribavirin treatment on graft survival in liver transplant patients with recurrent hepatitis C infection. *Am J Transplant*. 2008;8:2426-33.
26. Bizollon T, Pradat P, Mabrut JY, Radennes S, Ducerf C, Baulieux J, et al. Histological benefit of retreatment by pegylated interferon alfa-2b and ribavirin in patients with recurrent hepatitis C virus infection posttransplantation. *Am J Transplant*. 2007;7:448-53.
27. Carrión JA, Navasa M, García-Retortillo M, García-Pagán JC, Crespo G, Bruguera M, et al. Efficacy of antiviral therapy on hepatitis C recurrence after liver transplantation: a randomized controlled study. *Gastroenterology*. 2007;132:1746-56.
28. Berenguer M, Aguilera V, Rubin A, Ortiz C, Jiménez M, Prieto M, et al. Comparison of two non-contemporaneous HCV-liver transplant cohorts: strategies to improve the efficacy of antiviral therapy. *J Hepatol*. 2012;56:1310-6.
29. Dumortier J, Scoazec JY, Chevallier P, Boillot O. Treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation: a pilot study of peginterferon alfa-2b and ribavirin combination. *J Hepatol*. 2004;40:669-74.
30. Fernández I, Meneu JC, Colina F, García I, Muñoz R, Castellano G, et al. Clinical and histological efficacy of pegylated interferon and ribavirin therapy of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2006;12:1805-12.
31. Neumann U, Puhl G, Bahra M, Berg T, Langrehr JM, Neuhaus R, et al. Treatment of patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation with peginterferon alfa-2B plus ribavirin. *Transplantation*. 2006;82:43-7.
32. Sharma P, Marrero JA, Fontana RJ, Greenon JK, Conjeevaram

- H, Su GL, et al. Sustained virologic response to therapy of recurrent hepatitis C after liver transplantation is related to early virologic response and dose adherence. *Liver Transpl.* 2007;13:1100-8.
33. Hanouneh IA, Miller C, Aucejo F, Lopez R, Quinn MK, Zein NN. Recurrent hepatitis C after liver transplantation: on-treatment prediction of response to peginterferon/ribavirin therapy. *Liver Transpl.* 2008;14:53-8.
 34. Angelico M, Petrolati A, Lionetti R, Lenci I, Burra P, Donato NF, et al. A randomized study on peg-interferon alfa-2a with or without ribavirin in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. *J Hepatol.* 2007;46:1009-17.
 35. Berenguer M, Palau A, Fernández A, Benlloch S, Aguilera V, Prieto M, et al. Efficacy, predictors of response, and potential risks associated with antiviral therapy in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. *Liver Transpl.* 2006;12:1067-76.
 36. Oton E, Barcena R, Moreno-Planas JM, Cuervas-Mons V, Moreno-Zamora A, Barrios C, et al. Hepatitis C recurrence after liver transplantation: viral and histologic response to full-dose peg-interferon and ribavirin. *Am J Transpl.* 2006;6:2348-55.
 37. Cescon M, Grazi GL, Cucchetti A, Vetrone G, Ravaioli M, Ercolani G, et al. Predictors of sustained virological response after antiviral treatment for hepatitis C recurrence following liver transplantation. *Liver Transpl.* 2009;15:782-9.
 38. Roche B, Sebah M, Canfora ML, Antonini T, Roque-Afonso AM, Delvart V, et al. Hepatitis C virus therapy in liver transplant recipients: response predictors, effect on fibrosis progression, and importance of the initial stage of fibrosis. *Liver Transpl.* 2008;14:1766-77.
 39. ReViS-TC Study Group. Cyclosporine a-based immunosuppression reduces relapse rate after antiviral therapy in transplanted patients with hepatitis C virus infection: a large multicenter cohort study. *Transplantation.* 2011;92:334-40.
 40. Berenguer M, Aguilera V, Prieto M, Ortiz C, Rodríguez M, Gentilini F, et al. Worse recent efficacy of antiviral therapy in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C: impact of donor age and baseline cirrhosis. *Liver Transpl.* 2009;15:738-46.
