

2015

# DOCUMENTO SOBRE EL ABORDAJE DE LA HEPATITIS C EN EL AMBITO DE LA SEGURIDAD SOCIAL EN ARGENTINA.



# DOCUMENTO SOBRE EL ABORDAJE DE LA HEPATITIS C EN EL AMBITO DE LA SEGURIDAD SOCIAL EN ARGENTINA

---

## RESUMEN

---

- 1- Introducción
- 2- Monitorización de los pacientes, evaluación de la fibrosis y control de los pacientes tratados
- 3- Tratamiento de la hepatitis crónica por virus C
- 4- Tratamiento de los pacientes con cirrosis hepática descompensada, antes y luego del trasplante hepático
- 5- Tratamiento de los pacientes con infección VIH-HVC
- 6- Tratamiento de las manifestaciones extra-hepáticas
- 7- Tratamiento de los pacientes con insuficiencia renal
- 8- Tratamiento de la hepatitis C aguda
- 9- Objetivos del programa sobre control y seguimiento de la hepatitis C en la Seguridad Social Argentina

## 1- Introducción

---

Durante los últimos años hemos sido testigos de avances trascendentales en el tratamiento de los pacientes infectados por el virus de la hepatitis C. Hemos pasado del interferón, con una eficacia que levemente sobrepasaba el 50 %, a disponer de antivirales de acción directa que son capaces de eliminar en forma sostenida la replicación viral entre el 85 y el 100 % de los casos. Es de destacar, asimismo, que estos tratamientos se asocian a mínimos efectos adversos, son de más corta duración y requieren un número menor de controles.

Sin lugar a dudas, y como ocurre con todos los grandes avances, se acompañan de lo que podríamos considerar efectos colaterales indeseados. El primero de ellos relacionado con la mayor dificultad para el médico de la elección del tratamiento más adecuado para cada uno de los pacientes, en función de su situación clínica y del genotipo de virus. Esto nos lleva a disponer de una información contrastada acerca de la pauta más adecuada para cada una de las situaciones de acuerdo con la cambiante evidencia disponible. Por otra parte, el elevado costo puede dejar a una proporción elevada de pacientes con hepatitis C sin la posibilidad de resolver de manera definitiva la enfermedad que los afecta y que pone su vida en peligro, ya que se imponen medidas restrictivas para su aplicación.

El objetivo de este documento es facilitar la tarea de los médicos que tratan pacientes infectados con el virus C, indicando las pautas más recomendadas, y que pueden determinar mayor probabilidad de curación, menor riesgo, y menor duración del tratamiento.

## 2- Monitorización de los pacientes, evaluación de la fibrosis y control de los pacientes tratados

---

La historia natural de la hepatitis C sigue un curso en paralelo a la acumulación de fibra de colágeno en el hígado, siendo la responsable del desarrollo de cirrosis, la aparición de complicaciones y la probabilidad de desarrollar carcinoma hepatocelular, incluso tras alcanzar una respuesta viral sostenida. Por lo que podemos deducir que la evaluación de grado de fibrosis es esencial en los pacientes con hepatitis C.

El desarrollo de fibrosis es un proceso dinámico, no lineal y variable de paciente a paciente, lo que pone en evidencia que la evaluación de la fibrosis requiere de determinaciones repetidas a lo largo del tiempo. Este aspecto es de enorme importancia cuando debemos considerar el tratamiento antiviral dado que se debe identificar a los pacientes con enfermedad más avanzada y peor pronóstico.

### Procedimientos disponibles para la determinación de la fibrosis

La biopsia hepática es considerada como el patrón de referencia para la evaluación del estadio de fibrosis, sin embargo nuevos métodos han sido incorporados para estimar en forma razonable la intensidad de la fibrosis. En forma sencilla podemos diferenciar los procedimientos en invasivos (biopsia hepática) y no invasivos (evaluación clínica, marcadores séricos y elastografía).

#### Procedimiento invasivo

##### Punción biopsia hepática

Nos permite evaluar el estadio de la fibrosis, el de la actividad necroinflamatoria y la presencia de esteatosis, sin embargo debemos tener en cuenta su carácter invasivo, el riesgo de complicaciones y la imposibilidad de realizar determinaciones seriadas que permitan un seguimiento longitudinal. Por último, la precisión de la biopsia hepática depende de su tamaño y del grado de fragmentación. Por otra parte, existe una variabilidad inter-observador en el análisis de la biopsia.

## Procedimientos no invasivos

### Evaluación clínica

La presencia de determinados signos clínicos (eritema palmar, arañas vasculares, etc.), como así también las complicaciones habituales en pacientes con hepatopatías crónicas (ascitis, encefalopatía, hemorragia visceral), permiten en forma específica pero muy poco sensible la estimación de la presencia de fibrosis avanzada.

### Marcadores séricos

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

### Elastografía

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

La elastografía es útil para la valoración del estadio de fibrosis y se correlaciona de forma razonable con la gravedad de la hipertensión portal y con la predicción del riesgo de descompensación. La presencia de un valor de elastografía igual o superior a 13.6 kPa es altamente sensible y específico para el diagnóstico de un grado de fibrosis F4. Igualmente, se ha podido constatar que cuanto más elevado es el valor elastográfico, mayor es el riesgo de descompensación hepática, de hepatocarcinoma y de mortalidad. Sin embargo, los niveles de corte para se ha sugerido que la variación a lo largo del tiempo del valor de la elastografía tiene valor pronóstico.

