

DOCUMENTO DE CONSENSO DEL GRUPO ESPAÑOL PARA EL ESTUDIO DE LA HEPATITIS (GEHEP) SOBRE EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C

Nota de la Junta Directiva de GEHEP: Con fecha 11/06/2015 se han actualizado las recomendaciones de tratamiento que se hacen en este documento. Dicha actualización puede consultarse en:

[Actualización 11 junio 2015 \(ver/descargar\)](#)

Panel

Jorge Carmena, M^a Ángeles Castro, Federico García, Miguel García del Toro, Rafael Granados, Álvaro Mena, Juan Macías, Nicolás Merchante, Carlos Mínguez, Luis Morano, Enrique Ortega, Juan A. Pineda, Joseba Portu, Eva Poveda, Antonio Rivero, Sergio Reus, Pablo Saiz de la Hoya, Ignacio Santos, Francisco Téllez.

Coordinadores

Juan A. Pineda, Enrique Ortega

Redactor general

Juan Macías

La actualización de las recomendaciones sobre tratamiento de los distintos genotipos del VHC que se presentan a continuación han sido consensuadas por los paneles de expertos de GEHEP y de GeSIDA.

INDICE

DOCUMENTO DE CONSENSO DEL GRUPO ESPAÑOL PARA EL ESTUDIO DE LA HEPATITIS (GEHEP) SOBRE EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C.....	1
ABREVIATURAS	3
PRESENTACIÓN	4
METODOLOGÍA DE GRADACIÓN DE LA EVIDENCIA	7
INDICACIONES DE TRATAMIENTO	9
RECOMENDACIONES PARA PRIORIZAR EL TRATAMIENTO FRENTE AL VHC	12
TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR GENOTIPO 1	13
RECOMENDACIONES PARA GENOTIPO 1	15
TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR GENOTIPOS 2 Y 3	18
GENOTIPO 2	18
GENOTIPO 3	18
RECOMENDACIONES PARA GENOTIPO 2 Y 3:	20
TRATAMIENTO DE PACIENTES CON INFECCIÓN POR GENOTIPO 4	23
RECOMENDACIONES PARA GENOTIPO 4	25
INTERACCIONES DE LOS ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA FRENTE AL VHC (AAD): ANTIRRETROVIRALES Y OTROS FÁRMACOS DE USO COMÚN...27	
RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DE INTERACCIONES	30
TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN AGUDA POR VHC	37
RECOMENDACIONES PARA LA INFECCIÓN AGUDA POR VHC	39
MONITORIZACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO	40
RECOMENDACIONES DE MONITORIZACIÓN DEL TRATAMIENTO	42
EFFECTOS ADVERSOS MÁS COMUNES Y SU MANEJO	44
RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DE EFECTOS ADVERSOS	46
REFERENCIAS	47

ABREVIATURAS

AAD: Fármacos antivirales de acción directa frente al VHC.

ARN-VHC: Concentración plasmática de ARN del VHC.

BOC: Boceprevir.

DCV: Daclatasvir.

EMA: Agencia Europea de Medicamentos (European Medicines Agency)

G1-4: Genotipo 1-4.

HAC: Hepatitis aguda por VHC.

IFN: Interferón.

Inh. CCR5: Inhibidores del correceptor CCR5

Inh. Integrasa: Inhibidores de la Integrasa.

IP-VIH/r: Inhibidores de la proteasa del VIH potenciados con ritonavir.

ITIAN: Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleós(t)idos.

ITINAN: Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos.

PegIFN: Interferón pegilado.

PR: Interferón pegilado y ribavirina.

TVR: Telaprevir.

RBV: Ribavirina.

RVR: Respuesta viral rápida.

RVRe: Respuesta viral rápida extendida, ARN-VHC indetectable en semanas 4 y 12 de tratamiento.

RVS: Respuesta viral sostenida.

SMV: Simeprevir.

SOF: Sofosbuvir.

PRESENTACIÓN

La hepatitis C es un problema de salud pública de primer orden, que se estima que afecta a unas 600.000 personas en España. Puede evolucionar a cirrosis, hepatocarcinoma y enfermedad hepática terminal, originando una importante morbimortalidad, y es la causa más importante de trasplante hepático en nuestro medio.

Conseguir respuesta viral sostenida (RVS), lo que es equivalente a curación, con tratamiento antiviral, cambia de forma radical la historia natural de la hepatitis crónica C, de tal modo que en la mayor parte de los pacientes la progresión de la fibrosis se detiene, revirtiendo en muchos de ellos, se reduce drásticamente la incidencia de complicaciones hepáticas, y disminuye también morbimortalidad asociada a las complicaciones extrahepáticas de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC).

La llegada de un importante número de fármacos antivirales de acción directa frente al VHC (AAD) ha determinado que exista la posibilidad real de curar a la mayor parte de los pacientes con hepatitis crónica C. Sin embargo, el alto coste de estos fármacos y los efectos secundarios de los primeros de los que se dispuso, junto con la naturaleza lentamente progresiva de la infección por VHC, ha causado una enorme controversia sobre qué pacientes deben ser tratados, en qué momento iniciar el tratamiento y qué combinaciones usar. En este escenario, el Grupo de Estudio de Hepatitis Vírica de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (GEHEP-SEIMC), como grupo de expertos en esta materia, ha considerado que debía pronunciarse mediante la elaboración de este documento de consenso en el que, en base a la evidencia actualmente disponible, se establecen las recomendaciones que, en opinión del panel de expertos que lo ha elaborado, se consideran más adecuadas en este momento. En este documento se han incluido solamente los fármacos que, en la fecha

en que se inició su elaboración, estaban aprobados por la Agencia Europea de Medicamentos (European Medicines Agency, EMA). Somos conscientes de que a la velocidad que están cambiando las cosas en el tratamiento de la hepatitis C, este documento estará obsoleto en los próximos meses, por lo que tendrá que ser revisado con una periodicidad corta. No obstante, creemos que en la situación actual en la que puede haber una cierta confusión sobre lo que se debe hacer en el tratamiento de la hepatitis C, la aparición de este documento puede ser de ayuda tanto para los responsables de la atención al paciente con hepatitis C como para las administraciones públicas.

El tratamiento actual de la hepatitis C en el paciente mono infectado y coinfectado por VIH es prácticamente igual, si se exceptúa la peculiaridad de las interacciones entre los antivirales directos y los antirretrovirales, que son tratadas en el apartado de interacciones farmacológicas de este documento. Si el lector quiere profundizar más en el manejo de las hepatitis víricas en pacientes infectados por VIH, le remitimos al documento correspondiente que el Grupo de Estudio del SIDA (GeSIDA) de esta misma sociedad ha elaborado. Las recomendaciones sobre tratamiento de los distintos genotipos del VHC que se presentan en ambos documentos han sido consensuadas por los paneles de expertos de GEHEP y de GeSIDA, por lo que son las mismas.

Esperamos que el lector del documento lo encuentre de utilidad y le animamos a contribuir a su máxima difusión y aplicación.

Enrique Ortega González

Juan A Pineda Vergara

Coordinadores del documento de consenso de GEHEP

METODOLOGÍA DE GRADACIÓN DE LA EVIDENCIA

Las recomendaciones aparecidas en este documento se han categorizado en base a los criterios de la Infectious Diseases Society of America (IDSA) (1). Según estos criterios, la fuerza de la recomendación se gradúa entre A y E y la calidad de los datos en que se basa la recomendación entre I y III (Tabla 1).

Tabla 1. Definiciones de la fuerza de las recomendaciones y la calidad de la evidencia que las respaldan.

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

INDICACIONES DE TRATAMIENTO

En general, el 60-80% de los pacientes infectados por VHC se convierten en portadores crónicos. De ellos, en el 20-30% de los casos, la enfermedad progresa a cirrosis transcurridos 20 años desde el inicio de la infección; entre el 5-10% de los pacientes desarrolla enfermedad hepática terminal y el 4-8% fallece por causas relacionadas con la enfermedad hepática. En pacientes con cirrosis, el riesgo de descompensación de la hepatopatía es aproximadamente del 15-20% y el riesgo de carcinoma hepatocelular del 8-10% (2).

El objetivo del tratamiento frente al VHC es la curación/erradicación de la infección. Numerosos estudios han demostrado que la obtención de la RVS produce una importante reducción de las consecuencias y complicaciones de la hepatopatía, incluyendo la mortalidad hepática. Por consiguiente, todo paciente no tratado con enfermedad hepática relacionada con el VHC se debe considerar candidato para tratamiento erradicador. Los pacientes coinfectados por VIH/VHC y mono infectados por VHC tienen las mismas indicaciones para el inicio de tratamiento. Sin embargo, las actuales limitaciones en los recursos y el elevado coste de los fármacos dificultan el acceso del tratamiento a todos los pacientes. Así, mientras se mantengan dichas circunstancias, el tratamiento se priorizará en poblaciones específicas que obtengan un mayor beneficio a corto plazo o tengan un mayor impacto en la transmisión del VHC. La estratificación según el pronóstico de los pacientes para iniciar tratamiento debería llevarse a cabo determinando el grado de fibrosis hepática. Preferiblemente deberán emplearse técnicas no invasivas para estimar la fibrosis. Esta información permite priorizar el tratamiento y planificar la duración del mismo.