 41. Gurusamy K, Tsochatzis E, Xirouchakis E, Burroughs A, Davidson B. Antiviral therapy for recurrent liver graft infection with hepatitis C virus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;1:CD006803.
 42. Xirouchakis E, Triantos C, Manousou P, Sigalas A, Calvaruso V, Corbani A, et al. Pegylated-interferon and ribavirin in liver transplant candidates and recipients with HCV cirrhosis: systematic review and meta-analysis of prospective controlled studies. *J Viral Hepat.* 2008;15:699-709.
 43. Berenguer M. Systematic review of the treatment of established recurrent hepatitis C with pegylated interferon in combination with ribavirin. *J Hepatol.* 2008;49:274-87.
 44. Wang CS, Ko HH, Yoshida EM, Marra CA, Richardson K. Interferon-based combination anti-viral therapy for hepatitis C virus after liver transplantation: a review and quantitative analysis. *Am J Transplant.* 2006;6:586-99.
 45. Charlton MR, Thompson A, Veldt BJ, Watt K, Tillmann H, Poterucha JJ, et al. Interleukin-28B polymorphisms are associated with histological recurrence and treatment response following liver transplantation in patients with hepatitis C virus infection. *Hepatology.* 2011;53:317-24.
 46. Lange CM, Moradpour D, Doehring A, Lehr HA, Mülhaupt BB, Stephanie B, et al. Impact of donor and recipient IL28B rs12979860 genotypes on hepatitis C virus liver graft reinfection. *J Hepatol.* 2011;55:322-7.
 47. Fukuhara T, Taketomi A, Motomura T, Okano S, Ninomiya A, Abe T, et al. Variants in IL28B in liver recipients and donors correlate with response to peg-interferon and ribavirin therapy for recurrent hepatitis C. *Gastroenterology.* 2010;139:1577-85.
 48. Coto-Llerena M, Pérez-Del-Pulgar S, Crespo G, Carrión JA, Martínez SM, Sánchez-Tapias JM, et al. Donor and recipient IL28B polymorphisms in HCV-infected patients undergoing antiviral therapy before and after liver transplantation. *Am J Transplant.* 2011;11:1051-7.
 49. Giusto M, Rodríguez M, Navarro LA, Rubin A, Aguilera V, San Juan F, et al. Anemia is not predictive of sustained virological response in liver transplant recipients with hepatitis C virus who are treated with pegylated interferon and ribavirin. *Liver Transpl.* 2011;17:1318-27.
 50. Selzner N, Guindi M, Renner EL, Berenguer M. Immune-mediated complications of the graft in interferon-treated hepatitis C positive liver transplant recipients. *J Hepatol.* 2011;55:207-17.
 51. Levitsky J, Fiel MI, Norvell JP, Wang E, Watt KD, Curry MP, et al. Risk for immune-mediated graft dysfunction in liver transplant recipients with recurrent HCV infection treated with pegylated interferon. *Gastroenterology.* 2012;142:1132-9 e1.
 52. Kugelmas M, Osgood MJ, Trotter JF, Bak T, Wachs M, Forman L, et al. Hepatitis C virus therapy, hepatocyte drug metabolism, and risk for acute cellular rejection. *Liver Transpl.* 2003;9:1159-65.
 53. Berenguer M, Roche B, Aguilera V, Duclos-Vallée JC, Navarro L, Rubin A, et al. Efficacy of the retreatment of hepatitis C virus infections after liver transplantation: role of an aggressive approach. *Liver Transpl.* 2013;19:69-77.
 54. Mutimer D. Understanding the switchbacks: the impact of direct antivirals on the minimization of hepatitis C virus recurrence after transplantation. *Liver Transpl.* 2012;18(Suppl 2):S47-51.
 55. McCaughan GW. New therapies against HCV: expected risks and challenges associated with their use in the liver transplant setting. *J Hepatol.* 2012;57:1361-7.
 56. Verna EC, Terry N, Lukose J, Thresiamma L, Mentore K, Olsen SK, et al. High early response rates with protease inhibitor triple therapy in a multicenter cohort of HCV-infected patients awaiting liver transplantation. *Hepatology.* 2012;56(Suppl):A52.
 57. Hézode C, Fontaine H, Dorival C, Larrey D, Zoulim F, Canva V, et al; CUPIC Study Group. 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.