---

## RECOMENDACIONES

§ Se debe evaluar el estadio de fibrosis en todos los pacientes con hepatitis crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) (A1)

§ Se debe identificar a los pacientes con fibrosis avanzada (F3 y F4) dado que influencia de forma relevante el pronóstico, el tratamiento y el seguimiento (A1)

§ En la evaluación inicial del estadio de fibrosis, se deben utilizar métodos no invasivos con elevados valores predictivos para excluir o identificar fibrosis (A1)

§ Se debe reservar la biopsia hepática para la evaluación de pacientes con enfermedades concomitantes o con valores discordantes de los métodos no invasivos (A1)

---

### Monitorización de los pacientes tratados

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

### Respuesta virológica sostenida (RVS) y curación de la infección

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

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

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

En pacientes sin cirrosis, la progresión de la enfermedad hepática tras la RVS es excepcional en ausencia de co-factores etiológicos no controlados. Así, una vez comprobada la RVS, no se recomienda la realización de seguimiento en pacientes sin fibrosis o con fibrosis moderada (F0, F1 y F2). Es importante destacar, que en pacientes con estadios más avanzados de fibrosis, los datos disponibles se restringen a enfermos con cirrosis que recibieron tratamiento en la fase compensada de la enfermedad; por tanto no existe información contrastada acerca de la evolución de la historia natural de la cirrosis descompensada tras la RVS.

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

La respuesta viral durante el tratamiento y fundamentalmente tras RVS se asocia a un descenso de la presión portal y a una atenuación del riesgo de desarrollar varices esofágicas o del riesgo de desarrollar descompensación en pacientes compensados y

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

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

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

---

### RECOMENDACIONES

§ Debe comprobarse si ha habido una RVS a las 12-24 semanas de la interrupción del tratamiento mediante la determinación del ARN del virus C (C2)

§ Teniendo en cuenta el riesgo de reinfección, es aconsejable la monitorización anual del ARN del virus C en pacientes con conductas de riesgo (B2)

§ Dado que no parece existir un reservorio viral tras la RVS, es poco probable la reactivación de la infección en presencia de inmunosupresión potente o tratamiento quimioterápico, por lo que no se recomienda monitorización del ARN del VHC (C2)

§ En pacientes con fibrosis igual o menor de 3, y en ausencia de otras causas concomitantes de enfermedad hepática, no es preciso el seguimiento clínico de la enfermedad hepática tras la RVS (C2)

§ En pacientes con cirrosis compensada, sin varices al inicio del tratamiento y en ausencia de otras causas concomitantes de enfermedad hepática no es necesaria la realización de controles endoscópicos tras la RVS (C2). En pacientes con varices previas debe aplicarse el seguimiento convencional (A2)

§ En pacientes con cirrosis compensada debe mantenerse el programa de vigilancia para el diagnóstico precoz del carcinoma hepatocelular tras la RVS (B1)

---

§ En pacientes con cirrosis descompensada y RVS deben mantenerse los criterios generales de vigilancia y profilaxis (A2)

§ En pacientes con cirrosis y RVS parece aconsejable controlar la evolución de la fibrosis por medios no invasivos, si bien este aspecto carezca actualmente de aplicación clínica (C2)

---

### 3- Tratamiento de los pacientes con hepatitis C

---

A continuación resumimos los principales esquemas que disponemos en la actualidad para el tratamiento de la hepatitis por virus C, esquematizados de acuerdo a las siguientes características: genotipo, presencia de cirrosis e historia de tratamientos previos.

#### Pacientes con genotipo 1

Este grupo de pacientes pueden ser tratados con pautas que contengan interferón o que no contengan interferón.

#### Pautas con interferón

##### *1- Peginterferón con ribavirina (PR) y sofosbuvir*

Se realizó la administración conjunta durante 12 semanas (registro Neutrino) a 291 pacientes (Lawitz, NEJM 2013). La tasa de RVS global fue de 90 % (92 % para el genotipo 1a y 82% para el genotipo 1b), En pacientes cirróticos fue de 80 %. La tolerancia fue buena y los efectos adversos observados fueron los relacionados con PR.

##### *2- Peginterferón con ribavirina (PR) y simeprevir*

Se administró PR y simeprevir durante 12 semanas, seguido de 12 semanas de PR en aquellos pacientes que tengan un ARN-VHC negativo en semana 4 (más del 80%). Los datos están basados en dos estudios de registro (QUEST 1 y QUEST 2) que incluyeron 541 pacientes (Jacobson, Lancet 2014, Manns, Lancet 2014). La RVS global fue de 80%, aunque en pacientes cirróticos y en pacientes infectados por el genotipo 1a con la mutación Q80K fue de 60% y de 58%, respectivamente. El perfil de seguridad fue el asociado a PR, con algunos casos de fototoxicidad e hiperbilirubinemia atribuibles al simeprevir.

#### Pautas libres de interferón

##### *1- Sofosbuvir / ledipasvir*

Esta combinación de sofosbuvir / ledipasvir han mostrado una eficacia muy elevada en pacientes infectados con genotipo 1. En un primer estudio (Afdhal, NEJM 2014) se analizó la eficacia y seguridad de esta combinación administrada durante 12 o 24 semanas (con o sin ribavirina), incluyendo más de 200 pacientes por rama. La RVS osciló entre el 97% y el 100% en todas las ramas, con una eficacia similar en

pacientes con sub-genotipos 1a y 1b y pacientes con cirrosis (sólo se produjo una recidiva en 2 de los 134 cirróticos incluidos). En un estudio similar (Kowdley, NEJM 2014), que no incluyó pacientes con cirrosis, se comparó un régimen de 8 semanas (con y sin ribavirina) con un régimen de 12 semanas sin ribavirina. Los resultados fueron similares en las 3 ramas de tratamiento (93-95%). La tolerancia de esta combinación fue excelente.

## *2- Paritaprevir/ritonavir, dasabuvir y ombitasvir*

Los estudios han evaluado su eficacia y seguridad en pautas de 12 y 24 semanas, y en algunos pacientes sin la administración de RBV. En el estudio de Feld et al (NEJM 2014) se incluyeron 473 pacientes sin cirrosis que recibieron esta combinación junto a ribavirina durante 12 semanas. La tasa de RVS fue del 96%, sin diferencias entre los genotipos 1a y 1b. En un estudio similar (Ferenci, NEJM 2014) se compararon 12 semanas de la combinación con y sin ribavirina; el estudio incluyó más de 700 pacientes no cirróticos. La RVS global fue del 99% y del 99,5% en las ramas sin y con RBV, respectivamente. No obstante, en pacientes infectados con genotipo 1a la RVS fue del 90% en la rama sin ribavirina frente al 97% en la rama con ribavirina. Finalmente, en un estudio que incluyó sólo a pacientes con cirrosis hepática (Poordad, NEJM 2014) se evaluó la eficacia y seguridad de esta combinación con ribavirina durante 12 o 24 semanas. La RVS global fue similar en los dos brazos (91% y 95% respectivamente). Los pacientes infectados con genotipo 1b alcanzaron una RVS del 100%.

