

---

# RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C CON ANTIVIRALES DE ACCION DIRECTA

---

Trabajo Fin de Grado



**Autor: SARAI ROMERO MORENO**

**Tutora: Dr. GLORIA SÁNCHEZ ANTOLÍN**

JUNIO DE 2016

UNIDAD DE HEPATOLOGÍA DEL HURH  
UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

# ÍNDICE

## 1. INTRODUCCIÓN

- 1.1 Historia y evolución de la hepatitis C
- 1.2 Diagnóstico del VHC
- 1.3 Epidemiología
- 1.4 Enfermedad de declaración obligatoria (EDO)
- 1.5 Evolución del tratamiento → Antivirales de acción directa (AAD)

## 2. OBJETIVOS

## 3. MATERIAL Y MÉTODOS

- 3.1 Selección de los candidatos
- 3.2 Recogida de datos clínicos
  - 3.2.1 Definiciones de las variables objeto de estudio
- 3.3 Análisis de datos
  - 3.3.1 Recogida y tratamiento de datos
  - 3.3.2 Análisis estadístico
- 3.4 Aspectos éticos
- 3.5 Búsqueda bibliográfica

## 4. RESULTADOS

- 4.1 Pacientes no trasplantados
- 4.2 Pacientes trasplantados

## 5. DISCUSIÓN

## 6. CONCLUSIÓN

## 7. BIBLIOGRAFÍA

## **RESUMEN**

La Hepatitis C (VHC) es la causa más frecuente de cirrosis hepática en el mundo occidental. En el último año, la aparición de nuevos antivirales de acción directa (AAD) ha mejorado la tasa de respuesta viral sostenida (RVS) y la seguridad del tratamiento. Nuestro objetivo es conocer la eficacia y la seguridad de los distintos tratamientos AAD en un grupo de pacientes tratados en el Hospital Universitario Río Hortega (HURH). Es un estudio retrospectivo-descriptivo, que incluye a los primeros 98 pacientes no trasplantados y a 18 pacientes trasplantados tratados para VHC en nuestro centro con AAD. Se recogieron: edad, sexo, AAD, duración, datos analíticos (pretratamiento, al final del tratamiento y a las doce semanas postratamiento), RVS, mortalidad y aparición de hepatocarcinoma a lo largo del tratamiento. La eficacia de los AAD para VHC es muy elevada, en nuestra serie la RVS fue del 97.6% en el grupo de no trasplantados y de un 88,89% en trasplantados con cualquier combinación. Se observaron diferencias significativas en los valores de bilirrubina, GOT y GPT al final del tratamiento y a las 12 semanas postratamiento, respecto a la analítica basal. No hubo diferencias significativas en la RVS según el tipo de tratamiento, el nivel de fibrosis o el genotipo. Todas las combinaciones de tratamiento fueron muy seguras presentando sólo algún efecto adverso relacionado con la terapia, siendo la mayoría de ellos leves.

## **1.- INTRODUCCIÓN**

### **1.1 Historia y evolución de la hepatitis C**

La hepatitis C es una enfermedad hepática causada por un virus RNA, del que se conocen 7 genotipos y al menos 67 subtipos distintos. Este virus puede causar una infección tanto aguda como crónica, cuyas manifestaciones pueden variar entre una afectación hepática leve y una enfermedad avanzada con el desarrollo de cirrosis y/o hepatocarcinoma. El período de incubación puede variar de dos semanas a seis meses. Por lo general, la infección aguda es asintomática en un 80%. Aproximadamente un 15-45% de las personas infectadas eliminan el virus espontáneamente en un plazo de seis meses sin

necesidad de tratamiento alguno y el 55-85% restante desarrollarán la infección crónica. Del 15-30% de los pacientes con infección crónica evolucionarán a cirrosis hepática en un plazo de 20 años (Figura 1), siendo actualmente la hepatitis crónica por VHC la causa principal de cirrosis y trasplante hepático. La cirrosis es el factor de riesgo más importante para el carcinoma hepatocelular (CHC 2-4%), independientemente de su etiología <sup>[1]</sup>.

