



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

Guía de tratamiento de la infección por virus de la hepatitis C. Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH)



Guidelines on treatment of hepatitis C virus infection. Spanish Association for the Study of the Liver (AEEH)

Jose L. Calleja^{a,*}, Juan Macias^{b,c}, Xavier Forns^d, Federico Garcia^{c,e}, Marina Berenguer^f, Miguel Garcia Deltoro^{c,g}, Maria Buti^h, Rafael Granados^{c,i}, Jose A. Carrion^j, Luis Morano^{c,k}, Inmaculada Fernandez^l, Pablo Coste^a y Juan A. Pineda^{b,c}

^a Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Instituto de Investigación Puerta de Hierro, Universidad Autónoma de Madrid, Majadahonda, Madrid, España

^b Unidad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología, Hospital Universitario de Valme, Sevilla, España

^c Grupo para el Estudio de las Hepatitis Viricas, Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, Madrid, España

^d Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Universidad de Barcelona, Barcelona, España

^e Unidad de Gestión Clínica de Microbiología, Hospital Universitario San Cecilio, Instituto de Investigación Biosanitaria (ibs), Red de Investigación en SIDA (Retic ISCiii RD16/0025), Granada, España

^f Unidad de Hepatología, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, IIS La Fe, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Universidad de Valencia, Valencia, España

^g Servicio de Enfermedades Infecciosas, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

^h Servicio de Hepatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Barcelona, España

ⁱ Servicio de Medicina Interna, Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas, España

^j Sección de Hepatología, Servicio de Digestivo, Hospital del Mar, Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM), Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^k Unidad de Patología Infecciosa, Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro, Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur (IISGS), Universidad de Santiago de Compostela, Vigo, Pontevedra, España

^l Unidad de Hepatología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

Recibido el 26 de julio de 2018; aceptado el 27 de julio de 2018

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: joseluis.calleja@uam.es (J.L. Calleja).

Introducción

La introducción de los tratamientos con antivirales de acción directa (AAD) ha revolucionado el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC). Se han conseguido tasas de curación de la infección superiores al 95%, con tratamientos de corta duración, excelente tolerancia y aplicables a la práctica totalidad de los pacientes infectados.

La curación de la infección o respuesta viral sostenida (RVS) es definida como la negativización de la viremia en la semana 12 después del tratamiento. Esta RVS se asocia a una normalización de las pruebas de función hepática y a una mejoría o desaparición de la necroinflamación y la fibrosis hepática en los pacientes sin cirrosis. En los pacientes con cirrosis, la curación se asocia a una disminución, pero no eliminación, del riesgo de eventos clínicos relacionados con la hepatopatía crónica.

La evaluación pretratamiento debe incluir la valoración de la fibrosis hepática por métodos no invasivos. Esta valoración puede ser necesaria para decidir la duración al usar algunas combinaciones de antivirales y es esencial identificar a los pacientes con fibrosis avanzada, quienes requerirán seguimiento a largo plazo una vez curados. En la mayoría de los casos, si se utilizan combinaciones pangénóticas, no es necesaria la determinación del genotipo para decidir el tratamiento, sin embargo, puede ayudar a diferenciar reinfecciones de recidivas y a conocer la epidemiología de la infección en escenarios concretos, por ejemplo, en brotes de hepatitis aguda.

Durante el tratamiento no es necesario realizar visitas médicas de seguimiento, excepto en los pacientes con riesgo de complicaciones por su enfermedad hepática avanzada o en los que pueda existir duda del cumplimiento terapéutico. Los pacientes curados sin fibrosis o con fibrosis leve (F0-F2) pueden ser dados de alta una vez que se confirme la RVS. Aunque es probable que en muchos casos no sea necesario, hasta que no dispongamos de más datos sobre factores predictivos de evolución, los enfermos con fibrosis avanzada deben ser seguidos de manera indefinida.

Desde el 2014 se han tratado más de 100.000 pacientes en España con estas nuevas combinaciones, consiguiéndose la curación en la mayor parte de ellos. Ahora es necesario dar un paso más al diagnosticar y dar acceso a tratamiento a aquellos pacientes que se encuentran fuera del sistema. Para ello es necesaria una estrategia nacional de eliminación de la infección por el VHC, que debe incluir un cribado de la población y facilitar el acceso a la evaluación de la necesidad de tratamiento antiviral. Las pautas de tratamiento deben ser lo más sencillas posible.

El objetivo de este documento es asistir al médico que va a tratar a los pacientes infectados para la elección del tratamiento más eficaz, seguro y simple. En el 2018, el tratamiento para cualquier paciente con infección por VHC debe basarse en la utilización de AAD sin interferón (IFN) ni ribavirina (RBV).

Metodología

La elaboración de esta guía terapéutica se fundamenta en la definición de objetivos previamente establecidos y la revisión sistemática de la literatura dirigida a responder dichos

planteamientos. Para su elaboración se ha seguido la metodología AGREE, que se describe en detalle en la página web: www.agreecollaboration.org

Se definieron como objetivos principales los siguientes puntos:

- Establecer las recomendaciones de manejo para pacientes *naïve* o pretratados con IFN, de acuerdo con los distintos genotipos virales.
- Establecer las recomendaciones ante el fracaso del tratamiento con AAD.
- Fundamentar las decisiones de tratamiento en la presencia de situaciones clínicas especiales: infección aguda, cirrosis hepática y descompensación clínica, pacientes trasplantados con recurrencia de la infección por VHC, coinfección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) e insuficiencia renal.

Las recomendaciones emitidas se califican con una letra, que indica su fuerza (A: debe ofrecerse siempre; B: en general debe ofrecerse; C: debe ofrecerse opcionalmente), y un número, que expresa las pruebas que sustentan dicha recomendación (I: resultados obtenidos a partir de uno o más ensayos clínicos, un metaanálisis o un análisis integrado de ensayos clínicos; II: datos observacionales de cohortes; III: opinión de expertos).

Los regímenes están descritos por orden alfabético y no por preferencia o recomendación. Las recomendaciones de tratamiento se encuentran resumidas en las [tablas 1 y 2](#).

Tratamiento de la infección crónica por VHC

Recomendaciones en pacientes *naïve* o con fracaso a tratamientos con INF ó sofosbuvir más RVB

Genotipo 1a

Para el tratamiento de la infección por VHC genotipo 1a se recomiendan las siguientes combinaciones: elbasvir/grazoprevir, glecaprevir/pibrentasvir, ledipasvir/sofosbuvir y sofosbuvir/velpatasvir.

Elbasvir/grazoprevir. La combinación elbasvir/grazoprevir se recomienda en pacientes *naïve* y pretratados con IFN, sin cirrosis o con cirrosis compensada (Child A), con una viremia basal inferior a 800.000 UI/ml, con una duración de 12 semanas. Esta recomendación se basa en los estudios C-EDGE TN o TE^{1,2}, en los que se observó una tasa de RVS del 92% para pacientes *naïve* (144/157) y pretratados con IFN (55/60). En un análisis integrado de todos los pacientes con genotipo 1a (incluidos aquellos en estudios fase II y fase III con esta combinación) se observó una tasa de RVS del 99% (121/122) en los pacientes con una carga viral inferior a 800.000 UI/ml³. Por el contrario, la tasa de RVS se vio disminuida en el grupo de pacientes con una carga viral mayor de 800.000 UI/ml que tenían resistencias basales a inhibidores de NS5a. Dado que nuestra guía no propone la realización de resistencias basales antes de iniciar tratamiento y que existen otras opciones terapéuticas, no se recomienda su uso en este grupo de pacientes con genotipo 1a y carga viral basal mayor de 800.000 copias³.