 58. Zeuzem S, Foster G, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, et al. Different likelihood of achieving SVR on a telaprevir-containing regimen among null responders, partial responders and relapsers irrespective of similar responses after a peginterferon/ribavirin 4-week lead-in phase: REALIZE study subanalysis. *Hepatology.* 2011;54(Suppl):986A.
 59. Garg V, van Heeswijk R, Lee JE, Alves K, Nadkarni P, Luo X. Effect of telaprevir on the pharmacokinetics of cyclosporine and tacrolimus. *Hepatology.* 2011;54:20-7.
 60. Hulskotte E, Gupta S, Xuan F, van Zutven M, O'Mara E, Feng HP, et al. Pharmacokinetic interaction between the hepatitis C virus protease inhibitor boceprevir and cyclosporine and tacrolimus in healthy volunteers. *Hepatology.* 2012;56:1622-30.
 61. Coilly A, Roche B, Duclos-Vallée JC, Samuel D. Management of HCV transplant patients with triple therapy. *Liver Int.* 2014;34(Suppl 1):46-52.
 62. Tischer S, Fontana RJ. Drug-drug interactions with oral anti-HCV agents and idiosyncratic hepatotoxicity in the liver transplant setting. *J Hepatol.* 2014;60:872-84.
 63. Burton JR Jr, Everson GT. Initial experience with telaprevir for treating hepatitis C virus in liver recipients: virologic response, safety and tolerability. *Am J Transpl.* 2012;12(Suppl 3):LB01.

64. Pungpapong S, Aql 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; 19:690-700.
65. Werner CR, Egetemeyr DP, Lauer UM, Nadalin S, Konigsrainer A, Malek NP, et al. Short report: telaprevir-based triple therapy in liver transplanted HCV patients: A 112 week pilot study providing safety and efficacy. *Liver Transpl.* 2012;18:1464-70.
66. Aql B, Carey EJ, Byrne TJ, Rakela J, Vargas HE. Multicenter preliminary experience utilizing boceprevir with pegylated interferon and ribavirin for treatment of recurrent hepatitis C genotype 1 after liver transplantation. *Hepatology.* 2012; 56(Suppl):706A.
67. O'Leary JG, McKenna GJ, Klintmalm G, Davis GL. 100% cEVR post-liver transplant with telaprevir triple drug therapy. *Hepatology.* 2012;56(Suppl):707A.
68. Mantry PS, Wu C, Weinstein JS, Mubarak A, Mubarak A, Nazzari HE, Madani B, et al. Early and end of treatment virologic responses in patients with hepatitis C genotype 1 recurrence after liver transplant treated with triple therapy using telaprevir: A single center experience. *Hepatology.* 2012;56(Suppl): 712A.
69. Nair S, Waters B. Telaprevir can be used effectively and safely to treat recurrent HCV in liver transplant recipients receiving tacrolimus based immunosuppression. *Hepatology.* 2012;56(Suppl): 720A.
70. Burton JR Jr, O'Leary JG, Verna EC, Lai JC, Everson GT, Trotter JF, et al. A multicenter study of protease inhibitor-triple therapy in HCV-infected liver transplant recipients: Report from the CRUSH-C group. *Hepatology.* 2012;56(Suppl):211A.
71. Coilly A, Roche B, Dumortier J, Leroy V, Botta-Fridlund D, Radenne S, et al. Safety and efficacy of protease inhibitors to treat hepatitis C after liver transplantation: a multicenter experience. *J Hepatol.* 2014;60:78-86.
72. Curry MP, Forns X, Chung RT, Terrault N, Brown RS, Fenkel JM, et al. Pretransplant sofosbuvir and ribavirin to prevent recurrence of HCV infection after liver transplantation. *Hepatology.* 2013;58(Suppl):314A-5A.
73. Charlton MR, Gane E, Manns M. Sofosbuvir and ribavirin for the treatment of established recurrent hepatitis C infection after liver transplantation: preliminary results of a prospective, multicenter study. (64th Annual Meeting of the AASLD; Abstract LB2). *Hepatology.* 2013;58:1378A.