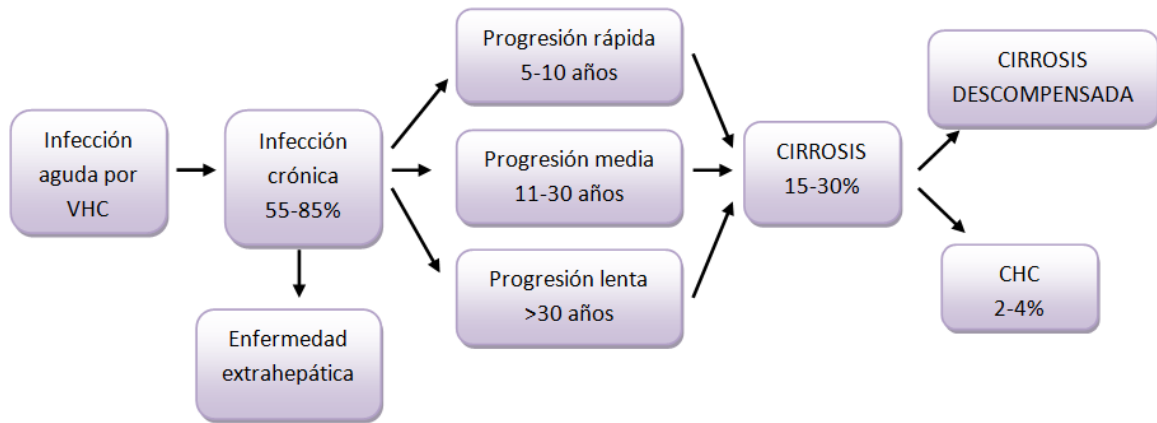


Figura 1. Historia natural de la infección por la hepatitis C<sup>[1]</sup>

Se transmite principalmente por vía parenteral, por la exposición percutánea o de mucosas a sangre y hemoderivados infectados con el virus. El VHC se puede transmitir también por vía sexual, o vertical (no hay transmisión por lactancia materna), por consumo de drogas vía intranasal y por contactos percutáneos inadvertidos intrafamiliares, siendo estas formas de transmisión menos frecuentes <sup>[1]</sup>.

## 1.2 Diagnóstico del VHC

En cuanto al diagnóstico, ante la sospecha de infección por VHC, debe realizarse una historia clínica completa y la exploración física del paciente. Hay que solicitar una analítica general que, entre otros parámetros, incluya niveles de transaminasas séricas. Debe obtenerse además una serología frente a otros virus hepatotropos y frente al VIH <sup>[1]</sup>.

El diagnóstico es secuencial, consiste en la detección de anticuerpos mediante test serológicos; se puede medir el antígeno del VHC, sin embargo, según las guías, la técnica diagnóstica de confirmación de elección es la PCR cuantitativa con determinación del genotipo (importante para decidir el tratamiento

adecuado) y los polimorfismos (polimorfismos del gen de interleuquina IL28B, importantes en predecir la eficacia del tratamiento con interferón pegilado y ribavirina). Por último, se evalúa el daño hepático, tradicionalmente realizado mediante biopsia hepática, pero en los últimos años lo más utilizado en la práctica clínica es la medición de la fibrosis mediante fibroscan o elastografía de transición hepática, en combinación, a veces, con índices serológicos. La determinación del nivel de fibrosis es clave para establecer la estrategia terapéutica y el seguimiento<sup>[1]</sup>.

### **1.3 Epidemiología**

La magnitud del problema se manifiesta con una prevalencia mundial de un 3% (más de 185 millones de personas), una incidencia mundial de 3 a 4 millones de personas por año y una mortalidad de 350.000 personas por año<sup>[1]</sup>.

