



**FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE VALLADOLID**


TRABAJO FIN DE GRADO

**TÍTULO: NUEVOS FÁRMACOS ANTIVIRALES DE
ACCIÓN DIRECTA EN UNA POBLACIÓN
ATENDIDA POR UNA UNIDAD DE
ENFERMEDADES INFECCIOSAS. ESTUDIO
DESCRIPTIVO**

Autor: Rebeca Gutiérrez Vélez

Tutor: María del Carmen Hinojosa Mena-Bernal

Convocatoria: Junio 2017



**NUEVOS FÁRMACOS
ANTIVIRALES DE ACCIÓN
DIRECTA EN UNA
POBLACIÓN ATENDIDA
POR UNA UNIDAD DE
ENFERMEDADES
INFECCIOSAS. ESTUDIO
DESCRIPTIVO**

**CURSO 6º DE GRADO. FACULTAD DE
MEDICINA UNIVERSIDAD DE VALLADOLID**

***AUTOR:** Rebeca Gutiérrez Vélez
TUTOR: María del Carmen Hinojosa
Mena-Bernal*

Curso 2016-2017

ÍNDICE

Introducción.....	Páginas 1 a 9
• Virus de la hepatitis C e H^a natural de la infección.....	Página 1
• Distribución geográfica.....	Página 2
□ Variabilidad genética del VHC.....	Páginas 3 y 4
• Mecanismos de transmisión.....	Página 4
• Coinfección con VIH.....	Páginas 4 y 5
• Factores predictores de la respuesta a AAD.....	Páginas 5 a 7
• Nuevos AAD para el tratamiento del VHC.....	Páginas 7 y 8
• Estrategia de tratamiento del VHC por SNS.....	Página 8
• Monitorización de los pacientes: RVS₁₂.....	Página 9
Material y métodos.....	Páginas 9 a 11
Resultados.....	Páginas 11 a 17
Discusión.....	Páginas 18 a 19
Conclusiones.....	Página 19
Referencias bibliográficas.....	Páginas 21 a 23
Anexos.....	Páginas 24 y 25

INTRODUCCIÓN

Virus de la Hepatitis C e Historia natural de la infección

La hepatitis C es una enfermedad infecciosa que afecta principalmente al hígado y está causada por un virus RNA de cadena positiva perteneciente a la familia *Flaviviridae*, género *Hepacivirus*, del que se conocen 7 genotipos, el último descrito recientemente. Fue secuenciado por primera vez en 1989¹.

El virus puede causar una infección tanto aguda como crónica. La infección aguda es asintomática y muy raramente se asocia a una enfermedad potencialmente mortal. Un 20% de las personas infectadas elimina el virus de forma espontánea mientras que en el resto de los casos la infección persistirá.

La severidad de esta infección radica fundamentalmente en su capacidad de cronificarse con respecto al virus de la hepatitis B (VHB), otro virus hepatotrofo que suele tener un curso agudo y autolimitado. En un 20% de los casos aproximadamente el VHB queda acantonado en el hígado produciendo una enfermedad crónica, sobre todo en neonatos que adquieren la infección por vía vertical.

La progresión de la infección no es al azar, sino que se ve influenciada por factores de riesgo como el uso continuado de drogas intravenosas, el abuso del alcohol, la obesidad, los factores genéticos y la coinfección con el VIH.

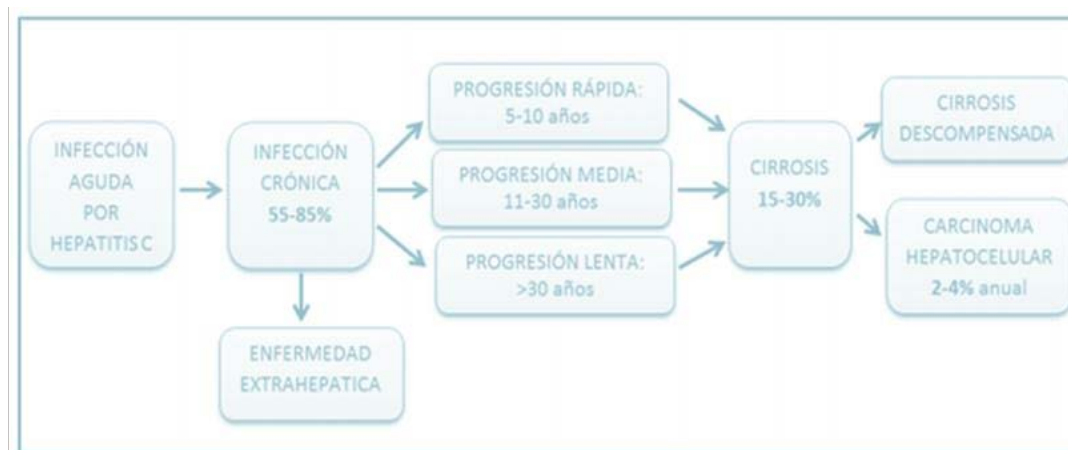


Figura 1. Historia natural de la Hepatitis C. Fuente: “Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud (España, 21 de mayo de 2015)”.

Distribución geográfica

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es un problema de salud que afecta a más de 185 millones de personas en el mundo de las cuales 350 000 mueren cada año según los datos más actualizados de la OMS (abril de 2014), aunque la distribución geográfica no es homogénea. La seroprevalencia global

del VHC es mayor en Asia Central y del Este, y en el Norte de África-Oriente Medio, con cifras del 3,8%, 3,7% y 3,6% respectivamente. Los países que presentan prevalencias más altas son Egipto, Pakistán y China².

La mayoría de las personas infectadas por el virus no son conscientes de que lo están y para muchos que están diagnosticados, el tratamiento sigue sin estar disponible. Los antivirales de acción directa (AAD) pueden curar más del 90% de los casos y las tasas de éxito entre las personas tratadas en los países con ingresos bajos y medios son similares a las de los países de ingresos altos.

Existe una gran divergencia geográfica en la genética del virus. Los genotipos 1, 2 y 3 presentan una distribución mundial. Los subtipos 1a y 1b son los más comunes (60-70% de las infecciones mundiales) y se encuentran en Europa. El genotipo 2 se ha aislado en la mayoría de los países desarrollados pero es menos frecuente. El genotipo 3 es propio del Sudeste Asiático y el tipo 4, de Egipto, Oriente Medio y África central. El genotipo 5 supone un pequeño número de individuos infectados en todo el mundo y el 6, se localiza en Asia³.