## *3- Sofosbuvir y simeprevir*

El estudio COSMOS fue el primero en evaluar la eficacia y seguridad de sofosbuvir y simeprevir (con y sin ribavirina) durante 12 o 24 semanas (Lawitz, Lancet 2014). Sobre un total de 80 pacientes naïve, las tasas de RVS fueron del 95%, independientemente de la duración del tratamiento y de la utilización de ribavirina. El número de cirróticos incluidos en este estudio fue muy pequeño. En cohortes de vida real, (Cohorte TRIO, Dieterich, AASLD 2014, Cohorte TARGET, Jensen AASLD 2014) se han incluido también un número significativo de pacientes. La eficacia de este régimen fue muy elevada, alcanzando RVS superiores al 80% para ambos genotipos (1a y 1b).

Aunque no se trate de estudios prospectivos, la adición de ribavirina no parece incrementar la tasa de curación de los pacientes. Los resultados en pacientes cirróticos fueron similares, aunque algo inferiores, a los de los pacientes sin cirrosis.

#### 4- Sofosbuvir y daclatasvir

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

---

### RECOMENDACIONES

Se presentan las recomendaciones en tres categorías (opciones) en razón de la evidencia científica obtenida en los ensayos terapéuticos y en algunos estudios en práctica clínica. Si los estudios eran fase 3 o basados en amplias cohortes de vida real y el nivel de eficacia alta se han incluido como primera opción. En algunas recomendaciones, sin embargo, se sugieren como primera opción pautas basadas en estudios de fase 2 (dada la ausencia de más datos).

#### Primera opción

§ Sofosbuvir/ledipasvir durante 12 semanas. En pacientes con cirrosis sofosbuvir/ledipasvir y añadir ribavirina. En pacientes sin cirrosis y con factores predictivos de respuesta favorables (nivel de carga viral y grado de fibrosis) el tratamiento con sofosbuvir/ledipasvir durante 8 semanas ofrece resultados similares (A1 12 semanas – B1 8 semanas)

§ Paritaprevir/r, dasabuvir, ombitasvir durante 12 semanas (G1b). En pacientes con G1a y en pacientes con cirrosis (independientemente del subtipo) paritaprevir/r, dasabuvir, ombitasvir y ribavirina durante 12 semanas (A1).

§ Sofosbuvir y simeprevir (con o sin ribavirina) durante 12 semanas (A1).

---

---

### Segunda opción

§ Sofosbuvir y daclatasvir (con o sin ribavirina) durante 12 semanas (A1).

§ PR y sofosbuvir durante 12 semanas (A1).

### Tercera opción

§ En pacientes naives o que presentaron recaída, PR y simeprevir durante 12 semanas, luego 12 semanas de PR (24 semanas en total)(B1). En los respondedores parciales y no respondedores luego de 12 semanas de triple esquema debe recibir PR durante 36 semanas (B1). En pacientes con ARN detectable en la semana 4 se recomienda interrumpir el tratamiento (A2).

§ PR y simeprevir durante 24 semanas, solo en pacientes con recaída (B1)

§ En caso de fallo previo a triple terapia con telaprevir o boceprevir el tratamiento indicado es sofosbuvir / ledipasvir o con daclatasvir en las dosis recomendadas (A1).

---

### Pacientes con genotipo 2

#### *1- Sofosbuvir y ribavirina*

Esta pauta fue comparada en el estudio FISSION (Lawitz, NEJM 2013) con PR durante 24 semanas, logrando una RVS a las 12 semanas del 97 % vs 78 %, demostrando menos efectos adversos, duración más corta y mayor aplicabilidad. Asimismo, en pacientes previamente tratados, sofosbuvir más ribavirina durante 16 semanas logra mejores resultados que durante 12 semanas (96 % vs 86%, especialmente en pacientes cirróticos -RVS 78 %-) (Jacobson, NEJM, 2013).

#### *2- Sofosbuvir más PR*

Existe un solo estudio donde se evaluó sofosbuvir más PR en pacientes que habían presentado un fallo al tratamiento de PR solo, observándose una RVS del 96 %, siendo en cirróticos del 93% (Lawitz. AASLD 2013, estudio LONESTAR-2).

---

## RECOMENDACIONES

---

§ En pacientes naive y en aquellos que presentaron recaída luego del tratamiento con interferón y ribavirina, el tratamiento de elección es sofosbuvir más ribavirina durante 12 semanas y si el paciente es cirrótico durante 16 semanas (B1)

§ Los pacientes que no han respondido a interferón y ribavirina o a la asociación sofosbuvir más ribavirina es recomendable la combinación de sofosbuvir más interferón pegilado más ribavirina durante 12 semanas (B1).

§ Sofosbuvir mas daclatasvir logra una RVS del 92 % de los pacientes cirróticos o que han tenido una recaída (B1).

---

### Pacientes con genotipo 3

#### *1- Sofosbuvir más PR*

Esta asociación ha sido comparada en dos estudios donde fracasó el PR, en el estudio LONESTAR -2 el 83 % logró una RVS en forma independiente de la presencia de cirrosis (24 pacientes) (Lawitz, AASLD 2013), mientras que en otro donde se incluyeron pacientes que habían fracasado al tratamiento con sofosbuvir más ribavirina esta combinación logró una RVS de 91 % (Esteban, EASL 2014).