Tabla 1 Recomendaciones de tratamiento para la infección crónica por virus de la hepatitis C en pacientes no cirróticos, *naive* y experimentados a interferón

Pacientes no cirróticos					
Pacientes	Experiencia tratamiento previo	SOF/VEL	GLE/PIB	LDV/SOF	EBR/GZR
Gen 1a	<i>Naïves</i>	12 sem	8 sem	8-12 sem ^a	12 sem (ARN-VHC < 800.000 IU/ml)
	Experimentados a IFN	12 sem	8 sem	No	12 sem (ARN-VHC < 800.000 IU/ml)
Gen 1b	<i>Naïves</i>	12 sem	8 sem	8-12 sem ^a	12 sem
	Experimentados a IFN	12 sem	8 sem	12 sem	12 sem
Gen 2	<i>Naïves</i>	12 sem	8 sem	No	No
	Experimentados a IFN	12 sem	8 sem	No	No
Gen 3	<i>Naïves</i>	12 sem	8-12 sem ^b	No	No
	Experimentados a IFN	12 sem	8-12 sem ^b	No	No
Gen 4	<i>Naïves</i>	12 sem	8 sem	12 sem	12 sem
	Experimentados a IFN	12 sem	8 sem	12 sem	No
Gen 5	<i>Naïves</i>	12 sem	8 sem	12 sem	No
	experimentados a IFN	12 sem	8 sem	12 sem	No
Gen 6	<i>Naïves</i>	12 sem	8 sem	12 sem	No
	Experimentados a IFN	12 sem	8 sem	12 sem	No

^a Los pacientes *naive*, no cirróticos, con una carga viral menor de 6.000.000 UI/ml pueden ser tratados durante 8 semanas.

^b En pacientes con factores de mal pronóstico (F3 o presencia de resistencias basales en NS3 o la A30K en NS5a) se recomienda alargar el tratamiento a 12 semanas.

Tabla 2 Recomendaciones de tratamiento para la infección crónica por virus de la hepatitis C en pacientes cirróticos, *naive* y experimentados a interferón

Pacientes con cirrosis compensada					
Pacientes	Experiencia tratamiento previo	SOF/VEL	GLE/PIB	LDV/SOF	EBR/GZR
Gen 1a	<i>Naïves</i>	12 sem	12 sem	12 sem	12 sem (ARN-VHC < 800.000 IU/ml)
	Experimentados a IFN	12 sem	12 sem	No	12 sem (ARN-VHC < 800.000 IU/ml)
Gen 1b	<i>Naïves</i>	12 sem	12 sem	12 sem	12 sem
	experimentados a IFN	12 sem	12 sem	12 sem	12 sem
Gen 2	<i>Naïves</i>	12 sem	12 sem	No	No
	Experimentados a IFN	12 sem	12 sem	No	No
Gen 3	<i>Naïves</i>	12 sem	12 sem	No	No
	Experimentados a IFN	12 sem	16 sem	No	No
Gen 4	<i>Naïves</i>	12 sem	12 sem	12 sem	12 sem
	Experimentados a IFN	12 sem	12 sem	12 sem	No
Gen 5	<i>Naïves</i>	12 sem	12 sem	12 sem	No
	Experimentados a IFN	12 sem	12 sem	12 sem	No
Gen 6	<i>Naïves</i>	12 sem	12 sem	12 sem	No
	Experimentados a IFN	12 sem	12 sem	12 sem	No

Esta combinación está contraindicada en pacientes cirróticos descompensados o con historia previa de descompensación (ver la sección dedicada a pacientes descompensados). *Glecaprevir/pibrentasvir*. La combinación glecaprevir/pibrentasvir se recomienda en pacientes *naive* y pretratados con IFN, con una duración de 8 semanas en los pacientes no cirróticos y de 12 semanas en los pacientes con cirrosis. Esta recomendación está basada en los estudios ENDURANCE-1, donde la tasa de RVS fue del 98% (150/152) en pacientes sin cirrosis con 8 semanas de tratamiento⁴, y EXPEDITION-1⁵, con una tasa de RVS del 98% (47/48) en pacientes con cirrosis, con una duración de 12 semanas.

Esta combinación está contraindicada en pacientes cirróticos descompensados o con historia previa de descompensación (ver la sección dedicada a pacientes descompensados). *Ledipasvir/sofosbuvir*. La combinación ledipasvir/sofosbuvir se recomienda en pacientes *naive* sin cirrosis o con cirrosis compensada, con una duración de 12 semanas. Los pacientes *naive*, no cirróticos y con una carga viral menor de 6.000.000 UI/ml pueden ser tratados durante 8 semanas. Esta recomendación se basa en los resultados de los estudios ION-1, ION-3 y ION-4⁶⁻⁸, así como en numerosos estudios de práctica real publicados. La tasa de RVS en pacientes *naive* con y sin cirrosis en el estudio ION 1 fue del 98% (141/144)⁶.

La tasa de RVS en el estudio de vida real en España fue del 95,8%⁹.

No se recomienda la administración de esta pauta en pacientes pretratados con IFN debido a que precisa de la adición de RBV³. Esta combinación puede administrarse en pacientes con cirrosis descompensada (ver la sección dedicada a pacientes descompensados).

Sofosbuvir/velpatasvir. La combinación sofosbuvir/velpatasvir se recomienda en pacientes *naive* o pretratados, con o sin cirrosis compensada, con una duración de 12 semanas. Esta recomendación se basa en el estudio ASTRAL-1¹⁰, en el que se obtuvo una tasa de RVS del 98% (206/210), incluyendo pacientes cirróticos y no cirróticos con todos los genotipos. En el estudio POLARIS-2 se obtuvo una tasa de RVS del 98% en los pacientes *naive*¹¹. Estos resultados han sido confirmados en estudios de vida real^{12,13}.

Esta combinación puede administrarse en pacientes con cirrosis descompensada (ver la sección dedicada a pacientes descompensados).

Recomendaciones genotipo 1a. Se puede utilizar cualquiera de estas combinaciones:

- Elbasvir/grazoprevir 12 semanas en pacientes con carga viral basal menor de 800.000 UI/ml (BI).
- Glecaprevir/pibrentasvir 8 semanas en pacientes sin cirrosis y 12 semanas en pacientes con cirrosis (AI).
- Ledipasvir/sofosbuvir 12 semanas en pacientes *naive* (AI). En pacientes *naive*, sin cirrosis y con carga viral menor de 6.000.000 UI/ml puede acortarse a 8 semanas (BII).
- Sofosbuvir/velpatasvir 12 semanas en todos los pacientes (AI).

Genotipo 1b

Para el tratamiento de la infección por VHC genotipo 1b se recomiendan las siguientes combinaciones: elbasvir/grazoprevir, glecaprevir/pibrentasvir, ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir.

Elbasvir/grazoprevir. La combinación elbasvir/grazoprevir se recomienda en pacientes *naive* y pretratados con IFN, sin cirrosis o con cirrosis compensada (Child A), con una duración de 12 semanas. Esta recomendación se basa en los resultados del estudio C-EDGE-TN¹ (*naive*) y C-EDGE-TE² (experimentados), en el que se obtuvieron tasas de RVS del 99% (129/131) y del 100% (34/34), respectivamente. Un análisis integrado de todos los estudios fase II y III demostró una tasa de RVS del 97% (1.040/1.070)¹⁴.

Esta combinación está contraindicada en pacientes cirróticos descompensados o con historia previa de descompensación (ver la sección dedicada a pacientes descompensados).

Glecaprevir/pibrentasvir. La combinación glecaprevir/pibrentasvir se recomienda en pacientes *naive* y pretratados con IFN, con una duración de 8 semanas en los pacientes no cirróticos y de 12 semanas en aquellos con cirrosis. Esta recomendación está basada en los estudios ENDURANCE-1⁴, donde la tasa de RVS fue del 100% (198/198) en pacientes sin cirrosis con 8 semanas de tratamiento, y EXPEDITION-1⁵, con una tasa de RVS del 100% (39/39) en pacientes con cirrosis, con una duración de 12 semanas.

Esta combinación está contraindicada en pacientes cirróticos descompensados o con historia previa de descompensación (ver la sección dedicada a pacientes descompensados).

Ledipasvir/sofosbuvir. La combinación ledipasvir/sofosbuvir se recomienda en pacientes *naive* o pretratados con IFN, sin cirrosis o con cirrosis compensada, con una duración de 12 semanas. Los pacientes *naive* con una carga viral menor de 6.000.000 UI/ml pueden ser tratados durante 8 semanas. Esta recomendación se basa en los resultados de los estudios ION-1, ION-3 y ION-4⁶⁻⁸, así como en numerosos estudios de práctica real publicados^{12,13}. En el estudio ION-1, la tasa de RVS en pacientes *naive* con y sin cirrosis fue del 100% (66/66)⁶. En un análisis integrado de los estudios en fase II y III en pacientes cirróticos se evidenció una tasa de RVS del 96%⁶ en pacientes *naive* y del 96% (124/129) en los pacientes experimentados a IFN. La tasa de RVS en el estudio de vida real en España fue del 97%⁹.