En España la prevalencia es de un 1,7- 2,6% (1 millón de personas), una incidencia de 2,3 de cada 100.000 habitantes/ año, una morbilidad que supone 26.500 ingresos por año y una mortalidad del 10,65% anual<sup>[1]</sup>.

Se estima que la incidencia de carcinoma hepatocelular en Europa y Estados Unidos alcanzará un pico en 2020 con 78.000 nuevos casos en Europa y 27.000 en los Estados Unidos<sup>[2]</sup>.

En 2012 en Europa, se publicaron datos que mostraron una mayor frecuencia en varones que en mujeres (2:1) y más de la mitad de los casos con una edad comprendida entre los 25 y 44 años. La inyección de drogas (UDIs) como vía de transmisión fue la causa más prevalente y hubo un ascenso en el contagio de la infección entre hombre homosexuales<sup>[1]</sup>.

En 2006 en España se publicó un estudio de prevalencia que mostró dos picos de edad: el primero en pacientes nacidos entre 1956-1971 sobre todo relacionado con UDIs, y otro pico en nacidos en 1946 seguramente por jeringuillas de vidrio o transfusiones sanguíneas antes del cribado sistemático del virus en sangre establecido en 1990 (pruebas de laboratorio destinadas a la detección de anticuerpos contra el virus de la Hepatitis C y a partir de 2002 se aplica en todos los Centros de Transfusión, la tecnología de amplificación de nucleótidos o TAN)<sup>[1]</sup>.

La distribución de los casos por genotipos más frecuentes en España es como sigue: 1b (43,8%), el 1a (25,5%) y el 3 (19,6%) (24, 25) <sup>[1]</sup>.

Se estima que hay de 4-5 millones de personas en el mundo coinfectadas VHC-VIH, calculándose que globalmente un 20-25% de los pacientes VIH+ tienen además VHC, atribuible sobre todo a UDIs y compartiendo ambas infecciones las mismas vías de transmisión, solo que con capacidades infectivas diferentes, siendo mayor la VHC por vía parenteral y el VIH por vía sexual. Actualmente se han descrito brotes de VHC con VIH en hombres homosexuales. Esta coinfección supone un impacto negativo del VIH en la evolución natural de la hepatitis C, es decir, que la hace evolucionar más rápidamente a cirrosis, suponiendo menos supervivencia tras el primer episodio de descompensación de la hepatopatía y complicando el manejo de estos pacientes. Las diferentes guías recomiendan el cribado de anticuerpos anti VHC en pacientes VIH+ <sup>[1]</sup>.

La coinfección del VHC con el VHB es más frecuente en países endémicos de VHB, provocando una evolución más rápida de la fibrosis y mayor incidencia de hepatocarcinoma <sup>[1]</sup>.

Las personas con mayor riesgo de infección por el VHC coinciden con las que presentan riesgo elevado de desarrollar tuberculosis, resultando que la coinfección es especialmente frecuente en países donde la tuberculosis es endémica y los hemoderivados no se controlan de manera rutinaria. El manejo adecuado de los pacientes con infección por VHC supone descartar la existencia de una tuberculosis activa y en el caso de que exista esta coinfección debe tenerse especialmente en cuenta la posibilidad de interacciones y efectos adversos derivados de los tratamientos <sup>[1]</sup>.

#### **1.4 Enfermedad de declaración obligatoria (EDO) <sup>[1]</sup>**

El VHC es una Enfermedad de Declaración Obligatoria (EDO). Los objetivos de vigilancia epidemiológica de la hepatitis C son:

- Identificar los nuevos casos de infección por VHC (casos de infección aguda reciente) y describir los factores y prácticas de riesgo para identificar, prevenir y controlar la transmisión de la enfermedad.

- Detectar, investigar y controlar brotes tanto en el ámbito de la asistencia sanitaria como los relacionados con prácticas de riesgo.
- Identificar y monitorizar la evolución temporal de los casos de nuevo diagnóstico de infección por VHC y sus características epidemiológicas básicas para disponer de información que permita orientar las políticas de prevención y control de la enfermedad en la población.