#### *2- Sofosbuvir y ribavirina*

Esta combinación ha sido evaluada durante 24 semanas en pacientes naive, logrando una RVS en: 93 % de los no cirróticos, 92 % en cirróticos ,86 % en tratados previamente no cirróticos y 62 % de los tratados previamente cirróticos (Zeuzem,NEJM 2014). Estos resultados demuestran que esta asociación tiene un efecto moderado en pacientes cirróticos donde ha fallado el tratamiento. No se observaron efectos adversos importantes, pero requiere más tiempo de tratamiento que el sofosbuvir más PR.

#### *3- Sofosbuvir y daclatasvir*

En una amplia serie de 152 pacientes esta asociación administrada durante 12 semanas logro una RVS del 97 % y 94 % en pacientes naive y tratados sin cirrosis, respectivamente. Esta tasa de respuesta fue menor en cirróticos donde había fracasado el tratamiento con interferón más ribavirina (69%) (Nelson, Hepatology

2015). Hasta la actualidad no hay datos sobre el uso de esta combinación en aquellos que fracasaron al sofosbuvir solo.

---

## RECOMENDACIONES

---

§ Sofosbuvir más interferón y ribavirina durante 12 semanas (B1).

§ Sofosbuvir más ribavirina durante 24 semanas (A1).

§ Sofosbuvir más daclatasvir durante 12 semanas, no recomendable en Cirróticos (A1)

Pacientes con recaída o no respondedores, inclusive a la asociación sofosbuvir y ribavirina

§ Sofosbuvir con interferón y ribavirina durante 12 semanas (B1)

§ Sofosbuvir más daclatasvir durante 12 semanas (en cirróticos es recomendable alargar 24 semanas o añadir ribavirina) (B1)

---

### Pacientes con genotipo 4

#### 1- Sofosbuvir más PR

Esta combinación durante 12 semanas ha sido evaluada en un grupo pequeño de pacientes (28) con una RVS del 98%. No hay datos comunicados que hayan sido desglosados por la presencia o no de cirrosis (Lawitz. NEJM 2013).

#### 2- Simeprevir más PR

Esta combinación durante 24 o 48 semanas dependiendo de la terapia guiada por respuesta, ha sido evaluada en pacientes naïve y previamente tratados. En pacientes naïve se observó una RVS de 83% (29/35), de 86% (19/22) en pacientes con recaída, de 60% (6/10) en respondedores parciales y 40% (16/40) en respondedores nulos. En pacientes cirróticos naïve y en aquellos que recayeron la RVS fue de 72% (8/11) y en respondedores nulos de 36% (5/14) (Moreno, EASL 2014). Ver recomendación de esta asociación en genotipo 1.

#### 3- Sofosbuvir y ribavirina

La combinación sofosbuvir y ribavirina durante 24 semanas ha sido evaluada en pacientes egipcios, tanto naïve (SVR 12 100% (14/14) como tratados previamente (RVS (13/15, 87%). En un estudio respondieron los 7 pacientes con cirrosis naïve o con fracaso a un tratamiento previo. Estos resultados fueron confirmados por Esmat

(AASLD 2014) en pacientes naive, que presentaron una RVS de 92%, de 89 en casos con fracaso previo al tratamiento con PR 89% y de 78 % en pacientes con cirrosis con 24 semanas de tratamiento.

#### 4- *Daclatasvir más PR*

Daclatasvir combinado con PR ha sido evaluado en el estudio Command 1 en pacientes naive (Hezode, AASLD 2012). En el estudio fase 3, aleatorio y doble ciego COMMAND-4, se incluyeron 124 pacientes previamente no tratados, de los que alrededor de un 10% presentaban cirrosis. De ellos, 82 pacientes fueron tratados con daclatasvir asociado a PegIFN y RBV. En los pacientes que consiguieron RVR extendida (ARN-VHC no detectable a las semanas 4 y 12 de tratamiento) la duración total del tratamiento fue de 24 semanas, mientras que el resto continuó tratamiento con PegIFN/RBV hasta completar las 48 semanas de tratamiento. Los 42 pacientes restantes (grupo control) fueron tratados con PegIFN/RBV durante 48 semanas. Las tasas de RVS fueron del 81,7% en el grupo tratado con daclatasvir frente al 42,9% en el grupo control. De manera interesante, el 79,3% de los pacientes tratados con daclatasvir consiguieron una RVR extendida y en ellos la RVS fue de 86,2%.

#### 5- *Sofosbuvir y simeprevir - Daclatasvir y sofosbuvir*

No existen resultados pero se espera que sean similares a los observados en el genotipo 1.

#### 6- *Sofosbuvir/ledipasvir*

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

#### 7- *Paritaprevir/r y ombitasvir y ribavirina*

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

---

## RECOMENDACIONES

---

*En pacientes naïve y que han presentado recaída:*

Primera opción:

§ Sofosbuvir/ledipasvir durante 12 semanas (A1).

§ Paritaprevir/r más ombitasvir más ribavirina durante 12 semanas en no cirróticos (24 semanas en cirróticos) (A1).

§ Sofosbuvir más ribavirina durante 24 semanas (B2).

Segunda opción:

§ Sofosbuvir más simeprevir durante 12 semanas, aunque solo existen escasos resultados obtenidos en práctica clínica (B2).

§ Sofosbuvir más PR durante 12 semanas (B1).

§ Sofosbuvir más daclatasvir 12 semanas (en no cirróticos) y 24 semanas (en cirróticos) (B2).

Tercera opción

§ Simeprevir más PR durante 24-48 semanas (B1).

§ Daclatasvir más PR durante 24 semanas (A2).

*En pacientes que no han respondido al PR:*

Primera opción

§ Sofosbuvir/ledipasvir durante 12 semanas (A1).

§ Paritaprevir/r más ombitasvir más ribavirina durante 12 semanas en no cirróticos (A1).

Segunda opción

§ Sofosbuvir con ribavirina durante 24 semanas (B2).

§ Sofosbuvir más daclatasvir 12 semanas (en no cirróticos) y 24 semanas (en cirróticos) (B2).

Tercera opción

§ Sofosbuvir más simeprevir durante 12 semanas (B2).