Esta combinación puede administrarse en pacientes con cirrosis descompensada (ver la sección dedicada a pacientes descompensados).

Sofosbuvir/velpatasvir. La combinación sofosbuvir/velpatasvir se recomienda en pacientes *naive* o pretratados con IFN, con o sin cirrosis compensada, con una duración de 12 semanas. Esta recomendación se basa en el estudio ASTRAL-1¹⁰, en el que se obtuvo una tasa de RVS del 99% (117/118), incluyendo todo tipo de pacientes. Estos resultados han sido confirmados en estudios de vida real^{12,13}.

Esta combinación puede administrarse en pacientes con cirrosis descompensada (ver la sección dedicada a pacientes descompensados).

Recomendaciones genotipo 1b. Se puede utilizar cualquiera de estas combinaciones:

- Elbasvir/grazoprevir 12 semanas (AI).
- Glecaprevir/pibrentasvir 8 semanas en pacientes sin cirrosis y 12 semanas en pacientes con cirrosis (AI).
- Ledipasvir/sofosbuvir 12 semanas (AI). En pacientes *naive* sin cirrosis y con carga viral menor de 6.000.000 UI/ml puede acortarse a 8 semanas (BII).
- Sofosbuvir/velpatasvir 12 semanas en todos los pacientes (AI).

Genotipo 2

Para el tratamiento de la infección por VHC genotipo 2 se recomiendan las siguientes combinaciones: glecaprevir/pibrentasvir y sofosbuvir/velpatasvir.

Glecaprevir/pibrentasvir. La combinación glecaprevir/pibrentasvir se recomienda en pacientes *naive* y pretratados con IFN o sofosbuvir más RBV, con una duración de 8 semanas en los pacientes no cirróticos y 12 semanas en aquellos con cirrosis. Esta recomendación está basada en los resultados del estudio fase II SURVEYOR-2¹⁵, en el que se consiguió una tasa de RVS del 98% (53/54) en pacientes sin cirrosis tratados durante 8 semanas. Estos resultados fueron confirmados en el estudio CERTAIN-2¹⁶ (127/129) en pacientes japoneses. En pacientes con cirrosis tratados durante 12 semanas se obtuvo una tasa RVS del 100%

(31/31) en el estudio EXPEDITION-1⁵ y en el CERTAIN-2¹⁶ en pacientes japoneses.

Esta combinación está contraindicada en pacientes cirróticos descompensados o con historia previa de descompensación (ver la sección dedicada a pacientes descompensados).

Sofosbuvir/velpatasvir. La combinación sofosbuvir/velpatasvir se recomienda en pacientes *naïve* o pretratados con o sin cirrosis compensada, con una duración de 12 semanas. Esta recomendación se basa en el estudio ASTRAL-2¹⁷, en el que se obtuvo una tasa de RVS del 99% (133/134), incluyendo todo tipo de pacientes con genotipo 2. Estos resultados han sido confirmados en estudios de vida real¹³.

Esta combinación puede administrarse en pacientes con cirrosis descompensada (ver la sección dedicada a pacientes descompensados).

Recomendaciones genotipo 2. Se puede utilizar cualquiera de estas combinaciones:

- Glecaprevir/pibrentasvir 8 semanas en pacientes sin cirrosis y 12 semanas en pacientes con cirrosis (AI).
- Sofosbuvir/velpatasvir 12 semanas en todos los pacientes (AI).

Genotipo 3

Las combinaciones disponibles para el tratamiento de la infección por VHC genotipo 3 son: sofosbuvir/velpatasvir y glecaprevir/pibrentasvir.

Sofosbuvir/velpatasvir. En pacientes no cirróticos se recomiendan 12 semanas. Esta recomendación está basada en el estudio ASTRAL-3¹⁷, en el que se obtuvo una tasa de RVS del 98% (160/163). En pacientes cirróticos se recomienda también la utilización de 12 semanas sin RBV. Esta recomendación está basada en el estudio ASTRAL-3¹⁷, en el que se obtuvo una tasa de respuesta sin RBV del 91% (73/80), y en el estudio POLARIS-3¹¹, en el que la tasa fue del 96% (105/109), también sin RBV. Un estudio reciente obtuvo una tasa de RVS en pacientes cirróticos tratados con RBV del 96% (99/103), y del 91% (92/101) sin RBV¹⁸. El beneficio de la RBV se observó fundamentalmente en los pacientes con resistencias basales en el gen NS5a. Por ello, la recomendación de usar RBV en pacientes en los que exista evidencia de resistencias en NS5a fue debatida dentro del panel, siendo votada *a favor* por un 42% de los miembros, frente a la opción de usar sofosbuvir/velpatasvir sin RBV en todos los pacientes, que fue soportada por un 58%.

Glecaprevir/pibrentasvir. En pacientes no cirróticos se recomienda el tratamiento con glecaprevir/pibrentasvir durante 8 semanas. Esta recomendación está basada en el estudio ENDURANCE-3¹⁹, en el cual la tasa de RVS global fue del 95% (149/157) para el tratamiento de 8 semanas y del 96% (223/233) para el de 12 semanas. En pacientes con resistencias basales en NS3, la tasa de RVS con 8 semanas fue del 86% (19/22) y con resistencias en NS5a (A30K) del 76% (12/16). Igualmente, en pacientes con F3 la tasa de RVS fue del 89% (24/27). Por ello, cuando exista evidencia de la presencia de estos factores de mal pronóstico (fibrosis F3 o alguna de las resistencias citadas), se recomienda alargar el tratamiento a 12 semanas.

En pacientes cirróticos *naïve* se recomienda la duración de 12 semanas con base en el estudio SURVEYOR-2¹⁵, en donde la tasa de RVS fue del 100% (48/48). En pacientes cirróticos sin respuesta previa a IFN se recomienda una duración de 16 semanas. Esta recomendación se basa en el mismo estudio.

Esta combinación está contraindicada en pacientes cirróticos descompensados o con historia previa de descompensación (ver la sección dedicada a pacientes descompensados).

Recomendaciones genotipo 3. Se puede utilizar cualquiera de estas combinaciones:

- Glecaprevir/pibrentasvir 8 semanas para pacientes no cirróticos. En caso de que haya factores de mal pronóstico o cirrosis compensada en pacientes *naïve* extender el tratamiento a 12 semanas, y en pacientes con fallo a IFN y cirrosis compensada, a 16 semanas (AI).
- Sofosbuvir/velpatasvir 12 semanas en pacientes tanto cirróticos como no cirróticos (AI).

Genotipo 4

Se consideran recomendadas las combinaciones de elbasvir/grazoprevir, glecaprevir/pibrentasvir, ledipasvir/sofosbuvir y sofosbuvir/velpatasvir.

Elbasvir/grazoprevir. Se recomienda elbasvir/grazoprevir durante 12 semanas en pacientes *naïve*. En un análisis conjunto de ensayos clínicos con elbasvir/grazoprevir, 97 de 101 (96%) enfermos con genotipo 4, *naïve*, tratados durante 12 semanas, sin RBV, lograron RVS12. Por el contrario, solo 39 de 44 (89%) de los pretratados respondieron²⁰, por lo que esta pauta no es aconsejable en este escenario.

Esta combinación está contraindicada en pacientes cirróticos descompensados o con historia previa de descompensación (ver la sección dedicada a pacientes descompensados).

Glecaprevir/pibrentasvir. Se recomienda la utilización de glecaprevir/pibrentasvir durante 8 semanas en pacientes sin cirrosis y 12 semanas en aquellos con cirrosis. En el ensayo de fase III ENDURANCE-4 se incluyeron 76 pacientes *naïve* o pretratados con Peg-IFN y/o RBV y/o sofosbuvir, sin cirrosis hepática, que recibieron glecaprevir/pibrentasvir durante 12 semanas²¹. De ellos, 76 (99%) lograron RVS12. En un análisis integrado de ensayos clínicos con glecaprevir/pibrentasvir en el que se incluyeron 62 enfermos con genotipo 4 no cirróticos tratados durante 8 semanas, 59 (95%) lograron RVS12 en el análisis por intención de tratar, pero ninguno de los 3 que no la alcanzaron tuvo un fallo virológico, por lo que la tasa de RVS por intención de tratar modificada fue del 100%²².