¿A quién indicar tratamiento con mayor prioridad? (3-6)

1. La mayor prioridad para la indicación de tratamiento debido al alto riesgo de complicaciones graves son: Pacientes con fibrosis avanzada (F3), cirrosis hepática (F4), recurrencia tras trasplante hepático y en aquellos con manifestaciones extrahepáticas severas (crioglobulinemia sintomática, enfermedad por inmunocomplejos, nefropatía, vasculitis leucocitoclástica, polineuropatía).
2. Otras situaciones que se pueden considerar de prioridad son aquellas asociadas a mayor riesgo de progresión de la fibrosis y de complicaciones que se pueden evitar. Este es el caso de la fibrosis moderada (F2), la coinfección por VHB y la diabetes mellitus tipo 2.
3. El tratamiento de individuos con elevado riesgo de transmisión es una herramienta de salud pública en estos colectivos, dado que así podría disminuirse la transmisión, la incidencia y la prevalencia del VHC. Sin embargo, el tratamiento debe ir acompañado de medidas de prevención de la reinfección destinadas a grupos como los usuarios de drogas parenterales, los varones homosexuales con infección por VIH, los internos en centros penitenciarios, las mujeres con deseo de embarazo, los pacientes en hemodiálisis y aquellos que sean candidatos a trasplante renal.

Otros grupos:

En los pacientes con fibrosis leve o ausente (F0-F1), el inicio de tratamiento se puede diferir a la espera de nuevos fármacos, más eficaces y mejor tolerados. Para la toma de decisiones se considerarán factores como preferencia y prioridades del paciente, historia natural, riesgo de progresión, comorbilidades y edad, siendo necesaria la evaluación periódica de la fibrosis para la detección de progresión de la enfermedad (3,5,6).

Los enfermos con contraindicaciones absolutas para recibir combinaciones que contengan interferón pegilado y ribavirina (PR) tendrían indicación de tratamiento con terapias libres de interferón (IFN) (3). Algunas de estas situaciones son: Depresión, psicosis o epilepsia no controlada, enfermedades médicas graves no controladas, enfermedades autoinmunes y hepatopatía crónica descompensada. A ellas se añaden los pacientes con intolerancia al IFN durante un tratamiento previo. En caso de deseo de embarazo, debe tenerse en cuenta que sólo sofosbuvir (SOF), de entre los AAD disponibles en este momento, ha demostrado no inducir teratogenicidad en modelos animales.

RECOMENDACIONES PARA PRIORIZAR EL TRATAMIENTO FRENTE AL VHC

<i>Máxima prioridad para el tratamiento</i>	<i>Prioridad intermedia para el tratamiento</i>	<i>Indicación por alto riesgo de transmisión</i>
Fibrosis avanzada (F3) (AI) Cirrosis hepática (F4) (AI) Recurrencia tras trasplante hepático (AI) Crioglobulinemia mixta esencial tipo 2 ó 3 con manifestaciones de órganos (vasculitis, enfermedad renal, polineuropatía) (AII)	Fibrosis significativa F2 (BI) Coinfección VHB (BII) Otras enfermedades hepáticas como esteatohepatitis no alcohólica (BII) Diabetes mellitus tipo 2 (BII)	Varones homosexuales con infección VIH (CII) Centros penitenciarios (CII) Mujeres con deseo de embarazo (CII) Hemodiálisis candidatos a trasplante renal (CII)

TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR GENOTIPO 1

En el momento de elaboración de este documento, existen las siguientes posibles combinaciones para el tratamiento del genotipo 1 (G1): 1) PR + SOF, 2) PR + simeprevir (SMV), 3) PR + daclatasvir (DCV), 4) SOF + SMV y 5) SOF+ DCV (Tabla 2). Las combinaciones de PR + SOF 400 mg/día y PR + SMV 150 mg/día han demostrado altas tasas de RVS (7,8). Sólo SMV se ha comparado con PR, con tasas muy superiores de RVS (8), y con inhibidores de la proteasa del VHC (IP-VHC) de primera generación en pacientes pretratados con PR, con similar frecuencia de RVS (9). Los datos procedentes de estos ensayos sugieren que la tolerabilidad de ambos fármacos es claramente mejor que la de los IP-VHC de primera generación, añadiendo pocos o ningún efecto a los de PR (7,8). La combinación de SOF 400 mg/día + ribavirina (RBV) obtiene tasas elevadas de RVS (10), aunque en pacientes cirróticos son inferiores a las que se obtienen en no cirróticos, por lo que sólo debería emplearse en pacientes sin cirrosis con contraindicación para IFN. En el caso de SMV, la presencia de la polimorfismo Q80K en los pacientes portadores de G1a se asocia con una menor probabilidad de respuesta cuando el fármaco se administra en terapia triple con PR (8), por lo que en estos pacientes deben considerarse otras pautas. Por otro lado, la combinación PR + DCV 60 mg/día consigue altas tasas de RVS en el caso de pacientes infectados por G1b (11). En el caso de la combinación SOF 400 mg/día + SMV 150 mg/día x 12 semanas (12s), en un ensayo en fase II se encontraron tasas elevadas de RVS (12). Estos resultados parecen confirmarse en cohortes observacionales (13,14). SOF 400 mg/día + DCV 60 mg/día x 12s es otra opción con tasas de RVS muy altas (15). Finalmente, podría considerarse el uso de PR x 48s + telaprevir (TVR) x 12s o PR x 48s + boceprevir (BOC) x 44s en situaciones de falta de disponibilidad de las pautas recomendadas. La combinación PR + TVR es susceptible de acortarse a 24 semanas (24s) en pacientes sin cirrosis, si el ARN-VHC es

indetectable en las semanas 4 y 12. El régimen PR + BOC puede acortarse a 28s en pacientes sin cirrosis, si el ARN-VHC es indetectable en las semanas 8 y 12.

RECOMENDACIONES PARA GENOTIPO 1

A. Pacientes no tratados o con recidiva previa a PR

1. IFN no contraindicado
<p><i>a. Pautas preferentes:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> i. PR x 24s + SMV¹ x 12s, sólo en G1b ó G1a sin Q80K (AI). ii. PR + SOF x 12s (AII).
<p><i>b. Pautas alternativas:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> i. PR + DCV x 24s, sólo en G1b (BI).
2. IFN contraindicado
<p><i>a. Pautas preferentes:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> i. SOF + SMV x 12s (AII). ii. SOF + DCV² x 12s (AII). iii. SOF + RBV x 24s, sólo en pacientes sin cirrosis (AII).

1. SMV: G1a sin Q80K y en G1b. Si cirrosis y coinfección por VIH, PR x 48s. 2: Aunque la asociación de RBV con esta pauta no ha demostrado un aumento de la RVS, se puede considerar su uso en cirróticos.

B. Paciente pretratado con respuesta nula o parcial previa

1. Pretratado con PR
<p><i>a. Pautas preferentes:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> i. SOF + SMV x 12s (AII). ii. SOF + DCV¹ x 24s (AII).
<p><i>b. Pautas alternativas:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> i. SOF + RBV² x 24s, en pacientes con cirrosis descompensada (BII). ii. G1b ó G1a sin Q80K: PR 48s + SMV 12s, sólo para respuesta parcial previa y si las pautas preferentes no estuvieran disponibles (BII). iii. PR + SOF x 12s (BII)
2. Pretratado con PR + BOC/TVR
<p><i>a. Pauta preferente:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> i. SOF + DCV¹ x 24s (AII). ii. SOF + SMV x 12s (AII).

1. Se podría añadir RBV, aunque no se ha demostrado aumento de la eficacia y los efectos adversos podrían aumentar. 2. SOF + RBV: En cirrosis descompensada o con datos de hipertensión portal y en pre-trasplante es una pauta segura con eficacia razonable.

Tabla 2. Estudios en los que se apoyan las recomendaciones para genotipo 1.