---

## Pacientes con genotipos 5 & 6

### *1- Sofosbuvir y PR*

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

## 4-Tratamiento de los pacientes con cirrosis hepática descompensada, antes y luego del trasplante hepático

---

### Pacientes en lista de espera de trasplante hepático

Los pacientes con cirrosis hepática por VHC tienen indicación de trasplante hepático si presentan una complicación grave o cuando desarrollan sobre la cirrosis un hepatocarcinoma irresecable, aunque tengan una función hepática conservada. Cuando el paciente accede a la lista de espera, el tratamiento de la infección por VHC tiene como objetivo evitar la reinfección del injerto y mejorar la sobrevida del paciente. Asimismo, se puede esperar una mejoría de la función hepática y retrasar o evitar la necesidad de trasplante (Gambato, J Hepatol, 2014). En pacientes con recurrencia de la hepatitis C, la terapia antiviral puede evitar la pérdida del injerto y la muerte del paciente.

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

La triple terapia que incluye los inhibidores de la proteasa de primera generación (telaprevir y boceprevir) tiene una aplicabilidad baja en pacientes con genotipo 1 (< 50%) y se ha considerado contraindicada en pacientes con un Child > 7 y/o un MELD igual o superior a 18 puntos, por el elevado riesgo de complicaciones graves, potencialmente mortales (descompensación, citopenias grado 3-4 y especialmente infecciones) (Berenguer, Liver Int, 2012, Everson, Hepatology, 2013). En un estudio realizado en pacientes en lista de trasplante hepático, el 67% de los pacientes tratados con triple terapia evitaron la reinfección del injerto (Verna, Liver Int, 2014).

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

En pacientes descompensados, sólo es posible la terapia libre de interferón. La combinación de sofosbuvir y ribavirina, administrada hasta el momento del trasplante o hasta un máximo de 48 semanas, a pacientes en lista de espera de trasplante (TR) por hepatocarcinoma evitó la reinfección del injerto en el 70% de los pacientes que llegaron al TH con carga viral indetectable. En el análisis multivariado, el único factor asociado a la

recurrencia fue el tiempo con carga viral negativa antes del TH, de manera que la recidiva fue muy escasa (1/27, 4%) en los que llevaban más 30 días con viremia negativa, frente a casi el 70% (9/13) en los que recibieron el TH con menos de 30 días de carga VHC indetectable. Es importante señalar que la tasa de RVS global fue del 49%, con un 23% de falta de respuesta (15% recaídas y 8% fracasos virológicos) (Curry, Gastroenterology, 2015).

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

Existen muchas incertidumbres en el tratamiento de los pacientes en lista de TH. No se conoce el mejor momento de iniciar el tratamiento, si hay que mantenerlo hasta el momento del TH o utilizar un esquema que obtenga RVS a las 12 semanas puede garantizar con seguridad la ausencia de reinfección. También debe tenerse en cuenta la posibilidad de desarrollo de resistencias con los agentes antivirales en caso de fracaso virológico, que pudiera comprometer el tratamiento en caso de recidiva grave precoz post-TH. De aquí, que las terapias sin interferón deban utilizar el sofosbuvir por su alta barrera genética. Tampoco se conoce la farmacocinética de todos los agentes antivirales en pacientes con deterioro marcado de la función hepática o si el aclaramiento del VHC está disminuido o retrasado en estas situaciones (Pawtlowksy, Gastroenterology, 2014).

---

## RECOMENDACIONES

§ Se recomienda el tratamiento antiviral de todos los pacientes en lista de TH con el objetivo de prevenir la reinfección del injerto (A1)

§ En recomendable priorizar la urgencia del TH sobre el inicio del tratamiento antiviral y utilizar esquemas de tratamiento libres de IFN, basados en sofosbuvir, por su alta barrera genética, para minimizar el riesgo de desarrollo de resistencias (B1).

§ Es muy recomendable que el paciente llegue al TH con al menos 30 días de carga VHC indetectable, para reducir al máximo el riesgo de reinfección post-TH (B1)

§ Las combinaciones de sofosbuvir con simeprevir, daclatasvir y ledipasvir parecen seguras y eficaces en los pacientes con cirrosis compensada en lista de TH, si bien la información de seguridad en pacientes descompensados es todavía limitada (B1). En esta situación sólo se dispone de datos que combinan sofosbuvir / ledipasvir y ribavirina, y esta sería la pauta recomendada en cirróticos descompensados aunque la información sobre la eficacia de esta pauta se basa en un número escaso de pacientes.

---

### Pacientes que han sido sometidos a trasplante hepático y que han presentado una recaída

En la Argentina la cirrosis por el VHC es la principal indicación de trasplante hepático ([www.incucai.org.ar](http://www.incucai.org.ar)). Desafortunadamente, la recurrencia de la infección es universal y conduce al desarrollo de una hepatitis C con un impacto y una gravedad muy variable (Younossi, Aliment Pharmacol Ther, 2014, Deuffic, Gastroenterology, 2012). El tratamiento antiviral, si es eficaz y logra erradicar el VHC, se asocia con una mejoría notable del pronóstico de los pacientes, con una menor progresión a cirrosis del injerto, una reducción en la tasa de descompensación clínica y, en definitiva, un aumento de la supervivencia del paciente (Picciotto, J Hepatol, 2007).

El tratamiento con PR había logrado que la supervivencia a los 5 años de los pacientes trasplantados fuese de aproximadamente un 95% en los casos con RVS, pero la probabilidad de que la alcanzaran esta situación era en torno al 30%, oscilando entre el 13 y el 45% para el genotipo 1, y entre el 33% y el 100% para los genotipos 2 y 3 (Berenguer, Am J Transpl, 2008, Carrión, Gastroenterology, 2007). Además, el tratamiento se asociaba a una elevada toxicidad, con numerosos efectos secundarios y riesgo de desencadenar

fenómenos inmunológicos como el rechazo del injerto, que con elevada frecuencia conducía a reducciones de dosis (Berenguer, J Hepatol, 2008).