En cuanto al modo de vigilancia, las Comunidades Autónomas tienen que notificar los casos confirmados de infección aguda reciente de forma individualizada al Centro Nacional de Epidemiología (CNE), a través de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE).

### **1.5 Evolución del tratamiento → Antivirales de acción directa (AAD)**

Históricamente, los agentes terapéuticos disponibles utilizados para el tratamiento del VHC, terapias basadas en interferón (IFN), han tenido un éxito limitado en la eliminación de la enfermedad con tasas de eficacia que oscilan entre 20% y 40% de RVS a los 6 meses de terminar el tratamiento. Estos fármacos eran caros tanto en términos de costes directos como indirectos, y tenía numerosos efectos adversos que limitaban su aceptabilidad por los individuos. Por otra parte, el uso de terapias basadas en IFN están contraindicadas en individuos con enfermedades autoinmunes, trastornos depresivos y aquellos con coronariopatía avanzada o enfermedad cerebrovascular. Además, tienen una eficacia limitada en relación al genotipo, los polimorfismos (IL28B), la obesidad, la diabetes mellitus, la etnia y la coinfección con VHB o VIH<sup>[2]</sup>.

Recientemente se han desarrollado antivirales de acción directa (AAD), terapias que se asocian con mayores tasas de cumplimiento terapéutico, menos efectos adversos, y no parecen estar limitadas por la presencia de una variedad de factores que afectan negativamente a los resultados de las terapias previas basadas en interferón<sup>[2]</sup>.

Las indicaciones de tratamiento de estas nuevas terapias en función de su prioridad, se enumeran en la (Tabla 1) <sup>[1]</sup>.

Prioridad de tratamiento	Grupo de pacientes
<b>Tratamiento indicado</b>	Todos los pacientes naïve y pretratados con cirrosis
<b>Tratamiento prioritario</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pacientes con fibrosis hepática (F2-F4)</li> <li>2. No respondedores a triple terapia con IP de 1ª generación</li> <li>3. Lista de espera de trasplante hepático</li> <li>4. Trasplantados hepáticos con recidiva en injerto</li> <li>5. Trasplantados no hepáticos</li> <li>6. VIH o VHB +</li> <li>7. Manifestaciones extrahepáticas clínicamente relevantes</li> <li>8. Riesgo elevado de transmisión de la infección</li> <li>9. Mujeres en edad fértil con deseo de embarazo</li> </ol>
<b>Tratamiento puede diferirse</b>	Enfermedad leve-moderada (F0-F1) sin manifestaciones extrahepáticas
<b>Tratamiento no recomendado</b>	Pacientes con esperanza de vida limitada

Tabla 1<sup>[1]</sup>. Clasificación de los pacientes según su prioridad de tratamiento en la actualidad

El desarrollo de nuevos agentes AAD permitirá nuevas combinaciones con o sin RBV que se espera que aumenten la tasa de respuesta virológica sostenida (RVS) para todo tipo de pacientes, independientemente del genotipo y el nivel de fibrosis.

## **2. OBJETIVOS**

1. Conocer la eficacia que los nuevos tratamientos AAD, tienen sobre la hepatitis C mediante la medida de la RVS a las 12 semanas postratamiento.
2. Comparar la eficacia de los tratamientos para el VHC sobre la hepatitis C según el tipo de tratamiento recibido, según el nivel de fibrosis y según genotipo.
3. Conocer los datos de seguridad de los diversos tratamientos.



### **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

Se trata de un estudio retrospectivo-observacional, del grupo de pacientes infectados por el virus de la hepatitis C en el Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid desde 01/04/2015 hasta 01/09/2016, en el que se valora a todos los pacientes tratados con la combinación de los nuevos AAD, libres de interferón, la respuesta al tratamiento (RVS a las 12 semanas postratamiento), los efectos adversos derivados del mismo y las diferencias de respuesta en relación al genotipo, nivel de fibrosis y tipo de combinación terapéutica. Se valora además el desarrollo de Hepatocarcinoma y el estado final del paciente después de la administración del tratamiento.