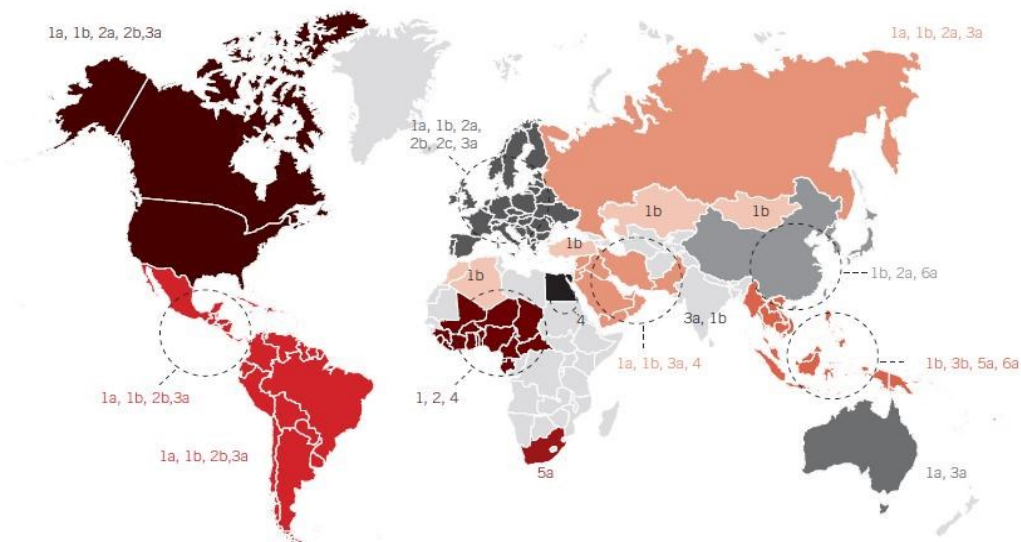


Figura 2. Heterogeneidad genotípica mundial del VHC. Fuente: “WHO Guidelines for screening, care and treatment of people with hepatitis C infection. April 2014”

Variabilidad genética del virus de la hepatitis C

La elevada cinética de replicación viral (superior a la del VIH) y la baja fidelidad de la enzima responsable de dicha replicación (RNA polimerasa dependiente de RNA con tasa de error replicativo aproximado de 10^{-4}) son los dos principales factores que explican la elevada variabilidad genética de este virus. El virus tiene una vida media de 2,5 h en sangre y existe una alta producción diaria de partículas virales (10^{12}) en los pacientes con infección crónica⁴.

Se han descrito 7 genotipos mayores (el último descubierto recientemente) que se designan con un número arábigo, y al menos 67 subtipos. Es importante determinar el genotipo mediante la secuenciación de ácidos nucleicos a partir de una muestra de sangre, ya que es el principal factor que influye en la posibilidad de curación en pacientes con hepatitis C⁵.

Por otra parte, una misma persona puede estar infectada por más de un genotipo y/o subtipo lo que se conoce como infección mixta.

Además de la implicación taxativa que muestra la diferenciación del genotipo del VHC en la elección del tratamiento y su posterior respuesta al mismo, también es de utilidad analizar su importancia en los siguientes campos:

- En la gravedad de la infección. Se ha comprobado que en el genotipo 1b es más frecuente encontrar hepatitis B oculta con una peor respuesta al interferón, así como hepatitis fulminante.
- En las manifestaciones extrahepáticas. La infección por el virus de la hepatitis C juega un papel principal en la patogénesis de la crioglobulinemia mixta⁶, aún cuando no es bien conocida su relación con los diferentes genotipos. En cualquier caso, una alta variabilidad podría ser responsable de ciertas manifestaciones autoinmunes.
- En la aparición de hepatocarcinoma (HCC). En ciertas condiciones la interacción de PKR (gen que codifica proteína con actividad oncosupresora y de regulación de la proliferación celular) con la zona NS5 del virus lleva consigo la inactivación de aquélla, lo que facilitaría el desarrollo del hepatocarcinoma. Actualmente, se están estudiando, las mutaciones surgidas en diferentes aminoácidos codificados por el genoma vírico e incluso el papel de la proteína F.
- En la vacunación. En la actualidad no existe ninguna vacuna contra la hepatitis C debido principalmente a la ya citada variabilidad genética y a que el virus no puede cultivarse *in vivo* en animales (solo se produce en el hígado humano)⁷.

Mecanismos de transmisión

El virus de la hepatitis C es de “transmisión hemática” es decir, las personas se infectan por exposición percutánea o de mucosas a sangre y hemoderivados infectados con el virus. Así se ha vinculado la transmisión con:

- Usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) mediante el uso compartido de agujas y otros materiales de inyección
- Transfusiones de sangre, uso de hemoderivados y trasplantes de órganos de donantes infectados, realizados previamente a la detección sistemática del virus (la sangre y los hemoderivados no eran objeto de cribado sistemático para VHC antes de 1992)⁸.
- Reutilización o esterilización inadecuada de equipo médico, especialmente jeringuillas y agujas, en entornos sanitarios.
- Contacto sexual: es muy poco frecuente y se relaciona con prácticas sexuales que impliquen presencia de sangre.
- Vía vertical de la madre al feto: tan sólo el 5% de las mujeres con hepatitis C transmitirá el virus a sus hijos durante el parto.

Coinfección con VIH

Globalmente se estima que entre un 20 y un 25 % de las personas infectadas por VIH presentan también infección por hepatitis C⁹. El VHC y el VIH comparten vías de transmisión aunque la capacidad infectiva de ambos es diferente, siendo mayor la del VHC por vía parenteral y por vía sexual la del VIH. La infección VIH-VHC se ha observado preferentemente en ADVP y hemofílicos, aunque en los últimos años se han descrito brotes de hepatitis aguda en HSH (hombres que mantienen sexo con hombres), probablemente relacionados con ciertas prácticas de riesgo. Es por ello que las diferentes guías recomiendan realizar el cribado de anticuerpos anti-VHC en los pacientes con VIH. Esta coinfección supone una complicación añadida por el impacto negativo del VIH en la evolución natural de la hepatitis:

- Acelera la progresión a cirrosis y contribuye a disminuir la supervivencia tras el primer episodio de descompensación hidrópica en pacientes con cirrosis establecida.
- Interacciones entre tratamientos antivirales concomitantes.
- Otros factores que podrían influir son el consumo de alcohol y cannabis, relativamente frecuente en pacientes con infección por VIH, así como la hepatotoxicidad de algunos fármacos antirretrovirales.

Factores predictores de respuesta al tratamiento

Pacientes *experienced* versus pacientes *naïve*

En la infección por VHC se distinguen los pacientes *naïve*, aquellos que nunca han recibido tratamiento erradicador previo, de los *experienced*, enfermos que han sido sometidos a tratamiento previo con interferón pegilado (IFN- PEG) y ribavirina (RBV) pero que no han obtenido una respuesta viral sostenida o han abandonado antes de conseguirla debido a los efectos adversos asociados a dicha terapia.

