

UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

FACULTAD DE MEDICINA

GRADO EN MEDICINA



TRABAJO FIN DE GRADO

Tratamiento de la infección por virus de la hepatitis C con fármacos de acción directa en la cohorte de pacientes coinfectados VHC/VIH del área oeste de Valladolid.

Autora: Paula Fernández Álvarez

Tutor: Dr. Pablo Bachiller Luque

Junio 2016

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	2
<i>Epidemiología</i>	2
<i>Familia, estructura y genotipos</i>	2
<i>Historia y mecanismos de transmisión</i>	2
<i>Coinfección VHC/VIH</i>	3
<i>Evolución tratamiento VHC</i>	4
HIPOTESIS Y OBJETIVOS	5
<i>Hipótesis</i>	5
<i>Objetivo principal</i>	5
<i>Objetivos secundarios</i>	5
PACIENTES Y MÉTODOS	6
RESULTADOS.....	9
DISCUSIÓN	14
CONCLUSIONES	17
BIBLIOGRAFÍA	18

ABREVIATURAS

AAD: Antivirales de acción directa	RBV: Ribavirina
AFP: Alfafetoproteína	RVS: Respuesta viral sostenida
CV: Carga viral	RVS12: Respuesta viral sostenida a la semana 12
DCV: Daclatasvir	post-tratamiento
GT: Genotipo	SMV: Simeprevir
HURH: Hospital Universitario Río Hortega	SOF: Sofosbuvir
INF: Interferón	VHC: Virus hepatitis C
IP: Inhibidores de proteasa	VIH: Virus inmunodeficiencia humana
PEG-INF: Interferón pegilado	

RESUMEN

Introducción: La prevalencia global de la hepatitis C es de 150 a 170 millones (3% de la población general). En España se sitúa entre el 1,6% y el 2,6%. Se calcula que 2,3 millones de personas con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en el mundo estarían coinfectadas por el virus de la hepatitis C (VHC), lo que supone una prevalencia mundial del 6,2%. En España, la seroprevalencia del VHC en personas coinfectadas por el VIH es actualmente de 37,7%. Con la aparición de los nuevos antivirales de acción directa (AAD) han cambiado las perspectivas en el tratamiento de la hepatitis C.

Hipótesis: El tratamiento de la hepatitis C con los nuevos AAD en pacientes coinfectados por VHC/VIH tiene la misma eficacia que en pacientes mono infectados.

Pacientes y métodos: Estudio observacional descriptivo de todos los pacientes coinfectados por VHC/VIH en seguimiento en la consulta de Enfermedades Infecciosas del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Río Hortega (HURH) de Valladolid que realizaron el tratamiento con los nuevos AAD para el VHC durante el periodo comprendido entre el mes de abril de 2015 y mayo de 2016.

Resultados: Se incluyeron en el estudio 30 pacientes con GT 1a (40%), 1b (20%), 3 (30%) y 4 (10%). El 87% eran varones y la edad media era de 48,9 años. Presentaban polimorfismos del gen IL28B CC (36,7%) y de los subtipos desfavorables CT/TT (63,3%). El 56,7% eran cirróticos, la mediana del grado de fibrosis fue de 13,8 KPa. El 43,4% habían recibido tratamiento previo para el VHC. La tasa de respuesta viral sostenida en la semana 12 post-tratamiento (RVS12) por protocolo fue del 92% y por intención de tratar del 80%. Se produjeron 5 pérdidas, obteniéndose en una de ellas RVS12. Los 2 fracasos que se observaron presentaron CV basales VHC superiores a 2.000.000 UI/ml.

Conclusiones: El tratamiento de la hepatitis C con los nuevos AAD en pacientes coinfectados VHC/VIH tratados en el HURH tiene la misma eficacia que en pacientes mono infectados, tanto en ensayos clínicos como en cohortes de pacientes de vida real.

INTRODUCCIÓN

Epidemiología

El virus de la hepatitis C (VHC) constituye un problema de salud pública a nivel mundial. La prevalencia global estimada del VHC es de 150 a 170 millones (3 % de la población general) con una incidencia anual de hasta 3-4 millones de nuevos casos (1). La distribución geográfica de estas infecciones virales es universal, aunque su prevalencia varía de unos países a otros en función del control ejercido sobre los diferentes mecanismos de contagio. La prevalencia del VHC en los diferentes países europeos varía entre el 0,1-5 % (2). En España la prevalencia de anticuerpos frente al VHC se sitúa entre el 1,6% y el 2,6% en la población general (1).

Familia, estructura y genotipos

El VHC pertenece a la familia *Flaviviridae* y es el único miembro del género Hepacivirus. Es un virus RNA de cadena simple y polaridad positiva (3).

El genoma del virus presenta una gran heterogeneidad, que se refleja en la existencia de genotipos (GT) y cuasiespecies. La alta tasa de mutación en el genoma de este virus se debe a la elevada tasa de error propia de las ARN polimerasa. Se conocen 7 genotipos, el último descrito recientemente, y al menos 67 subtipos distintos (4). El más frecuente a nivel mundial es el genotipo 1. Por otra parte, la generación de cuasiespecies en un mismo individuo infectado permite al VHC eludir la respuesta inmune del hospedador y producir una infección crónica.