Pauta	Ensayo	N	Tratamiento previo	RVS
PR + SOF x12s				
	NEUTRINO	291	No	90% Cirrosis ¹ : 80%
PR x24s + SMV x12s , sólo en G1b ó G1a sin Q80K				
	QUEST 1 + QUEST 2	521	No	G1a, Q80K: 84% G1b: 85% Cirrosis: 60%
PR + DCV x24s , sólo en G1b				
	HEPCAT AI444-010	144 (G1b=31)	Sí	G1b: 77%
SOF + SMV x12s				
	COSMOS	167 (SOF+SMV x12s: 28)	Sí (76%)	93%
	HCV-TARGET ²	369	Sí: 59% (Fallo IP-VHC=69)	Global: 89% Cirrosis: 87% Pretratado: 85% - Pretratado IP-VHC: 81% - Pretratado IP-VHC y cirrosis: 79%
	TRIO ²	276	Sí: 52% (Fallo IP-VHC=75)	No tratado: 83% -Cirrosis: 75% Pretratado: 81% -Fallo PR: 82% -Fallo IP-VHC: 80% -Cirrosis: 76%
SOF + DCV x12s				
	AI444-040	123	Sí: 33%	No tratado: 100% Pretratado IP-VHC: 90%
SOF + DCV X24s				
	AI444-040	44	No	100%
SOF + RBV x24s , sólo en pacientes sin cirrosis				
	PHOTON-1 + PHOTON-2	226	No	81% Cirrosis: 64%

1: NEUTRINO: RVS 80% si cirrosis, resultado global G1, G4-G6.

2: HCV-TARGET y TRIO: Estudios observacionales.

TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR GENOTIPOS 2 Y 3

GENOTIPO 2

En la actualidad para el genotipo 2 (G2), la mejor opción de tratamiento para todos los pacientes independientemente de tratamiento y respuesta previa, tanto por su eficacia y tolerabilidad, es la combinación de SOF + RBV x 12s (Tabla 3). Esta opción está suficientemente avalada por estudios en pacientes mono infectados (17-19), y también es efectiva en pacientes coinfectados (20). En los pacientes cirróticos, se debe prolongar el tratamiento a 16s (18). Una alternativa posible en pacientes con cirrosis que puedan tolerar IFN, particularmente si han presentado respuesta parcial o nula a PR, es PR + SOF x 12s (Tabla 3).

El G2 es el que mejor responde al tratamiento clásico de PR 24-48s. En mono infectados, no cirróticos, con carga viral baja y respuesta viral rápida (RVR), la duración del tratamiento con PR puede acortarse a 12-16 semanas (17). Por ello, en caso de no estar SOF disponible, se podría considerar como opción de tratamiento.

GENOTIPO 3

El genotipo 3 (G3) es posiblemente el que presenta intrínsecamente menor sensibilidad al tratamiento con SOF. Quizás por ello en este escenario se necesita un tratamiento más prolongado que en otros genotipos, como se ha comprobado en diversos ensayos clínicos (17-20) (Tabla 4). SOF + RBV durante 12s han demostrado sistemáticamente una peor eficacia que 24s (17-20), por lo que la pauta SOF + RBV durante 24s sería preferente. Dado que los pacientes pretratados con cirrosis

muestran tasas de RVS relativamente bajas a SOF + RBV x 24s (19), aquellos con respuesta parcial o nula previa a PR, siempre que puedan recibir IFN, podrían tratarse con SOF + PR x 12s (21,22). Finalmente, el régimen SOF + DCV durante 12 semanas consigue altas tasas de RVS en pacientes no previamente tratados, si no son portadores de cirrosis (23,24).

El tratamiento clásico con PR 24-48s alcanza tasas de RVS elevadas en G3 (17), aunque menores que en G2. En monoinfectados, no cirróticos, con ARN-VHC bajo, se puede acortar el tratamiento a 12-16s si se alcanza RVR. Por estos motivos, podría emplearse si no está disponible SOF.

RECOMENDACIONES PARA GENOTIPO 2 Y 3:**A. Genotipo 2: No tratados y previamente tratados**

<i>a. Preferente:</i>
i. SOF + RBV x 12s (AI) , si cirrosis hepática x 16s (AII)
<i>b. Alternativa:</i>
i. SOF + DCV x 12s, si cirrosis hepática x 24s (BIII)
ii. SOF + PR x 12s (BII)

B. Genotipo 3: No tratados y previamente tratados

<i>a. Pautas preferentes:</i>
i. SOF + RBV x 24s (AI)
ii. SOF + DCV x 12s, si no cirrosis (AII)
iii. SOF + PR x 12s, si cirrosis y no contraindicación para IFN (AII)
iv. SOF + DCV x 24s, si cirrosis y contraindicación para IFN (AIII)

Tabla 3. Estudios en los que se apoyan las recomendaciones para genotipo 2.

Pauta	Ensayo	N	Tratamiento previo	RVS
SOF + RBV x12s				
	FISSION	137	No	97%
	POSITRON	109	Sí: 8%	93% Cirrosis: 94%
	VALENCE	73	Sí (56%)	93% Pretratado con cirrosis: 78%
	PHOTON-1 + PHOTON-2	45	No	89%
SOF + RBV x16s, si cirrosis				
	FUSION		Sí	Cirrosis x12s: 33% Cirrosis x16s: 66%
SOF + DCV x24s				
	A1444-040		Sí	

Tabla 4. Estudios en los que se apoyan las recomendaciones para genotipo 3.

Pauta	Ensayo	N	Tratamiento previo	RVS
SOF + RBV x24s				
	VALENCE	250	Sí (58%)	85%
	PHOTON-1 + PHOTON-2	123	Sí (54%)	Cirrosis y pretratado: 62%
				No tratado: 91%
				Pretratado: 88%
SOF + DCV x12s, si no cirrosis				
	ALLY-3	152	Sí (34%)	No tratados: 90%
				• Cirrosis: 58%
				Presto: 86%
				• Cirrosis: 69%
SOF + PR x12s, si cirrosis y no contraindicación para IFN				
	LONESTAR-2	25	Sí (recidiva y rebotes: 85%)	83%
	GS-US-334-0109	22	Retratamiento de fracasos a SOF + RBV procedentes de FISSION, POSITRON y FUSION	Cirrosis: 83%
				91%
				Cirrosis: 88%
SOF + DCV x24s, si cirrosis y contraindicación para IFN				
	A1444-040	18	No	89%
				F≥3 100% (5/5)

TRATAMIENTO DE PACIENTES CON INFECCIÓN POR GENOTIPO 4

No existen grandes ensayos clínicos con AAD específicamente diseñados para G4. Con las evidencias actualmente disponibles, las opciones terapéuticas existentes son: 1) PR + DCV, 2) SOF + RBV, 3) PR + SMV, 4) PR + SOF, 5) SOF + DCV, 6) SOF + SMV. Con todas ellas se han observado tasas de RVS altas. Sin embargo, únicamente PR + DCV fue estudiada en un ensayo controlado que incluyó pacientes no tratados que fueron aleatorizados a recibir DCV 60 mg/día o placebo junto a PR durante 24s, en aquellos con ARN indetectable en semanas 4 y 12 (RVRe), ó 48 semanas en el resto (25). Globalmente se alcanzaron tasas de RVS altas (Tabla 5). El 67% de los tratados con DCV consiguió una RVRe y presentaron RVS el 95%, frente al 56% y 43% en los tratados con DCV sin RVRe y placebo, respectivamente (25).

La combinación SOF 400 mg/día + RBV ha sido empleada durante 12s y 24s en un estudio piloto sobre pacientes no tratados y pretratados. Las tasas de RVS a las 4 semanas post-tratamiento fueron elevadas para todos los grupos, excepto los pretratados que recibieron SOF + RBV x 12s (26). En el ensayo PHOTON-2, los pacientes coinfectados con G4, no tratados previamente recibieron SOF + RBV x 24s (27). Obtuvieron una RVS alta tanto los no cirróticos como los cirróticos (Tabla 5). Por tanto, aunque la experiencia con esta pauta es limitada, puede constituir una alternativa si no puede emplearse IFN.

PR + SMV 150 mg/día ha sido evaluado en el ensayo RESTORE (28). Este estudio fase III no controlado, incluyó pacientes no tratados y pretratados. Se administraron 12s de SMV + PR, seguidas de PR x 12s en no tratados y recidivantes o PR x 36s en respondedores parciales y nulos. La eficacia fue buena en no tratados y recidivantes,

sin embargo, en respondedores parciales y, sobre todo, en respondedores nulos las tasas de RVS fueron bajas (Tabla 5).

El régimen PR + SOF x 12s ha sido evaluada en un pequeño grupo de pacientes no tratados previamente, dentro del ensayo NEUTRINO (29). En ellos, la eficacia fue muy elevada (Tabla 5). No hay datos de esta combinación en pacientes pretratados.

Las combinaciones SOF + DCV y SOF + SMV teóricamente deben ser eficaces en G4, al incluir fármacos muy activos frente a este genotipo. Sin embargo no existe experiencia con estas pautas, por lo que deben considerarse alternativas.

RECOMENDACIONES PARA GENOTIPO 4

Pacientes no tratados y tratados previamente

<i>a. Pautas preferentes:</i>
<ul style="list-style-type: none"> i. PR¹ x 24-48s + DCV x 24s (AI). ii. SOF + RBV x 24s, si IFN contraindicado (AII). iii. PR² x 24-48s + SMV x 12s, en no tratados y recidivas (AII).
<i>b. Pautas alternativas</i>
<ul style="list-style-type: none"> i. PR + SOF x 12s (BII). ii. SOF + SMV x 12s (BIII). iii. SOF + DCV x 12s (BIII). iv. PR³ x 48s + SMV x 12s, en pacientes con respuesta parcial previa a PR (BII).