Gen de la interleuquina-B28 (ILB 28)

Existen diversos factores que ayudan a predecir la probabilidad de obtener una respuesta virológica sostenida con el tratamiento clásico basado en interferón pegilado (IFN-PEG) y ribavirina (RBV): buena adherencia al tratamiento, carga viral del virus en sangre y cepa del virus de la hepatitis C o genotipo

Así mismo, se incluye el gen IL28B. La interleuquina 28B está implicada en la respuesta inmunitaria al VHC. Existen tres genotipos distintos de la misma: CC, CT y TT. Las personas con el genotipo CC presentan una respuesta inmunitaria más potente frente a la infección y tienen más posibilidades de presentar un aclaramiento viral espontáneo en los primeros meses con respecto a las que tienen los genotipos CT o TT (genotipos no-CC). Las personas con un genotipo CC también son de dos a tres veces más propensas a curarse con IFN-PEG y RBV, con independencia de su origen étnico o su estado serológico al VIH. La incorporación de AAD aumenta las tasas de RVS en personas con genotipos no-CC, con independencia de su origen racial o étnico, existiendo dudas del papel de la ILB 28 en la respuesta al tratamiento con los nuevos AAD¹⁰.

Valoración del grado de fibrosis: monitorización de los pacientes¹¹

La historia natural de la hepatitis C es el desarrollo progresivo de fibrosis. Se trata de un proceso dinámico y variable dependiendo del paciente por lo que requiere valoraciones repetidas a lo largo del tiempo. El acúmulo de fibra colágena en el hígado determina el riesgo de progresar hasta la cirrosis, de presentar hipertensión portal, descompensación clínica y la probabilidad de desarrollar un carcinoma hepatocelular (CHC), incluso tras alcanzar la respuesta viral sostenida (RVS).

Se debe evaluar el estadio de fibrosis en todos los pacientes con hepatitis crónica por el virus de la hepatitis C con un nivel de evidencia IA.

En la evaluación inicial del estadio de fibrosis se deben utilizar métodos no invasivos con elevados valores predictivos para excluir o identificar fibrosis avanzada con nivel de evidencia IA.

Se puede dividir a los pacientes según el grado de fibrosis atendiendo a la clasificación proporcionada por los datos de la elastografía hepática o Fibroscan®. Esta prueba determina la rigidez del hígado de una manera sencilla e inocua mediante ultrasonidos. Los valores de la elastografía se relacionan con los grados de fibrosis de la biopsia hepática de la siguiente manera:

- Valor menor de 7 kPa = Grados F0-F1
- Valor entre 7 y 9,4 kPa = Grado F2
- Valor entre 9,4 y 12 kPa = Grado F3
- Valor mayor de 12 kPa = Grado F4

Nuevos AAD para el tratamiento del VHC

El año 2015 fue un año clave para los pacientes infectados por el VHC ya que se pudo disponer de un arsenal terapéutico compuesto por numerosos AAD capaces de eliminar de forma sostenida la replicación viral en más del 90% de los casos, con escasos efectos adversos y una duración limitada entre 8 y 24 semanas según el grado de enfermedad y los antecedentes de tratamientos previos fracasados.

El plan Nacional de Hepatitis C entró en vigor el día 1 de abril de 2015 y desde entonces según datos del Ministerio de Sanidad se han tratado casi 67 000 pacientes en España con los AAD consiguiéndose tasas de curación y seguridad próximas a las reportadas en los ensayos clínicos¹². Gracias a ello, España ha sido el país europeo donde más personas han recibido los tratamientos innovadores, lo que supone un hito internacional, según anunciaba el Ministerio de Sanidad en octubre de 2016¹³.

Ha supuesto toda una revolución en cuanto al beneficio generado pero no ha estado exento de daños colaterales como el incremento del gasto farmacéutico hospitalario a nivel nacional o la saturación de las consultas por parte de pacientes con escasa respuesta a tratamientos previos y personas que no habían tenido acceso a los mismos debido a la presencia de contraindicaciones o comorbilidades. Otro problema importante que genera disconformidad es que no

todos los pacientes infectados por VHC tienen acceso a los nuevos tratamientos. Aunque de manera progresiva se ha ido ampliando el acceso a los mismos el gobierno da cobertura a los casos más graves de la enfermedad, quedando aún excluidos aquellos pacientes con menor grado de fibrosis.

El objetivo final debe ser conseguir la eliminación de la infección por VHC en nuestro país. Por ello es lógico pensar que todos los pacientes infectados con independencia del grado de fibrosis hepática deberían ser tratados. Los principales argumentos que sustentan esta afirmación son:

- Reducción notable del reservorio viral, foco a partir del cual se producen nuevas infecciones, con la posibilidad de erradicación del virus.
- Eliminación de la necesidad de atención médica de las personas curadas con un grado menor de fibrosis, con el ahorro en coste sanitario que esto conlleva.

Estrategia terapéutica para el tratamiento de la infección crónica por virus de la hepatitis C definida por el Sistema Nacional de Salud (2015)

La estrategia terapéutica está basada en los criterios de eficacia de los fármacos, seguridad y necesidad terapéutica. Los factores que definen las opciones terapéuticas son el genotipo y el estadio de fibrosis. Se establecen las siguientes normas generales de la terapia con AAD libre de interferón:

- El tratamiento es individualizado y cada paciente va a recibir uno u otro fármaco según el genotipo, la condición de *naïve* o pretratado y el grado de fibrosis.
- La duración recomendada del tratamiento con dos o más AAD orales es por lo general de 12 semanas, en función del medicamento utilizado. Ocasionalmente, la duración del tratamiento podrá ser superior o inferior.
- Es recomendable la adición de RBV al régimen terapéutico establecido, aunque se debe individualizar, dado que en algunos casos permite reducir el tratamiento de 24 a 12 semanas.

Monitorización de los pacientes tratados: respuesta virológica sostenida

La respuesta viral sostenida a la semana 12 postratamiento (RVS₁₂) supone la curación de la infección.

Durante el tratamiento y seguimiento, la única carga viral imprescindible es la que determinará la respuesta viral sostenida (RVS) que se realiza a las 12 semanas tras haber concluido el tratamiento. El resto son opcionales (Nivel de evidencia IA).

La totalidad de los estudios realizados hasta la fecha indican que, tras un periodo de seguimiento prolongado, la probabilidad de rebote virológico es excepcional, con independencia del régimen terapéutico seguido.

Si tras 6 meses de la interrupción del tratamiento el RNA del virus se mantiene indetectable, no es necesaria la realización de más comprobaciones pero parece razonable una segunda confirmación a los 12 meses, especialmente en pacientes que vayan a ser dados de alta.

La RVS no confiere inmunidad frente a una posible reinfección por lo que en determinados grupos de riesgo (varones homosexuales coinfectados con VIH, usuarios de drogas por vía parenteral, pacientes en regímenes penitenciarios) se debe recomendar la monitorización del RNA viral cada 12 meses.

La información actual parece indicar que la infección latente por VHC si existe, carece de relevancia clínica.