En el ensayo en fase 3 EXPEDITION-1 se seleccionaron 16 pacientes con genotipo 4 y cirrosis compensada y fueron tratados durante 12 semanas con glecaprevir/pibrentasvir; todos lograron RVS12⁵. Los datos de vida real comunicados hasta la fecha (registro alemán y estudio NAVIGATOR-II²³), aunque aún escasos, son coherentes con los del EXPEDITION-1.

Esta combinación está contraindicada en pacientes cirróticos descompensados o con historia previa de descompensación (ver la sección dedicada a pacientes descompensados).

Ledipasvir/sofosbuvir. Se recomienda la utilización de ledipasvir/sofosbuvir durante 12 semanas. En el estudio SYNERGY²⁴, de 21 pacientes (33% cirróticos), 20 (95%) lograron RVS12. En un estudio multicéntrico francés²⁵, 31 de 34 (91%) pacientes no cirróticos y los 10 (100%) cirróticos incluidos lograron RVS12. Los datos comunicados de práctica clínica, con un mayor número de pacientes que en ensayos clínicos, han mostrado también tasas de RVS superiores al 95%.

Sofosbuvir/velpatasvir. Se recomienda la utilización de sofosbuvir/velpatasvir durante 12 semanas. En el ensayo ASTRAL-1, que globalmente incluyó un 19% de cirróticos, se trataron 116 pacientes con genotipo 4 con sofosbuvir/velpatasvir 12 semanas, de los que todos lograron RVS12¹⁰. En el ensayo POLARIS-2¹¹ se incluyeron 57 pacientes con genotipo 4 tratados con sofosbuvir/velpatasvir y el 98% alcanzó RVS12. Igualmente, los 60 pacientes con genotipo 4 incluidos en un análisis integrado de pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis y participantes en ensayos de desarrollo clínico de sofosbuvir/velpatasvir consiguieron RVS12²⁶.

Recomendaciones genotipo 4. Se puede utilizar cualquiera de estas combinaciones:

- Elbasvir/grazoprevir durante 12 semanas (BI) en pacientes *naive*.
- Glecaprevir/pibrentasvir durante 8 semanas en pacientes sin cirrosis y 12 semanas en pacientes con cirrosis (AI).
- Ledipasvir/sofosbuvir durante 12 semanas (BI).
- Sofosbuvir/velpatasvir durante 12 semanas (AI).

Genotipos 5 y 6

En estos pacientes se pueden utilizar las pautas glecaprevir/pibrentasvir, ledipasvir/sofosbuvir y sofosbuvir/velpatasvir.

Glecaprevir/pibrentasvir. Se recomienda glecaprevir/pibrentasvir durante 8 semanas en pacientes sin cirrosis y durante 12 semanas en pacientes cirróticos. En el estudio ENDURANCE-5,6²⁷, cuyos datos han sido presentados solo de manera preliminar, 22 de 23 (96%) pacientes con genotipo 5 y 46 de 47 (98%) con genotipo 6 lograron RVS12, sin diferencias entre cirróticos y no cirróticos. En un análisis integrado de ensayos clínicos con glecaprevir/pibrentasvir que incluyó 30 pacientes con genotipo 5 (2 tratados durante 8 semanas) y 43 con genotipo 6 (12 tratados 8 semanas), el 100% logró RVS12²¹.

Esta combinación está contraindicada en pacientes cirróticos descompensados o con historia previa de descompensación (ver la sección dedicada a pacientes descompensados).

Ledipasvir/sofosbuvir. Se recomienda ledipasvir/sofosbuvir durante 12 semanas. En un estudio multicéntrico francés, 39 de 41 (95%) pacientes con genotipo 5 (9 de ellos cirróticos) consiguieron RVS12 con ledipasvir/sofosbuvir durante 12 semanas²⁸. Este mismo régimen consiguió RVS12 en 24 de 25 (96%) pacientes *naive* y pretratados con genotipo 6 en un estudio neozelandés²⁹.

Sofosbuvir/velpatasvir. Se recomienda sofosbuvir/velpatasvir durante 12 semanas. Veintitrés de 24 (96%) pacientes con genotipo 5 y los 38 (100%) con genotipo 6 tratados durante 12 semanas con sofosbuvir/velpatasvir en el ensayo ASTRAL-1 consiguieron

RVS12¹⁰. Los 9 pacientes con genotipo 6 en la rama de sofosbuvir/velpatasvir del POLARIS-2 también consiguieron RVS11. En un análisis integrado de pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis seleccionados en ensayos clínicos con sofosbuvir/velpatasvir, los 13 (100%) y 20 (100%) con genotipo 5 y 6, respectivamente, consiguieron RVS12²⁶.

Recomendaciones genotipos 5 y 6. Se puede utilizar cualquiera de estas pautas:

- Glecaprevir/pibrentasvir durante 8 semanas en pacientes sin cirrosis y 12 semanas en pacientes con cirrosis (BI).
- Ledipasvir/sofosbuvir durante 12 semanas (BI).
- Sofosbuvir/velpatasvir durante 12 semanas (BI).

Recomendaciones de retratamiento en pacientes con fracaso a tratamiento con AAD

Aunque la tasa de RVS es cada vez más alta, existe un número limitado de pacientes en los que el tratamiento antiviral previo fracasa. En estos casos es esencial hacer un análisis del cumplimiento terapéutico, así como revisar si recibió el régimen óptimo con la duración adecuada.

El retratamiento debe ser guiado por la probabilidad de respuesta según el perfil individual de resistencias, o bien de acuerdo con el tratamiento previo recibido, de no disponer de la determinación de resistencias.

La combinación sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir durante 12 semanas se recomienda en pacientes sin cirrosis o con cirrosis compensada y con fracaso a cualquier régimen de AAD. Esta recomendación se basa en los estudios POLARIS-1 y POLARIS-4³⁰. En el estudio POLARIS-1, que incluyó pacientes con fallos a regímenes con inhibidores de NS5a y hasta un 46% de pacientes cirróticos, se obtuvo una tasa de RVS del 96% (253/263). En el estudio POLARIS-4, que incluyó pacientes con fallos a regímenes sin inhibidores de NS5a y hasta un 46% de pacientes cirróticos, se obtuvo una tasa de RVS del 98% (178/182), con 12 semanas de tratamiento. No se observó en estos estudios ningún impacto del genotipo ni de las resistencias basales en la tasa de RVS. No existe ningún dato que permita recomendar el uso de RBV.

En pacientes cirróticos descompensados, que no pueden recibir un régimen que contenga un inhibidor de la proteasa, se recomienda sofosbuvir/velpatasvir con RBV durante 24 semanas.

No se recomienda el uso de glecaprevir/pibrentasvir como rescate. Esta recomendación se basa en el estudio MAGELLAN-1³¹. La combinación de sofosbuvir/glecaprevir/pibrentasvir puede ser utilizada como último rescate en pacientes con criterios de mala respuesta. Esta recomendación está basada en la inhibición más potente *in vitro* conseguida por pibrentasvir en comparación con el resto de los inhibidores de NS5a y en los datos preliminares de un estudio en el que consiguió un 100% de RVS. En el estudio MAGELLAN-3³², esta combinación consiguió rescatar 22/23 pacientes con fracaso previo a glecaprevir/pibrentasvir. Aunque no existe ninguna evidencia publicada, esta combinación podría considerarse en el rescate de la combinación sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, que en muchos escenarios no alcanza el 100% de respuesta.

Recomendaciones en pacientes con fracaso a tratamiento con antivirales de acción directa

- Conocer el perfil de resistencias del paciente individual antes del retratamiento es útil, pero no imprescindible para realizarlo (BI).
- La combinación sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir durante 12 semanas está recomendada como terapia de rescate en todos los pacientes sin cirrosis o con cirrosis compensada que han fracasado a un tratamiento previo, con independencia del tipo de tratamiento o del genotipo (AI).
- En pacientes con cirrosis descompensada se puede utilizar la combinación sofosbuvir/velpatasvir con RBV durante 24 semanas (BII).
- La combinación sofosbuvir/glecaprevir/pibrentasvir debe ser reservada para casos excepcionales, como podría ser el rescate de pacientes en que falla la combinación sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (CIII) o glecaprevir/pibrentasvir (BII).

