

Artículo de Revisión

Actualización en el tratamiento de la coinfección por VIH y VHC en pacientes adultos

Rial-Crestelo ^{1,*}, M. Rodríguez-Zapata ² y M. Torralba ³

¹ Hospital Universitario de Guadalajara; ORCID: 0000-0001-9951-712X

² Hospital Universitario de Guadalajara; ORCID: 0000-0003-3673-4025

³ Hospital Universitario de Guadalajara; ORCID: 0000-0003-2166-7405

* Autor correspondencia: davidrialcrestelo@gmail.com

Recibido: 14/11/2019; Aceptado: 25/11/2019; Publicado: 29/11/2019

Resumen: El presente artículo es una revisión sobre el tratamiento del VHC en pacientes infectados por el VIH. Se aborda brevemente el contexto epidemiológico, la interacción existente entre ambos virus, y la historia natural e inmunopatogenia del VHC. Posteriormente se analizan las estrategias históricas (que incluían el interferón pegilado) y las actuales con los nuevos agentes antivirales directos. Se profundiza en las indicaciones, el concepto de respuesta viral sostenida, la eficacia, la toxicidad, y el tratamiento en situaciones especiales como la infección aguda por VHC o el trasplante hepático. Por último, se aborda la evolución de la fibrosis hepática, el trasplante hepático, el riesgo de hepatocarcinoma y el impacto poblacional de la curación de la infección por VHC.

Palabras Clave: VIH, VHC, Agentes antivirales directos, Hepatocarcinoma, Interferón.

Abstract: This article is a review of the treatment of HCV in HIV-infected patients. The epidemiological context, the interaction between both viruses, and the natural history and immunopathogenesis of HCV are briefly addressed. Subsequently, the historical strategies (including pegylated interferon) and the current ones with the new direct antiviral agents are analyzed. The indications, the concept of sustained viral response, efficacy, toxicity, and treatment in special situations such as acute HCV infection or liver transplantation are deepened. Finally, the progress of liver fibrosis, hepatic transplantation, the risk of hepatocellular carcinoma and population impact of curing HCV infection is discussed..

Key words: HIV, HCV, Direct antivirals agents, hepatocarcinoma, Interferon.

1. Introducción

1.1. Contexto epidemiológico

El contexto epidemiológico de algunas enfermedades infecciosas ha cambiado de manera muy importante en las últimas décadas gracias al desarrollo de técnicas diagnósticas más precisas, la generalización en el uso de vacunas y tratamientos eficaces. Entre los años 2000 y 2015, la mortalidad atribuida a enfermedades infecciosas de gran prevalencia ha disminuido progresivamente. Este descenso ha sido muy significativo en la tuberculosis (de 1,67 millones de muertes en el 2000 a 1,37 en el 2015), el VIH (de 1,46 a 1,06) o la malaria (de 0,86 a 0,44). En cambio, el número de muertes asociadas a las hepatitis virales no ha hecho más que aumentar, con un incremento del 22% (de 1,1 a 1,34 millones) [1]. De ellas, la gran mayoría se deben a complicaciones en relación a los virus de la hepatitis B y C.

La incidencia de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) ha ido en aumento durante la segunda mitad del siglo XX, sobre todo a raíz de la expansión de procedimientos parenterales y el uso de drogas intravenosas desde la década de 1940-1950[1]. Sin embargo, dicha incidencia ha

disminuido en los últimos años. Entre los factores que han contribuido a ello, se encuentran el uso más seguro de dispositivos intravenosos o la vigilancia activa de las hepatitis agudas por VHC en muchos países. Pese a ello, en el año 2015 el número estimado de nuevas infecciones a nivel mundial fue de 1,75 (1,57–2,12) millones, con una tasa global de 23,7 (21,3-18,7) nuevos casos por 100.000 personas. La prevalencia de personas con infección por VHC (enfermedad activa, con viremia detectable) en ese mismo año fue de 71 (62-79) millones de personas [1].

Por su parte, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) afectaba, en el año 2016, a 36,7 (30,8-42,9) millones de personas, registrándose en ese año 1,8 (1,6-2,1) millones de nuevas infecciones, globalmente. Un 64% de esas nuevas infecciones se dieron en África subsahariana. En España se contabilizaron alrededor de 140.000 (130.000-160.000) enfermos con infección por VIH, con aproximadamente 3.900 nuevas infecciones (3.600-4.200). Sin embargo, la mortalidad por enfermedades asociadas al síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA) ha disminuido de manera progresiva desde 2005, con un pico de 1,9 (1,7-2,2) millones de muertes, a 1 (830-000-1,2) millón en 2016 [2].

De los 36,7 millones de personas viviendo con infección por VIH, 2,3 (1,3-4,4) millones presentaban además evidencia serológica de infección por VHC (anti-VHC positivos) en 2013. Sin embargo, un estudio realizado en España en 2015, mostró una seroprevalencia del 37,7% y de un 22,1% si tenemos en cuenta a los pacientes con enfermedad activa (RNA de VHC detectable) [3]. Se observó una importante variabilidad en función del grupo de riesgo, desde un 82,4% (55,2-88,5) entre los pacientes usuarios de drogas por vía parenteral a un 6,4% (3,2-10) entre los hombres que mantienen sexo con hombres (HSH), o al 4,0% (1,2 – 8,4) entre otros subgrupos (heterosexuales, mujeres gestantes) [1].

1.2 Influencia del VIH en la infección por VHC

Varios estudios han mostrado una asociación entre la coinfección por VHC y VIH y un comportamiento más agresivo del VHC [4–6]. En este grupo de pacientes, la fibrosis hepática progresa de manera más rápida, evolucionando hacia cirrosis más frecuentemente, aumentando el número de complicaciones asociadas a esta condición. El proceso se acelera aún más en aquellos sujetos con un recuento de linfocitos T CD4+ inferior a 200 células/mm³. Se ha observado una mayor incidencia de complicaciones derivadas de la fibrosis, como la descompensación hepática y el hepatocarcinoma [7]. Por todo ello, el tratamiento y la curación del VHC debe ser considerada en todo paciente con coinfección por VIH y VHC, con la menor demora posible.

El tratamiento del VHC en pacientes con infección por VIH con terapias que combinaban interferón (IFN) y ribavirina entrañaba en el pasado grandes dificultades. Además de las múltiples reacciones adversas, algunas de ellas graves, como la depresión, la astenia, la anemia y la pérdida de peso, que en muchos casos obligaban a la interrupción del tratamiento, las tasas de curación obtenidas eran menores que en pacientes mono infectados.