En los pacientes con fibrosis avanzada (F3-F4) o cirrosis compensada (F4) la RVS reduce, pero no elimina, el riesgo de desarrollo de carcinoma hepatocelular (CHC). Por tanto, y a la espera de datos más concluyentes, se recomienda mantener las estrategias de diagnóstico precoz del CHC (ecografía de cribado cada 6 meses) en pacientes con RVS y cirrosis hepática.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población a estudio

La población a estudio se compone de 183 pacientes con infección crónica por el VHC tratados con los nuevos AAD desde el 14 de enero de 2015 en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital Clínico Universitario de Valladolid

(HCUV). De forma progresiva la cobertura terapéutica se ha ido ampliando gracias a las estrategias más actuales del SaCyL que cada vez incorporan a un mayor número de infectados por el virus de la hepatitis C.

En el análisis estadístico de los datos se incluyen tanto los pacientes que han sido tratados y han obtenido RVS₁₂ como aquellos en los que el tratamiento ha fracasado (fracaso virológico por rebote o recaída) o se ha perdido el seguimiento (pacientes fallecidos previamente a la determinación de la carga viral postratamiento o abandono del mismo).

Diseño

Se trata de un estudio transversal descriptivo que incluye 183 pacientes de los cuales 62 son mono infectados y 121 presentan coinfección con VIH.

Las variables estudiadas son: edad, sexo, coinfección con VIH y estadio del mismo, genotipo del VHC, condición *naïve* o pretratado, ILB28, grado de fibrosis hepática, AAD utilizados y RVS₁₂. Se han incluido en una tabla de la aplicación de hojas de cálculo Microsoft Excel 2010® mediante el sistema operativo Windows 2007 (Microsoft Office®).

En el análisis estadístico descriptivo, los datos registrados atienden a variables categóricas dicotómicas (sexo) y nominales (las restantes) a partir de las cuales se han calculado los porcentajes y número absoluto de cada caso en relación a la unidad de observación global y a cada subgrupo. En la edad se ha obtenido además, la desviación estándar (DE) para hombres y mujeres.

Selección de pacientes

Se han incluido atendiendo a los criterios de estrategia terapéutica del SaCyL aprobados por el Ministerio de Sanidad desde enero de 2015 hasta el momento actual.

Recogida de datos

Ha tenido lugar en un periodo comprendido entre el 2 de febrero y el 10 de abril de 2017. La información se ha obtenido a partir de historias clínicas informatizadas. *A posteriori*, se han revisado 40 pacientes que durante la recopilación de la misma aún estaban pendientes de resultados.

La recogida de datos se ha realizado preservando en todo momento el anonimato de los pacientes sometidos a estudio evitando cualquier dato que pudiera vincularles a este servicio y atendiendo a la obligación ético-legal del secreto profesional así como al compromiso de confidencialidad presentado en el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC).

RESULTADOS

Edad y sexo

La edad media de la cohorte de pacientes es de 47,5 años ($49 \pm 6,2$ DE en varones y $49,8 \pm 11,7$ DE en mujeres). 131 son varones (71,6%) y 52 son mujeres (28,4%) comprendidos en un rango de edad que va desde los 29 a los 75 años.

Coinfección con VIH

121 presentan coinfección con VIH lo que supone un 66,1%. Dentro de este grupo, 49 pacientes (40,5%) pertenecen a la categoría de SIDA.

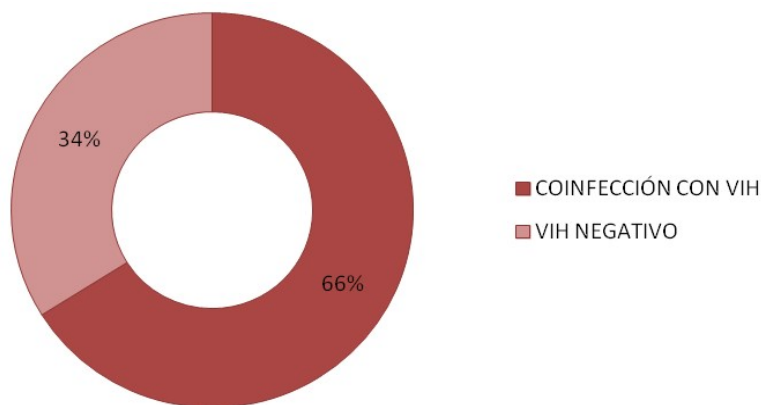


Gráfico 1. Porcentaje de pacientes coinfectados por VIH y pacientes seronegativos dentro de la cohorte total del estudio (183 pacientes).

Grado de fibrosis

En total hay 27 pacientes (14,8%) con fibrosis grado F0-F1 que han recibido tratamiento teniendo en cuenta los siguientes criterios:

- Mujeres jóvenes con deseo genésico.
- Paciente con alta carga viral (6 millones de copias de RNA viral) con pareja serodiscordante y coinfección con VIH.

- Paciente con manifestaciones extrahepáticas del VHC que comprometan la situación clínica del paciente en términos de gravedad y pronóstico (porfiria cutánea tarda).

61 pacientes (33,3%) pertenecen al estadio F2 (grupo más frecuente), 36 (19,7%) al F3 y 59 (32,2%) presentan un grado de fibrosis grave (F4).

En el siguiente gráfico podemos observar los diferentes grados de fibrosis en función del genotipo. De los genotipos 2 y 1a/3 hay un representante de cada uno. En el primer caso se trata de un paciente con grado de fibrosis F2 y en el segundo, F3. Dentro del genotipo 1a/b predomina el grado F2 al igual que en el genotipo 3; en el genotipo 1a/4 hay el mismo número de individuos en estadio F0-F1 que en F4 y en el genotipo 4 prevalece el estadio F4 sobre el resto.

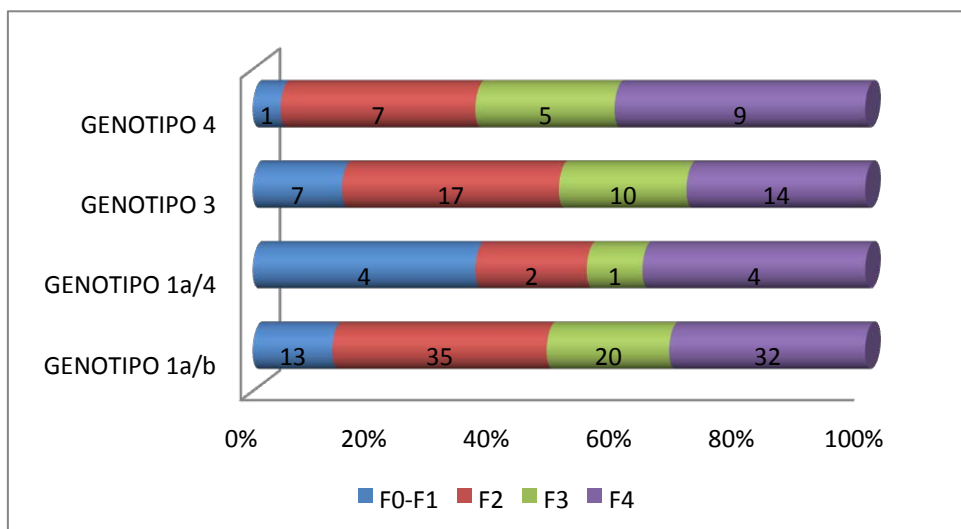


Gráfico 2. Grados de fibrosis determinados por elastografía hepática según genotipo.