Tratamiento de la infección por virus de la hepatitis C en situaciones especiales

Infección aguda

En pacientes con hepatitis aguda por VHC, en términos generales, debe iniciarse tratamiento con AAD. Las pautas recomendadas son ledipasvir/sofosbuvir y elbasvir/grazoprevir.

Las tasas de RVS que se alcanzan en el genotipo 1 con ledipasvir/sofosbuvir, durante 6 semanas, son del 100%³³. La RVS a este mismo tratamiento en pacientes infectados por VIH es del 77%. Tanto ledipasvir/sofosbuvir durante 8 semanas³⁴ como elbasvir/grazoprevir durante el mismo período³⁵ dan lugar a tasas de RVS altas, en los genotipos 1 o 4 en la infección por VIH (100 y 98%, respectivamente).

En sujetos con alta probabilidad de aclaramiento espontáneo (edad \leq 35 años, pico de bilirrubina \geq 6 mg/dL, IL28B CC y caída de ARN-VHC \geq 1 log₁₀ tras 4 semanas de infección o \geq 2 log₁₀ en los pacientes coinfectados por VIH) puede plantearse observación y diferir la decisión de tratar la infección aguda. No hay datos suficientes para sustentar recomendaciones específicas en pacientes con genotipos distintos del 1 y el 4, por lo que el tratamiento será el mismo que el de la infección crónica.

Recomendaciones en la infección aguda por VHC

- Debe tratarse la infección aguda por genotipo 1 o 4 en todos los pacientes con pocas posibilidades de curación espontánea (AII).
- Los pacientes no infectados por VIH y con hepatitis aguda por genotipo 1 o 4 pueden tratarse con ledipasvir/sofosbuvir durante 6 semanas (AI).
- Los pacientes infectados por VIH con hepatitis aguda por genotipo 1 o 4 pueden tratarse con elbasvir/grazoprevir durante 8 semanas (AI) o con ledipasvir/sofosbuvir durante 8 semanas (AI).
- Las hepatitis agudas por genotipos distintos del 1 y el 4 deben tratarse como las correspondientes infecciones crónicas (AIII).

Cirrosis hepática por VHC y descompensación clínica

El tratamiento antiviral está indicado en todos los pacientes con cirrosis descompensada, independientemente de la indicación de trasplante hepático. Lógicamente en aquellos pacientes sin indicación de trasplante, el tratamiento no está indicado en presencia de comorbilidades graves, que condicionen la sobrevida de paciente a corto plazo.

En pacientes con indicación de trasplante es importante recordar que la eliminación del virus se asocia a una mejora de la función hepática en una proporción significativa de casos; de hecho, se produce la salida de la lista en aproximadamente un 15-20% de los pacientes que obtienen RVS^{36,37}. Con los datos disponibles, parece que el mayor beneficio se obtiene en aquellos individuos con un MELD inferior a 18-20. En pacientes con MELD muy altos no parece que el tratamiento antiviral suponga un beneficio claro y, por lo tanto, este puede demorarse hasta una vez el paciente haya sido trasplantado³.

Es importante recordar que en este grupo de pacientes está contraindicada la utilización de inhibidores de proteasa y que, por lo tanto, el tratamiento se basará en la combinación de sofosbuvir y un inhibidor de la proteína NS5a (sofosbuvir/ledipasvir, sofosbuvir/velpatasvir).

En pacientes con indicación de trasplante hepático por carcinoma hepatocelular, el tratamiento antiviral debe individualizarse. Existen estudios que evidencian una asociación temporal entre la administración de AAD y la recurrencia del carcinoma hepatocelular^{38,39}. No obstante, estos hallazgos son controvertidos y otros estudios retrospectivos, de cohortes y metaanálisis no han confirmado dicha asociación.

Los regímenes terapéuticos recomendables en pacientes con cirrosis descompensada son ledipasvir/sofosbuvir y sofosbuvir/velpatasvir.

Ledipasvir/sofosbuvir

Los estudios SOLAR-1 y SOLAR-2 evaluaron la eficacia de ledipasvir/sofosbuvir con RBV, durante 12 o 24 semanas, en pacientes Child B7 a C12, mayoritariamente genotipo 1^{39,40}. Incluyeron más de 300 pacientes, el 70% pretratados y el 58% genotipo 1a. Las tasas de RVS a las 12 semanas oscilaron entre el 83-94%, sin diferencias con las tasas obtenidas en aquellos tratados durante 24 semanas. La eficacia en el genotipo 4 fue del 57% (SOLAR-1) y el 86% tras 12 o 24 semanas de tratamiento (SOLAR-2).

En la cohorte británica de vida real, en la que se incluyeron 280 pacientes, mayoritariamente Child B y C, la combinación ledipasvir/sofosbuvir con o sin RBV, durante 12 semanas, obtuvo una eficacia en genotipo 1 del 86 y el 81%, respectivamente. Esta combinación (con y sin RBV) se evaluó igualmente en pacientes infectados por genotipo 3, siendo la cifra de RVS del 59 y 43%, respectivamente, por lo que se considera subóptima⁴¹.

Sofosbuvir/velpatasvir

En el estudio ASTRAL-4 se evaluó la eficacia de sofosbuvir/velpatasvir, con o sin RBV, 12 o 24 semanas en pacientes con cirrosis descompensada (solo Child B)⁴². Se incluyeron 267 pacientes y la tasa global de RVS en pacientes tratados durante 12 semanas, sin RBV, fue del 83%, siendo por

subgrupos, en genotipo 1 a: 88%; 1 b: 89%; 2: 100%; 3: 50%, y 4: 100%. Con RBV, la RVS global fue del 94%; en genotipo 1 a: 94%; 1 b: 100%; 2: 100%; 3: 85%, y 4: 100%.

Recomendaciones en la cirrosis hepática por VHC y descompensación clínica

- En general, el tratamiento antiviral está indicado en todos los pacientes con cirrosis descompensada que no presenten comorbilidades graves que condicionen la supervivencia del paciente (AI).
- En pacientes en lista de espera de trasplante, el tratamiento antiviral prevendría la infección del injerto y, en una proporción considerable de casos (15-20%), puede evitar el trasplante hepático al mejorar la función hepática (AII).
- La mejoría en la función hepática se ha observado particularmente en pacientes con MELD < 20. Por dicho motivo, en los pacientes con cirrosis descompensada grave (MELD \geq 20) se recomienda posponer el tratamiento a después del trasplante hepático (BII).
- La pauta terapéutica recomendada en estos pacientes es la combinación de velpatasvir y sofosbuvir durante 12 semanas. Siempre que sea posible se recomienda la utilización de RBV; en caso de que no sea posible, se alargará el tratamiento a 24 semanas (AI).
- En el paciente en lista de espera de trasplante por carcinoma hepatocelular la prioridad debe ser el tratamiento del cáncer. La indicación de tratamiento antiviral debe individualizarse, ya que no puede descartarse la posible influencia de la utilización de AAD en la progresión tumoral (BII).

Pacientes trasplantados con recurrencia de la infección por VHC

En nuestro medio, la cirrosis por el VHC era la principal indicación de trasplante hepático hasta hace poco. El tratamiento de pacientes cirróticos infectados por el VHC ha hecho que la indicación de trasplante por descompensación en este grupo de pacientes se haya reducido de forma significativa⁴³. Además, gran parte de los pacientes con carcinoma hepatocelular en el contexto de una cirrosis por el VHC e indicación de trasplante ya han recibido tratamiento con AAD y no presentan una infección activa por el VHC. Si a ello se suma el hecho de que la mayoría de los pacientes trasplantados de hígado con infección por VHC ya han recibido tratamiento durante los últimos años, son pocos los pacientes que actualmente requieren tratamiento en el postrasplante.

A pesar de las consideraciones previas, disponemos de regímenes terapéuticos eficaces y seguros para erradicar la infección en este colectivo.

Los tratamientos que se recomiendan en pacientes receptores de trasplante hepático son: ledipasvir/sofosbuvir, glecaprevir/pibrentasvir y sofosbuvir/velpatasvir.