Las nuevas terapias, estrategias libres de interferón, presentan menor toxicidad y tasas de efectividad mayores y similares a las de pacientes mono infectados, simplificando significativamente el tratamiento en los pacientes coinfectados. En este nuevo escenario, prácticamente sin contraindicaciones ni efectos secundarios, con cada vez menos interacciones con los fármacos antirretrovirales, y pautas de duración más corta, esta población ha dejado de constituir un subgrupo especial, de tratamiento complejo.

1.3 Estructura molecular del VHC, historia natural e inmunopatogenia del VHC

El VHC pertenece al género hepacivirus dentro de la familia flavoviridae, que incluye los flavovirus y los pestivirus. Es un virus hepatotrofo con gran variabilidad genética. Existen 9 genotipos, divididos en más de 100 subtipos. Los genotipos se denominan mediante un número (del 1 al 9) y los subtipos mediante una letra minúscula, por orden de descubrimiento (1a, 1b, 2a, 3a, etc.). Además, la alta capacidad de mutación del virus da lugar a la aparición de cuasiespecies, que son variantes genéticas de un mismo genotipo o subtipo dentro de un mismo individuo [8].

Se trata de un virus esférico con una envuelta de 55nm de diámetro, compuesto de una cadena de ARN con sentido positivo. Su ARN genómico contiene un amplio marco de lectura abierto que codifica una única poliproteína de gran tamaño (3.010 aminoácidos), que es traducida para producir 10 proteínas. Tres proteínas son estructurales: la proteína de la nucleocápside, la proteína del núcleo (core) y dos proteínas de la envuelta (E1 y E2); dos proteínas esenciales para la producción de viriones (p7 y NS2); y otras 5 proteínas no estructurales, importantes para la replicación (NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) [9]. El virión está recubierto de una característica envoltura lipídica donde están ancladas glicoproteínas. Las glicoproteínas de la envoltura viral (E1 y E2) forman un heterodímero con un papel determinante en la entrada, ya que se unen a los receptores celulares y median la fusión de la envoltura viral y la membrana endosomal de la célula hospedadora. Su composición lipídica es muy similar a la de las lipoproteínas de baja y muy baja densidad (LDL, VLDL).

Durante una infección primaria, los viriones viajan por el torrente circulatorio hasta los sinusoides hepáticos. En el espacio de Disse, entran en contacto directo con la membrana basocelular de los hepatocitos. La unión al hepatocito se produce por la interacción de ApoE con múltiples receptores de la superficie celular (SRB1 -scavenger receptor B1-, syndecan-1 o syndecan-4). Una vez se ha producido la unión al hepatocito se produce la entrada del virión dentro de la célula y su integración en un endosoma celular. La acidificación altera la conformación de las proteínas de la envuelta, de modo que se fusionan con la membrana del endosoma, liberando el ARN viral al citoplasma [10]. Allí actúa como ARN mensajero, traduciendo la poliproteína viral.

La traducción del ARN viral en el citoplasma del hepatocito se lleva a cabo con la ayuda de numerosos factores celulares. Se procesa entonces la poliproteína viral única, que sufre durante su traducción una serie de escisiones proteolíticas, favorecidas por la proteasa viral NS3/4A, formando las restantes proteínas virales. Éstas interactúan con la membrana del retículo endoplasmático formando acúmulos citoplasmáticos de “retículos membranosos” derivados del retículo endoplasmático asociado con gotitas lipídicas. Los lípidos son esenciales en la coordinación de la replicación viral y el ensamblaje de los nuevos viriones. Juntas, NS3/4A, NS4B, NS5A y NS5B forman la maquinaria de replicación. Las cadenas de ARN naciente positivo son empaquetadas en nuevas partículas virales infectivas [11]. Finalmente, las nuevas partículas virales salen de la célula a través de una maquinaria celular conocida como ESCRT (endosomal-sorting complex required for transport) que facilita la fisión de vesículas que son expulsadas lejos del citoplasma al espacio extracelular.

Se sabe que en la infección crónica se producen diariamente unos 1012 viriones, siendo ésta una tasa de producción de 10 a 100 veces mayor que la del VIH. La semivida de los viriones en el torrente sanguíneo es de unos 45 minutos, muy similar a la del VIH, lo que sugiere que los mecanismos de eliminación son similares.

Tras la exposición al VHC, el aumento de transaminasas habitualmente no se da hasta pasadas cuatro semanas. Sin embargo, es posible detectar RNA de VHC en plasma desde la primera semana. La viremia aumenta progresivamente hasta alcanzar el cénit, entre la 8ª y 12ª semana de producida la exposición. En ese momento la viremia se tiende a estabilizarse o bien desciende a niveles más bajos. En un porcentaje variable de pacientes (entre el 15-50%) la viremia desciende hasta hacerse indetectable, fenómeno que se conoce como “aclaramiento viral espontáneo”. La persistencia de la viremia está fuertemente influida por los factores genéticos del huésped. Datos epidemiológicos indican que las personas de raza afroamericana y los pacientes con infección por VIH evolucionan hacia la cronificación de la enfermedad de manera más frecuente. Existe además una asociación entre la expresión de diferentes alelos de genes de HLA e IFN gamma y la resolución espontánea. Los hallazgos más constantes se han localizado en HLA DQA1 y DQB1*0301, dentro del cromosoma 6, y en una región de 55kb del cromosoma 19, que engloba al gen IFN-gamma o interleucina 28B (IL28B). Esta última asociación resulta de gran interés clínico, dado que variaciones de C/T en el codón de iniciación (localización rs12979860) de la IL28B se traduce en respuestas diferentes al tratamiento con IFN y ribavirina, predecibles mediante la determinación del alelo previo a la administración del tratamiento.

A pesar de ser esencialmente un virus hepatotropo, el VHC también infecta otros tipos celulares, como los órganos linfoides, el páncreas, las glándulas suprarrenales y la médula ósea. Sin embargo, es en los hepatocitos donde se produce la replicación viral. Es precisamente en los hepatocitos donde el VHC produce la lesión mayoritaria. Dicha lesión no es directamente citopática sino inmunomediada, de tal modo que la infección crónica se caracteriza por el mantenimiento de la inflamación por parte del sistema inmune. Cuando los mecanismos responsables del aclaramiento viral fallan y el virus no puede ser eliminado, se produce una respuesta inflamatoria mantenida, inducida por la persistencia del estímulo antigénico, lo que determina el daño hepático progresivo.