#### **3.1 Selección de los candidatos**

Desde el 01/04/2015 hasta 01/09/2016 se trataron a 117 pacientes en la unidad de hepatología del Hospital Universitario Río Hortega. Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Pacientes infectados con el VHC tratados con AAD
- Pacientes trasplantados con el VHC en el Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid tratados con AAD

#### **3.2 Recogida de datos clínicos**

Se recogerán todos aquellos datos del paciente que puedan ser útiles para este estudio. Todos estos datos serán almacenados en una base de datos que será dada de alta en la Agencia de Protección de Datos.

##### **3.2.1 Definiciones de las variables objeto de estudio**

1. Variables epidemiológicas.
  - Edad: se considera la edad del paciente, medida en años
  - Sexo
  - Tipo de tratamiento
  - Duración del tratamiento.
2. Datos del VHC:
  - Genotipo VHC

- ILB28
  - Tratamiento previo
  - Grado de fibrosis
  - Fibroscan basal
  - Presencia de varices esofágogástricas
3. Datos del tratamiento:
- Datos analíticos, basales, al final del tratamiento y a las 12 semanas postratamiento: Albúmina, bilirrubina, creatinina, INR, ASAT, ALAT, hemoglobina y carga viral.
  - Efectos adversos
  - Respuesta viral sostenida a las 12 semanas de tratamiento
  - Status final: Vivo o muerto
  - Desarrollo de Hepatocarcinoma

### **3.3 Análisis de datos**

#### **3.3.1 Recogida y tratamiento de datos**

Para la recogida de los datos se confeccionará una base de datos en el programa Excel 2013. Esta base de datos será adecuadamente anonimizada. Los datos serán introducidos por una sola persona y revisados por un experto. Tras su depuración serán analizados utilizando el programa estadístico SPSS v. 15.0 (SPSS Inc. 1989-2006). La pérdida de valores superior al 15% en una determinada variable será considerada como un posible sesgo del estudio.

#### **3.3.2 Análisis Estadístico**

La normalidad de las variables cuantitativas será establecida con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables de distribución normal serán descritas como media  $\pm$  desviación estándar (DE) y las de distribución no normal y/o discretas como mediana y rango intercuartílico. Por su parte, las variables cualitativas serán descritas mediante la tabla de frecuencias absolutas y relativas (porcentajes) de sus categorías.

Para estudiar la asociación entre variables cualitativas se utilizará la prueba de Chi cuadrado con test exacto de Fisher (tablas 2x2) o razón de verosimilitud

(más de 2 categorías), dependiendo de sus condiciones de aplicación (frecuencia esperada  $<5$  en más del 20% de las casillas).

Para estudiar las diferencias entre medias independientes y dependientes se utilizará la prueba de la t de student o la u de mann-whitney, para muestras independientes y/o pareadas dependiendo de las condiciones de aplicación (normalidad), para 2 grupos, y el ANOVA o la H de Kruskal-Wallis, dependiendo asimismo de las condiciones de aplicación (normalidad), para más de 2 grupos.

El nivel de significación para todas las pruebas se considerará para una  $p \leq 0,05$ .

### **3.4 Aspectos éticos**

Este trabajo se realizará siguiendo las recomendaciones de la Declaración de Helsinki de 1964 (última enmienda, 2013). Se cuenta con la aprobación de la Comisión de Investigación y el Comité de Ética Asistencial y Ensayos Clínicos (CEIC) del Hospital Universitario Río Hortega-Área Oeste de Valladolid.

No precisa consentimiento informado porque solo precisa la revisión de historias clínicas.