1. PR + DCV x 24s si ARN-VHC indetectable 4s y 12s; 2. PR + SMV x 24s si ARN-VHC indetectable en 4s y 12s; si cirrosis y coinfección por VIH, tratar 48s. 3. Las tasas de RVS que se consiguen con PR + SMV en pacientes con respuesta nula a PR son muy bajas.

Tabla 5. Estudios en los que se apoyan las recomendaciones para genotipo 4.

Pauta	Ensayo	N	Tratamiento previo	RVS
PR x 24-48s + DCV x 24s				
	COMMAND-4	124	No	82%
SOF + RBV x 24s , si IFN contraindicado				
	PHOTON-2	31	No	84% Cirrosis: 88%
PR x 24-48s + SMV x 12s				
	RESTORE	107	Sí (67%)	No tratados: 83% Recidivantes: 86% R. Parcial: 60% R. nula: 40%
PR + SOF x 12s				
	NEUTRINO	28	No	96%

INTERACCIONES DE LOS ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA FRENTE AL VHC (AAD): ANTIRRETROVIRALES Y OTROS FÁRMACOS DE USO COMÚN

BOC es un potente inhibidor del citocromo CYP3A4/5. La exposición a los medicamentos metabolizados por el CYP3A4/5 puede aumentar cuando se administran con BOC, lo que podría incrementar o prolongar sus efectos terapéuticos y reacciones adversas. BOC es parcialmente metabolizado por el CYP3A4/5. La administración conjunta de BOC con medicamentos que inducen o inhiben la actividad del CYP3A4/5 podría aumentar o disminuir la exposición a BOC (30). BOC está contraindicado cuando se administra conjuntamente con medicamentos cuya eliminación es altamente dependiente del CYP3A4/5 y en los que la elevación de sus concentraciones plasmáticas se asocia a acontecimientos adversos graves o que plantean un riesgo vital. Este es el caso de midazolam, triazolam, bepridilo, pimozida, lumefantrina, halofantrina, lovastatina, quetiapina, alfuzosina, silodosina y derivados ergotamínicos (30). BOC puede administrarse conjuntamente con TDF, ABC, 3TC, FTC, RAL, RPV, ATV/r y ETV (30,31).

TVR se metaboliza parcialmente por el CYP3A y es un sustrato de la glicoproteína-P (gp-P). La administración conjunta de TVR con fármacos inductores del CYP3A y/o la gp-P puede reducir las concentraciones plasmáticas de TVR. Por el contrario, su administración conjunta con medicamentos inhibidores de CYP3A y/o la gp-P puede aumentar las concentraciones plasmáticas de TVR. Por otro lado, TVR es un inhibidor potente del CYP3A4 y de la gp-P. Esta inhibición es tiempo dependiente y puede verse intensificada durante las 2 primeras semanas de tratamiento. Al finalizar el tratamiento puede ser necesario que transcurra aproximadamente una semana para que el efecto inhibidor de TVR desaparezca. La administración de TVR puede aumentar la exposición sistémica a medicamentos que son sustratos del CYP3A o de

la gp-P lo que puede dar lugar a un aumento o prolongación de sus efectos y del riesgo de reacciones adversas (32). TVR se puede administrar con ABC, 3TC, FTC, TDF, RAL, ATV/r y ETV. Si se utiliza RPV, se recomienda monitorizar el intervalo QT en el electrocardiograma. Si se utiliza EFV es necesario aumentar la dosis de TVR a 1.125 mg/8h (32,33).

SMV se metaboliza por el CYP3A4. Por lo tanto, la coadministración de SMV con inhibidores del CYP3A4 puede incrementar sus concentraciones plasmáticas y por el contrario, la administración conjunta de SMV con fármacos inductores del CYP3A4 puede reducir las concentraciones plasmáticas de SMV (34). SMV puede ser coadministrado con RPV y RAL, sin ajuste (34,35). No se recomienda su uso combinado con otros inhibidores de la retrotranscriptasa no análogos de los nucleósidos distintos de RPV (34,35). No se recomienda el uso de SMV con inhibidores de la proteasa del VIH potenciados o no con ritonavir (35).

SOF es sustrato de la gp-P. Por lo tanto fármacos o productos que sean potentes inductores de la gp-P (rifampicina, hierba de S Juan, carbamazepina y fenitoína) pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de SOF y reducir su efecto terapéutico (36). Las interacciones de SOF con fármacos antirretrovirales se ha investigado en un ensayo clínico en fase 1 llevado a cabo en voluntarios sanos (36). SOF modificó la farmacocinética de los antirretrovirales evaluados dentro de los límites del intervalo de equivalencia pre-especificado, por lo que no es necesario ajuste en caso de administración conjunta de SOF con TDF, FTC, EFV, DRV/r, RAL y RPV (33). No se ha evaluado la interacción entre SOF e inhibidores de la Integrasa recientes, como EVG/COBI o DTG, sin embargo no se prevé la existencia de interacciones significativas entre SOF y dichos fármacos (36).

DCV es un sustrato del CYP3A4 y la gp-P. Los inductores del CYP3A4 y de la gp-P pueden reducir los niveles plasmáticos y el efecto terapéutico de DCV. La administración conjunta con inductores potentes del CYP3A4 y de la gp-P está contraindicada, mientras que se recomienda ajustar su dosis cuando se usa con inductores moderados. Los inhibidores del CYP3A4 pueden aumentar los niveles plasmáticos de DCV, por lo que se recomienda ajustar su dosis (37). DCV tiene una influencia escasa sobre el citocromo CYP3A4, por lo que su administración no afecta de manera relevante al metabolismo de los fármacos antirretrovirales y, por tanto, no se requiere ajuste de éstos. La administración de EFV induce el metabolismo de DCV reduciendo su AUC en aproximadamente un 50%. Por ello, se precisa aumentar la dosis de DCV a 90 mg al día en caso de uso concomitante con EFV. Al contrario ATV/r aumenta 2.1 veces el AUC de DCV y, en consecuencia, se requiere reducir la dosis de DCV a 30 mg. DRV/r aumenta en menor medida el AUC de DCV, un 40%, por lo que no requeriría ajuste de dosis de DCV (38). La dosificación de DCV es la misma para ATV/r o DRV/r que para ATV o DRV potenciados con cobicistat (COBI), es decir, las dosis de DCV son 30 mg/día coadministrado con ATV/COBI y 60 mg/día con DRV/COBI (38). No se han observado interacciones relevantes entre TDF y DCV (37).

En las tablas 6 y 7 se recogen las interacciones más importantes de los AAD con fármacos de uso común. Recomendamos consultar las fichas técnicas respectivas de los AAD para ampliar información sobre sus interacciones medicamentosas con fármacos de uso común. Así mismo recomendamos la consulta de herramientas informáticas actualizadas (39)

RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DE INTERACCIONES

<i>BOC</i>
<ul style="list-style-type: none"> i. Antirretrovirales: <ul style="list-style-type: none"> a. Puede emplearse sin ajuste de dosis con: ATV/r, ETV, RPV, RAL, DTG, ZDV, ABC, 3TC, TDF, FTC (AII). b. Puede emplearse con ajuste de dosis con: MVC (MCV 150 mg/día) (AII). ii. Fármacos de uso común contraindicados o no recomendados: <ul style="list-style-type: none"> a. Midazolam, triazolam, quetiapina, pimozina, bepridilo, simvastatina, lovastatina, astemizol, terfenadina, fluticasona, dexametasona, metilprednisolona (AII).
<i>TVR</i>
<ul style="list-style-type: none"> i. Antirretrovirales: <ul style="list-style-type: none"> a. Puede emplearse sin ajuste de dosis con: ATV/r, ETV, RPV, RAL, EVG/COBI, DTG, ZDV, ABC, 3TC, TDF, FTC (AII). b. Puede emplearse con ajuste de dosis con: EFV (TVR 1125 mg/8 horas) (AII). ii. Otros fármacos de uso común contraindicados o no recomendados: Midazolam, triazolam, quetiapina, pimozina, atorvastatina, simvastatina, lovastatina, astemizol, terfenadina, voriconazol, macrólidos, etinilestradiol, posaconazol, fluticasona, dexametasona, metilprednisolona, prednisona (AII).
<i>SMV</i>
<ul style="list-style-type: none"> i. Antirretrovirales: <ul style="list-style-type: none"> a. Puede emplearse sin ajuste de dosis con: RPV, RAL, TDF, FTC (AII). ii. Otros fármacos de uso común contraindicados o no recomendados: Pimozina, astemizol, terfenadina, voriconazol, macrólidos, ketoconazol, fluconazol, itraconazol, posaconazol, dexametasona, metilprednisolona, prednisona (AII).
<i>SOF</i>
<ul style="list-style-type: none"> i. Antirretrovirales: <ul style="list-style-type: none"> a. Puede emplearse sin ajuste de dosis con: DRV/r, EFV, RPV, RAL, TDF, FTC (AII). ii. Otros fármacos de uso común contraindicados o no recomendados: Pimozina (AII).
<i>DCV</i>

- | |
|---|
| <p>i. Antirretrovirales:</p> <ul style="list-style-type: none">a. Puede emplearse sin ajuste de dosis con: DRV/r, ABC, 3TC, TDF, FTC (AII)b. Puede emplearse con ajuste de dosis con: ATV/r (DCV 30 mg/día), EFV (90 mg/día) (AII). <p>ii. Otros fármacos de uso común contraindicados o no recomendados: Pimozina, dexametasona (AII).</p> |
| <p><i>No utilizar con BOC, TVR, SMV, SOF ni DCV</i></p> |
| <p>Rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, hierba de San Juan (AII)</p> |

Tabla 6. Interacciones de los AAD con fármacos antirretrovirales.