En la infección aguda se desencadena una respuesta innata en el huésped muy variada, a través de la transcripción de genes inflamatorios [12]. La detección del patógeno por parte del sistema inmune a través de receptores del genoma viral induce la producción de interferón-beta, interferón-alfa y muchas quimiocinas y citocinas. El virus, por su parte, evade esta respuesta innata mediante la acción de diferentes proteínas como NS3/4A o E226. La respuesta inmunitaria humoral no suele ser suficiente para la eliminación del virus. De hecho, casi todas las personas inmunocompetentes desarrollan anticuerpos contra algunos antígenos del VHC, pero, a pesar de ello, la mayoría de las infecciones persisten. En cualquier caso, los elevados índices de cronificación sugieren que el VHC ha logrado desarrollar múltiples mecanismos coordinados de evasión inmunitaria a lo largo de su evolución que le han permitido persistir.

La infección crónica produce inflamación hepática crónica y esteatosis que pueden evolucionar al desarrollo de fibrosis. El proceso de cronificación culmina con la cirrosis. Las complicaciones más graves (cirrosis y secundariamente, hepatocarcinoma) aparecen habitualmente a largo plazo, transcurridos más de 20 años desde el contagio, si bien en algunos subgrupos de pacientes, como los infectados por VIH o los pacientes con agammaglobulinemia pueden presentar una progresión más rápida. Del 1 al 7% de los que evolucionan a un estadio de cirrosis, desarrollarán también hepatocarcinoma.

Algunos determinantes pueden contribuir de manera significativa al desarrollo de estas complicaciones. Un agente ambiental, el alcohol, es el determinante conocido más potente. La coinfección por VHB, VIH u otros microorganismos como el *Schistosoma* se asocian a una progresión más rápida de la enfermedad. La edad avanzada también supone un mayor riesgo de progresión.

La fibrosis hepática tras la infección por VHC comienza a observarse en la zona periportal extendiéndose hacia las venas centrales por los lobulillos. En este complejo proceso, colágeno y otras proteínas se depositan en el espacio subendotelial entre los hepatocitos y el endotelio sinusoidal, alterando la arquitectura del hígado. Durante la formación de la fibrosis intervienen de manera particularmente significativa las células estrelladas de Ito. También colaboran otros tipos celulares como los linfocitos T CD4+ y CD8+ o las células de Kupffer.

No se conoce con exactitud el mecanismo por el que la infección crónica por VHC provoca cáncer hepático. Prácticamente todos los casos de hepatocarcinoma se desarrollan sobre hígados en estadio de cirrosis. Si bien el VHC no puede integrarse en el DNA celular, es posible que induzca una disregulación de las señales apoptóticas que favorezcan el desarrollo de tumores. En cualquier caso, el VHC está detrás de la mayoría de los casos de hepatocarcinoma. En países desarrollados, entre el 50-75% de los hepatocarcinomas son debidos a este agente etiológico.

1.4. Manifestaciones clínicas

La infección aguda suele cursar de manera asintomática. Si produce síntomas, suelen ser indistinguibles de otras infecciones virales. Puede causar dolor abdominal, habitualmente en hipocondrio derecho, náuseas, vómitos, astenia y malestar general. Se puede observar elevación de transaminasas (alanina aminotransferasa, ALT y aspartato aminotransferasa, AST) y, en algunos casos, elevación de bilirrubina e ictericia.

Existe una relación entre el VHC y el desarrollo de esteatosis hepática, con una asociación más potente en la infección por el genotipo 3. La inflamación crónica hepática persistente evoluciona a fibrosis, que, en un 10- 20% avanza hasta cirrosis. La complicación más grave de la enfermedad, el hepatocarcinoma, se desarrolla entre el 1-7% de los sujetos que padecen cirrosis.

Hasta un 50% de los pacientes con infección crónica por VHC tiene crioglobulinas circulantes. Estos inmunocomplejos, producto de la interacción de linfocitos B con antígenos virales, pueden precipitar a bajas temperaturas y producir sintomatología (síndrome vasculítico tipo II o tipo III). Esto sucede en un 5-10% de los pacientes con crioglobulinas circulantes. Pueden desencadenar manifestaciones cutáneas como la púrpura palpable, de gravedad variable. También puede ser causa de enfermedad renal (glomerulonefritis membranoproliferativa).

Se ha relacionado la infección por VHC con la alteración del metabolismo del hierro y con el desarrollo en última instancia de porfiria cutánea tarda. De hecho, el 60- 80% de los diagnósticos de porfiria cutánea tarda esporádica (no familiar) presentan anticuerpos positivos contra VHC [13]. Constituye la manifestación cutánea más frecuente de estos enfermos.

La infección por VHC altera por diversos mecanismos las vías de señalización de los receptores de insulina provocando resistencia a ésta. Existe una correlación entre la infección crónica por VHC y el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2. En los pacientes con resistencia a insulina se ha comprobado una peor respuesta a terapias con estrategias basadas en interferón y una mayor incidencia de carcinoma hepatocelular.

También se ha asociado la infección por VHC, con la aparición de eventos cardiovasculares, el desarrollo de trastornos linfoproliferativos de células B, no Hodgkin, la úlcera corneal de Mooren, el síndrome de Sjögren, el liquen plano, la fibrosis pulmonar idiopática, la tiroiditis de Hashimoto o el hipotiroidismo. La patogenia de estos trastornos es desconocida.

2. Tratamiento del VHC: historia y actualidad

2.1. Interferón y ribavirina

El tratamiento del VHC ha experimentado enormes progresos en los últimos tiempos. Hasta el año 2011, el estándar terapéutico lo constituían el interferón alfa, con sus dos formas pegiladas (Peg-IFN) comercializadas, Pegasys® y PegIntron®, y la ribavirina, conformando un tratamiento dual. Las tasas de respuesta viral sostenida (RVS), definida como RNA indetectable 24 semanas después de concluir el tratamiento, eran reducidas y variables en función del genotipo. Para el genotipo 1, tratados con dosis de ribavirina ajustadas al peso (entre 1.000 y 1.200 mg al día) durante 48 semanas se alcanzaban tasas de RVS entre el 40-50%. Los genotipos 2 y 3, alcanzaban tasas de curación superiores (70-80%), con pautas de menor duración (24 semanas) y dosis de ribavirina menores (800 mg) [14,15]. Las tasas de RVS eran menores en pacientes coinfectados [16]. Estas terapias no estaban exentas de una amplia gama efectos secundarios, observados en la gran mayoría de los pacientes, algunos de ellos muy graves. Entre los más comunes se encontraban la astenia, los cuadros pseudogripales, la anemia, la pérdida de peso, la depresión y la ideación autolítica.