74. Samuel D, Charlton M, Gane E, Brown R, Curry M, Kwo P, et al. Sofosbuvir and ribavirin for the treatment of recurrent hepatitis C infection after liver transplantation: results of a prospective, multicenter study. (49th Meeting of the EASL; April 9-13, 2014; London, England. Abstract P1232). *J Hepatol.* 2014;60:S499.
75. Forns X, Prieto M, Charlton M, McHutchison JG, Symonds WT, Denning J, et al. Sofosbuvir compassionate use program for patients with severe recurrent hepatitis C including fibrosing cholestatic hepatitis following liver transplantation. (49th Meeting of the EASL; April 9-13, 2014; London, England. Abstract O62). *J Hepatol.* 2014;60:S26.
76. Pellicelli AM, Lionetti R, Montalbano M, Durand C, Ferenci P, D'Offizi G, et al. Sofosbuvir and daclatasvir for recurrent hepatitis C after liver transplantation: potent antiviral activity but lack of clinical benefit if treatment is given too late. (49th Meeting of the EASL; April 9-13, 2014; London, England. Abstract P1312). *J Hepatol.* 2014;60:S532.
77. Kwo P, Mantry P, Coakley E, Te H, Vargas H, Brown R, et al. Results of the phase 2 study M12-999: interferon-free regimen of ABT-450/R/ABT-267 + ABT-333 + ribavirin in liver transplant recipients with recurrent HCV genotype 1 infection. (49th Meeting of the EASL; April 9-13, 2014; London, England. Abstract O114). *J Hepatol.* 2014;60:S47-8.
78. Fabrizi F, Aghemo A, Messa P. Hepatitis treatment in patients with kidney disease. *Kidney Int.* 2013;84:874-9.
79. Fabrizi F, Dixit V, Messa P. Impact of hepatitis C on survival in dialysis patients: a link with cardiovascular mortality? *J Viral Hepat.* 2012;19:601-7.
80. Vallet-Pichard A, Pol S. Hepatitis C virus infection in hemodialysis patients. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2013;37: 340-6.
81. Ghany M, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology.* 2009;49:1335-74.
82. Peck-Radosavljevic M, Boletis J, Besisk F, Ferrariz ML, Alric L, Didier S, et al. Low dose peg interferon 2a is safe and produces a sustained virological response in patients with chronic hepatitis C and end stage renal disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:242-8.
83. Tan AC, Brouwer JT, Glue P, Van Leusen R, Kauffmann RH, Svahm SW, et al. Safety of interferon and ribavirin therapy in hemodialysis patients with chronic hepatitis C: results of a pilot study. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16:193-5.
84. Carrion AF, Fabrizi F, Martin M. Should ribavirin use to treat hepatitis C in dialysis patients. *Semin Dialysis.* 2011;24:272-4.
85. Liu CH, Huang CF, Liu CJ, Dai CY, Liang CC, Huang JF, 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;159:729-38.
86. Tseng P, Chen T, Chien Y, Hung Ch, Yen Y, Chang K, 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;62:789-95.
87. Berenguer M. Treatment of chronic hepatitis C in hemodialysis patients. *Hepatology.* 2008;48:1690-9.
88. Mauss S, Eisenbach C, Heyne R, Moog G, Lutz T, Naumann U, et al. Renal impairment is frequent in chronic hepatitis C patients under triple therapy with telaprevir or boceprevir. *Hepatology.* 2013;58:1112A.
89. Treitel M, Marbury T, Preston RA, Triantafyllou I, Feely W, O'Mara E, et al. Single dose pharmacokinetics of boceprevir in subjects with impaired hepatic or renal function. *Clin Pharmacokinet.* 2012;51:619-28.
90. Van Heeswijk R, Vandevoorde A, Bogaerts G, De Paepe E, Van Solingen-Ristea R, Garg V, et al. The effect of several renal impairment on the pharmacokinetics of the investigational HCV protease inhibitor telaprevir. *J Hepatol.* 2011;54(Suppl): S492.
91. Dumortier J, Guillaud O, Gagnieu MC, Jambon B, Juillard L, Morelon E, et al. Anti viral therapy with telaprevir in hemodialysed HCV patients: It is feasible. *J Clin Virol.* 2013;56:146-9.