Grupo ARV	Fármaco	Boceprevir (Victrelis®) 800mg/8h. (con comida)	Telaprevir (Incivo®) 750 mg(8h (con comida)	Simeprevir (Olysio®) 150 mg/24h (con comida)	Sofosbuvir (Sovaldi®) 400 mg/24h	Daclatasvir (Pendiente aprobación) 60 mg/24h
IP-VIH/r	LPV/r	NR	NR	ND/NR (2)	ND	ND
	FPV/r	NR	NR	ND/NR (2)	ND	ND
	DRV/r	NR	NR	NR	NAD	NAD
	ATV/r	NAD	NAD	ND/NR (2)	NO ESPERADAS	AJUSTE DCV 30 mg/24h
ITINAN	EFV	NR	AJUSTE TVR 1125 mg/8h	NR	NAD	AJUSTE DCV 90 mg/24h
	NVP	NR	NR	NR	ND	ND
	ETV	NAD	NAD	NR	ND	ND
	RPV	NAD	NAD (1)	NAD	NAD	NO ESPERADAS
Inh. Integrasa	RAL	NAD	NAD	NAD	NAD	NO ESPERADAS
	EVG/COBI	NR	NAD	NR	ND	ND, REQUERIRÍA AJUSTE 30 mg/24H
	DTG	NAD	NAD	NO ESPERADAS	NO ESPERADAS	NO ESPERADAS
Inh. CCR5	MVC	AJUSTE MVC 150 mg/24h	NR	NO ESPERADAS	NO ESPERADAS	NO ESPERADAS
ITIAN	TDF	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD
	ZDV	NAD	NAD	ND	ND	ND
	ABC	NAD	NAD	NAD	NO ESPERADAS	NAD
	FTC	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD
	3TC	NAD	NAD	NAD	NO ESPERADAS	NAD

(1): Precaución con el uso concomitante de fármacos que puedan producir alargamiento de QT; (2): Muy probables cambios relevantes en farmacocinética de SMV.

IP-VIH/r: Inhibidores de la proteasa del VIH potenciados con ritonavir; ITINAN: Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos; Inh. Integrasa: Inhibidores de la Integrasa; Inh. CCR5: Inhibidores del correceptor CCR5; ITIAN: Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleós(t)idos.

NR: No recomendado; NAD: No precisa ajuste de dosis; ND: No datos.

Tabla 7. Interacciones de los AAD con otros fármacos de uso común.

	Boceprevir (Victrelis®) 800mg/8h. (con comida)	Telaprevir (Incivo®) 750 mg(8h (con comida)	Simeprevir (Olysio®) 150 mg/24h (con comida)	Sofosbuvir (Sovaldi®) 400 mg/24h	Daclatasvir (Pendiente aprobación) 60 mg/24h
Rifampicina	NR	CI	NR	NR	CI
Carbamazepina	NR	CI	NR	NR	CI
Fenobarbital	NR	CI	NR	NR	CI
Fenitoína	NR	CI	NR	NR	CI
Midazolam y triazolam	CI	CI	Midazolam ↑ AUC 1.45 y Cmax 1.31. PRECAUCIÓN	NAD	NAD
Triazolam	CI	CI	No estudiada. PRECAUCIÓN	NAD	NAD
Buprenorfina/ Naloxona	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD
Metadona	Metadona AUC ↓ 22% y Cmin ↓ 26%, AJUSTE de metadona al iniciar (↑) o retirar (↓ a dosis basal)	NAD	NAD	NAD	NAD
Escitalopram	NAD	Escitalopram ↓ AUC 0,65, Cmax 0,70 y Cmin 0,58. Relevancia desconocida.	NAD	NAD	NAD
Trazodona	↑ trazodona. Precaución. Considerar dosis menor de trazodona	↑ trazodona. Precaución. Considerar dosis menor de trazodona	↑ trazodona. Precaución. Considerar dosis menor de trazodona	NAD	NAD
Quetiapina.	CI	CI	No estudiada. Esperado: ↑ Quetiapina	NAD	NAD
Pimozina	CI	CI	CI	CI	NAD
Antagonistas del calcio (amlodipino, diltiazem, felodipino, nicardipino, nifedipino, nisoldipino, verapamilo)	No estudiada. PRECAUCIÓN	↑ antagonistas del calcio. PRECAUCIÓN	No estudiada. PRECAUCIÓN	NAD	No estudiada. Esperable ↑ DCV. PRECAUCIÓN

Bepridilo	CI	↑ antagonistas del calcio. PRECAUCIÓN (1)	No estudiada. PRECAUCIÓN	NAD	NAD
Atorvastatina	Atorvastatina AUC ↑ 130% y C _{máx} ↑ 166%. No superar dosis de 20 mg/día	CI	Atorvastatina ↑ AUC 2.12 y C _{max} 1.70. Usar menor dosis posible	NAD	No estudiada. Esperable ↑ estatinas. PRECAUCIÓN
Simvastatina, Lovastatina,	CI	CI	Simvastatina ↑ AUC 1.51 y C _{max} 1.46 Lovastatina: No estudios. Precaución	NAD	No estudiada. Esperable ↑ estatinas. PRECAUCIÓN
Pravastatina	pravastatina AUC ↑ 63% y C _{máx} ↑ 49%. NAD	↑ estatina. PRECAUCIÓN	No estudiada. Usar menor dosis posible	NAD	No estudiada. Esperable ↑ pravastatina. PRECAUCIÓN
Fluvastatina	NAD	↑ estatina. PRECAUCIÓN	NAD	NAD	No estudiada. Esperable ↑ fluvastatina. PRECAUCIÓN
Rosuvastatina	No estudiada. Esperable ↑ Rosuvastatina.	No estudiada. Esperable ↑ Rosuvastatina.	No estudiada. Esperable ↑ Rosuvastatina. PRECAUCIÓN	NAD	↑ Rosuvastatina: AUC: 1,58 y C _{max} : 2,04. PRECAUCIÓN
Ciclosporina	ciclosporina AUC ↑ 168% y C _{máx} ↑ 101%. Reducir dosis y Monitorizar niveles	↑ ciclosporina AUC 4,64 y C _{max} 1,32. Reducir dosis y Monitorizar niveles	NAD	NAD	NAD
Tacrolimus	tacrolimus AUC ↑ 1610% y C _{máx} ↑ 890%. Reducción significativa de la dosis y prolongación del intervalo de dosis. Monitorizar niveles	↑ tacrolimus AUC 70,3 y C _{max} 9,35. Reducir dosis y Monitorizar niveles	NAD	NAD	NAD
Sirolimus	sirolimus AUC _{0-∞} ↑ 712% y C _{máx} ↑ 384%, Reducción significativa de la dosis y prolongación del intervalo de dosis. Monitorizar niveles	↑ sirolimus. Reducir dosis y Monitorizar niveles	No estudiada Monitorizar niveles	NAD	No estudiada. No esperable modificación de niveles