Historia y mecanismos de transmisión

El VHC no fue descrito hasta 1989, cuando Michael Houghton y su equipo, demostraron que el VHC era el causante de la enfermedad conocida como “*hepatitis asociada a transfusión*” o “*hepatitis no-A, no-B*” (5). La transfusión sanguínea fue la responsable de la mayoría de los casos de infección por el virus C junto con el consumo de drogas por vía intravenosa antes de 1992 (6).

La transmisión parenteral es la vía más importante de infección por VHC. Se ha identificado claramente la transmisión a través de transfusiones o de sus hemoderivados, hemodiálisis, uso de drogas por vía parenteral y trasplante de órganos sólidos de donantes infectados (7). Pese a la enorme variabilidad que

ofrecen los resultados con respecto a la posibilidad de la transmisión sexual, existen evidencias que indican que el VHC puede transmitirse por ésta vía, aunque la frecuencia es muy baja. Se acepta que el riesgo de transmisión sexual anual del VHC es muy reducido en parejas estables monógamas (inferior al 1%), pero aumenta en aquellos con promiscuidad sexual y el antecedente de múltiples parejas sexuales, parejas de pacientes infectados con el VIH, personas que padecen enfermedades de transmisión sexual y hombres que mantienen sexo con otros hombres (7). La transmisión vertical del VHC, aunque no muy frecuente, también es posible. La carga viral (CV) de VHC elevada y la coinfección por el VIH son factores que se relacionan de forma directa con la posibilidad de este tipo de transmisión.

Coinfección VHC/VIH

Se calcula que 2,3 millones de personas con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en el mundo estarían coinfectadas por VHC, lo que supone una prevalencia del 6,2%. En comparación con las personas no infectadas por VIH, los individuos seropositivos tienen, en general, seis veces más probabilidades de tener hepatitis C (8).

En España, la seroprevalencia del VHC en personas coinfectadas por el VIH ha descendido de forma gradual de un 60,8% en 2002 hasta un 37,7% en 2015. En lo referente a la prevalencia de infección activa por el virus, ésta ha disminuido de forma significativa de un 54% en 2002 a un 22,1% en 2015 (9).

La coinfección VHC/VIH es más frecuente en personas con historia de exposición a productos sanguíneos, como los usuarios de drogas inyectables (UDI), en los que la prevalencia de coinfección puede superar el 70%(10).

Esta coinfección supone una complicación añadida por el gran número de personas afectadas, por el impacto negativo de la infección por VIH en la evolución natural de la hepatitis C (rápida evolución a cirrosis y desarrollo de hepatocarcinoma a edades más tempranas) y por la complejidad del manejo de estos pacientes. Entre las razones más relevantes para estos hechos se han considerado a largo de la evolución el papel del VIH como potenciador de la agresividad del VHC y la menor tasa de respuesta sostenida al tratamiento antiviral anti-VHC en pacientes coinfectados por VIH.

Evolución tratamiento VHC

El objetivo del tratamiento para el VHC es conseguir una respuesta viral sostenida en la semana 12 post-tratamiento (RVS12). El primer fármaco utilizado para el tratamiento de la hepatitis C fue el interferón (IFN). Su empleo se justifica por su efecto antiviral, antiinflamatorio, antifibrótico y anticarcinogénico. Las limitaciones que presentaba eran su administración subcutánea, sus efectos adversos y su baja eficacia. Posteriormente, surge la idea de combinar el IFN con una nueva molécula descubierta, la ribavirina (RBV). En 1998, es aprobado por la Agencia de Alimentos y Medicamentos (FDA) la administración de RBV en combinación con interferón pegilado (PEG-IFN) para el tratamiento de la hepatitis C. Esto elevó las tasas de RVS a poco más de 56 %, que en genotipos respondedores (GT 2 y 3) podían llegar a 75-80 % (11). Al “*pegilar*” la molécula de IFN se conseguía una disminución de su eliminación renal y hepática, haciendo posible la administración semanal del tratamiento y disminuyendo los efectos adversos.

En los últimos años han ido apareciendo una serie de fármacos de acción directa frente al virus. Los primeros antivirales de acción directa (AAD), aprobados en 2012, fueron los inhibidores de la proteasa de primera generación: telaprevir y boceprevir. Estos actúan uniéndose de forma reversible a la proteasa NS3/NS4A del virus. Se deben administrar en terapia combinada con PEG-INF más RBV, lo que se conoce como “*triple terapia*”, ya que se ha demostrado en numerosos estudios que su utilización en monoterapia favorece la aparición de resistencias. Consiguen una RVS del 75% (12).

Desde 2014 han aparecido nuevos AAD. Estos fármacos se administran en combinaciones terapéuticas diferentes. Al margen de los espectaculares resultados en cuanto a tasas de RVS, tienen muy pocos efectos adversos y mejoran el perfil de interacciones. Contamos con inhibidores de proteasa (IP) de segunda generación (simeprevir (SMV), paritetravir) inhibidores de la polimerasa NS5B (sofosbuvir (SOF), dasabuvir) e inhibidores de la fosfoproteasa NS5A (daclatasvir (DCV), ledipasvir, ombivastir).

HIPOTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis

El tratamiento de la hepatitis C con los nuevos antivirales de acción directa en pacientes coinfectados por VHC/VIH en el Hospital Universitario Río Hortega (HURH) de Valladolid tiene la misma eficacia que en pacientes mono infectados.

Objetivo principal

Describir la respuesta de los pacientes tratados con los nuevos antivirales de acción directa, definiendo el éxito terapéutico como carga viral no detectable en la semana 12 post-tratamiento (RVS12).

Objetivos secundarios

- Comparar los resultados de nuestra cohorte con los datos obtenidos en estudios realizados en pacientes tanto mono infectados como coinfectados por VHC/VIH.
- Describir las características epidemiológicas de nuestros pacientes y compararlas con otras cohortes de pacientes coinfectados de nuestro entorno.
- Describir las características basales de nuestros pacientes y compararlas con otros ensayos clínicos de pacientes coinfectados.
- Analizar la relación entre el resultado (éxito/fracaso) y diferentes variables basales: carga viral VHC, grado de fibrosis, nivel de inmunodepresión y tratamiento de VHC previos.

PACIENTES Y MÉTODOS

Considerando la hipótesis y los objetivos previamente mencionados, se ha diseñado un estudio de tipo observacional, descriptivo, transversal, de asociación cruzada y retrospectivo de los pacientes coinfectados por VHC y VIH en seguimiento en la consulta de Enfermedades Infecciosas del Servicio de Medicina Interna del HURH de Valladolid.

Se incluyen en el estudio a todos los pacientes coinfectados por VHC y VIH que realizaron el tratamiento con los nuevos AAD para el VHC durante el periodo comprendido entre el mes de abril de 2015 y mayo de 2016. En la visita basal se seleccionan los pacientes que cumplen los criterios propuestos por el SACYL (tabla 1). Posteriormente, en reunión conjunta con el “*Grupo de Trabajo para el Tratamiento de pacientes Coinfectados*”, constituido “ad hoc” y formado por infectólogos y farmacéuticos, se decide el tratamiento concreto para cada uno. De este modo, se realiza un muestreo no probabilístico de todos los casos seguidos en dicha consulta durante el periodo establecido.

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión del estudio

CRITERIOS INCLUSIÓN	
Fibrosis hepática (F2 – F3 – F4)	Fibrosis hepática (F0 – 1)
Todos	Mujeres con deseo de procrear. Pacientes con alta carga viral y con alto nivel de contagio, en función de su situación social/profesional.
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	
Pacientes que no cumplan los criterios anteriores Pacientes que rechacen el tratamiento	

La fuente de información utilizada para recopilar las variables analizadas es la historia clínica digitalizada de cada paciente:

- Variables de filiación: edad (años), sexo (varón/ mujer).
- Variables basales: peso (kg), talla (cm), GT, polimorfismo IL-28B, CV VHC (UI/ml), presencia de mutación Q80K, CHILD, MELD, valor elastografía (Kpa), grado de

fibrosis según elastografía (F0-F1: <7,6 Kpa/ F2: 7,6-9,5 Kpa/ F3: 9,6-12 Kpa/ F4: >12 Kpa), CV VIH (copias/ml) y linfocitos CD 4 (células/ μ l).

- Tratamientos VHC previos (Náive/ PEG-IFN + RBV / IP + PEG-IFN + RBV/ IFN +/- RBV / AAD) y tipo de fracaso en caso existir tratamiento previo (Recidivante/ Respondedor parcial/ Respondedor nulo/ Interrupción por EA/ Desconocido)

- Variables analíticas realizadas según los criterios de calidad del laboratorio del HURH. Éstas fueron recogidas al inicio del tratamiento, en la semana 4 de tratamiento, al final del tratamiento (semana 12 o 24 dependiendo de la duración), semana 12 post-tratamiento y semana 24 post-tratamiento: CV VHC (UI/ml), hemoglobina (g/dl), neutrófilos ($\times 1000 \mu$ l), plaquetas ($\times 1000 \mu$ l), tiempo de protombina (%), INR, creatinina (mg/dl), AST/GOT (UL,) ALT/GPT (U/L), bilirrubina (mg/dl), albúmina (g/dl), alfafetoproteína (ng/ml), CV VIH (copias/ml) y linfocitos CD4 (células/ μ l).

- Tratamientos VHC disponibles: (Sofosbuvir; Sofosbuvir/Ledipasvir; Ombitasvir/Paritaprevir/Ritronavir + Dasabuvir; Ombitasvir/Paritaprevir/Ritronavir; Sofosbuvir/Daclatasvir; Sofosbuvir/Simeprevir; Sofosbuvir + Interferón pegilado; Interferón pegilado); duración prevista (12 sem/ 24 sem) y asociación con RBV.

- Tratamiento VIH que estaban realizando.

- Resultado (RVS12/ No RVS12), definiendo como éxito terapéutico (RVS12) aquél paciente que presentando una carga vírica de VHC indetectable al final del tratamiento, permanece igual en la semana 12 post-tratamiento.