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

### **3.5 Búsqueda bibliográfica**

La búsqueda bibliográfica principal ha sido realizada en la base de datos MEDLINE a través de PubMed, recurso de acceso libre mantenido y desarrollado por el Centro Nacional de Información Biotecnológica (National Center for Biotechnology Information, NCBI), de la Biblioteca Nacional de Medicina (National Library of Medicine, NLM) de los Estados Unidos, localizada en los Institutos Nacionales de Salud (National Institutes of Health, NIH). La búsqueda inicial se planteó utilizando términos libres y la definitiva a través de términos controlados tomados del tesoro de MEDLINE, la base de datos MeSH. Los términos de búsqueda fueron relacionados mediante operadores lógicos e implementados mediante truncadores, utilizando como límites el

tiempo (15 últimos años), el idioma (español e inglés) y las condiciones “investigación en humanos” y “artículos con abstract”, para confeccionar la estrategia más adecuada. Esta estrategia se planteó, inicialmente, con formulación PICO (Patients, Control, Outcome), adaptada al diseño del estudio. De los artículos recuperados fueron seleccionados los que aportaban la información más pertinente y relevante según criterio personal. Los límites de búsqueda no fueron considerados para trabajos históricos de referencia.

La revisión bibliográfica ha sido realizada en dos tiempos, el primero antes del diseño del estudio, para lograr una idea del estado actual del tema, y el segundo con posterioridad al mismo, con el fin de priorizar los datos obtenidos y establecer modelos comparativos.

## **4. RESULTADOS**

### **4.1 Pacientes no trasplantados**

Se incluyeron en el estudio 98 pacientes no trasplantados, de los que el 57,1% eran varones y cuya edad media de la serie fue  $58,86 \pm 11,50$ .

El 44 % fueron tratados con SIMEPREVIR-SOFOSBUVIR  $\pm$  RBV, el 30% con VIEKIRAX (ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir) - EXVIERA (dasabuvir)  $\pm$  RBV, el 25% con SOFOSBUVIR – LEDIPASVIR  $\pm$  RBV y el 1% con VIEKIRAX  $\pm$  RBV (Figura 2).

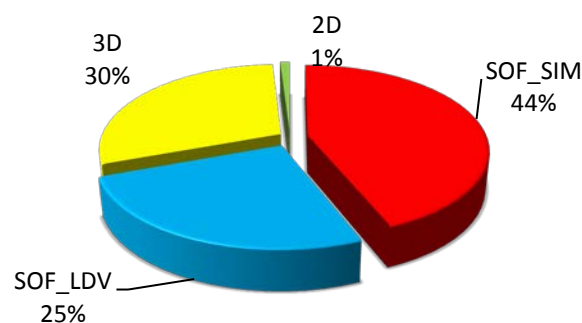


Figura 2. Distribución de los pacientes según el tratamiento recibido

De todos los pacientes, el 57% había sido tratado previamente con pautas basadas en interferón.

De los 98 pacientes que fueron incluidos y tratados, el 5.2% presentaron una fibrosis 0-1, el 19.8% F2, el 20.8% F3 y el 54.2% F4. Siendo la media del fibroscan de  $16,89 \pm 11,58$  (Figura 3).

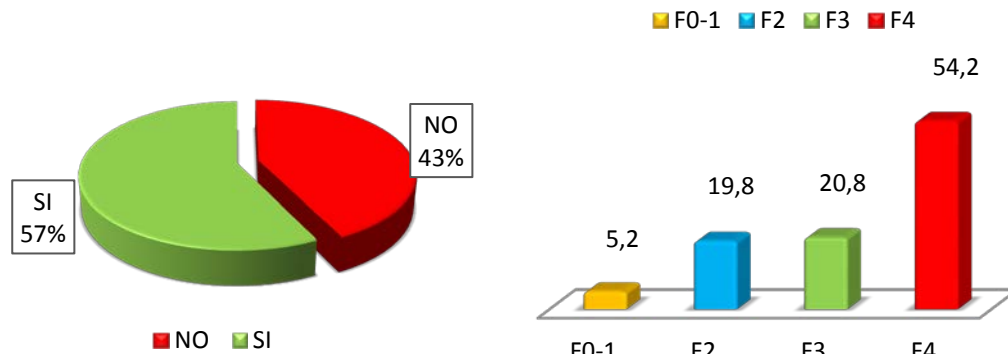


Figura 3. Distribución de los pacientes según tratamiento previo y nivel de fibrosis

En el 9.6% de los pacientes se detectaron varices esofágicas.