Drospirenona/ etinilestradiol	drospirenona AUC ↑ 99% y C _{máx} ↑ 57%. etinilestradiol AUC ↓ 24% y C _{máx} ↔ . Considerar el uso de otros anticonceptivos	↓ etinilestradiol AUC 0,72, C _{max} 0,74 y C _{min} 0,67. Usar otro método anticonceptivo	NAD	NAD	NAD
Noretindrona/ Etinilestradiol	NAD	↓ etinilestradiol AUC 0,72, C _{max} 0,74 y C _{min} 0,67. Usar otro método anticonceptivo	NAD	NAD	NAD
Omeprazol	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD
Digoxina	↑ digoxina AUC 19% y C _{máx} ↑ 18%. NAD	↑ digoxina AUC 1,85 y C _{max} 1,50. Monitorizar niveles	↑ digoxina AUC 1.39 y C _{max} 1.31. Monitorizar niveles	NAD	Monitorizar digoxina ↑ Digoxina: AUC: 1,27 C _{max} : 1,65 y C _{min} : 1,18
Macrólidos: claritromicina telitromicina	NAD	Prolongación del intervalo QT. NR	NR	NAD	Reducir dosis de DCV a 30 mg/día
Anticoagulantes: warfarina	No estudiada. Monitorizar warfarina	Monitorizar warfarina	NAD	NAD	No esperable cambios con Warfarina
Anticoagulantes: dabigatrán	No estudiada. Monitorizar dabigatrán	Monitorizar dabigatrán			No estudiada, esperable ↑Dabigatrán. Monitorizar INR.
Azitromicina	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD
Astemizol y Terfenadina	NR	NR	NR	NAD	NAD
Ketoconazol	No recomendada dosis altas de ketoconazol (> 200 mg/día).	No recomendada dosis altas de ketoconazol (> 200 mg/día).	NR	NAD	Reducir DCV a 30 mg /día
Fluconazol	Esperable ↑ BOC y Fluconazol. Precaución	No estudiada: Esperable ↑ TVR y Fluconazol. Precaución (1)	NR	NAD	NAD
Itraconazol	Esperable ↑ BOC e Itraconazol. Precaución.	Esperable ↑ TVR e Itraconazol. Precaución. No usar itraconazol > 200 mg	NR	NAD	Reducir DCV a 30 mg /día

Voriconazol	Esperable ↑ BOC y Voriconazol. Precaución	↑ TVR y Voriconazol. Prolongación QT y Torsades de Pointes. NR	NR	NAD	Reducir DCV a 30 mg /día
Posaconazol	Esperable ↑ BOC y Posaconazol. Precaución.	↑ TVR y Posaconazol. Prolongación QT y Torsades de Pointes NR	NR	NAD	Reducir DCV a 30 mg /día
Dexametasona	NR	NR	CI	NAD	CI
Fluticasona	NR	NR	NAD	NAD	NAD
Metilprednisolona	Esperable ↑ M- prednisolona. NR	Esperable ↑ M- prednisolona.N R	Esperable ↑ M- prednisolona. NR	NAD	NAD
Prednisona	NAD	NR	No estudiada	NAD	NAD
Hierba de San Juan	NR	NR	NR	NR	CI

NR: No recomendado; NAD: No precisa ajuste de dosis; ND: No datos; CI: Contraindicado

TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN AGUDA POR VHC

La mayoría de las hepatitis agudas por VHC (HAC) son asintomáticas y pasan inadvertidas. Se estima que entre el 50-80% de las HAC siguen una evolución hacia la cronicidad. La mayoría de aclaramientos espontáneos ocurren en los primeros 3 meses tras la HAC. Los factores asociados con la resolución espontánea son género femenino, menor edad, presencia de síntomas o ictericia, IL28B CC y cinética viral (40-42). Se observa aclaramiento espontáneo en el 60% de los sujetos con IL28B CC, mientras que en los portadores de IL28B CT y TT se produce en el 24-34% y 6-23%, respectivamente (40,41). Un descenso del ARN-VHC $>2.5 \log 4$ semanas después del diagnóstico se relaciona con mayor probabilidad de resolución de la HAC (42). La influencia del genotipo del VHC es controvertida. En pacientes coinfectados por VIH, es más frecuente la evolución hacia la cronicidad, especialmente en presencia de CD4 bajos (43).

El tratamiento con interferón pegilado (PegIFN) en monoterapia durante 24 semanas de la HAC consigue tasas de RVS de más del 90% en pacientes mono infectados, tanto sintomáticos como asintomáticos. En pacientes con RVR se puede acortar el tratamiento a 12 semanas (44,45). La asociación de RBV al PegIFN no aumenta la tasa de RVS, pero puede ser beneficiosa en pacientes con factores predictores de mala respuesta. En este sentido, los pacientes infectados por VIH deberían tratarse con PegIFN más RBV durante 48 semanas, con posibilidad de acortar a 24 semanas en aquellos con RVR (43,46). Con este régimen se obtiene una tasa de RVS del 60-70% (43,46).

Dada la alta eficacia de la monoterapia con PegIFN y la escasez de datos sólidos, no es posible recomendar por ahora terapia con AAD en pacientes mono infectados. Sería

esperable una alta eficacia, pero con un coste elevado y, de emplear TVR o BOC, toxicidad con frecuencia. En pacientes coinfectados por VIH, la triple terapia con TVR de la HAC por G1 mostró tasas de RVS elevadas en un estudio piloto, que es insuficiente para establecer en el momento actual recomendaciones (47). No existen datos con tratamientos libres de IFN, que deberían ser evaluados en pacientes con contraindicaciones para recibir IFN.

El momento óptimo para el inicio del tratamiento de la HAC no está bien establecido. Dado que el mejor predictor de aclaramiento viral espontáneo es la cinética viral, se recomienda tratamiento en los pacientes con un descenso de ARN-VHC inferior a 2.5 log 4 semanas y en aquellos con ARN-VHC detectable 12 semanas después del diagnóstico, ya que las probabilidades de evolución espontánea hacia la curación son bajas (40-45). Demorar el inicio del tratamiento de la HAC más allá de la semana 12 no parece disminuir la probabilidad de RVS en pacientes con IL28B CC, pero quizá sí afecte a los CT y TT. Otra posibilidad razonable, dada la alta eficacia de los tratamientos actuales frente a la infección crónica por VHC, es diferir el tratamiento en la fase aguda para aumentar las posibilidades de aclaramiento espontáneo, y tratar sólo en caso de cronificación. Esta opción debería individualizarse. Podría considerarse en pacientes en una situación psicosocial y de hábitos que pudiera dificultar el tratamiento o facilitar la reinfección. Por otro lado, debe valorarse la alta eficacia de la monoterapia con PegIFN, la posibilidad de progresión rápida de la fibrosis en coinfectados por VIH, las manifestaciones extrahepáticas del VHC, la posible pérdida de seguimiento y la accesibilidad y costes de las terapias basadas en AAD. La profilaxis post-exposición al VHC no se recomienda.

RECOMENDACIONES PARA LA INFECCIÓN AGUDA POR VHC

1. Indicación de tratamiento
<ul style="list-style-type: none"> a. Individualizar la decisión de tratar (AIII). b. Son candidatos a tratamiento los pacientes en los que el ARN-VHC desciende <2.5 log a las 4 semanas o en los que el ARN-VHC permanece detectable a las 12 semanas tras el diagnóstico (BII).
2. Pautas de tratamiento
<ul style="list-style-type: none"> a. No coinfección por VIH: <ul style="list-style-type: none"> i. Monoterapia con PegIFN-α2a 180μg/semana o PegIFN-α2b 1.5 μg/Kg/semana x 24s (BII). ii. Si RVR, acortar a 12s (BIII).
<ul style="list-style-type: none"> b. Coinfección por VIH: <ul style="list-style-type: none"> i. PR x 48s (BII). ii. Si RVR, acortar a 24s (BIII).

MONITORIZACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO.

Se deben determinar los parámetros virológicos ARN-VHC, genotipo del VHC y polimorfismos del VHC basales concretos para decidir el régimen terapéutico a utilizar y para monitorizar la respuesta al tratamiento de la hepatitis C.

1. Carga viral (ARN-VHC)

Es esencial para el diagnóstico de replicación activa, monitorizar la respuesta al tratamiento y asegurar la erradicación del virus una vez finalizada la terapia. Se realiza actualmente por métodos cuantitativos con rangos dinámicos muy amplios y altamente sensibles ($15 \cdot 10^8$ UI/mL) (48). La determinación de la carga viral realizada en momentos concretos durante el tratamiento permite guiar decisiones terapéuticas en relación con su eficacia y duración (49). Asimismo, se han establecido diferentes tiempos para la determinación de ARN-VHC plasmático para evaluar la respuesta, guiar la duración de la terapia y para considerar suspender el tratamiento (Tabla 8). Las reglas de parada del tratamiento deben aplicarse de un modo estricto, para evitar la replicación viral bajo presión farmacológica que podría facilitar la selección de variantes asociadas con resistencia (49,50).

2. Determinación del genotipo

El genotipo del VHC es un importante factor predictivo de respuesta al tratamiento y por esta razón debe de conocerse en todos los pacientes previamente al inicio de cualquier terapia. Esta importancia se ha acrecentado con la llegada de los AAD, ya que se ha demostrado que la actividad de estos fármacos y la barrera genética a la resistencia es genotipo/subtipo dependiente. De este modo, BOC y TVR sólo son activos frente al genotipo 1, y SMV frente a los genotipos 1 y 4, siendo la eficacia de todos ellos mayor en los subtipos 1b. El inhibidor de la polimerasa NS5B, SOF, tiene una actividad

pangenotípica (51). El inhibidor de la proteína NS5A, DCV tiene también actividad pangenotípica (52). La técnica de referencia para la determinación del genotipo, y la diferenciación del subtipo de VHC, es la secuenciación de la región NS5b (53). La mayoría de los sistemas comerciales disponibles en el mercado detectan correctamente los 6 genotipos principales, aunque algunos no logran identificar el subtipo en un 10-25% de los casos.