- Tipo de fracaso en caso de tratarse de un paciente sin RVS12 (No respondedor/ Recidivante)

Para la recogida de los datos confeccionamos una base de datos en el programa Microsoft Excel 2011 v. 14.6.0. Se introdujeron por una sola persona y fueron revisados por un experto. Tras su depuración exhaustiva se exportaron al programa estadístico SPSS v. 15.0 (SPSS Inc. 1989-2006), con el que se realizó el análisis estadístico. La pérdida de valores superior al 10% en una determinada variable será informada y considerada como un posible sesgo de información del estudio.

La normalidad de las variables cuantitativas han sido establecidas con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables de distribución normal se han descrito como

media \pm desviación estándar (DE) y las de distribución no normal y/o discretas como mediana y rango intercuartílico. Las variables cualitativas mediante la tabla de frecuencias absolutas y relativas (porcentajes) de sus categorías. Finalmente, se han utilizado histogramas de frecuencia, barras de error (variables normales) o diagramas de cajas (variables no normales) para analizar las variables cuantitativas y gráficos de barras para las cualitativas.

Este trabajo ha sido realizado siguiendo las recomendaciones de la Declaración de Helsinki de 1964 (última enmienda, 2013). Se cuenta con la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Río Hortega - Área Oeste de Valladolid.

Al tratarse de un estudio retrospectivo, no se ha solicitado el consentimiento informado, ya que no se entrevista a los pacientes y hemos establecido un procedimiento de codificación y enmascaramiento de los datos de carácter personal.

No existe conflicto de intereses ni se dispone de financiación por organismos públicos o privados.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 30 pacientes coinfectados por VHC/VIH con una edad media de 48,9 años, el 87% eran varones (tabla 2). El índice medio de masa corporal de los pacientes tratados fue de 24,1 (tabla 3).

Tabla 2. Características demográficas.

EDAD (años)		48,9 +/- 7,4	
		Frecuencia	Porcentaje
SEXO	Varón	26	86,7
	Mujer	4	13,3

Tabla 3. Características antropométricas

Peso (kg)	68,4 +/- 10,9
Talla (cm)	169, +/- 8,
IMC	24,1 +/- 2,7

Los pacientes contaron con una mediana en la escala *MELD* de 6,5 (Q1, Q3 = 6, 9). La mediana del *grado de fibrosis* hepático fue de 13,8 KPa (Q1, Q3 = 8,8; 22,4). La mediana de la *CV basal VHC* se halló en 2.167.937 UI/ml (Q1, Q3 = 676.198, 7.576.882). El resto de características previas al inicio del tratamiento con AAD se ven reflejadas en la tabla 4.

Tabla 4. Características clínicas y analíticas basales

MELD	6,5 (6,0 – 9,0)
Elastografía (KPa)	13,8 (8,8 – 22,4)
CV VHC (UI/ml)	2.167.937 (676.198,2 – 7.576.882)
Hemoglobina (g/l)	15,2 +/- 1,6
Neutrófilos (microL)	3.730 +/- 1.867
Plaquetas (microL)	129.000 +/- 62.522
Tiempo protombina (%)	109,4 +/- 12,4
INR	0,96 +/- 0,06
Creatinina (mg/dl)	0,93 +/- 0,42

AST/GOT (UL)	82,3 +/- 56,7
ALT/GPT (UL)	78,5 +/- 44,2
Bilirrubina (mg/dl)	0,96 +/- 0,68
Albúmina (g/dl)	4,1 +/- 0,5
AFP (ng/ml)	4,5 (3,3 – 7,1)
CV VIH (< 50 copias/ml)	100%
Linfocitos CD4 (cels/μl)	490 (338 – 756)

Los pacientes presentaron GT 1a (40%), 1b (20%), 3 (30%) y 4 (10). Respecto a los polimorfismos del gen IL28B encontramos CC (36,7%), CT (43,3%) y TT (20,0%). El 56,7% de los casos eran pacientes cirróticos (grado 4 de fibrosis). La mayoría de los individuos no habían recibido tratamiento previo del VHC, eran pacientes naïve (56,7%); el 26,7% habían sido tratados anteriormente con PEG-IFN + RBV y el 16,7% habían recibido previamente IFN +/- RBV. El tipo de fracaso que más frecuentemente se produjo en éstos últimos fue la respuesta nula. (Tabla 5).

Tabla 5. Características basales y tratamientos VHC previos.

GT	Frecuencia	Porcentaje
1a	12	40,0
1b	6	20,0
3	9	30,0
4	3	10,0
IL-28	Frecuencia	Porcentaje
CC	11	36,7
CT	13	43,3
TT	6	20,0
Grado de fibrosis (elastografía)	Frecuencia	Porcentaje
F2 + F3	13	43,3
F4	17	56,7
Tratamientos VHC previos	Frecuencia	Porcentaje
Náive	17	56,7
PEG-IFN + RBV	8	26,7

IFN +/- RBV	5	16,6
Tipo de fracaso	Frecuencia	Porcentaje
Náive	17	56,7
Recidivante	1	3,3
Respondedor nulo	8	26,7
Efectos adversos	4	13,3

El éxito terapéutico de nuestros pacientes *por protocolo* se produjo en el 92% de los casos. De los 25 pacientes que finalizaron el tratamiento 23 presentaron RVS12, produciéndose 2 fracasos (tabla 6). *Por intención de tratar* el éxito fue del 80% (tabla 7).