Ledipasvir/sofosbuvir

La combinación de ledipasvir/sofosbuvir + RBV durante 12 (vs. 24) semanas es una opción que ha sido estudiada en 2 ensayos clínicos^{44,45}, obteniéndose unas tasas de curación cercanas al 100% en pacientes F0-F4 y superiores al 80% en

pacientes con cirrosis descompensada (CPT B y C), independientemente de la duración del tratamiento. En estos estudios, donde se incluyeron fundamentalmente pacientes infectados por el genotipo 1, la frecuencia de RVS fue del 96-98% en pacientes sin cirrosis (108/111) o con cirrosis compensada (49/51), del 85-88% (45/52) en aquellos con disfunción moderada y del 60-75% (6/9) en los pacientes con insuficiencia hepática grave. El perfil de seguridad fue muy bueno.

Glecaprevir/pibrentasvir

El ensayo MAGELLAN-2 evaluó la seguridad y la eficacia del tratamiento con glecaprevir/pibrentasvir en 100 pacientes trasplantados hepáticos (80) y renales (20)⁴⁶. Se incluyeron pacientes a partir de los 3 meses del trasplante, infectados con cualquier genotipo (1, 2, 4-6) y *naïve* o previamente tratados con IFN y RBV (con o sin sofosbuvir). La mayoría de los pacientes tenían fibrosis leve (no se incluyeron individuos con cirrosis). La duración del tratamiento fue de 12 semanas. La tasa de RVS fue del 98% y solo se constató un fallo virológico en un paciente trasplantado hepático infectado por el G3 y con fibrosis leve. No se observaron efectos adversos graves relacionados con la medicación. Cabe destacar que glecaprevir puede interactuar de forma leve con inmunosupresores de uso frecuente, como la ciclosporina A y el tacrolimus, por lo que se recomienda monitorización de sus niveles durante el tratamiento.

Sofosbuvir/velpatasvir

Esta pauta terapéutica se ensayó en 79 pacientes trasplantados hepáticos infectados por diversos genotipos (47% genotipo 1, 4% genotipo 2, 44% genotipo 3 y 5% genotipo 4)⁴⁷. Los pacientes recibieron tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir, sin RBV, por espacio de 12 semanas. Un 18% tenía cirrosis compensada y el 60% habían recibido tratamiento previo. La mediana del tiempo de trasplante al inicio del tratamiento fue de 7 años. La tasa de RVS fue del 96%. Solo se registraron 2 fallos virológicos: un paciente con genotipo 1, *naïve* y no cirrótico, y un paciente con genotipo 3, no cirrótico y con tratamiento previo. No se reportaron efectos adversos atribuibles al tratamiento.

Recomendaciones en pacientes trasplantados con recurrencia de la infección por VHC

- El tratamiento de la hepatitis C postrasplante está indicado en todos los pacientes (AI).
- La utilización de regímenes terapéuticos pangenotípicos es la opción más recomendable en estos momentos. Tanto la combinación de glecaprevir/pibrentasvir como sofosbuvir/velpatasvir, sin RBV, y durante un período de 12 semanas, serían las pautas terapéuticas a utilizar para el tratamiento de la hepatitis C en pacientes trasplantados (AI).
- En el caso de la utilización de glecaprevir/pibrentasvir es aconsejable la monitorización de los niveles de inmunosupresores, especialmente en el caso de ciclosporina (BII).
- En pacientes con cirrosis hepática compensada del injerto, infectados por el genotipo 3, las recomendaciones para la utilización de estas 2 pautas terapéuticas son las mismas que para pacientes inmunocompetentes (BII).

- En pacientes con cirrosis hepática descompensada las pautas serán las mismas que las utilizadas en pacientes no trasplantados (BII).

Coinfección por VIH

Algunos datos indican que las tasas de RVS podrían ser ligeramente inferiores en la coinfección por VIH/VHC. En la hepatitis aguda, las pautas de 6 semanas que son muy eficaces en individuos sin infección por VIH dan lugar a unas peores tasas de RVS en los infectados por VIH. En la hepatitis crónica, en la mayor parte de los estudios existe una pequeña diferencia en la frecuencia de RVS en contra de los coinfectados por VIH/VHC⁴⁸⁻⁵⁰, consecuencia de una mayor tasa de recidivas. Antes de plantear un tratamiento con AAD en la coinfección por VIH/VHC, deben revisarse las interacciones potenciales entre el tratamiento antirretroviral y los AAD. Para ello resulta muy útil consultar la web de interacciones en hepatitis vírica de la Universidad de Liverpool (<https://www.hep-druginteractions.org>).

Recomendaciones en la coinfección por VIH

- Los pacientes con hepatitis crónica por VHC e infección por VIH deben tratarse con la misma pauta que aquellos sin infección por VIH (AI).
- No deben emplearse pautas de corta duración no probadas en ensayos clínicos en la coinfección por VIH/VHC. Pueden plantearse de forma individualizada en pacientes con altas probabilidades de respuesta (BII).
- Deben revisarse las interacciones potenciales entre la terapia antirretroviral y los AAD actuales antes de iniciar un tratamiento con estos fármacos (AI).

Insuficiencia renal

Las opciones de tratamiento para los individuos con aclaramiento de creatinina $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ se restringen a elbasvir/grazoprevir y glecaprevir/pibrentasvir.

Si el uso de RBV es necesario, debe iniciarse con dosis bajas (200-400 mg cada 24-48 h) y ajustar según los niveles de hemoglobina. Los pacientes en estadio CKD 4, es decir, con filtrado de $15\text{-}29 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, si es posible no deben recibir sofosbuvir dado que el sofosbuvir y su principal metabolito se eliminan por vía renal⁵¹. En la cohorte TARGET, los tratamientos basados en sofosbuvir en pacientes en estadio CKD 4 o 5 dieron lugar a tasas de RVS y tolerabilidad similares a las del resto de los pacientes, aunque con un mayor riesgo de deterioro de la función renal⁵². En los pacientes con insuficiencia renal crónica en estadio CKD 3 (filtrado de $30\text{-}59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) se deben seguir las recomendaciones generales de tratamiento sin ajuste de dosis.

Elbasvir/grazoprevir

Elbasvir/grazoprevir es un régimen seguro y eficaz en pacientes infectados por genotipo 1 con aclaramiento de creatinina $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. En el estudio C-SURFER^{53,54}, 212 de 221 (96%) pacientes (6% cirróticos) tratados con elbasvir/grazoprevir 50/100 mg/24 h consiguieron RVS, con una frecuencia similar de efectos adversos en los grupos placebo y tratado. En un estudio observacional se han

confirmado estos resultados, con tasas de RVS del 96% en 747 pacientes en estadio CKD 4 o 5⁵⁵.

Glecaprevir/pibrentasvir

Glecaprevir/pibrentasvir se ha ensayado en 104 pacientes en estadio CKD 4 o 5 con distintos genotipos, incluyendo 54 infectados por genotipo 1, en el estudio abierto de un solo brazo EXPEDITION-4⁵⁶. Las tasas de RVS globales fueron del 98%. Los efectos adversos graves observados no fueron atribuibles al tratamiento.

Si se plantea el trasplante renal en sujetos infectados por VHC, debe discutirse el mejor momento para tratar la infección. Los AAD hoy disponibles no interaccionan significativamente con los inmunosupresores empleados para evitar el rechazo (<https://www.hep-druginteractions.org>), por lo que las opciones se abren a tratar la infección por VHC tanto antes como después del trasplante.

Recomendaciones en la insuficiencia renal

En los pacientes con insuficiencia renal crónica en estadio CKD 4 o 5, es decir, con aclaramiento de creatinina $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, se deben seguir las siguientes recomendaciones:

- Genotipo 1 o 4:
 - Elbasvir/grazoprevir siguiendo las recomendaciones generales (AI para genotipo 1, AIII para genotipo 4).
 - Glecaprevir/pibrentasvir siguiendo las recomendaciones generales (AI)
- Genotipo 2 o 3:
 - Glecaprevir/pibrentasvir siguiendo las recomendaciones generales (AI).
 - Situaciones en las que no pueda usarse una pauta basada en un inhibidor de la proteasa del VHC (elbasvir/grazoprevir o glecaprevir/pibrentasvir): sofosbuvir/velpatasvir, vigilando la función renal estrechamente (CIII).
- En los pacientes con insuficiencia renal crónica en estadio CKD 3, es decir, con aclaramiento de creatinina de $30\text{-}59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, se deben seguir las recomendaciones generales de tratamiento (AI).
- Los pacientes que hayan recibido un trasplante renal pueden recibir tratamiento con AAD siguiendo las recomendaciones generales (AII). La decisión de tratar la infección por VHC antes o después del trasplante renal debe individualizarse (AII).