Resultados globales

De los 183 pacientes sometidos a tratamiento con los nuevos AAD, 135 (73,2%) han obtenido RVS₁₂, 4 (2,2%) han fracasado y 36 (19,7%) aún siguen en tratamiento en la actualidad (pendientes de RVS₁₂).

El ratio atribuible a pérdidas en el seguimiento es de 1,64%. Aquí se incluyen a personas que han dejado de acudir a consulta a las revisiones periódicas bien por decisión propia, por traslado a prisión o por cambio de ciudad de residencia. Hay un total de 3 rechazos de tratamiento (1,64%), dos voluntarios pero que continúan haciéndose revisiones periódicas en la consulta, y uno administrativo (tratamiento denegado por pertenencia a otro área de salud). Se ha registrado un único abandono de tratamiento antes de conseguir RVS₁₂.

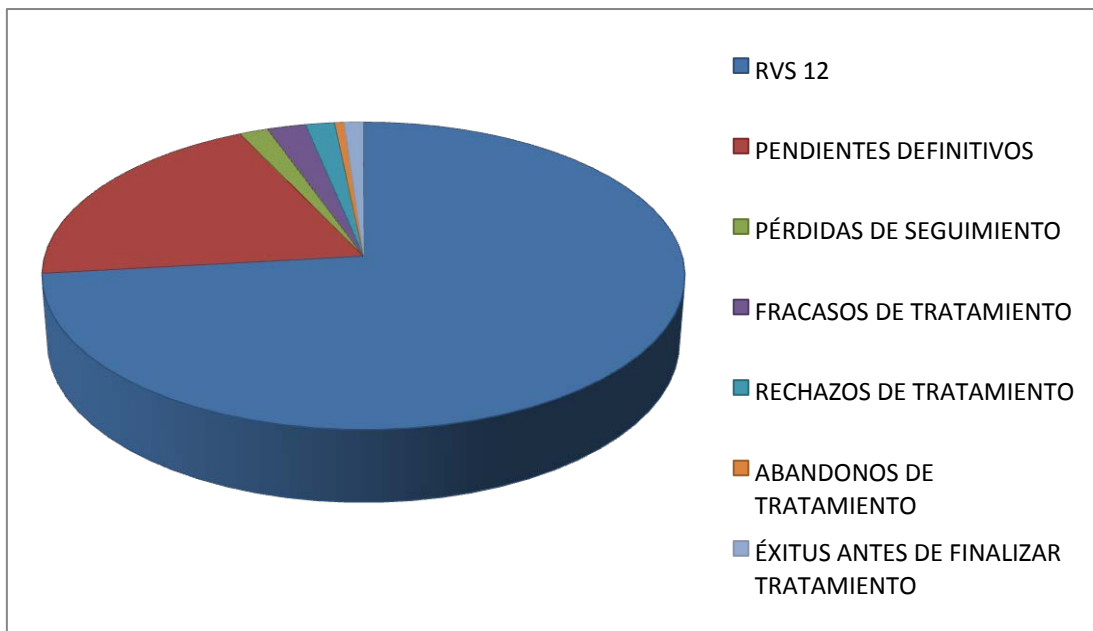


Gráfico 3. Resultados globales en porcentajes de los 183 pacientes tratados con AAD en el HCUV (Unidad de Medicina Interna-Enfermedades Infecciosas).

En los gráficos 4 y 5 se detallan las tasas de curación en función del genotipo y según la condición de *naïve* o *experienced*. Se ha excluido la infección por genotipo 2 (*naïve*) ya que el paciente aún no ha finalizado el tratamiento.

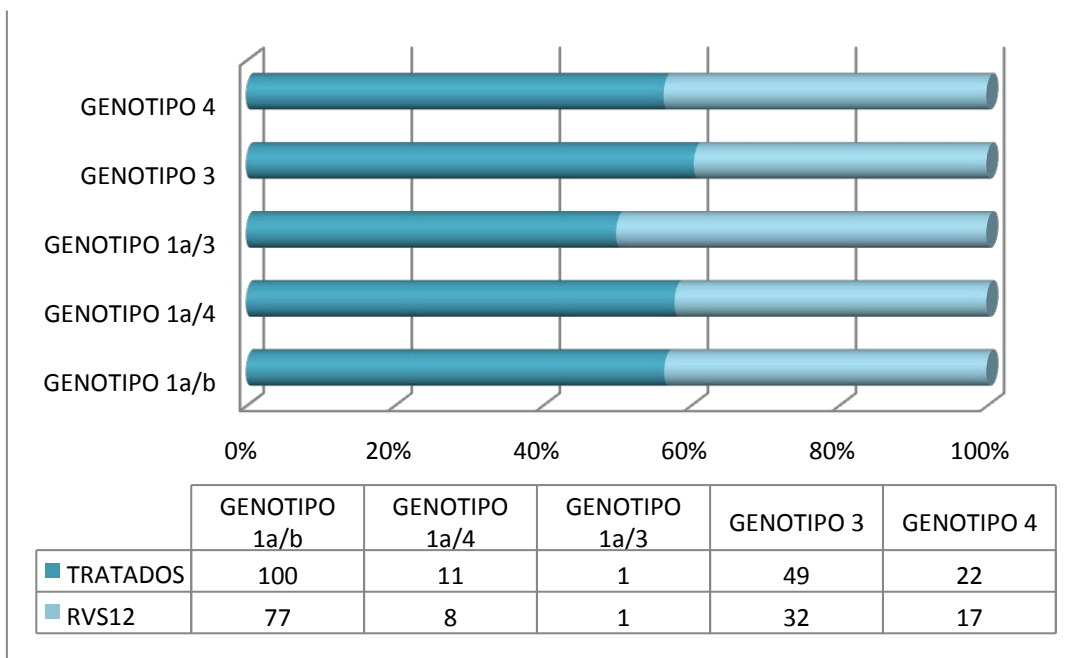


Gráfico 4. Tasas de curación de los pacientes que han sido tratados con los nuevos AAD y han obtenido RVS12 divididos por genotipos.