El estudio concluyó con 5 pérdidas. Uno de los pacientes fue ingresado en un centro penitenciario, resultando imposible su seguimiento. Un segundo paciente dejó “*motu proprio*” el tratamiento antes de la 8ª semana, consiguiendo una RVS12. En otros dos casos se decidió la suspensión del mismo por aparición de efectos adversos: disnea y malestar generalizado en uno de ellos y deterioro marcado de la función renal en el otro. Este último era un paciente con enfermedad hepática en estadio avanzado que muere posteriormente. El quinto caso falleció por muerte súbita probablemente secundaria a fallo cardíaco, se trataba de un paciente con elevado riesgo cardiovascular.

Tabla 6. Resultados por protocolo.

	Frecuencia	Porcentaje
RVS	23	92,0
No RVS	2	8,0

Tabla 7. Resultados por intención de tratar.

		Frecuencia	Porcentaje
Tratamiento completo	RVS	23	76,7
	No RVS	2	6,7
Pérdidas	RVS	1	3,3
	No RVS	4	13,3
Total		30	100

El 40% de las pérdidas presentaron una CV basal de VHC menor de 2.000.000 copias/ml y el 60% mayor de ésta cantidad. El 40% tenían el recuento de linfocitos CD4+ basales menor de 500. El 60% presentaron un grado 4 de fibrosis y un 40% un grado F2. El 60% eran pacientes naïve.

Respecto a los 2 fracasos, se trataban de dos varones con GT 1b y 3 y CV basales de VHC de 7.387.530 UI/ml y 2.971.806 UI/ml, respectivamente. El primero presentaba un grado 2 de fibrosis y el segundo un grado 4. Ninguno había recibido tratamiento previo para la hepatitis C y en ambos casos la duración del tratamiento con los nuevos AAD fue de 12 semanas. La CV basal VIH era no detectable en los dos. El primero de ellos recibió LDV/SOF y realizaba tratamiento antirretroviral concomitante con emtricitabina/tenofovir DF/rilpivirina. El segundo recibió SOF/DCV en asociación con RBV y su tratamiento antirretroviral consistía en raltegravir + emtricitabina/tenofovir DF. En ambos casos el fracaso terapéutico consistió en una *recidiva*, ya que al finalizar el tratamiento sus CV VHC eran indetectables. Sin embargo, en la semana 12 post-tratamiento presentaron 7.058.304 UI/ml y 216.652 UI/ml, respectivamente.

De la tabla 7 a 10 se muestran las tablas de contingencia entre los resultados del estudio y diferentes variables basales de los pacientes (CV de VIH, CD4+, grado de fibrosis y tratamientos VHC previos).

Tabla 8. Tabla de contingencia (Resultado - CV basal VHC)

		CV basal VHC (UI/ml)				Total
		<800.000	800.000-2.000.000	2.000.000-6.000.000	>6.000.000	
Resultados	RVS	7 (87,5%)	5 (83,3%)	5 (71,4%)	6 (66,7%)	23 (76,6%)
	No RVS	0 (0%)	0 (0%)	1 (14,3%)	1 (11,1%)	2 (6,7%)
	Pérdidas	1 (12,5%)	1 (16,7%)	1 (14,3%)	2 (22,2%)	5 (16,7%)

Tabla 9. Tabla de contingencia (Resultado - Linfocitos CD4 basales)

		LINFOCITOS CD4+ (cels/ μ l)		Total
		>500	<500	
Resultados	RVS	10 (71,5%)	13 (81,25%)	23 (76,7%)
	No RVS	1 (7,1%)	1 (6,25%)	2 (6,7%)
	Pérdidas	3 (21,4%)	2 (12,5%)	5 (16,6%)

Tabla 10. Tabla de contingencia (Resultado - Grado de fibrosis)

		Grado de fibrosis (elastografía)			Total
		F2	F3	F4	
Resultados	RVS	7 (70,0%)	3 (100,0%)	13 (76,5%)	23 (76,7%)
	No RVS	1 (10,0%)	0 (0%)	1 (5,9%)	2 (6,7%)
	Pérdidas	2 (20,0%)	0 (0%)	3 (17,6%)	5 (16,6%)

Tabla 11. Tabla de contingencia (Resultado – Tratamiento VHC previo)

		Tratamientos VHC previos			Total
		Näive	PegIFN + RBV	IFN +/- RBV	
Resultados	RVS	12 (70,6%)	6 (75,0%)	5 (100%)	23 (76,7%)
	No RVS	2 (11,8%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (6,7%)
	Pérdidas	3 (17,6%)	2 (25,0%)	0 (0%)	5 (16,6%)

DISCUSIÓN

Hemos estudiado 30 pacientes coinfectados VHC/VIH que iniciaron tratamiento frente a la hepatitis C, obteniendo una *RVS12 por protocolo* del 92% y una *RVS12 por intención de tratar* del 80%. Los AAD utilizados fueron LDV/SOF (63,3%), DCV/SOF (26,7%) y SOF/SMV (10%). Se asoció RBV al 46,6% de los tratamientos. Estos resultados los consideramos comparables con los ensayos clínicos pivotaes de los diferentes fármacos realizados tanto en pacientes mono infectados, como en coinfectados.