92. Basu PP, Siriki R, Sha NJ, Farhat S, Nittimani 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 (RCT). *J Hepatol.* 2013;58:S30-1.
93. Wiegand J, Maasoumy B, Buggisch P, Buslau A, Schiefke I, Berg T, et al. Telaprevir triple therapy in multimorbid chronic hepatitis C genotype 1 patients under hemodialysis. *Hepatology.* 2013;58:1112A-3A.
94. Knapstein J, Galle PR, Zimmermann T. Antiviral therapy with boceprevir in a chronic hepatitis C hemodialysis patient awaiting kidney re-transplantation. *Dig Liver Dis.* 2014;46:88-9.
95. Bhamidimarri K, Sclair S, Franco M, Patel A, Copado V, Junaidi O, et al. Preliminary experience of hepatitis C genotype 1 treatment response with either telaprevir or boceprevir based regimen in patients with end stage renal disease. *Hepatology.* 2013;58:1143A.

96. Garimella T, He B, Luo W, Colston E, Zhu K, Kandoussi H, et al. Asunaprevir pharmacokinetics and safety in subjects with impaired renal function. *Hepatology*. 2013;58:430A.
97. Huang F, Moschetti V, Lang B, Halabi A, Petersen-Sylla M, Yong CH, et al. Pharmacokinetics, safety and tolerability of faldaprevir in patients with different levels of renal impairment. *Hepatology*. 2013;58(Suppl):431A-2A.
98. Cacoub P, Terrier B, Saadoun D. Hepatitis C virus-induced vasculitis: therapeutic options. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:24-30.
99. Zignego A, Gragnani L, Giannini C, Laffi G. The hepatitis C virus infection as a systemic disease. *Intern Emerg Med*. 2012;7(Suppl 3):S201-8.
100. Dammacco F, Sansonno D. Therapy for hepatitis C virus-related cryoglobulinemic vasculitis. *N Engl J Med*. 2013;369:1035-45.
101. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, Cazzato M, Longombardo G, Antonelli A, et al. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2004;33:355-74.
102. Meltzer M, Franklin EC, Elias K, McCluskey RT, Cooper N. Cryoglobulinemia—a clinical and laboratory study. II. Cryoglobulins with rheumatoid factor activity. *Am J Med*. 1966;40:837-56.
103. Fabrizi F, Plaisier E, Saadoun D, Martin P, Messa P, Cacoub P. Hepatitis C virus infection, mixed cryoglobulinemia, and kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2013;61:623-37.
104. De Vita S, Quartuccio L, Isola M, Mazzaro C, Scaini P, Lenzi M, et al. A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:843-53.
105. Sneller M, Hu Z, Langford C. A randomized controlled trial of rituximab following failure of antiviral therapy for hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:835-42.
106. Saadoun D, Rosenzweig M, Joly F, Six A, Carrat F, Thibault V, et al. Regulatory T-cell responses to low-dose interleukin-2 in HCV-induced vasculitis. *N Engl J Med*. 2011;365:2067-77.
107. Ferri C, Greco F, Longombardo G, Palla P, Moretti A, Marzo E, et al. Antibodies against hepatitis C virus in mixed cryoglobulinemia patients. *Infection*. 1991;19:417-20.
108. Agnello V, Chung RT, Kaplan LM. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med*. 1992;327:1490-5.
109. Bonomo L, Casato M, Afeltra A, Caccavo D. Treatment of idiopathic mixed cryoglobulinemia with alpha interferon. *Am J Med*. 1987;83:726-30.
110. Casato M, Lagan B, Antonelli G, Dianzani F, Bonomo L. Long-term results of therapy with interferon-alpha for type II essential mixed cryoglobulinemia. *Blood*. 1991;78:3142-7.
111. Manns M, McHutchinson J, Gordon S, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b in combination with ribavirin compared to interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C. *Lancet*. 2001;358:958-65.
112. Fried M, Shiffman M, Reddy K, Smith C, Marinos G, Gonçales FL Jr, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002;347:975-82.
113. Strader D, Wright T, Thomas D, Seeff L, American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology*. 2004;39:1147-71.