3. Identificación de polimorfismos basales que impactan en la respuesta a AAD.

El impacto de polimorfismos naturales sobre la respuesta a los AAD es heterogénea y podría comprometer la actividad antiviral de algunos fármacos (52). El caso más significativo, que ya ha demostrado tener relevancia clínica, es el del polimorfismo Q80K, que compromete la actividad de SMV. Su prevalencia varía entre un 6% y un 48% en Europa (54,55) y en EE.UU., respectivamente. Para el resto de AAD, hasta el momento no se ha identificado ningún polimorfismo por cuyo impacto en la respuesta y/o prevalencia se recomienda conocer su presencia antes de iniciar tratamiento. En el momento actual, no se recomienda la determinación de resistencias en pacientes que fracasan a regímenes que incluyen AAD. En el caso de un fracaso terapéutico, se recomienda que el re-tratamiento se realice con un AAD perteneciente a otra familia.

RECOMENDACIONES DE MONITORIZACIÓN DEL TRATAMIENTO

1. La técnica utilizada para la cuantificación del ARN-VHC debe tener un límite de detección de 15 UI/ml (AI) .
2. La monitorización de la respuesta al tratamiento debe hacerse siguiendo las guías de respuesta virológica y las reglas de parada establecidas para cada fármaco (AI) .
3. La técnica de genotipación del VHC debe ser capaz de discriminar los distintos genotipos y de diferenciar, al menos, el subtipo 1a y el 1b (AI) .
4. En los enfermos con G1a en los que se plantee tratamiento con PR + SMV, debe hacerse previamente una determinación de la Q80K y en los portadores no se debe iniciar esta pauta (AI) .
5. No se recomienda la determinación de resistencias en la rutina asistencial en los pacientes que fracasan a regímenes que incluyen AADs comercializados (AI) .

Tabla 8. Reglas de parada y guías de respuesta virológica.

Régimen	Monitorización	Criterio	Acción
PR + SMV	Basal, semana 4, 12, 24 ó 48 (final del tratamiento) y 12 y/ ó 24 después de finalizar el tratamiento	Si en semana 4, 12 ó 24 ARN-VHC \geq 25 UI/mL	Suspender el tratamiento
PR + DCV	Basal, semana 4, 10, 24 (final del tratamiento) y 12 ó 24 después de finalizar el tratamiento	ARN-VHC \geq 25 UI/mL en semana 4 y ARN-VHC \geq 15 UI/mL en semana 10	Suspender el tratamiento con DCV en semana 12 y continuar con PR
PR + SOF	Basal, semana 4, 12 ó 24 (final del tratamiento)	No existen reglas de parada	
SOF + DCV	Basal, semana 2 (comprobar adherencia), 4, 12 ó 24 (final del tratamiento) y 12 ó 24 después de finalizar el tratamiento.	No existen reglas de parada	

EFFECTOS ADVERSOS MÁS COMUNES Y SU MANEJO

1. Interferón pegilado, ribavirina y antivirales de acción directa de primera generación (telaprevir y boceprevir)

Los efectos adversos (EA) leves o moderados asociados con PR, como el síndrome pseudogripal, la astenia o las manifestaciones mucocutáneas, se pueden tratar con paracetamol o ibuprofeno y recomendaciones higiénico-dietéticas.

La anemia asociada con PR se agrava con pautas que incluyen BOC o TVR, sobre todo en cirróticos. En pacientes con PR que desarrollan anemia, la disminución de RBV puede comprometer la eficacia, por lo que la reducción debe ser paulatina. En caso de anemización con terapia triple con AAD, la reducción de dosis de RBV hasta 600 mg/d no afecta la RVS, siempre y cuando no se baje del 50% de la dosis total programada de RBV (56).

Se debe monitorizar la aparición de sintomatología depresiva asociada con PegIFN durante todo el tratamiento. El empleo precoz de tratamiento antidepresivo puede mejorar la tolerabilidad y disminuir los abandonos por este motivo (57,58).

Más de la mitad de los pacientes tratados con TVR presenta un rash leve-moderado. El tratamiento consiste en medidas locales (limitar exposición solar, usar geles de avena), esteroides tópicos y vigilancia estrecha. Si el rash se agrava, afectando >50% de la superficie corporal, se acompaña de vesículas, bullas o úlceras, o si aparecen síntomas sistémicos se ha de suspender el TVR. Si al cabo de una semana no mejora se debe interrumpir todo el tratamiento. Menos del 1% de los pacientes tratados con TVR presenta manifestaciones cutáneas graves (59).

2. Antivirales de acción directa de segunda generación (sofosbuvir, simeprevir y daclatasvir)

Estos fármacos se caracterizan por presentar un excelente perfil de seguridad. En los distintos ensayos clínicos en los que se ha comparado a SOF, SMV o DCV con placebo, la frecuencia de EA ha sido similar, y en los que se han combinado con PR, los EA aparecidos han sido los previstos para estos últimos fármacos, sin aumento en su gravedad o frecuencia. Los abandonos del tratamiento motivados por EA han sido excepcionales en los ensayos sin IFN, incluso en pacientes con cirrosis.

No se han identificado EA específicos de SOF ni de DCV. Los EA más habituales han sido astenia y cefalea, además de náuseas e insomnio para SOF, y prurito para DCV. La astenia y la cefalea también fueron los EA más frecuentes con SMV, junto con la fotosensibilidad, pero su incidencia es baja (<5%), y raramente grave (60-63).

En cuanto a las alteraciones de laboratorio, no se afectan ni leucocitos ni plaquetas en pautas sin IFN, y no hay incremento de la frecuencia de la anemia provocada por RBV. Se han detectado en algunos pacientes (<10%) tratados con SOF y SMV elevaciones moderadas de la bilirrubina indirecta, no asociadas a alteración de las transaminasas o ictericia, y en ningún caso han supuesto la retirada del tratamiento (60-63).

RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DE EFECTOS ADVERSOS

<p>1. La monitorización frecuente y el tratamiento sintomático precoz de los EA permite optimizar la efectividad del tratamiento (AI).</p>
<p>2. En la anemia asociada con PR + BOC o TVR:</p>
<p>a. Disminuir paulatinamente la dosis de RBV, en pasos de 200 mg (AI).</p> <p>b. La administración de eritropoyetina puede evitar una reducción excesiva de la RBV (AI).</p>
<p>3. En los tratamientos basados en IFN, utilizar antidepresivos antes de iniciar la terapia si existe una historia de depresión previa y, en caso de distimia secundaria al IFN, iniciar tratamiento antidepresivo precozmente (AI).</p>
<p>4. Durante el tratamiento con TVR se requiere adiestrar al paciente en el cuidado de la piel y monitorizar la aparición de toxicodermia. TVR debe suspenderse si hay datos de rash grave (AII).</p>
<p>5. Durante el tratamiento con SMV, se recomienda evitar la exposición intensa o prolongada a la luz solar y utilizar protección adecuada contra el sol (AIII).</p>

REFERENCIAS

1. Kish MA. Guide to development of practice guidelines. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 851-854.
2. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA). Criterios de selección de agentes antivirales directos para los pacientes con Hepatitis C crónica en situación grave en el SSPA. Junio 2014.
3. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2014; 60: 392–420.
4. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2014. Disponible en: www.easl.eu
5. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. Disponible en: www.hcvguidelines.org
6. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. WHO Guidelines. Disponible en: who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-c-Guidelines/en/p://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-c-guidelines/en/
7. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013; 368: 1878-1887.
8. Manns M, Marcellin P, Poodard F, et al. Simeprevir with pegylated interferón alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2014; 384: 414-426.
9. Reddy KR, Zeuzem S, Zoulim F, et al. A Phase III randomised, double-blind study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of simeprevir vs telaprevir in combination with pegylated interferon and ribavirin in chronic hepatitis C virus genotype 1 treatment-experienced patients: the ATTAIN study. 23rd Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver. 12-14 marzo, 2014. Brisbane, Australia.

10. Lalezari JP, Nelson DR, Hyland RH, et al. Once daily sofosbuvir plus ribavirin for 12 and 24 weeks in treatment-naïve patients with HCV infection: the QUANTUM study. *J Hepatol* 2013; 58 (S1): S346.
11. Hézode C, Hirschfield GM, Ghesquiere W, et al. Daclatasvir plus peginterferon alfa and ribavirin for treatment-naive chronic hepatitis C genotype 1 or 4 infection: a randomised study. *Gut* 2014. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307498 [Epub ahead of print].
12. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study. *Lancet* 2014. Doi: 10.1016/S0140-6736(14)61036-9. [Epub ahead of print].
13. Jensen DM, O'Leary JG, Pockros PJ, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens for hepatitis C: Real-world experience in a diverse, longitudinal observational cohort. 65th AASLD, 7-11 noviembre, 2014. Boston, EE.UU. Abstract 45.
14. Dieterich D, Bacon BR, Flamm SL, et al. Evaluation of sofosbuvir and simeprevir-based regimens in the TRIO network: academic and community treatment of a real-world, heterogeneous population. 65th AASLD, 7-11 noviembre, 2014. Boston, EE.UU. Abstract 46.
15. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodríguez-Torres M, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014; 370: 211-221.
16. Zeuzem S, Berg T, Gane E, et al. Simeprevir increases rate of sustained virological response among treatment experienced patients with HCV-genotype-1 infection: a phase IIb trial. *Gastroenterology* 2014; 146: 430-441.

17. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013; 368: 1878-1887.
18. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med*. 2013 May 16; 368: 1867-1877.
19. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med* 2014; 370: 1993-2001.
20. Rockstroh JK, Puoti M, Rodriguez-Torres M, et al. Sofosbuvir and ribavirin therapy for the treatment of hiv/hcv coinfecting patients with HCV GT1-4 infection: the PHOTON-1 and -2 trials. 65th AASLD, 7-11 noviembre, 2014. Boston, EE.UU. Abstract 195.
21. Lawitz E, Poordad F, Brainard DM, et al. Sofosbuvir in combination with PegIFN and ribavirin for 12 weeks provides high SVR rates in HCV-infected genotype 2 or 3 treatment-experienced patients with and without compensated cirrhosis: results from the LONESTAR-2 study. *Hepatology* 2013; 58 (Suppl. 1): 1380A.
22. Lawitz E, Lalezari JP, Hassanein T, et al. Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for noncirrhotic treatment-naive patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 401-408.
23. Sulkowski M, Gardiner D, Rodriguez-Torres M, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014; 370: 211-221.
24. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, et al. All-oral 12-week combination treatment with daclatasvir and sofosbuvir in patients infected with HCV genotype 3: ALLY-3 phase 3 study. 65th AASLD, 7-11 noviembre, 2014. Boston, EE.UU. Abstract LB-3.
25. Hezode C, Hirschfield GM, Ghesquiere W et al. Daclatasvir, an NS5A replication complex inhibitor, combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-

- naïve HCV genotype 1 or 4 subjects: phase 2b COMMAND-1 SVR12 results. *Hepatology* 2012; 56: 553A-554A.
26. Ruane PJ, Ain D, Riad J, et al. Sofosbuvir plus ribavirin in the treatment of chronic HCV genotype 4 infection in patients of Egyptian ancestry. *Hepatology* 2013; 58 (Suppl 1): 736A.
27. Molina JM, Orkin C, Iser D, et al. All-oral therapy with sofosbuvir plus ribavirin for the treatment of HCV genotype 1, 2,3 and 4 infection in patients coinfecting with HIV (PHOTON-2). 20th International AIDS Conference. 20-25 julio, 2014. Melbourne, Australia. Abstract MOAB0105LB
28. Moreno C, Hezode C, Marcellin P et al. Once-daily simeprevir with peginterferon/ribavirin in treatment – naïve or treatment- experienced chronic HCV genotype-4 infected patients: SVR12 results of a Phase III trial. 48th Annual Meeting of the European Association for the study of the liver. 9-13 abril, 2014. Londres. Abstract 1319.
29. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *NEJM* 2013; 368:1878-1887.
30. Victrelis® ficha técnica. Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002332/WC500109786.pdf
31. Hulskotte, Feng HP, Xuan F, et al. Pharmacokinetic interactions between the hepatitis C virus protease inhibitor boceprevir and ritonavir-boosted HIV-1 protease inhibitors atazanavir, darunavir, and lopinavir. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 718-726.
32. Incivo® (telaprevir) ficha técnica. Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002313/WC500115529.pdf
33. Van Heeswijk RPG, Beumont M, Kauffman RS, Garg V. Review of drug interactions with telaprevir and antiretrovirals. *AntivirTher* 2013; 18: 553-560.

34. Olysio® ficha técnica. Disponible en:
http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140514128513/anx_128513_es.pdf
35. Ouwerkerk-Mahadevan S, Sekar V, Simion A, et al. The pharmacokinetic interactions of HCV protease inhibitor TMC435 with antiretroviral agents in healthy volunteers. 50th Infectious Diseases Society of America Annual Meeting. 17-21 octubre, 2012. San Diego, CA, USA. Abstract 1618.
36. Sovaldi® ficha técnica. Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf
37. Daklinza® ficha técnica. Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003768/WC500172848.pdf
38. Eley T, You X, Wang R, et al. Daclatasvir: Overview of drug-drug interactions with antiretroviral agents and other common concomitant drugs. HIV-DART 2014. 9-12 diciembre, 2014. Florida, EE.UU. Abstract 63.
39. Hep-Druginteraction. The University of Liverpool. Last reviewed 28 october 2014.
Disponible en: www.hep-druginteraction.org
40. Zhang M, Rosenberg PS, Brown DL, et al. Correlates of spontaneous clearance of hepatitis C virus among people with hemophilia. *Blood* 2006; 107: 892-897.
41. Thomas DL, Thio CL, Martin MP, et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature* 2009; 461: 798-801.
42. Beinhardt S, Payer BA, Datz C, et al. A diagnostic score for the prediction of spontaneous resolution of acute hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2013; 59: 972-977.
43. European AIDS Treatment Network (NEAT) Acute Hepatitis C Infection Consensus Panel. Acute hepatitis C in HIV-infected individuals: Recommendations from the

- European AIDS Treatment Network (NEAT) consensus conference. *AIDS* 2011; 25: 399-409.
44. Corey KE, Mendez-Navarro J, Gorospe EC, et al. Early treatment improves outcomes in acute hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *J Viral Hepat* 2010; 17: 201-207.
45. Deterding K, Gruner N, Buggisch P, et al. Delayed vs. immediate treatment for patients with acute hepatitis C: a randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 497–506.
46. Grebely J, Hellard M, Applegate T, et al. Virological responses during treatment for recent hepatitis C virus: potential benefit for ribavirin use in HCV/HIV co-infection. *AIDS* 2012; 26: 1653-1661.
47. Fierer DS, Dieterich DT, Mullen MP, et al. Telaprevir in the treatment of acute hepatitis C virus infection in HIV-infected men. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 873-879.
48. Aguilera A, Alonso R, Córdoba J, Fuertes A. Diagnóstico microbiológico de las hepatitis víricas. En: *Procedimientos en Microbiología Clínica*. Cercenado E, Cantón R (editores). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2014.
49. EASL Clinical Practise Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014; 60: 392-420.
50. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. AASLD guidelines. Disponible en: www.hcvguidelines.org/fullreport.
51. Chueca N., Álvarez M, Parra J, et al. Actualización en la terapia de la hepatitis C. Nuevos fármacos, monitorización de la respuesta y resistencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013; 31 (Supl 1): 40-47.
52. Poveda E, Wyles DL, Mena A, et al. Update on hepatitis C virus resistance to direct-acting antiviral agents. *Antiviral Res* 2014; 108: 181-191.

53. Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Brillet R, Pawlotsky JM. 2009. Hepatitis C virus (HCV) genotype 1 subtype identification in new HCV drug development and future clinical practice. *PLoS One* 2014: e8209.
54. Chueca N, Fernández-Caballero J, Álvarez M, et al. Variantes asociadas a resistencia en la proteasa del virus de la hepatitis C en genotipos 1a. Prevalencia del polimorfismo Q80K. VI Congreso Nacional de GESIDA. Málaga. 25-28 noviembre, 2014. Abstract PO-30.
55. Morel V, Duverlie G and Brochot V. Patients eligible for treatment with simeprevir in a French center. *Journal of Clinical Virology* 2014; 61: 149-151.
56. Poordad F, Lawitz E, Reddy K.R, et al. Effects of ribavirin dose reduction vs erythropoietin for boceprevir-related anemia in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection-a randomized trial. *Gastroenterology* 2013; 145: 1035-1044.
57. Hou XJ, Xu JH, Wang J, et al. Can antidepressants prevent pegylated interferon- α /ribavirin-associated depression in patients with chronic hepatitis C: meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials? *PLoS One* 2013; 8: e76799.
58. Kraus MR, Schäfer A, Schöttker K, et al. Therapy of interferon-induced depression in chronic hepatitis C with citalopram: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Gut* 2008; 57: 531-536.
59. Cacoub P, Bourlière M, Lübke J, et al. Dermatological side effects of hepatitis C and its treatment: patient management in the era of direct-acting antivirals. *J Hepatol* 2012; 56: 455-463.
60. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2013; 368: 1878-1887.

61. Hézode C, Hirschfield GM, Ghesquiere W, et al. Daclatasvir plus peginterferon alfa and ribavirin for treatment-naive chronic hepatitis C genotype 1 or 4 infection: a randomised study. *Gut* 2014. [Epub adelantado]
62. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014; 370: 211-221.
63. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014; 384: 403-413.