Las tasas de RVS12 obtenidas en ensayos clínicos en mono infectados son muy elevadas. Los pacientes con GT 1a y 1b en tratamiento con LDV/SOF obtuvieron unas tasas de RVS12 entre el 97% y 99%, dependiendo de la asociación o no de RBV, en el estudio ION 1 (13); estas tasas se encontraron entre el 94% y 99% en el estudio ION 2 (14) y entre el 96% y 98% en el estudio ION 3 (15). En el estudio ALLY-3 se observó una RVS12 del 63% en pacientes cirróticos con GT 3 y en tratamiento con SOF/DCV, ascendiendo hasta un 96% en los sujetos sin cirrosis (16). Los pacientes con GT 3 y este mismo tratamiento consiguieron tasas de RVS12 del 89% en el estudio AI444040 (17). En el estudio HPC2002 (COSMOS) las tasas de RVS12 de los pacientes tratados con SOF/SMV variaron entre el 79% y el 100%, dependiendo del nivel de fibrosis de los mismos y del uso asociado de RBV (18).

Respecto a los ensayos clínicos en pacientes coinfectados las tasas obtenidas de RVS12 presentan resultados similares. En el estudio ION-4 la tasa general de RVS12 en pacientes coinfectados tratados con LDV/SOF fue entre 94% (cirrosis) y 96% (sin cirrosis) (19). La RVS12 observada en pacientes con el mismo tratamiento y GT 1a fue del 98% en el estudio ERADICATE (20). En el estudio ALLY-2 se logró una RVS12 en el 97% de los pacientes con DCV/SOF (21). En pacientes naïve, con GT 1 del VHC y en tratamiento con SMV + PEG + RVB se consiguieron tasas del 79% en el estudio C212 (22).

En la cohorte de mono infectados americana TRIO se obtuvo una *RVS12 por protocolo* del 94% y *por intención de tratar* del 82% tras el tratamiento con SOF/SMV (23). En la cohorte francesa (*French ANRS CO22 HEPATHER*) tras tratamiento con SOF/DCV en pacientes con GT 3 se obtuvieron tasas de RVS12 de 76% en enfermos con cirrosis y del 92% en aquellos sin cirrosis (24).

Recientemente datos de RVS12 presentados de cohortes de pacientes coinfectados tratados en “*vida real*” muestran ciertas discrepancias. La *cohorte de veteranos estadounidense* aporta tasas de RVS12 del 92% en mono infectados frente al 91% en coinfectados (25). En una comunicación reciente se compararon las cohortes españolas de mono infectados (*GEHEP-MONO*) y coinfectados (*HEPAVIR-DAA cohort*) obteniendo tasas de RVS12 de 95% y 89%, respectivamente. En el análisis multivariable de estas cohortes españolas ajustado por edad, sexo, GT y CV basal VHC, la característica de estar coinfectado se asoció a una peor respuesta al tratamiento (26).

De nuestros 30 pacientes el 86,7% eran varones con una edad media de 48,90 años, semejante a la edad media de 49,5 años obtenida en el estudio observacional realizado sobre la *cohorte de pacientes coinfectados del Hospital 12 de Octubre de Madrid* (27). El GT más frecuente de nuestra serie fue el 1a (40%), similar al estudio realizado sobre la *cohorte de pacientes coinfectados del Hospital de Santa Bárbara de Soria* donde el GT más prevalente era el 1a con una tasa del 34,6% (28). Los polimorfismos del gen IL28B más frecuentes entre nuestros pacientes fueron los subtipos desfavorables (CT/TT), encontrándose en un 63,3% de los casos estudiados; datos próximos a los observados en el *estudio ION-4*, donde el haplotipo CC sólo estaba presente en un 24% de los casos. Respecto a la CV basal VHC la media de nuestros pacientes fue de 4.679.624,37 UI/ml , lo cual se aproxima a la media de 5.011.872,3 UI/ml obtenida en el *estudio ION- 4* (19). El 100% de nuestros pacientes presentaron una CV basal VIH menor de 50 copias/ml, semejante a la presentada en el *estudio ALLY-2* en el que el 94% de los casos presentaron CV basal menor a dicho rango (21). Entre nuestros pacientes el recuento basal de linfocitos contó con una mediana de 490 cels/ μ l (Q₁, Q₃ = 338, 756); alejada de la mediana resultante en el *estudio ION-4*, 662 cels/ μ l (Q₁, Q₃ = 469, 823) (19). Un 56,7% eran pacientes cirróticos (grado 4 de fibrosis), esto difiere del *estudio ERADICATE* que excluía a pacientes con enfermedad hepática en fase de cirrosis (20), los cuales suelen responder peor al tratamiento. La mayor parte de los casos no habían recibido tratamiento previo del VHC (56,7%); datos que se alejan ligeramente de los encontrados en el *estudio ION-4*, donde la tasa de pacientes naïve era del 45% (19); en el *estudio ERADICATE* ningún paciente había recibido tratamiento previo de la hepatitis C (20).