114. Kidney Disease: Improving Global Outcomes. KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2008;73:S1-99.
115. Fabrizi F, Dixit V, Mess P. Antiviral therapy of symptomatic HCV-associated mixed cryoglobulinemia: meta-analysis of clinical studies. *J Med Virol*. 2013;85:1019-27.
116. Landau D, Scerra S, Sene D, Resche-Rigon M, Saadoun D, Cacoub P. Causes and predictive factors of mortality in a cohort of patients with hepatitis C virus-related cryoglobulinemic vasculitis treated with antiviral therapy. *J Rheumatol*. 2010;37:615-21.
117. Saadoun D, Resche-Rigon M, Thibault V, Piette JC, Cacoub P. Antiviral therapy for hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis. A long term follow-up study. *Arthritis Rheum*. 2006;54:3696-706.
118. Perico N, Cattaneo D, Bikbov B, Remuzzi G. Hepatitis C infection and chronic renal diseases. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:207-20.
119. Saadoun D, Resche Rigon M, Sene D, Terrier B, Karras A, Perard L, et al. Rituximab plus peg-interferonalpha/ribavirin compared with peg-interferon- alpha/ribavirin in hepatitis C-related mixed cryoglobulinemia. *Blood*. 2010;116:326-34.
120. Dammacco F, Turci F, Lauletta G, Gatti P, De Re V, Conteduca V, et al. Pegylated interferon-a, ribavirin, and rituximab combined therapy of hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia: A long-term study. *Blood*. 2010;116:343-53.
121. Saadoun D, Resche Rigon M, Thibault V, Longuet M, Pol S, Blanc F, et al. Peg-IFN α /ribavirin/protease inhibitor combination in hepatitis C virus associated mixed cryoglobulinemia vasculitis: results at week 24. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:831-7.
122. Fabbrizzi A, Monti M, Arena U, Ranieri J, Giannini C, Caini P, et al. Safety and effectiveness of boceprevir triple therapy in patients with mixed cryoglobulinemia. Presented at the 63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of the Liver Diseases, Boston, November 9-13. *Hepatology*. 2012. Abstract 1821.
123. De Nicola S, Agemo A, Campise MR, D'Ambrosio R, Rumi MG, Messa P, et al. Telaprevir in a patient with chronic hepatitis C and cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Antiviral Ther*. 2013;10. [Epub ahead of print.]
124. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Ding X, Svarovskaia ES, Pang PS, et al. Once daily sofosbuvir/ledipasvir fixed dose combination with or without ribavirin: the ELECTRON trial. 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2013). Washington, DC; november 1-5, 2013. Abstract 73.
125. Lawitz E, Poordad F, Hyland RH, Ding C, Hebner PS, Pang WT, et al. Once daily sofosbuvir/ledipasvir fixed dose combination with or without ribavirin resulted in >95% sustained virologic response in patients with HCV genotype 1, including patients with cirrhosis: the LONESTAR trial. 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2013). Washington, DC: November 1-5, 2013. Abstract 215.
126. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodríguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Sustained virological response with daclatasvir plus sofosbuvir $\pm$ ribavirin (RBV) in chronic HCV genotype (GT) 1-infected patients who previously failed telaprevir (TVR) or boceprevir (BOC). 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. Amsterdam, Netherlands: April 24-28, 2013. Abstract 1417.
127. Jacobson I, Ghalib R, Rodríguez-Torres M, Younossi ZM, Corrêgido A, Sulkowski MS, et al. SVR results of a once-daily regimen of simeprevir (TMC435) plus sofosbuvir (GS-7977) with or without ribavirin in cirrhotic and non-cirrhotic HCV genotype 1 treatment-naïve and prior null responder patients: The COSMOS study. 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver diseases. Washington, USA: November 1-5, 2013. Abstract LB3.
128. Kowdley KV, Lawitz E, Poordad F, Cohen DE, Nelson D, Zeuzem S, et al. Safety and efficacy of interferon-free regimens of ABT-450/r, ABT-267, ABT-333 +/- ribavirin in patients with chronic HCV GT1 infection: results from the AVIATOR study. 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. Amsterdam, Netherlands: April 24-28, 2013. Abstract 3.