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

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

Las nuevas combinaciones de agentes antivirales directos están demostrando una elevada eficacia en estudios preliminares, con muy buena tolerancia, si bien es cierto que en estos estudios ha predominado la inclusión de pacientes compensados (Gambato, J Hepatol, 2014, Charlton, Gastroenterology 2015;). En pacientes gravemente enfermos, con cirrosis avanzada del injerto y hepatitis colestásica fibrosante, las consecuencias directas de la insuficiencia hepatocelular pueden prevalecer sobre el control de la infección viral (Charlton, Gastroenterology 2015).

Hasta la fecha, la combinación de sofosbuvir y ribavirina durante 24 semanas se ha ensayado en un pequeño grupo de pacientes transplantados (n=40), mayoritariamente infectados por genotipo 1, con cirrosis (40%) y fallo previo a una pauta a interferón y ribavirina (75%) (Charlton et al Gastroenterology 2015). En estos pacientes se obtuvo una respuesta virológica sostenida del 70%, con un excelente perfil de seguridad. En un estudio que incluyó 34 pacientes infectados por el genotipo 1, con fibrosis leve o moderada

y naives se obtuvo una respuesta virológica sostenida del 96% (33/34) con la asociación de paritaprevir/r, ombitasvir, dasabuvir y ribavirina durante 24 semanas (Kwo et al NEJM 2015). Con esta pauta fueron necesarios ajustes en las dosis de tacrolimus o ciclosporina.

Finalmente, se han presentado recientemente (Reddy et al AASLD 2014) datos de tratamiento de pacientes trasplantados con sofosbuvir/ledipasvir y ribavirina (12 o 24 semanas), obteniéndose unas tasas de curación de la infección cercanas al 100% (F0-F4) y superiores al 80% en pacientes con cirrosis descompensada (Child Pugh B). El perfil de seguridad fue igualmente muy bueno.

---

#### RECOMENDACIONES

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

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

§ Las pautas recomendadas para cada genotipo coinciden con las utilizadas en pacientes inmunocomprometidos pero necesariamente libres de Interferón.

§ En pacientes con cirrosis descompensada la pauta de elección es sofosbuvir /ledipasvir + ribavirina durante 12 semanas.

---

## 5-Tratamiento de los pacientes con co-infección HVC-HIV

---

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

### Medidas generales de tratamiento

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

---

### RECOMENDACION

§ El TAR debe iniciarse en todos los pacientes con coinfección por HIV y VHC, con independencia del recuento de células CD4 (A2).

## Indicaciones del tratamiento de la hepatitis C

En coinfectados, la respuesta viral sostenida (RVS) reduce significativamente el riesgo de descompensación hepática, hepatocarcinoma, trasplante hepático y muerte por hepatopatía (Berenguer, Hepatology, 2009). En este grupo, la RVS parece reducir, además, el riesgo de progresión de la infección por HIV y las muertes de causa no hepática (Berenguer, Clin Infect Dis, 2012). Estos beneficios se obtienen no sólo en pacientes con fibrosis avanzada/cirrosis (Mira, Clin Infect Dis, 2013), sino también en pacientes con fibrosis moderada (F2) (Berenguer, JAIDS, 2014). Los beneficios clínicos, aunque menores, también se producen en pacientes que presentan respuesta no sostenida (Berenguer, J Hepatol, 2013), especialmente en los que presentan recaída. Por todas estas razones, se debe considerar el tratamiento del VHC en todos los pacientes coinfectados por HIV y VHC, de forma prioritaria en aquellos con fibrosis significativa F2-F4 o con manifestaciones extrahepáticas graves. En los pacientes con fibrosis leve o inexistente (F0-F1), se debe individualizar la decisión terapéutica. Por las razones citadas en el apartado anterior, y dado que las interacciones entre los antivirales de acción directa y el TAR son de fácil manejo, en pacientes que precisan tratamiento de la hepatitis C, se sugiere comenzar con el TAR de la forma más precozmente posible.

Sólo si la hepatitis crónica se detecta en estadios poco evolucionados de la infección por HIV, se podría considerar iniciar el tratamiento de la hepatitis C antes que el tratamiento de la infección por HIV. Ello nunca sería recomendable en pacientes con cifras de linfocitos T CD4+ < 500 células/mm<sup>3</sup>.

---

### RECOMENDACIONES

§ Se debe considerar el tratamiento del VHC en todos los pacientes coinfectados por VIH y VHC, de forma prioritaria en aquellos con fibrosis significativa F2-F4 o con manifestaciones extrahepáticas graves (A3).

§ En pacientes que precisan tratamiento de la hepatitis C, en general es preferible iniciar antes el TAR (A3).

---

## Tratamiento de la hepatitis C crónica

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

---

### RECOMENDACIONES

§ Las pautas de tratamiento de la hepatitis C crónica basadas en AAD a usar en pacientes coinfectados por VIH y VHC son las mismas (A2).

§ Simeprevir puede emplearse sin ajuste de dosis junto a rilpivirina, raltegravir, tenofovir, abacavir, lamivudina y emtricitabina (A1).

§ Sofosbuvir puede usarse sin ajuste de dosis con darunavir potenciado, efavirenz, rilpivirina, raltegravir, tenofovir y emtricitabina (A1).

§ Daclatasvir puede usarse sin ajuste de dosis con abacavir, lamivudina, tenofovir, emtricitabina y darunavir potenciado. Cuando se coadministra con atazanavir potenciado, reducirse la dosis a 30 mg diarios y, junto a efavirenz, ha de aumentarse a 90 mg diarios (A1).

§ Ledipasvir puede coadministrarse con abacavir, lamivudina, emtricitabina, rilpivirina, efavirenz, atazanavir no potenciado, raltegravir y dolutegravir. Se puede coadministrar también con tenofovir, si no va con un fármaco potenciado. Es posible emplearlo también con un inhibidor de la proteasa potenciado, si no se usa tenofovir. En el caso de que se emplee con tenofovir y un inhibidor de la proteasa potenciado o elvitegravir/cobiscistat,

porque no haya otra alternativa, se debe monitorizar estrechamente la función renal (A1).