Debido al reducido número de pacientes estudiados y a la gran cantidad de éxitos no tenemos suficiente potencia estadística para dar datos significativos. Sin embargo, podemos establecer que en nuestra serie los dos fracasos presentaron una CV basal VHC superior a 2.000.000 UI/ml. No hemos encontrado valores concluyentes en la literatura que consoliden este hallazgo. En el estudio *“Experiencia en el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) con los nuevos antivirales de acción directa (AAD)”* realizado en el Hospital Dr. Negrín en Las Palmas de Gran Canaria, se analizó una cohorte de 122 pacientes, de los cuales solo 12 (9,8%) presentaban coinfección con el VIH. La RVS12 obtenida en el estudio fue del 97,5%. Los 3 fracasos resultantes eran VIH negativos y presentaron CV basales VHC de 244.000 UI/ml, 1.140.000 UI/ml y 2.790.000 UI/ml (29).

No hemos encontrado diferencias a destacar respecto al resto de parámetros estudiados.

En nuestra serie hemos contado con un 16,7% de pérdidas. No se ha detectado una causa que justifique esta tasa tan elevada, siendo llamativos los dos fallecimientos dentro de este grupo. Sin embargo, sólo uno de ellos presentaba enfermedad hepática en fase avanzada; tratándose el segundo de un paciente con importantes factores de riesgo cardiovascular. Esto nos hace reflexionar sobre la elevada comorbilidad asociada a los pacientes coinfectados.

Entre las limitaciones del estudio se incluye el reducido número de pacientes del que dispusimos. Por motivos ajenos al estudio se retrasó el inicio del tratamiento de un gran porcentaje de pacientes, por lo que éstos fueron excluidos al no cumplir las fechas de los periodos establecidos para llevar a cabo el proyecto.

Por otro lado, la cumplimentación de las historias clínicas, ha desencadenado la ausencia de ciertos datos de determinados pacientes que podrían hacer que algunos resultados se encontraran sesgados.

Nuestra cohorte podrá seguir nutriéndose de los pacientes que continúan en tratamiento, quedando ya las bases establecidas para llegar a obtener datos sólidos y fiables en un futuro próximo.

CONCLUSIONES

1. El tratamiento de la hepatitis C con los nuevos AAD en pacientes coinfectados VHC/VIH tratados en el HURH tiene la misma eficacia que en pacientes mono infectados, tanto en ensayos clínicos como en cohortes de pacientes de vida real.
2. La RVS12 obtenida es similar a otras cohortes de pacientes coinfectados VHC/VIH.
3. La cohorte estudiada presenta unas características epidemiológicas y basales que no difieren de otras cohortes de pacientes coinfectados de nuestro entorno.
4. La CV basal VHC podría ser un factor desfavorable en la respuesta terapéutica de pacientes coinfectados con AAD. No hemos encontrado otros datos basales que puedan influir en ella.
5. Se debe de implementar una historia clínica protocolizada para optimizar la obtención de datos sólidos que mejoren la evidencia científica.
6. Es necesaria la creación de cohortes multicéntricas de vida real que evidencien la práctica clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Muñoz-Gámez JA y Salmerón J. **Prevalence of hepatitis B and C in Spain – further data are needed**. Rev Esp Enferm Dig. 2013; 105: 245-8.
2. Calleja Panero JL, Llop Herrera E, Ruiz Moraga M, de la Revilla Negro J, Calvo Bonacho E, Pons Renedo F, et al. **Prevalence of viral hepatitis (Band C) serological warkers in healthy working population**. Rev Esp Enferm Dig. 2013; 105: 249-54.
3. Trapero M, Moreno R. **Hepatitis C crónica**. En: Montoro MA y García-Pagán JC, editores. Gastroenterología y Hepatología. Problemas comunes en la práctica clínica. 2ª edición. Madrid: Jarpyo Editores, S.A.; 2012. p 787-797.
4. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, et al. **Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource**. Hepatology. 2014; 59: 318-327.
5. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. **Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome**. Science. 1989; 244: 359-62.
6. **Recommendations for prevention and control of hepatitis C Virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease**. Centers for disease control and prevention. MMWR Recomm Rep. 1998; 47: 1-38.
7. Echevarría Mayo JM. **Biología molecular del virus de la hepatitis C: organización genómica, genotipos y cuasiespecies**. En: Diago M y Planas R, editores. Manual de hepatitis C. Aspectos biológicos, clínicos y terapéuticos. 1ª edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2004. p. 28-51.
8. Platt L, Easterbrook P, Gower E, McDonald B, Sabin K, McGowan C, et al. **Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis**. Lancet Infect Dis. 2016 February 24. Doi: 10.1016/S1473-3099(15)00485-5. (Epub ahead of print).
9. Berenguer J, Rivero A, Jarrín I, Núñez MJ, Vivancos MJ, Crespo M, et al. **Coinfección por VIH/VHC en España: prevalencia y características de los pacientes**. Open Forum Infect Dis. 2016 (Published online 2016 Mar 11); 3: ofw059. Doi: 10.1093/ofid/ofw059.
10. Soriano V, Martín-Carbonero L, Vispo E, Labarga P, Barreiro P. **Infección por virus de la inmunodeficiencia humana y hepatitis víricas**. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011; 29: 691–701.
11. Sánchez YA, Arús E. **Historical curse of antiviral therapies in chronic hepatitis C**. Rev cubana med. 2010; 49: 65-77.
12. Doyle JS, Aspinall E, Liew D, Thopson AJ, Hellard ME. **Current and emerging antiviral**