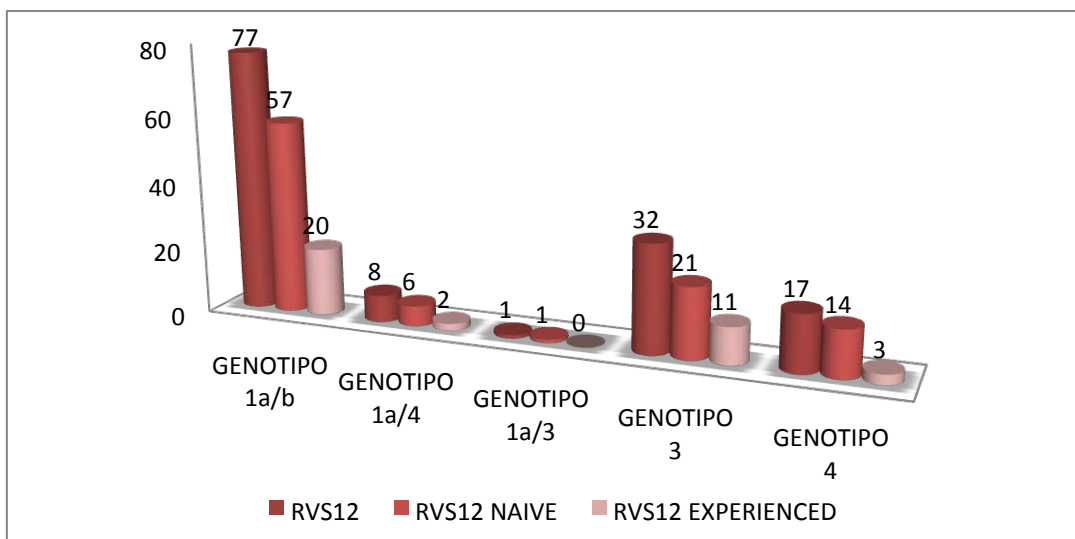


Gráfico 5. Resultados de todos los pacientes curados (RVS₁₂) divididos según la condición de naive o pretratados dentro de los diferentes genotipos del VHC.

La interleuquina predominante en la cohorte de pacientes ha sido la ILB28 CT con 64 representantes (35%). De ellos, 51 (79,7%.) han obtenido RVS₁₂ a pesar de tratarse de una interleuquina no-CC.

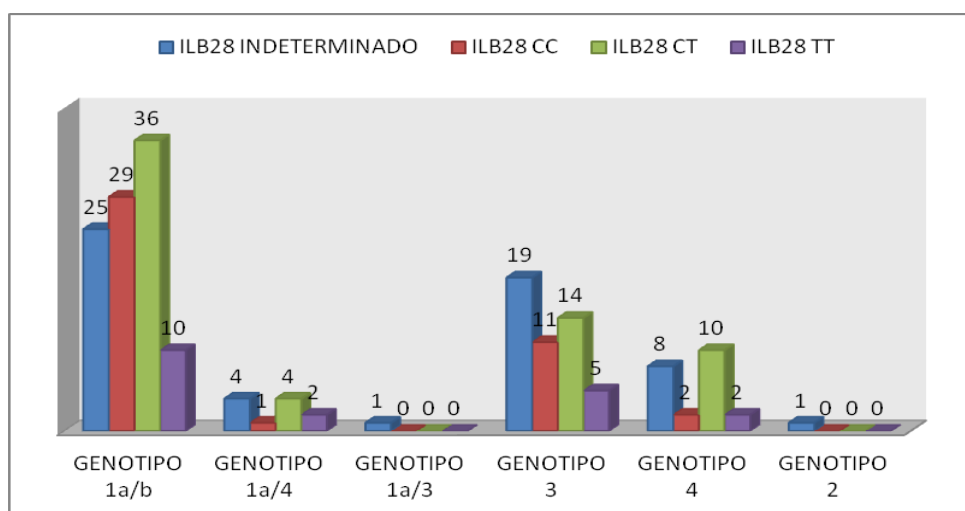


Gráfico 6. Los diferentes genotipos de VHC divididos según el genotipo de ILB28.

Genotipo 1a y/o 1b

Un 54,6% (100) aproximadamente de los pacientes presentan genotipo 1a/b o 1a+1b. De estos, 77 han conseguido RVS₁₂. Podemos dividir al genotipo 1 según el régimen terapéutico administrado:

Ochenta y cuatro pacientes (84%) han sido tratados con una pauta de ledipasvir 90mg + sofosbuvir 400 mg 1 comprimido cada 24 horas con o sin RBV durante 8,12 o 24 semanas y 66 (78,6%) obtuvieron RVS₁₂.

Dieciocho pacientes han recibido régimen terapéutico con ombitasvir 12,5 mg + paritaprevir 75 mg + ritonavir 50 mg en combinación con dasabuvir 250 mg, de los cuales 12 han sido curados de su hepatitis C (66,7%). Dentro de este subgrupo se cuantifica un éxitus previo a la determinación de carga viral en la semana 12 y una pérdida de seguimiento.

Tres afectos de VHC genotipo 1 (3%) han sido sometidos a una pauta de tratamiento con sofosbuvir + simeprevir +/- ribavirina durante 12 semanas. Dos pacientes han conseguido una remisión completa a las 12 semanas postratamiento y el restante ha fracasado. Un único paciente (1%) de este subgrupo fue tratado con peginterferón alfa-2a + sofosbuvir) + ribavirina durante 12 semanas obteniendo una RVS₁₂.

Genotipo 1a y/o b + Genotipo 3

Un único paciente del grupo a estudio con grado de fibrosis F3 y coinfección con VIH en estadio C3 (SIDA) ha recibido tratamiento con 60 mg/día de daclastavir en combinación con 400 mg/día de sofosbuvir durante 12 meses obteniendo una respuesta óptima.

Genotipo 1a y/o b + Genotipo 4

Once pacientes (6%) están infectados con VHC genotipo 1a/b + G4 y han sido sometidos a tratamiento con ledipasvir 90 mg en combinación diaria con sofosbuvir 400 mg, con o sin ribavirina durante 12 o 24 semanas. En total, 8 pacientes de 11 (72%) han eliminado el virus.

Genotipo 3

El 26,7% de la población a estudio (49 individuos) presenta infección por VHC genotipo 3. Veintitrés pacientes han tomado 60 mg/día de daclastavir + 400 mg/día de sofosbuvir en combinación o no con ribavirina durante 12 semanas obteniendo tasas de curación del 52,2% (12). Se han contabilizado 2 pérdidas de seguimiento incluyendo un abandono voluntario de la terapia. Dieciocho

infectados han seguido régimen terapéutico con ledipasvir 90 mg + sofosbuvir 400 mg 1 comprimido cada 24 horas más ribavirina durante 12 ó 24 semanas y los resultados han sido los siguientes: 15 han eliminado el virus (83,3%), uno ha fracasado (rebote virológico a la semana 12 postratamiento), y otro ha fallecido antes de finalizar la medicación. Cuatro pacientes con genotipo 3 tratados con peginterferón alfa-2a + sofosbuvir 400 mg/día + ribavirina han obtenido tasas de curación del 100%. Otros dos pacientes han tenido RVS₁₂ tras tratamiento con sofosbuvir (400 mg/día) + ribavirina con o sin peginterferón alfa-2b. Dentro de este grupo de pacientes con genotipo 3 se han registrado 2 que están en seguimiento por parte del servicio de Infecciosas pero que han rechazado iniciar tratamiento con AAD por el momento.