La monitorización de la carga viral (CV) durante el tratamiento llevó a acuñar algunos conceptos que se utilizaron como predictores fiables de respuesta. Una disminución de la carga viral en 2 o más log₁₀ se definía como respuesta virológica temprana y la ausencia de esta en la semana 12 tras iniciar el tratamiento se conocía como respuesta virológica rápida. La ausencia de la misma tenía un elevado valor predictivo negativo para RVS, conocidos como no respondedores. Por el contrario, alcanzar la indetectabilidad (<50 IU/mL) en la semana 4 de iniciado el tratamiento tenía un elevado valor predictivo positivo para RVS, permitiendo incluso realizar pautas de tratamiento más cortas. Los respondedores nulos o “null-responders” eran aquellos pacientes que conseguían poca o ninguna disminución de la viremia durante el tratamiento y era muy improbable que respondiesen a nuevas pautas con interferón. Si algún paciente alcanzaba una disminución de la carga viral ≥ 2 logaritmos, pero finalmente no lograba la respuesta viral sostenida, se conocía como respondedor parcial, con una mayor probabilidad de responder a un nuevo tratamiento con interferón que los respondedores nulos o los no respondedores. Por último, aquellos que habían conseguido una respuesta al final del tratamiento (CV indetectable) pero se reactivaban posteriormente, se decía que habían sufrido una recaída.

2.2. *Telaprevir y boceprevir*

Un conocimiento más exhaustivo de la estructura viral, así como de su ciclo de replicación permitió la identificación de nuevas dianas terapéuticas. Estos tratamientos recibieron el nombre de agentes antivirales de acción directa (AAD). Las primeras moléculas, aprobadas en el 2011, fueron los inhibidores de la proteasa (proteína no estructural NS3) boceprevir y telaprevir. Además de bloquear la replicación viral, impedían la acción del complejo NS3/4A necesario para la escisión de la poliproteína viral única. Ambos fármacos habían de combinarse igualmente con interferón.

Diversos estudios demostraron la eficacia de estas terapias en pacientes monoinfectados. Dos ensayos clínicos (PROVE1 y PROVE2) [17] analizaron la eficacia virológica en pacientes con genotipo 1, no tratados previamente, del tratamiento con telaprevir y Peg-IFNa con tasas [18] de RVS entre 61 y 69%. El estudio ADVANCE [19] analizó esta misma pauta con duraciones de tratamiento menores (24 semanas frente a 48) observando tasas de RVS superiores, en torno al 80%. Otro estudio (REALICE [20]) demostró que añadir telaprevir a la terapia con Peg-IFNa y ribavirina en pacientes pretratados también aumentaba las tasas de eficacia virológica, sobre todo en aquellos pacientes que habían recidivado previamente.

Boceprevir, en combinación con Peg-IFNa2b y ribavirina, demostró, en dos ensayos clínicos (SPRINT-1 [21] y SPRINT-2 [18]), su eficacia tanto en pacientes pretratados como en no tratados, con tasas de RVS entre 63 y 68%.

Aunque con un perfil de efectos secundarios más favorable que las terapias previas, éstos también se observaron. Telaprevir producía frecuentemente rash cutáneo y boceprevir, anemia y disgeusia.

2.3. *Terapias libres de interfeferón*

En el año 2014, las opciones de tratamiento mejoraron de manera significativa con la introducción de los primeros regímenes libres de interferón, El primero de ellos fue sofosbuvir y desde entonces, se han desarrollado otros AADs de nueva generación que se han podido utilizar en España desde el año 2014 en uso compasivo y de manera convencional desde abril de 2015. Las nuevas estrategias cuentan con tasas de RVS espectaculares, pautas de duración más cortas y una tolerancia muy favorable, lo que ha llevado a la curación de un gran porcentaje de pacientes tanto mono como coinfectados. Los avances en el tratamiento se han acompañado de costes muy elevados que ha llevado a muchos países a limitar el acceso a los mismos en el marco de sus sistemas sanitarios públicos. No obstante, diversos análisis han demostrado que, a pesar del elevado coste del tratamiento individual, el impacto que la curación de esta enfermedad supone a nivel poblacional es coste-eficaz [22].

En España, desde el año 2015 y a través del “Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud” se han podido ofrecer diferentes pautas que han supuesto una importante disminución en la prevalencia de enfermedad viral activa en nuestra población. Se han comercializado diferentes moléculas, englobadas en tres grupos principales en función de la enzima diana inhibida (tablas I y II): la NS5A (daclastavir -DCV-, elbasvir -ELB-, ledipasvir -LDV-, ombistasvir -OTV-, velpastavir -VEL- y pibrentasvir -PIB-), la NS5B (sofosbuvir -SOF-, dasabuvir -DSV-) o la proteasa, formada por el complejo NS3/4A (simeprevir -SPV-, paritaprevir -PTV-, grazoprevir -GZR-, glecaprevir -GLE-y voxilaprevir -VOX-). Las combinaciones de OMB+PAR+ritonavir y OMB+PAR+ritonavir+DSV se conocen comúnmente como 2D y 3D.

Tabla I Agentes antivirales de acción directa (AADs) clasificados en función de su diana terapéutica.

| Inhibidores de la enzima NS5A | Inhibidores de la enzima NS5B | Inhibidores de la proteasa NS3/4A |
|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| Ledipasvir (LDV) | Sofosbuvir (SOF) | Simeprevir (SPV) |
| Velpatasvir (VEL) | Dasabuvir (DSV) | Grazoprevir (GZR) |
| Daclatasvir (DCV) | | Paritaprevir (PTV) |
| Elbasvir (ELB) | | Glecaprevir (GLE) |
| Ombitasvir (OTV) | | Voxilaprevir (VOX) |
| Pibrentasvir (PIB) | | |

Tabla II Combinaciones de agentes antivirales de acción directa (AADs). Se muestran los nombres comerciales, las diferentes combinaciones, coformuladas en único comprimido en algunos casos.