§ La combinación paritaprevir/r y ombitasvir y dasabuvir puede administrarse conjuntamente con tenofovir, emtricitabina, lamivudina, raltegravir, atazanavir 300 mg/día no potenciado y darunavir 800 mg/día no potenciado en pacientes sin resistencia amplia a inhibidores de la proteasa y con rilpivirina en sujetos sin prolongación del intervalo QT ni otros fármacos que lo alarguen. No se recomienda la administración conjunta de paritaprevir/r y ombitasvir sin dasabuvir con atazanavir o darunavir.

---

## 6- Tratamiento de las manifestaciones extrahepáticas

---

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

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

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

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

---

## RECOMENDACIONES

§ La crioglobulinemia mixta con manifestaciones extrahepáticas de vasculitis asociada a infección crónica por HVC es indicación de instaurar tratamiento antiviral libre de interferón, que puede asociarse o añadirse a tratamiento de depleción de células B monoclonales si la gravedad de las manifestaciones lo requiere (B1).

§ El linfoma no Hodgkin de células B asociado a infección crónica por VHC es indicación de tratamiento antiviral libre de interferón, de acuerdo con las indicaciones generales de este documento. Estos enfermos deben ser tratados de forma coordinada por hepatólogos y oncohematólogos (B1).

§ Los enfermos con resistencia a la insulina o con diabetes mellitus de tipo 2 deben ser priorizados para recibir tratamiento antiviral porque la RVS mejora el trastorno metabólico y reduce el riesgo cardiovascular (B2).

§ Otras manifestaciones extrahepáticas asociadas a la infección por HVC pueden mejorar si se obtiene RVS, pero la evidencia disponible con los nuevos agentes antivirales directos no es suficiente por el momento para priorizar el tratamiento de forma general (C2).

---

## 7. Tratamiento de los pacientes con insuficiencia renal

---

La infección crónica por HVC es frecuente en los enfermos con insuficiencia renal crónica de larga evolución, especialmente si están en tratamiento sustitutivo con diálisis. Todo enfermo que vaya a entrar en programa de diálisis o en lista de espera de trasplante renal debe ser sometido a análisis de anti HVC y de ARN del virus, controles que se repetirán cada 6 meses si está en diálisis.

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

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

Estos criterios son aplicables en gran medida a los enfermos en diálisis, todo ellos en estadio V. Los enfermos trasplantados renales infectados con HVC deben recibir tratamiento libre de interferón. Los inmunosupresores no interaccionan significativamente con los antivirales de acción directa a excepción de la combinación paritaprevir/rombitasvir y dasabuvir. El uso de esta combinación exige el ajuste cuidadoso de las dosis de los inmunosupresores, especialmente los inhibidores de la calcineurina.

---

## RECOMENDACIONES

---

§ Se debe determinar anticuerpos anti-HVC y ARN de HVC en todos los enfermos con insuficiencia renal crónica (IRC) que vayan a iniciar tratamiento sustitutivo con diálisis o a entrar en lista de trasplante renal.

§ Todo enfermo candidato a recibir un trasplante renal debe ser valorado para tratamiento previo de la infección por HVC.

§ Los enfermos con IRC en estadios IV y V ( $CCR < 30$  y  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> respectivamente) tienen como único tratamiento aprobado la asociación PR con ajuste de dosis. Daclatasvir, simeprevir, paritaprevir/r, dasabuvir y ombitasvir pueden en teoría, administrarse sin ajuste de dosis. La dosis de ribavirina recomendada es de 200mg/día. Sofosbuvir no está recomendado en pacientes con  $CCR < 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

§ Los enfermos que hayan recibido un trasplante renal y permanezcan infectados por HVC deben recibir tratamiento antiviral libre de Interferón.

---

## 8- Tratamiento de la hepatitis C aguda

---

Es importante identificar a los pacientes con hepatitis C aguda dado que la respuesta al tratamiento es muy buena en esta fase y la posibilidad de transmisión, debido a la alta viremia, elevada. El tratamiento estaría indicado cuando el ARN-HVC no desciende 2 logaritmos en las primeras 4 semanas o cuando sigue siendo detectable 12 semanas después del diagnóstico. Algunos expertos todavía recomiendan el tratamiento con interferón pegilado y ribavirina con una duración basada en la consecución o no respuesta viral rápida (RVR), independientemente del genotipo: 24 semanas para aquellos con RVR y 48 semanas si no se logra RVR.

El tratamiento debería suspenderse si el ARN-HVC no desciende al menos 2 logaritmos en la semana 12. Se han publicado estudios no controlados de tratamiento durante 12 semanas de triple terapia con interferón pegilado, ribavirina y telaprevir (TVR) con buenos resultados de eficacia y tolerancia aceptable [Fierer, Clin Infect Dis, 2014]. No obstante, en la situación actual, en que no hay datos sobre la eficacia de los nuevos antivirales en la hepatitis aguda C, pero sí se sabe que cuando la enfermedad cronifica se consiguen altas tasas de respuesta, una posibilidad razonable es monitorizar la viremia durante 6 meses y tratar como una hepatitis crónica en los pacientes que persiste. No obstante, en enfermos individuales, especialmente cuando la posibilidad de transmisión es alta por sus prácticas de riesgo, es razonable no diferir el tratamiento e iniciarlo en la fase aguda.

---

### RECOMENDACIONES

§ El tratamiento de la hepatitis aguda C en pacientes coinfectados por VIH debe individualizarse. En pacientes con poco riesgo de transmitir la enfermedad puede diferirse el tratamiento e iniciarlo con las pautas de la hepatitis crónica si la viremia persiste más de seis meses (B3).

§ En pacientes con alto riesgo de transmisión en los que el ARN-HVC no desciende 2 logaritmos en las primeras 4 semanas o cuando sigue siendo detectable a las 12 semanas es razonable tratar con Peg-IFN + RBV ajustada a peso 24-48 semanas (B2).