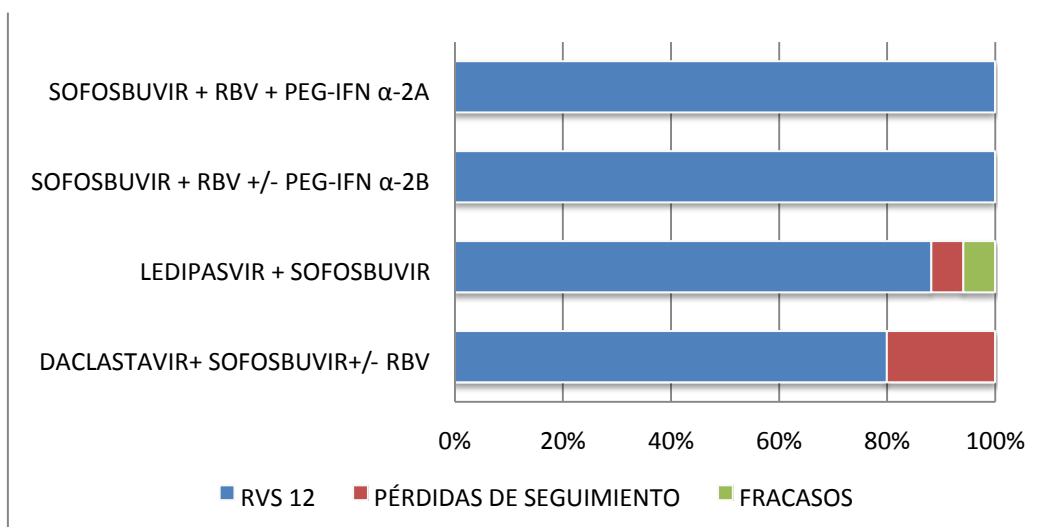


Gráfico 7. Resultados de los tratamientos con AAD para el genotipo 3.

Genotipo 4

Un 12% (22) de los pacientes poseen genotipo 4. Diecisiete de ellos han seguido el régimen terapéutico ledipasvir 90mg + sofosbuvir 400 mg 1 comprimido cada 24 horas con o sin ribavirina (en la mayoría no ha sido necesario su adición) durante 12 o 24 semanas de los cuales 15 (88,2%) han eliminado el virus de forma permanente. Tres pacientes han recibido ombitasvir 12,5 mg + paritaprevir 75 mg + ritonavir 50 mg (3 fármacos en 1 comprimido diario) combinado con ribavirina durante 12 semanas de los cuales uno ha logrado eliminar el virus. Un paciente ha seguido pauta de peginterferón alfa-2b + ribavirina + simeprevir durante 24 semanas con RVS₁₂. Ha habido un rechazo de tipo administrativo por pertenencia a otro área de salud a la propuesta de tratamiento con PEG-IFN alfa-2a + simeprevir + ribavirina durante 48 semanas.

Fracasos en el tratamiento con AAD en la cohorte seleccionada

Durante el periodo de observación de la cohorte en tratamiento con AAD, 4 pacientes no han alcanzado RVS₁₂ a pesar de haber seguido un tratamiento adecuado a sus características. Se recogen en la siguiente tabla:

FRACASOS	EDAD	SEXO	VIH	GENOTIPO VHC	ILB28	FIBROSIS	TRATAMIENTO CON AAD	RVS12
1º	51	Mujer	Negativo	G1a/b experienced	TT	F4	Sofosbuvir + Simeprevir+ RBV 12	278.735 UI/mL
2º	44	Varón	VIH A1	G1a/b experienced	Indeterminado	F4	Ledipasvir + sofosbuvir + RBV 24	994.849 UI/mL
3º	57	Varón	VIH C3	G3 naive	Indeterminado	F4	Ledipasvir + sofosbuvir + RBV 12	130.849 UI/mL
4º	51	Varón	VIH A2	G1a naive	CC	F2	Ledipasvir + sofosbuvir 8	1.815.572 UI/ml

Tabla 1. Datos sobre los fracasos de tratamiento en los pacientes a estudio. En el Anexo se recoge información más detallada sobre los fracasos de tratamiento.

DISCUSIÓN

El objetivo final del tratamiento de la hepatitis C consiste en la curación de la enfermedad y por tanto la erradicación del VHC. Esta erradicación se asocia con el parámetro RVS₁₂ (respuesta viral sostenida a las 12 semanas), donde numerosos estudios han demostrado que su obtención produce no solo la eliminación del virus sino que conlleva una importante reducción de las consecuencias y complicaciones de la hepatopatía (disminución de la necroinflamación, frenado de la progresión de la fibrosis e incluso mejora, prevención de la cirrosis y de CHC) incluyendo la mortalidad hepática.

La comercialización de los nuevos AAD ha permitido obtener tasas de curación del VHC incluso superiores al 95%¹⁴ en función del genotipo que se trate. En este estudio, las tasas de RVS₁₂ global independientemente del genotipo viral

fueron del 73,7%. Estos resultados pueden deberse al elevado porcentaje de pacientes con fibrosis hepática avanzada, estadios F3 y F4 (52% del total de la cohorte seleccionada), y al nada despreciable número de individuos coinfectados con VIH (66%); se ha demostrado que la carga viral de VIH funciona como un factor predictivo independiente de mala respuesta al tratamiento con AAD¹⁵. Aproximadamente un 27% de los pacientes tratados con AAD presentan genotipo 3 que, en comparación con el resto de genotipos, se sabe que presenta una peor respuesta a dicha terapia¹⁶. Este dato coincide con el de nuestro estudio, con una tasa de curación para el genotipo 3 del 65,3%, la menor de las tasas de RVS₁₂ según genotipo de la cohorte. También cabe añadir que un 25% de los pacientes son pretratados cuya condición se relaciona con una mayor dificultad de respuesta a la terapia por posibles mutaciones que favorecen la resistencia a AAD.

Por otro lado, se ha contabilizado un total de 9 pérdidas (4,9%) entre rechazos, abandonos, *exitus* previos a la obtención de RVS₁₂ y pérdidas de seguimiento.

En cuanto a los fracasos, puede jugar un papel relevante como ya se ha citado en el párrafo anterior, el hecho de que 3 de los 4 individuos presentan estadio F4 y además, 3 de ellos son coinfectados con VIH. La utilización de pautas débiles de tratamiento en estos pacientes puede favorecer la aparición de mutaciones de resistencia frente a AAD como es el caso de uno de nuestros fracasos que ha desarrollado resistencias NS3 proteasa, NS54 y NS5B a lo largo de la terapia. Este hecho plantea dudas sobre si se deberían realizar test de resistencias de manera basal previa instauración de tratamiento con AAD.