| Combinación de fármacos | Nombre comercial |
|--|----------------------|
| Inhibidor de NS5B + inhibidor de NS5A | |
| Sofosbuvir/ledipasvir | Harvoni® |
| Sofosbuvir/daclatasvir | Sovaldi® + Daklinza® |
| Sofosbuvir/velpatasvir | Epclusa® |
| Inhibidor de NS5A + inhibidor de la proteasa NS3/4A | |
| Elbasvir/grazoprevir | Zepatier® |
| Ombitasvir/paritaprevir/ritnoavir* | Viekirax® |
| Pibrentasvir/glecaprevir | Maviret® |
| Inhibidor de NS5B + inhibidor de la proteasa NS3/4A | |
| Sofosbuvir + simeprevir | Solvaldi® + Olysio® |
| Inhibidor de NS5B + inhibidor de NS5A + inhibidor de la proteasa NS3/4A | |
| Ombitasvir/paritaprevir/ritnoavir* + dasabuvir | Viekirax® + Exviera® |
| Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir | Vosevi® |

2.4. Indicaciones actuales de tratamiento en pacientes con coinfección VIH/VHC

A día de hoy, las recomendaciones de las guías clínicas de tratamiento tanto americanas (American Association for the Study of Liver Diseases –AASLD-, Infectious Disease Society of America –IDSA-) como europeas (European Association for the Study of the Liver –EASL-, European Aids Clinical Society –EACS-) no hacen distinciones entre pacientes mono como coinfectados. Diversos estudios han analizado la eficacia de estos tratamientos en pacientes coinfectados: PHOTON 1-2 [23,24] (SOF+RBV), ERADICATE [25] y ION-4 [26] (SOF/LDV), TURQUOISE-I [27] (3D), ALLY-2 [28] (SOF+DCV), C-EDGE-COINFECTION [29] y C-WORTHY [30] (EBR/GZR), ASTRAL-5 [31] (SOF-VEL) y EXPEDITION-2 [32] (GLE/PIB). En todos ellos se han logrado tasas de RVS similares a los pacientes mono infectados y por ello se han podido extrapolar las indicaciones a los pacientes coinfectados.

Globalmente, han de considerarse algunos criterios antes de seleccionar la estrategia adecuada para cada paciente, entre los que se encuentran (1) el genotipo, (2) el grado de fibrosis hepática y (3) el fracaso a tratamientos previos. No obstante, las terapias más modernas, pangénóticas han simplificado aún más las indicaciones. Todas las guías establecen que el subgrupo de pacientes con coinfección VIH/VHC constituye una prioridad. Pero el tratamiento está indicado en todos los pacientes con infección por VHC, independientemente del grado de fibrosis, de los fracasos previos, del diagnóstico de hepatocarcinoma o de si se trata de un paciente transplantado. La mayoría de los tratamientos se prolongan durante 12 semanas salvo algunas estrategias como GLE/PIB y SOF/VEL/VOX que pueden administrarse durante 8 semanas en pacientes naïve infectados por cualquier genotipo ó SOF/LDV infectados por el genotipo 1 y sin cirrosis. El uso de RBV queda reducido a algunos regímenes y en con cirrosis y/o fracaso a tratamientos previos.

El tratamiento con AAD ha de iniciarse cuanto antes. En general no existen contraindicaciones para iniciar simultáneamente el tratamiento antirretroviral y los AAD. Sin embargo, determinadas situaciones pueden conducir a priorizar el tratamiento antirretroviral (inmunosupresión severa, <200 CD4/mm3) o los AAD (fibrosis avanzada y buena situación inmunoviológica).

2.5. Respuesta viral sostenida en pacientes con coinfección VIH/VHC, interacciones con el tratamiento antirretroviral y toxicidad.

Las tasas de RVS (CV-VHC<50 UI/ML 12 semanas después de finalizado el tratamiento) obtenidas en los ensayos clínicos se han reproducido de manera fiel en las cohortes de vida real. Los datos obtenidos de la práctica clínica muestran tasas de efectividad >90% en todos los subgrupos, incluyendo los pacientes más difíciles de tratar como son los infectados por genotipo 3 con cirrosis hepática.

El fracaso virológico debido a recidivas o a ausencias de respuesta es excepcional. En estos casos es posible que existan variantes o sustituciones asociadas a resistencias (RAS) que hayan aparecido bajo presión selectiva durante el tratamiento con AADs o bien se hayan adquirido en el momento basal. Las más importantes son las que afectan a los inhibidores de la NS5A (Y93H/N), que pueden persistir, ser transmitidas y afectar a futuras opciones terapéuticas, y las que afectan a los inhibidores de NS3 (Q80K) y a SOF (S282T) que habitualmente no se transmiten. En cualquier caso, está indicado retratar a todos los pacientes que hayan sufrido un fracaso virológico. Existen datos escasos que permitan recomendar una pauta de rescate determinada. Generalmente se emplean dos estrategias, intensificar la terapia que fracasó o bien utilizar la misma estrategia durante más tiempo o añadiendo RBV.

Un aspecto a considerar en el tratamiento del VHC en pacientes coinfectados es el riesgo de interacciones farmacológicas entre AADs y el tratamiento antirretroviral (TAR). Es preciso considerar las potenciales interacciones antes de iniciar los AADs, especialmente si se emplean inhibidores de la proteasa o potenciadores en cualquiera de las terapias (AADs ó TAR). Como norma general, ha de realizarse ajuste de dosis cuando se utilizan AADs en presencia de inhibidores del citocromo P450 3A4 y evitar la coadministración en presencia de inductores de la familia del citocromo P450 3A y de la glicoproteína p. Se recomienda la utilización de herramientas de apoyo para evaluar las potenciales interacciones [33].

Ha de evitarse además la toxicidad renal inducida por fármacos. Aunque no existen datos suficientemente robustos, los estudios de farmacocinética permiten aconsejar el uso de la formulación de tenofovir alafenamida en vez de tenofovir disoproxil fumarato sobre todo cuando se administran en presencia de determinadas moléculas como VEL, LDV o inhibidores de la proteasa potenciados.

3. Situaciones especiales del tratamiento del VHC en pacientes con coinfección VIH/VHC

3.1. Tratamiento de la infección aguda por VHC

Las recomendaciones con respecto al momento y estrategias óptimas para el tratamiento de la infección aguda por VHC no están bien establecidas. La indicación del tratamiento viene determinada por tres criterios principales: (1) el grado de afectación hepática, (2) el riesgo de transmisión, (3) y las perspectivas de seguimiento. También ha de considerarse en aquellos sujetos en los que no se produzca un descenso de la carga viral de VHC de al menos 2 logaritmos en las primeras 4 semanas tras el diagnóstico. Las guías europeas (EASL, 2018 [34]) recomiendan el tratamiento con las combinaciones de SFV/LDV (genotipos 1, 4, 5 y 6) o 3D (1b) durante 8 semanas o bien las combinaciones de SOF+VEL, GLE/PIB (todos los genotipos) o GZR/ELB (1b y 4) durante 8 semanas. En estos casos se debe monitorizar la respuesta a las 12 y 24 semanas de finalizado el tratamiento ya que se han descrito casos de recidivas. Estas recomendaciones se basan en los resultados obtenidos de la infección crónica por VHC y continúan en discusión. Actualmente no se recomienda la profilaxis post-exposición si no se ha documentado adecuadamente la transmisión de la infección.