---

OBJETIVOS DEL PROGRAMA SOBRE CONTROL Y SEGUIMIENTO  
DE LA HEPATITIS C EN LA SEGURIDAD SOCIAL DE LA ARGENTINA

---

Los principales objetivos de este programa se resumen a continuación:

- 1- Cuantificar la magnitud del problema y llevar a cabo acciones preventivas
- 2- Conocer las características que deben reunir los centros que deberían controlar y seguir los pacientes con hepatitis C
- 3- Definición sobre la estrategia terapéutica
- 4- Garantizar el acceso a los nuevos antivirales en todo el país en condiciones de equidad a aquellos que los precisen en la Seguridad Social

OBJETIVO 1: Poder cuantificar la magnitud del problema y llevar a cabo acciones preventivas

Para ello se definirán acciones específicas como:

a) *Definir las poblaciones más expuesta al VHC como las que se resumen a continuación:*

- Usuarios de drogas por vía endovenosa
- Niños nacidos de madres infectadas con el VHC (riesgo estimado de transmisión del HVC- 17-25 % entre madres co-infectadas por HIV y 4-8 % entre madres sin co-infección-)
- Personas cuyas parejas sexuales están infectadas con el VHC
- Personas que han utilizado drogas por vía intranasal
- Personas que se hayan realizado tatuajes, piercings o procedimientos estéticos con instrumental sin el adecuado control sanitario
- Pacientes tratados con productos sanguíneos antes de 1990
- Personal sanitario expuesto a procedimientos que supongan riesgos biológicos
- Pacientes en hemodiálisis
- Hombres que tienen relaciones sexuales de riesgo con hombres
- Pacientes infectados con HIV
- Pacientes infectados con VHB o TBC

*b) Acciones preventivas específicas como:*

- Cribado neonatal
- Control de transfusiones de sangre y de hemoderivados
- Programas de formación del personal sanitario sobre la infección del HVC

OBJETIVO 2: Definir las características de los centros donde pueda llevarse a cabo el seguimiento de los pacientes con hepatitis C

Los diferentes centros donde se llevarán a cabo todos los controles y el seguimiento de los pacientes con HVC deberán poder cumplir las siguientes acciones.

*a) Realizar una consulta de alta especialización donde se pueda:*

- Valorar el grado de fibrosis (punción biopsia hepática-Fibroscan)
- Determinar la carga viral y el genotipo
- Descartar la coinfección por VHB y/o HIV

*b) Clasificar los pacientes que son potenciales candidatos a tratamiento*

- *Pacientes naive*
- Pacientes que no han respondido al tratamiento antiviral

*c) Poder llevar a cabo las siguientes acciones en el seguimiento clínico y virológico*

- Seguimiento del grado de fibrosis
- En los pacientes con cirrosis cribado del hepatocarcinoma
- Identificar los efectos adversos de los antivirales e interacción con otros Fármacos.
- Evaluación de comorbilidades
- Determinación rápida de la carga viral en todos los pacientes tratados (durante el tratamiento, a las 4 y 12 semanas luego de haber finalizado el tratamiento para confirmar curación virológica de la enfermedad comprobación de RVS a los 6-12 meses de la primera determinación)
- Los pacientes con cirrosis descompensada que sean susceptible de trasplante deben ser seguidos en centros vinculados a un programa de trasplante hepático

### OBJETIVO 3: Definición sobre la estrategia terapéutica

Los nuevos tratamientos deberán ser administrados por un médico especializado y, con respecto a los pacientes y la prioridad en tratamiento se observan en el siguiente esquema:

Prioridad con respecto al tratamiento	Grupo a tratar
Deben ser priorizados	<ul style="list-style-type: none"><li>●Pacientes con F3 y F4</li><li>●Pacientes coinfectados con HIV</li><li>●Pacientes con indicación de trasplante</li><li>●Pacientes con recurrencia HVC postrasplante</li><li>●Pacientes con manifestaciones extrahepáticas clínicamente significativas</li><li>●Pacientes que no han respondido a triple terapia con inhibidores de la proteasa de primera generación</li><li>●Individuos con alto grado de transmisión (drogadictos EV activos , embarazo, en hemodiálisis, en régimen carcelario)</li><li>●Pacientes trasplantados no hepáticos con una hepatitis C, independientemente del estadio de la fibrosis</li></ul>
Puede ser justificado	<ul style="list-style-type: none"><li>●Pacientes con fibrosis moderada F2</li></ul>
Debe ser diferido	<ul style="list-style-type: none"><li>●Pacientes sin fibrosis o leve fibrosis (F1) y sin ninguna manifestación extrahepática</li></ul>
No es recomendado	<ul style="list-style-type: none"><li>●Paciente con una limitada expectativa de vida debido a comorbilidades no relacionadas con su hepatopatía</li></ul>

### OBJETIVO 4: Garantizar el acceso a los nuevos antivirales en condiciones de equidad a aquellos que los precisen en todo el país

La incorporación de los nuevos tratamiento para la hepatitis C supone sin lugar a dudas un gran desafío asistencial para la Seguridad Social, básicamente teniendo en cuenta que obliga a un abordaje multidisciplinario, y a una constante actualización para la toma de decisiones. Es la intención que la logística necesaria para el control y seguimiento de todos los pacientes con hepatitis C pueda desarrollarse en la mayor parte de las provincias. Para ello, se intentará establecer una estrategia común para el abordaje de todos los pacientes que padezcan esta patología y que pertenezcan a la Seguridad Social.

EN RESUMEN: Es probable que por el momento y en los próximos meses, para mantener una incorporación ordenada de los pacientes de los nuevos tratamientos dentro de la Seguridad Social, se priorizara su utilización en los pacientes que tengan fibrosis hepática significativa y todos los enfermos que se encuentran en el entorno del trasplante, hepático o no hepático. Esta estrategia de priorización, que no contempla criterios de eficiencia, será revisada al menos semestralmente, de acuerdo a la evidencia científica disponible y a los cambios de situación de comercialización y financiación de los nuevos fármacos.