Conflicto de intereses

Los autores declaran los siguientes conflictos de intereses:

JLC: consultor para Abbvie, Gilead y MSD.

XF: consultor para Abbvie y Gilead.

JM: asesor para Abbvie, Gilead y MSD. Ha recibido honorarios por ponencias de Janssen, Gilead y MSD y ha percibido ayudas para asistencia a actividades formativas de Janssen y Gilead.

JAP: asesor para Abbvie, Janssen, Gilead y MSD. Ha recibido soporte para investigación de Abbvie, Janssen, Gilead y MSD. También ha recibido honorarios por ponencias de Abbvie, Janssen, Gilead y MSD y ha percibido ayudas para asistencia a actividades formativas de Janssen y Gilead.

M. Berenguer: ponente para Abbvie, Gilead, MSD, Astellas y Novartis.

M. Buti: consultor para Abbvie, Gilead y MSD.

JAC: ha recibido honorarios por ponencias de Bristol-Myers Squibb, Abbvie, Merck Sharp & Dohme, Roche/Genentech, Intercept y Gilead.

IF: consultor para Abbvie, Janssen, MSD y Gilead.

FG: asesor para ViiV, Gilead, Abbvie, Roche y Hologic. Ha recibido soporte para investigación de Gilead y Roche. También ha recibido honorarios por ponencias de ViiV, Gilead, Abbvie, MSD, Janssen, Roche, BioMérieux, Hologic y Qiagen y ha percibido ayudas para asistencia a actividades formativas de ViiV, Gilead, Abbvie, MSD, Janssen, Roche, BioMérieux, Hologic y Qiagen.

MG: asesor para Abbvie, Janssen, Gilead y MSD. Ha recibido soporte para investigación de Abbvie, Janssen, Gilead y MSD. También ha recibido honorarios por ponencias de Abbvie, Janssen, Gilead y MSD y ha percibido ayudas para asistencia a actividades formativas de Janssen y Gilead.

RG: asesor para Janssen y Abbvie. Ha recibido honorarios por ponencias de Janssen, Gilead, MSD, Abbvie y Bristol-Myers Squibb y ha percibido ayudas para asistencia a actividades formativas de Abbvie, Gilead, MSD y Janssen.

LM: asesor para Abbvie, Janssen y Gilead. Ha recibido honorarios por ponencias de Abbvie, Janssen, Gilead, ViiV y MSD y ha percibido ayudas para asistencia a actividades formativas de Janssen, ViiV, MSD y Gilead.

PC: declara no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo.

Coordinadores:

José Luis Calleja

Xavier Forns

Juan Macías

Juan Antonio Pineda

Panel de expertos:

Marina Berenguer

María Buti

Jose Antonio Carrión

Inmaculada Fernández

Federico García

Miguel García Deltoro

Rafael Granados

Luis Morano

Bibliografía

- Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros PJ, Ben Ari Z, Zhao Y, et al. Grazoprevir-elbasvir combination therapy for treatment-naïve cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus genotype 1, 4, or 6 infection: A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2015;163:1–13.
- Kwo P, Gane EJ, Peng CY, Pearlman B, Vierling JM, Serfaty L, et al. Effectiveness of elbasvir and grazoprevir combination, with or without ribavirin, for treatment-experienced patients with chronic hepatitis C infection. *Gastroenterology.* 2017;152, 164.e4 175.e4.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol.* 2018;69:461–511.
- Zeuzem S, Foster GR, Wang S, Asatryan A, Gane E, Feld JJ, et al. Glecaprevir-pibrentasvir for 8 or 12 weeks in HCV genotype 1 or 3 infection. *N Engl J Med.* 2018;378:354–69.
- Forns X, Lee SS, Valdes J, Lens S, Ghalib R, Aguilar H, et al. Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): A single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2017;17:1062–8.
- Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2014;370:1889–98.
- Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med.* 2014;370:1879–88.
- Naggie S, Cooper C, Saag M, Workowski K, Ruane P, Towner WJ, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for HCV in patients coinfecting with HIV-1. *N Engl J Med.* 2015;373:705–13.
- Calleja JL, Crespo J, Rincón D, Ruiz-Antorán B, Fernandez I, Perelló C, et al., Spanish Group for the Study of the Use of Direct-acting Drugs Hepatitis C Collaborating Group. Effectiveness, safety and clinical outcomes of direct-acting antiviral therapy in HCV genotype 1 infection: Results from a Spanish real-world cohort. *J Hepatol.* 2017;66:1138–48.
- Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. *N Engl J Med.* 2015;373:2599–607.
- Jacobson IM, Lawitz E, Gane EJ, Willems BE, Ruane PJ, Nahass RG, et al. Efficacy of 8 weeks of sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir in patients with chronic HCV infection: 2 phase 3 randomized trials. *Gastroenterology.* 2017;153:113–22.
- Tsai N, Bacon B, Curry M, Dieterich D, Flamm S, Kowdley K, et al. Utilization of DAA therapies ledipasvir/sofosbuvir and sofosbuvir/velpatasvir in patients with genotype 1 HCV: Real-world experience from the TRIO network. *J Hepatol.* 2017;66:S726.
- Landis CS, Sulkowski MS, Reau N, Lutchman GA, Vainorius M, Welzel TM, et al. Safety and efficacy of velpatasvir and sofosbuvir-based regimens for the treatment of HCV genotype 1-6: Results of the HCV TARGET study. *Hepatology.* 2017;66:587A.
- Zeuzem S, Serfaty L, Vierling J, Cheng W, George J, Sperl J, et al. The safety and efficacy of elbasvir and grazoprevir in participants with hepatitis C virus genotype 1b infection. *J Gastroenterol.* 2018;53:679–88.
- Kwo PY, Poordad F, Asatryan A, Wang S, Wyles DL, Hassanein T, et al. Glecaprevir and pibrentasvir yield high response rates in patients with HCV genotype 1-6 without cirrhosis. *J Hepatol.* 2017;67:263–71.
- Toyoda H, Chayama K, Suzuki F, Sato K, Atarashi T, Watanabe T, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in Japanese patients with chronic genotype 2 hepatitis C virus infection. *Hepatology.* 2018;67:505–13.
- Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Brau N, Gane EJ, Pianko S, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 2 and 3 infection. *N Engl J Med.* 2015;373:2608–17.
- Buti M, Pineda JA, Calleja JL, Rodríguez M, Morillas RM, Pascasio JM, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir/velpatasvir with and without ribavirin in genotype 3 HCV-infected patients with cirrhosis. PS-035. The International Liver Congress. Paris, 11-15 de abril de 2018.
- Foster GR, Gane E, Asatryan A, Asselah T, Ruane PJ, Pol S, et al. ENDURANCE-3: Safety and efficacy of glecaprevir/pibrentasvir compared to sofosbuvir plus daclatasvir in treatment-naïve HCV genotype 3-infected patients without cirrhosis. *J Hepatol.* 2017;66:S33.
- Asselah T, Reesink H, Gerstoft J, de Ledinghen V, Pockros PJ, Robertson M, et al. Efficacy of elbasvir and grazoprevir in participants with hepatitis C virus genotype 4 infection: A pooled analysis. *Liver Int.* 2018;38:1583–91.