3.2. Trasplante hepático

En la era previa a las terapias libres de interferón, la recurrencia del VHC tras el trasplante hepático en paciente coinfectados podía conllevar una rápida progresión de la fibrosis y desencadenar una hepatitis colestásica fibrosante de pronóstico habitualmente fatal. Los AAD han aumentado mucho las posibilidades de curación en los casos de recurrencia, con tasas de curación muy superiores y grandes ventajas con respecto a las potenciales interacciones con los fármacos inmunosupresores.

Por otro lado, los AAD también han mejorado el escenario del paciente en lista de trasplante. En algunos casos, la curación supone una mejoría franca de la fibrosis hepática, permitiendo que algunos pacientes sean retirados de la lista al ver mejorado su pronóstico.

4. Aspectos más allá de la curación

4.1. Evolución de la fibrosis hepática

Para evaluar la fibrosis hepática se han utilizado diferentes herramientas, que han sido objeto de comparación. Actualmente las medidas invasivas (histología) se encuentran ya en desuso, porque los facultativos tienen a su disposición múltiples herramientas no invasivas. Estas se utilizan habitualmente de manera combinada, pero casi nunca se conoce con certeza el grado exacto de fibrosis hepática de cada sujeto. La más empleada hoy es la elastografía hepática, ya que ha demostrado una correlación más fiel con los resultados histológicos. Un estudio comparó la elastografía y siete scores predictivos diferentes (FIB-4, ELF-Test, APRI, Fibrotest, Hyaluronic acid y Hepascore), basados en parámetros analíticos con el grado de fibrosis histológico estableciendo relaciones entre los resultados de cada test y los hallazgos anatomopatológicos. La elastografía hepática se posicionó como la herramienta más fiable, seguido del FIB-4 [35].

La elastografía hepática es por tanto una herramienta útil que ha demostrado su utilidad a la hora de evaluar la progresión de la fibrosis tanto en pacientes mono infectados como coinfectados, con utilidad pronóstica [36]. En un estudio español realizado sobre 1292 pacientes con coinfección por VIH y VHC se evaluó la capacidad de la elastografía para predecir eventos clínicos de origen hepático durante un tiempo de seguimiento de 5,8 años. El área bajo la curva para la predicción fue de 0,87. Se observó que utilizando un punto de corte de 12 kPas se podía descartar eventos hepáticos con un valor predictivo negativo del 98,3%. Otro estudio español de 247 pacientes coinfectados, se

diseño para evaluar el valor predictivo de los cambios en la elasticidad hepática en pacientes con cirrosis descompensada (<40 kPas) durante un tiempo de seguimiento de 32 meses. Se comprobó que un aumento significativo de la fibrosis hepática (>30%) se relacionaba con una mayor probabilidad de desarrollar algún evento clínico (descompensación hepática o aparición de hepatocarcinoma) durante el seguimiento (14% frente al 4% en el grupo de los que no progresaban tanto) [37].

Sin embargo, la elastografía hepática no ha sido validada como herramienta de medida de evolución de la fibrosis hepática tras la administración de tratamiento frente al VHC. Independientemente de ello, diversos estudios realizados en vida real han analizado la evolución de la misma, observando una asociación entre la curación y la reducción de la fibrosis medida en kilopascales. Por tanto, el alcanzar la respuesta viral sostenida se ha mostrado predictor de regresión de fibrosis al menos por criterios elastográficos. No obstante, conviene subrayar que ello no implica necesariamente una verdadera regresión de la fibrosis hepática. Los cambios estructurales observados en la matriz extracelular del tejido hepático y la formación de fibras de colágeno son elementos que definen la fibrosis hepática. Además, la infección por VHC se acompaña de un aumento de la actividad inflamatoria mediante la producción de proteínas proinflamatorias que se acumulan en el parénquima hepático. El aumento de los diferentes marcadores hepáticos (ALT, AST, GGT, FA, etc) refleja probablemente dicha actividad inflamatoria que, en muchos casos, tiene carácter crónico. Es probable que la normalización de los parámetros de laboratorio y el decremento de la fibrosis guarde relación con el decremento de dicha inflamación, pero se desconoce si existe una verdadera regresión de la fibrosis hepática. No es posible garantizar que una disminución en los resultados de la elastografía implique una mejoría de la fibrosis. Por lo tanto, aunque el valor pronóstico de la elastografía para la aparición de eventos hepáticos ha sido validado, persiste la incógnita de su verdadero valor como herramienta para establecer una verdadera regresión de la fibrosis.

Algunos estudios han mostrado además una mejoría de otros scores predictivos basados en parámetros analíticos. La disminución en los resultados de estos scores ha resultado significativa al comparar la evolución de los mismos en las primeras semanas de seguimiento (durante el tratamiento e inmediatamente después de finalizarlo) pero esa significación no se alcanza en las semanas posteriores. La mejoría tan rápida sugiere que es probable que no traduzca una verdadera disminución de la fibrosis sino más bien una disminución de la inflamación y necrosis hepatocelular. Se necesitan más estudios que permitan comparar la evolución medida por los diferentes métodos no invasivos y por histología.

4.2. Seguimiento e incidencia de hepatocarcinoma tras el tratamiento con AADs

Algunos estudios observacionales han sugerido un aumento del riesgo en pacientes que han sido tratados con AADs, sin embargo, estos datos no han sido confirmados. Los estudios que sugerían tal asociación han estado probablemente influenciados por las características basales de los pacientes, con un mayor porcentaje de enfermos con enfermedad hepática avanzada. En esta situación, el efecto protector de la curación es menor que en aquellos con enfermedad hepática leve o moderada. Además, un metanálisis reciente ha demostrado que no existe una asociación entre la incidencia de hepatocarcinoma y el tratamiento con AADs [38].