El 93,9% de los pacientes fueron genotipo 1, de ellos 67.3% 1b y el 20,4% era 1a, el 1% eran genotipo 3 y el 5.1% genotipo 4 (Figura 4).

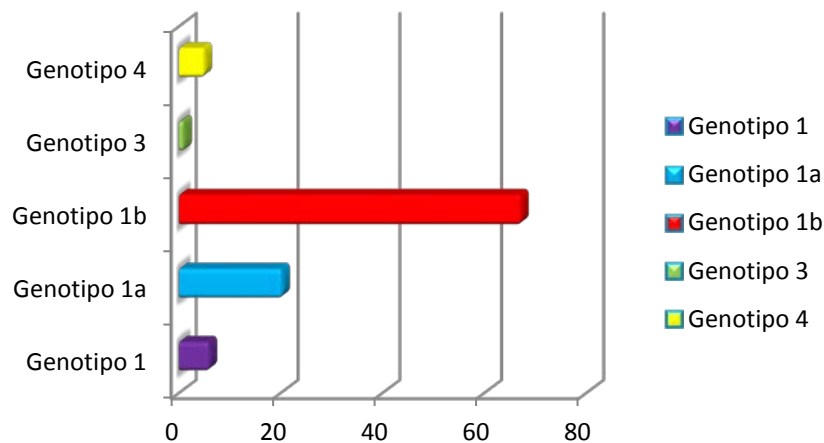


Figura 4. Distribución de los pacientes según el genotipo

El 91,8 % fueron tratados durante 12 semanas, el 4,1 % 24 semanas y el 4,1 % entre 6 y 8 semanas (Figura 5)

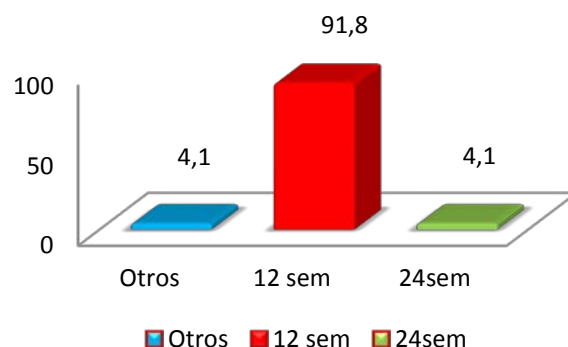


Figura 5. Distribución de los pacientes según duración del tratamiento

Los resultados analíticos basales, al final del tratamiento y a las 12 semanas se muestran en la Tabla 2.

	<b>Basal</b> <b>(Media ± DS)</b>	<b>EOT</b> <b>(Media ± DS)</b>	<b>FU12</b> <b>(Media ± DS)</b>
<b>Albúmina</b>	3.98 ± 0.50	4.10 ± 0.30	4.10 ± 0.30
<b>Bilirrubina</b>	1.02 ± 0.57	0.98 ± 0.52	0.88 ± 0.56
<b>Creatinina</b>	1.03 ± 0.56	1.03 ± 0.17	0.98 ± 0.22
<b>INR</b>	1.07 ± 0.37	0.97 ± 0.16	1.06 ± 0.29
<b>GOT</b>	63.02 ± 42.38	29.04 ± 13.48	26.72 ± 13.47
<b>GPT</b>	71.03 ± 47.43	26.50 ± 17.23	23.01 ± 12.63
<b>Hemoglobina</b>	14.46 ± 1.84	14.02 ± 1.82	14.60 ± 1.44

Tabla2. Datos analíticos en el periodo basal, fin tratamiento (EOT) y en semana 12 postratamiento FU12).