- treatments for hepatitis C infection.** Br J Clin Pharmacol. 2013; 75: 931-943.
13. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, *et al.* **Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection.** N Engl J Med. 2014; 370: 1889-1898.
 14. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, *et al.* **Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection.** N Engl J Med. 2014; 370: 1483-1493.
 15. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, *et al.* **Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis.** N Engl J Med. 2014; 370: 1879-88.
 16. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros P, Freilich BF, *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 Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Boston, USA, Nov 7-11 2014. Abstract LB-3.
 17. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, *et al.* **Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection.** N Engl J Med. 2014; 370: 211-21.
 18. Lawitz E, Sulkowski M, Ghalib RH, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, *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; 384: 1756-1765.
 19. Naggie S, Cooper C, Saag MS, Yang JC, Stamm LM, Pang PS, *et al.* **Ledipasvir/sofosbuvir for 12 Weeks in Patients Coinfected With HCV and HIV-1: ION-4.** Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Seattle, WA, USA; 2015 Feb 23-26. Abstract 152LB.
 20. Osinusi A, Townsend K, Kohli A, Nelson A, Seamon C, Meissner EG, *et al.* **Virologic response following combined ledipasvir and sofosbuvir administration in patients with HCV genotype 1 and HIV co-infection.** JAMA. 2015; 313: 1232-9.
 21. Wyles D, Ruane P, Sulkowski M, Dieterich D, Luetkemeyer A, Morgan T, *et al.* **Daclatasvir in Combination With Sofosbuvir for HIV/HCV Coinfection: ALLY-2 Study.** Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Seattle, WA, USA; 2015 Feb 23-26. Abstract 151LB.
 22. Dieterich D, Rockstroh JK, Orkin C, Gutiérrez F, Klein MB, Reynes J, *et al.* **Simeprevir (TMC435) with pegylated interferon/ribavirin in patients coinfecting with HCV genotype 1 and HIV-1: a phase 3 study.** Clin Infect Dis. 2014; 59: 1579-87.
 23. Dieterich D, Bacon BR, Flamm SL, Kowdley K, Milligan S, Tsai N, *et al.* **Evaluation os**

- sofosbuvir and simeprevir-based regimens in the TRIO network: academic and community treatment of a real-world, heterogeneous population.** 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; Boston, MA, USA; 2014 November 7-11; 220A. Abstract 46.
24. Pol S, Bourliere M, Lucier S, De Ledinghen V, Zoulim F, Dorival-Mouly C, et al. **Safety and efficacy of the combination daclatasvir-sofosbuvir in HCV genotype 1-mono-infected patients from the French observational cohort ANRS CO22 HEPATHER.** Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; Vienna, Austria; 2015 April 22-26; S258. Abstract L03.
25. McGinnis J, McCombs J, Mehta D, Fox S, Tonnu-MiHara I. **Analysis of the impact of HIV co-infection on hepatitis C treatment effectiveness for patients using new direct-acting antivirals.** J Hepatology. 2016; 64: S219-220.
26. Nuekam K, Suarez-Santamaría M, Rivero-Juárez A, Romero Palacios A, Ortega E, de los Santos-Gil I, et al. **HIV coinfection impairs response to DAA-based HCV therapy.** J Hepatology. 2016; 64: S219.
27. Domínguez-Domínguez L, Matarranz M, Bisbal O, Lagarde M, Hernando A, Rubio R, et al. **Análisis de las interrupciones del tratamiento del VHC con terapias libres de interferón en pacientes coinfectados por el VIH.** Enferm Infecc Microbiol Clin. 2016; 34 (Espec Cong 1): 9-399.
28. Moya Z, Redondo MJ, Pereira de Vicente M, Sánchez A, Del Valle M. **Coinfectados VIH-VHC Crónica en Soria.** XXXI Congreso de la Sociedad Castellano, Leonesa, Cantabria de Medicina Interna, Valladolid, 27-28 de mayo de 2016. <https://comunicacionessocalmi.wordpress.com/2016/05/16/coinfectados-vih-vhc-cronica-en-soria/>
29. Iglesias L, Delgado L, Granados R, Serrano M, Quiñones I, Varela E, et al. **Experiencia en el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) con los nuevos antivirales de acción directa (AAD).** Enferm Infecc Microbiol Clin. 2016; 34 (Espec Cong 1): 9-399.