Por lo tanto, actualmente, se recomienda un seguimiento estrecho de los pacientes con un grado de fibrosis avanzada o cirrosis independientemente de si se ha alcanzado la RVS. Los cambios moleculares y epigenéticos inducidos por la infección crónica suponen que el riesgo de desarrollar un hepatocarcinoma no se vea completamente anulado, pese a la mejoría de los datos indirectos de fibrosis.

4.3. Impacto poblacional de la curación del VHC

El éxito de las terapias es ya una realidad objetivada en la práctica clínica. Algunos trabajos analizan ya el impacto que estos tratamientos están ejerciendo en la enfermedad. En España, un pequeño estudio prospectivo observó un decremento del 47% en los diagnósticos de hepatitis C activa tras un periodo de seguimiento de 3 años (2015-1017) [39]. El impacto de los AADs en la población

general es tan potente que ha llevado al desarrollo de proyectos muy ambiciosos. En el año 2016, la OMS estableció como reto para el año 2030 la eliminación global de la hepatitis C de entre los problemas de salud prioritarios a nivel mundial. Según la OMS, este objetivo es alcanzable si se logran reducir las nuevas infecciones en un 90% y la mortalidad asociada a eventos hepáticos en un 65%. Algunos autores han elaborado análisis que evalúan la factibilidad de este objetivo [40]. Un estudio epidemiológico realizado en España comparó la prevalencia de los anticuerpos anti-core y enfermedad activa por VHC en los años 2002, 2009, 2015 y 2016. Se observó un descenso de la prevalencia de enfermedad activa del 54% (2002) al 15% (2016), sugiriendo la posibilidad de eliminar la infección en la población coinfectada en España en un corto periodo de tiempo.

Las implicaciones de la curación no sólo se ciñen a lo estrictamente sanitario, sino que tiene repercusiones muy importantes a nivel económico. Se han desarrollado modelos matemáticos a partir de 69 estudios poblacionales que concluyen que la expansión del tratamiento con AADs es en definitiva coste-efectiva si se compara con otras políticas de acceso restringido. Se enfatizan los beneficios de mantener un tratamiento universal, que jugaría también un papel en la reducción de la transmisión y disminuiría el número de reinfecciones, sobre todo en los países de recursos reducidos en los que no es posible llevar a cabo estrategias amplias de despistaje [41]. Algunos autores han realizado un llamamiento para advertir de la importancia de ampliar las labores de despistaje y tratamiento a la población inmigrante en el territorio europeo para lograr la erradicación en los tiempos fijados [42].

5. Conclusión

El tratamiento del VHC ha experimentado importantes avances en los últimos años. Las indicaciones, duración, tasas de curación y tolerabilidad de las terapias libres interferón son similares en pacientes mono y coinfectados. Las guías clínicas actuales recomiendan el tratamiento de todo paciente coinfectado. Únicamente ha de considerarse el riesgo potencial de interacciones entre los AADs y el TAR actualizado. Se debe mantener un seguimiento estrecho de los pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis, independientemente de la evolución de la fibrosis hepática.

Contribución de los autores: Los tres autores han contribuido sustancialmente al presente trabajo de revisión.

Conflictos de Intereses: D. Rial-Crestelo ha recibido financiación para asistencia a congresos o financiación por ponencias o conferencias en distintos Hospitales o congresos por parte de las siguientes firmas de industrias farmacéuticas: Gilead®, ViiV®. Aun así, los patrocinadores no han tenido ningún papel en la escritura del manuscrito y en la decisión de su publicación.

M. Torralba ha recibido financiación para asistencia a congresos o financiación por ponencias o conferencias en distintos Hospitales o congresos por parte de las siguientes firmas de industrias farmacéuticas: ABVVIE®, BMS®, Gilead®, MSD®, ViiV®. Aun así, los patrocinadores no han tenido ningún papel en la escritura del manuscrito y en la decisión de su publicación.

M. Rodríguez-Zapata no declaran conflicto de intereses.

Referencias Bibliográficas

1. Stanaway JD, Flaxman AD, Naghavi M, et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* (London, England). 2016;388(10049):1081-1088. doi:10.1016/S0140-6736(16)30579-7.
2. Internet. UNAIDS. Data 2017. United Nations Program HIV/AIDS.
3. Berenguer J, Rivero A, Jarrín I, et al. Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis C Virus Coinfection in Spain: Prevalence and Patient Characteristics. *Open Forum Infect Dis*. 2016;3:1-9.
4. Mallet V, Vallet-Pichard A, Pol S. The impact of human immunodeficiency virus on viral hepatitis. *Liver Int*. 2011;31 Suppl 1:135-139. doi:10.1111/j.1478-3231.2010.02394.x.
5. Sherman KE, Rockstroh J, Thomas D. Human immunodeficiency virus and liver disease: An update. *Hepatology*. 2015;62(6):1871-1882. doi:10.1002/hep.28150.