Otro dato importante de cara a la investigación sería conocer si la ILB28 influye en la obtención de RVS₁₂ con los nuevos AAD, como lo jugaba en tratamientos anteriores basados en interferón.

CONCLUSIÓN

El 70,3% de los pacientes tratados con los nuevos AAD en la consulta de Enfermedades Infecciosas del HCUV han conseguido RVS₁₂.

Diversos estudios muestran que el diagnóstico precoz y el inicio del tratamiento antiviral es la mejor medida para reducir el impacto de la enfermedad en los pacientes infectados por VHC, incluso en términos de ahorro económico para la

administración sanitaria porque evita el deterioro de la salud de los pacientes y, en consecuencia, los enormes gastos que se generan si hay que tratar las complicaciones (cirrosis, CHC y trasplante hepático). Por ello, consideramos que es importante el tratamiento precoz de los pacientes (estadios de fibrosis F0-F2), y la inversión en estudios epidemiológicos sólidos y en programas de *screening* para poder tener constancia de todos los pacientes infectados pues hoy en día solo se conocen una minoría.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e Igualdad. Plan estratégico para el abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud. Madrid; 2015 p.
2. Muñoz-Gómez J, Salmerón J. Prevalence of hepatitis B and C in Spain further data are needed. *Revista Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*; 2013; 105(5):245.
3. Los genotipos de la hepatitis C. *International Association of Providers of AIDS care*; 2014.
4. Maroto Vela M, García García F. Variabilidad genética del virus de la hepatitis C [Internet]. Facultad de Medicina y Hospital Universitario San Cecilio (Granada); 2005.
5. Romero Gómez M, Lacalle Remigio J. Tratamiento de la hepatitis crónica C por genotipos 2 y 3: revisión sistemática. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*; 2006; 29:Supl 2:139-145.
6. Romero Gómez M, García Romero D. Hepatitis C: crioglobulinemia y linfoma no-Hodgkin. *Revista española de Enfermedades digestivas*; 2008; 100(3):164-170.
7. Primeros datos en humanos de una vacuna contra el virus de la hepatitis C. V Simposio Internacional sobre la Atención de Hepatitis en Usuarios de Sustancias, Oslo (Noruega): Francesc Martínez; 2016.
8. Transmisión de la hepatitis C. *Associació Catalana de Malalts d'Hepatitis C (asscat)*; 2015.
9. Global burden of disease (GBD) for hepatitis C. *The Journal of Clinical Pharmacology*; 2004; 44:20-29.
- 10.12. Hepatitis C and the IL28B gene. Treatment Action Group (TAG); 2013.

11. Pineda J, Rivero A, Forns X, Calleja J. Guías AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C, 1st ed. Madrid: Belén Mobley; 2015.
12. Plaza J. Sanidad redoblará esfuerzos en detección precoz y acceso a fármacos en pacientes infectados por hepatitis C. Diario Médico (Área profesional)
13. Casi 60.000 personas han sido tratadas ya con los nuevos fármacos para la hepatitis C. Diario Médico (Área profesional); 2016.
14. O-Falade Nwulia O, Suárez-Cuervo C, Nelson D. Oral Direct-Acting Agent Therapy for Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review. Annals of Internal Medicine; 2017; 166(9):637-648.
15. La hepatitis C debe tratarse antes que el VIH en pacientes coinfectados. Associació Catalana de malalts d'hepatitis (ASSCAT); 2013.
16. Rodríguez Rodríguez R. Nuevas combinaciones antivirales para el tratamiento de VHC. MPG journal; 2016; 1(25):1-4.

ANEXO

Información detallada de la evolución de los fracasos de tratamiento en la cohorte seleccionada

La primera paciente había seguido 2 ciclos de tratamiento con INF-PEG y RBV uno en 2002 con respuesta viral parcial y otro en 2003 sin respuesta virológica precoz ni sostenida.

En el último año ha desarrollado un hepatocarcinoma sobre un hígado cirrótico secundario a infección crónica por VHC. El índice de Scheuer es P3 (necrosis erosiva moderada) L2 (necrosis acinar focal) F4 (fibrosis perinodular-cirrosis) y Child-Pugh A.

En la actualidad la paciente está admitida en consulta pretrasplante en el Hospital Universitario Río Hortega. Allí se encargarán de plantear el tratamiento antirretroviral de rescate a la espera de la intervención.

El segundo fracaso de tratamiento con AAD es un varón que había sido tratado anteriormente con INF-PEG y RBV sin respuesta ni rápida, ni precoz ni sostenida.

En 2012 con un estadio Child-Pugh A se decide pautar tratamiento con telaprevir, IFN-PEG y RBV que se retira tras 1 mes por falta de respuesta viral rápida e

intolerancia a la medicación (prurito y astenia intensa). Tras el mes de tratamiento la carga viral es de 225570 UI/mL.

En febrero de 2015, el paciente ha desarrollado un Child- Pugh tipo B (8 puntos) y se inicia terapia con sofosbuvir, simeprevir y ribavirina durante 12 meses. La respuesta viral a las 12 semanas postratamiento es de 666.928 UI/mL.

En diciembre de 2015 el paciente continúa con un Child-Pugh B y es aceptado para nueva dosis de AAD (información recogida en la tabla anterior) sin remisión.

En agosto de 2016 ingresa en el HCUV por descompensación hidrópica y Síndrome febril autolimitado. En las pruebas diagnósticas se aprecia evolución a Child-Pugh C (11 puntos) y confirmación de resistencias a NS3 proteasa, NS5A y NS5B.

En marzo de 2017 tras aprobarse la petición por el Ministerio de Sanidad inicia nuevo ciclo de tratamiento con sofosbuvir, velpatasvir y ribavirina con una duración prevista de 24 semanas. Ha sido valorado por la Unidad de Trasplante Hepático del HURH pero antes de admitirle en lista de espera es necesario que alcance una RVS₁₂.

El tercer paciente presenta un rebote virológico a la 12ª semana tras finalizar el régimen terapéutico con AAD. En este periodo el paciente ha desarrollado varices esofágicas grado I, gastropatía leve por hipertensión portal e hiperesplenismo secundario a la cirrosis hepática. Se realiza una petición para retratar al paciente con sofosbuvir+velpatasvir.

El cuarto fracaso de tratamiento se trata de un varón con antecedentes de infecciones curadas por hepatitis B (AC HBc IgG +) y hepatitis A (AC VHA IgG +) así como anticuerpos IgG positivos frente a citomegalovirus.

En abril de 2017 acude a control en la semana 12 tras haber finalizado el tratamiento y se detecta en la analítica una elevada carga viral de VHC. Se solicita nueva analítica de sangre para corroborar la falta de respuesta viral sostenida y una ecografía abdominal. A día de hoy se encuentra a la espera de resultados.