21. Asselah T, Kowdley KV, Zadeikis N, Wang S, Hassanein T, Horsmans Y, et al. Efficacy of glecaprevir/pibrentasvir for 8 or 12 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 2, 4, 5, or 6 infection without cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;6:417–26.
22. Puoti M, Foster GR, Wang S, Mutimer D, Gane E, Moreno C, et al. High SVR12 with 8-week and 12-week glecaprevir/pibrentasvir therapy: An integrated analysis of HCV genotype 1-6 patients without cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69:293–300.
23. D'Ambrosio R, Pasulo L, Puoti M, Schiavini M, Viganò P, Vinci M, et al. Real-life effectiveness and safety of glecaprevir/pibrentasvir among 723 Italian patients with chronic hepatitis C: The Navigator-II study. *J Hepatol*. 2018;68:S65.
24. Kohli A, Kapoor R, Sims Z, Nelson A, Sidharta S, Lam S, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for hepatitis C genotype 4: A proof of concept, single-centre, open-label phase 2a cohort study. *Lancet*. 2015;15:1049–54.
25. Abergel A, Metivier S, Samuel D, Jiang D, Kersey K, Pang PS, et al. Ledipasvir plus sofosbuvir for 12 weeks in patients with hepatitis C genotype 4 infection. *Hepatology*. 2016;64:1049–56.
26. Asselah T, Bourgeois S, Pianko S, Zeuzem S, Sulkowski M, Foster GR, et al. Sofosbuvir/velpatasvir in patients with hepatitis C virus genotypes 1-6 and compensated cirrhosis or advanced fibrosis. *Liver Int*. 2018;38:443–50.
27. Asselah T, Nguyen T, Yao B, Wong F, Mahomed A, Lim SG, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in patients with HCV genotype 5 or 6 infection: The ENDURANCE-5, 6 study. *International Liver Congress*. Paris, 11-15 de abril de 2018. Abstract GS-012.
28. Abergel A, Asselah T, Metivier S, Kersey K, Jiang D, Mo H, et al. Ledipasvir-sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 5 infection: An open-label, multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Infect Dis*. 2016 Apr;16:459–64.
29. Gane EJ, Hyland RH, An D, Svarovskaia E, Pang P, Brainard D, et al. Efficacy of ledipasvir and sofosbuvir, with or without ribavirin, for 12 weeks in patients with HCV genotype 3 or 6 infection. *Gastroenterology*. 2015;149:1454–61.
30. Bourliere M, Gordon SC, Flamm SL, Cooper CL, Ramji A, Tong M, et al. Sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir for previously treated HCV infection. *N Engl J Med*. 2017;376:2134–46.
31. Poordad F, Pol S, Asatryan A, Buti M, Shaw D, Hezode C, et al. Glecaprevir/pibrentasvir in patients with HCV genotype 1 or 4 and prior direct-acting antiviral treatment failure. *Hepatology*. 2018;67:1253–60.
32. Wyles D, Weiland O, Yao B, Reindollar R, Weilert F, Dufour J, et al. Retreatment of hepatitis C infection in patients who failed glecaprevir/pibrentasvir. *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. Boston, 4-7 de marzo de 2018. Abstract 127.
33. Deterding K, Spinner CD, Schott E, Welzel TM, Gerken G, Klinker H, et al. Ledipasvir plus sofosbuvir fixed-dose combination for 6 weeks in patients with acute hepatitis C virus genotype 1 monoinfection (HepNet Acute HCV IV): An open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:215–22.
34. Naggie S, Fierer DS, Hughes M, Kim AY, Luetkemeyer A, Vu V, et al. 100% SVR with 8 weeks of ledipasvir/sofosbuvir in HIV-infected men with acute HCV infection: Results from the SWIFT-C Trial (Sofosbuvir-Containing Regimens Without Interferon For Treatment of Acute HCV in HIV-1 Infected Individuals). *AASLD abstract 196*. *Hepatology*. 2017;66:1–148.
35. Boerekamps A, de Weggheleire A, van den Berk G, Lauw F, Claassen M, Posthouwer D, et al. 8 weeks of grazoprevir/elbasvir for acute HCV: A multicenter clinical trial (DAHHS 2). *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. Boston, 4-7 de marzo de 2018. Abstract 128.
36. Belli LS, Perricone G, Adam R, Cortesi PA, Strazzabosco M, Facchetti R, et al. Impact of DAAs on liver transplantation: Major effects on the evolution of indications and results. An ELITA study based on the ELTR registry. *J Hepatol*. 2018. S0168-8278:32163-9.
37. Pascasio JM, Vinaixa C, Ferrer MT, Colmenero J, Rubin A, Castells L, et al. Clinical outcomes of patients undergoing antiviral therapy while awaiting liver transplantation. *J Hepatol*. 2017;67:1168–76.
38. Reig M, Mariño Z, Perelló C, Iñarrairaegui M, Ribeiro A, Lens S, et al. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. *J Hepatol*. 2016;65:719–26.
39. Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A, Crespi C, Bolondi L, Caraceni P, et al. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. *J Hepatol*. 2016;65:727–33.
40. Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown RS Jr, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin for treatment of HCV infection in patients with advanced liver disease. *Gastroenterology*. 2015;149:649–59.
41. Foster GR, Irving WL, Cheung MCM, Walker AJ, Hudson BE, Verma S, et al. Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2016;64:1224–34.
42. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis. *N Engl J Med*. 2015;373:2618–28.
43. Crespo G, Trota N, Londoño MC, Mauro E, Baliellas C, Castells L, et al. The efficacy of direct anti-HCV drugs improves early post-liver transplant survival and induces significant changes in waiting list composition. *J Hepatol*. 2018;69:11–7.
44. Welker MW, Luhne S, Lange CM, Vermehren J, Farnik H, Hermann E, et al. Lactic acidosis in patients with hepatitis C virus cirrhosis and combined ribavirin/sofosbuvir treatment. *J Hepatol*. 2016;64:790–9.
45. 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.
46. Reau N, Kwo PY, Rhee S, Brown RS, Agarwal K, Angus P, et al. MAGELLAN-2: Safety and efficacy of glecaprevir/pibrentasvir in liver or renal transplant adults with chronic hepatitis C genotype 1-6 infection. *J Hepatol*. 2017;66:S90.
47. Agarwal K, Castells L, Mullhaupt B, Rosenberg WM, McNabb BL, Arterburn S, et al. Sofosbuvir/velpatasvir for 12 weeks in genotype 1-4 HCV-infected liver transplant recipients. *J Hepatol*. 2018;69:603-7.
48. Neukam K, Morano-Amado LE, Rivero-Juarez A, Mancebo M, Granados R, Tellez F, et al. HIV-coinfected patients respond worse to direct-acting antiviral-based therapy against chronic hepatitis C in real life than HCV-monoinfected individuals: A prospective cohort study. *HIV Clin Trials*. 2017;18:126–34.
49. Boesecke C, Ingiliz P, Berger F, Lutz T, Schewe K, Schulze Zur Wiesch J, et al. Liver cirrhosis as a risk factor for direct-acting antiviral therapy failure in real-life hepatitis C virus/human immunodeficiency virus coinfection. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4, ofx158.
50. Boesecke C, Ingiliz P, Berger F, Lutz T, Schewe K, Wiesch JS, et al. Same same but different? Risk of DAA therapy failure in real-life HCV/HIV coinfection. *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. Seattle, Washington, 13-16 de febrero de 2017. Abstract 551.
51. Lawitz E, Landis CS, Maliakkal BJ, Bonacini M, Ortiz-Lasanta G, Zhang J, et al. Safety and efficacy of treatment with once-daily ledipasvir/sofosbuvir (90/400 mg) for 12 weeks in genotype 1 HCV-infected patients with severe renal impairment. *Hepatology*. 2017;66:848A.
52. Saxena V, Korashy FM, Sise ME, Lim JK, Schmidt M, Chung RT, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens in

- hepatitis C-infected patients with impaired renal function. *Liver Int.* 2016;36:807–16.
53. Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, Liapakis A, Silva M, Monsour H Jr, et al., Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): A combination phase 3 study. *Lancet.* 2015;386:1537–45.
 54. Bruchfeld A, Roth D, Martin P, Nelson DR, Pol S, Londono MC, et al. Elbasvir plus grazoprevir in patients with hepatitis C virus infection and stage 4-5 chronic kidney disease: Clinical, virological, and health related quality-of-life outcomes from a phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2:585–94.
 55. Kramer JR, Puenpatom A, Erickson K, Cao Y, Smith DL, El-Serag HB, et al. Effectiveness of elbasvir/grazoprevir in patients with chronic hepatitis C and chronic kidney disease: Results from the Veterans Affairs System. *Hepatology.* 2017;66:597A.
 56. Gane E, Lawitz E, Pugatch D, Papatheodoridis G, Brau N, Brown A, et al. Glecaprevir and pibrentasvir in patients with HCV and severe renal impairment. *N Engl J Med.* 2017;377:1448–55.