6. Ingiliz P, Rockstroh JK. Natural history of liver disease and effect of hepatitis C virus on HIV disease progression. *Curr Opin HIV AIDS*. 2015;10(5):303-308. doi:10.1097/COH.0000000000000187.
7. Valle Tovo C, Alves de Mattos A, Ribeiro de Souza A, et al. Impact of human immunodeficiency virus infection in patients infected with the hepatitis C virus. *Liver Int*. 2007;27(1):40-46. doi:10.1111/j.1478-3231.2006.01344.x.
8. Echeverria N, Moratorio G, Cristina J, Moreno P. Hepatitis C virus genetic variability and evolution. *World J Hepatol*. 2015;7(6):831-845. doi:10.4254/wjh.v7.i6.831.
9. Rosen HR. Clinical practice. Chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2011;364(25):2429-2438. doi:10.1056/NEJMcp1006613.
10. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol*. 2014;61(1 Suppl):S58-68. doi:10.1016/j.jhep.2014.07.012.
11. Penin F, Dubuisson J, Rey FA, Moradpour D, Pawlotsky J-M. Structural biology of hepatitis C virus. *Hepatology*. 2004;39(1):5-19. doi:10.1002/hep.20032.
12. Sharma G, Raheja H, Das S. Hepatitis C virus: Enslavement of host factors. *IUBMB Life*. 2018;70(1):41-49. doi:10.1002/iub.1702.
13. Dedania B, Wu GY. Dermatologic Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3(2):127-133. doi:10.14218/JCTH.2015.00010.
14. Nicot F, Alric L, Barange K, et al. Influence of HCV genotype 1 subtypes on the virus response to PEG interferon alpha-2a plus ribavirin therapy. *J Med Virol*. 2011;83(3):437-444. doi:10.1002/jmv.21976.
15. Scotto G, Fazio V, Palumbo E, Cibelli DC, Saracino A, Angarano G. Treatment of genotype 1b HCV-related chronic hepatitis: efficacy and toxicity of three different interferon alfa-2b/ribavirin combined regimens in naive patients. *New Microbiol*. 2005;28(1):23-29.
16. Santos Gil I, Sanz Sanz J. [Treatment with interferon and ribavirin of chronic hepatitis C in HIV-infected patients]. *An Med Interna*. 2004;21(8):369-372.
17. Muir AJ, Poordad FF, McHutchison JG, et al. Retreatment with telaprevir combination therapy in hepatitis C patients with well-characterized prior treatment response. *Hepatology*. 2011;54(5):1538-1546. doi:10.1002/hep.24549.
18. Poordad F, McCone JJ, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011;364(13):1195-1206. doi:10.1056/NEJMoa1010494.
19. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011;364(25):2405-2416. doi:10.1056/NEJMoa1012912.
20. De Meyer S, Dierynck I, Ghys A, et al. Characterization of telaprevir treatment outcomes and resistance in patients with prior treatment failure: results from the REALIZE trial. *Hepatology*. 2012;56(6):2106-2115. doi:10.1002/hep.25962.
21. Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet (London, England)*. 2010;376(9742):705-716. doi:10.1016/S0140-6736(10)60934-8.
22. Kondili LA, Romano F, Rolli FR, et al. Modeling cost-effectiveness and health gains of a "universal" versus "prioritized" hepatitis C virus treatment policy in a real-life cohort. *Hepatology*. 2017;66(6):1814-1825. doi:10.1002/hep.29399.
23. Sulkowski MS, Naggie S, Lalezari J, et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C in patients with HIV coinfection. *JAMA*. 2014;312(4):353-361. doi:10.1001/jama.2014.7734.
24. Molina J-M, Orkin C, Iser DM, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for treatment of hepatitis C virus in patients co-infected with HIV (PHOTON-2): a multicentre, open-label, non-randomised, phase 3 study. *Lancet (London, England)*. 2015;385(9973):1098-1106. doi:10.1016/S0140-6736(14)62483-1.
25. Osinusi A, Townsend K, Kohli A, et al. Virologic response following combined ledipasvir and sofosbuvir administration in patients with HCV genotype 1 and HIV co-infection. *JAMA*. 2015;313(12):1232-1239. doi:10.1001/jama.2015.1373.

26. Naggie S, Cooper C, Saag M, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. Vol 373. United States; 2015. doi:10.1056/NEJMoa1501315.
27. Sulkowski MS, Eron JJ, Wyles D, et al. Ombitasvir, paritaprevir co-dosed with ritonavir, dasabuvir, and ribavirin for hepatitis C in patients co-infected with HIV-1: a randomized trial. *JAMA*. 2015;313(12):1223-1231. doi:10.1001/jama.2015.1328.
28. Wyles DL, Ruane PJ, Sulkowski MS, et al. Daclatasvir plus Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. Vol 373. United States; 2015. doi:10.1056/NEJMoa1503153.
29. Rockstroh JK, Nelson M, Katlama C, et al. Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE CO-INFECTION): a non-randomised, open-label trial. *lancet HIV*. 2015;2(8):e319-27. doi:10.1016/S2352-3018(15)00114-9.
30. Lawitz E, Gane E, Pearlman B, et al. Efficacy and safety of 12 weeks versus 18 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin for hepatitis C virus genotype 1 infection in previously untreated patients with cirrhosis and patients with previous null response with or without cirrhosis (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet (London, England)*. 2015;385(9973):1075-1086. doi:10.1016/S0140-6736(14)61795-5.
31. Wyles D, Brau N, Kottlil S, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for the Treatment of Hepatitis C Virus in Patients Coinfected With Human Immunodeficiency Virus Type 1: An Open-Label, Phase 3 Study. *Clin Infect Dis*. 2017;65(1):6-12. doi:10.1093/cid/cix260.
32. Rockstroh JK, Lacombe K, Viani RM, et al. Efficacy and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir in Patients Coinfected With Hepatitis C Virus and Human Immunodeficiency Virus Type 1: The EXPEDITION-2 Study. *Clin Infect Dis*. 2018;67(7):1010-1017. doi:10.1093/cid/ciy220.
33. Back D, Khoo S. HEP Drug Interactions. <https://www.hep-druginteractions.org/checker>.
34. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol*. 2018;69(2):461-511. doi:10.1016/j.jhep.2018.03.026.
35. Schmid P, Bregenzer A, Huber M, et al. Progression of Liver Fibrosis in HIV/HCV Co-Infection: A Comparison between Non-Invasive Assessment Methods and Liver Biopsy. *PLoS One*. 2015;10(9):e0138838. doi:10.1371/journal.pone.0138838.
36. Perez-Latorre L, Rivero-Juarez A, Hontanon V, et al. Prognostic Value of Transient Elastography in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients With Chronic Hepatitis C. *Open forum Infect Dis*. 2016;3(4):ofw212. doi:10.1093/ofid/ofw212.
37. Merchante N, Tellez F, Rivero-Juarez A, et al. Progression of liver stiffness predicts clinical events in HIV/HCV-coinfected patients with compensated cirrhosis. *BMC Infect Dis*. 2015;15:557. doi:10.1186/s12879-015-1291-3.
38. Akhtar E, Manne V, Saab S. Cirrhosis regression in hepatitis C patients with sustained virological response after antiviral therapy: a meta-analysis. *Liver Int*. 2015;35(1):30-36. doi:10.1111/liv.12576.
39. Juanbeltz R, Perez-Garcia A, Aguinaga A, et al. Progress in the elimination of hepatitis C virus infection: A population-based cohort study in Spain. *PLoS One*. 2018;13(12):e0208554. doi:10.1371/journal.pone.0208554.
40. Lombardi A, Mondelli MU. Hepatitis C: Is eradication possible? *Liver Int*. 2019;39(3):416-426. doi:10.1111/liv.14011.
41. Cipriano LE, Goldhaber-Fiebert JD. Population Health and Cost-Effectiveness Implications of a "Treat All" Recommendation for HCV: A Review of the Model-Based Evidence. *MDM policy Pract*. 2018;3(1):2381468318776634. doi:10.1177/2381468318776634.
42. Greenaway C, Makarenko I, Chakra CNA, et al. The Effectiveness and Cost-Effectiveness of Hepatitis C Screening for Migrants in the EU/EEA: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(9). doi:10.3390/ijerph15092013.