Observamos que hubo diferencias significativas entre los datos basales, al final del tratamiento y a las 12 semanas postratamiento en la Bilirrubina, GOT y GPT ( $p < 0.001$ ), pero no en la albumina, INR ni creatinina. La hemoglobina fue significativamente menor al final de tratamiento, pero no hubo diferencias entre la basal y a las 12 semanas.

La carga viral basal media fue de  $2724101,1 \pm 5732617,9$  (Min 947 y máx. 52814101,1) con mediana de 1348000. El ARN del VHC  $< 6.000.000$  UI/ml fue del 84,1% en no cirróticos (F0-3) y del 96,1% en cirróticos (F4). En pacientes con ARN del VHC  $< 6.000.000$  UI/ml cirróticos la RVS fue de 97,8% en los tratamientos de 12 semanas, de 100% en los de 24 semanas, sin haber tratamiento de 6-8 semanas entre estos pacientes. En pacientes con ARN del

VHC <6.000.000 UI/ml no cirróticos la RVS fue de 96,9% en los tratamientos de 12 semanas, de 100% en los de 6-8 y 24 semanas. Se muestra en la Tabla 3.

CV <6 millonesUI/ml	RVS12	
Duración tto (sem)	F0-3 (84,1%)	F4 (96,1%)
6-8	100%	-
12	96.9%	97,8%
24	100%	100%

Tabla 3. RVS en pacientes con CV<6 Millones UI/MI según nivel de fibrosis basal

Tanto los no cirróticos como los cirróticos con el VHC ARN <6.000.000 UI / ml tenían menos probabilidades de alcanzar la RVS con 12 semanas en comparación con 24 semanas de tratamiento, aunque la diferencia numérica en las tasas de RVS era pequeña, y por tanto no significativa.

Los pacientes con CV>6 millonesUI/ml tuvieron 100% de RVS, siendo 8 pacientes tratados durante 12 semanas y uno 6-8 semanas.

La RVS GLOBAL fue de 97.9%. Los 2 pacientes que no obtuvieron la RVS eran naive, uno F2 y otro F4. Se muestra en la Tabla 4.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	NO	2	2,0	2,1
	<b>RVS12</b>	94	94,0	<b>97,9</b>
	Total	96	96,0	100,0
Total		100	100,0	

Tabla 4.: RVS global

La RVS no mostró diferencias significativas entre las terapéuticas con o sin RBV. Tampoco hubo diferencias significativas en la RVS entre los grados de fibrosis, los diferentes genotipos (96,9% en genotipo 1b y del 100% en el resto de genotipos del estudio), la edad, el sexo y las distintas combinaciones de tratamiento: SOF-SIM ± RBV 97,7%, SOF-LDV ± RBV 100%, EXVIERA+VIEKIRAX ± RBV 96,2 %, VIEKIRAX ± RBV 100% con p=0,813).

No hubo diferencias significativas en la tasa de RVS entre los pacientes con y sin tratamiento previo ( $p= 0,094$ ), entre los pacientes con y sin cirrosis establecida.

En el 11.3% de pacientes se describió algún efecto adverso relacionado con el tratamiento, de los que cabe destacar que la mayoría de ellos fueron leves como fatiga, prurito o rash cutáneo, náuseas y síndrome pseudogripal.

Dos de ellos necesitaron asistencia médica por presentar efectos graves. El primero, que fue tratado con triple terapia VIEKIRAX-EXVIERA  $\pm$  RBV, presentó náuseas y vómitos tras las primeras dosis, precisó ingreso, la suspensión del tratamiento y trasplante renal por deterioro de la función renal previamente deteriorada. El segundo paciente tratado con SIMEPREVIR-SOFOSBUVIR  $\pm$  RBV, tras cuatro días de terapia, sufrió una acidosis láctica por la cual se decide retirar el tratamiento.

Únicamente uno de los pacientes desarrolló durante el tratamiento hepatocarcinoma, que fue tratado con SOFOSBUVIR-LEDIPASVIR  $\pm$  RBV y con RVS a las 12 semanas postratamiento.

#### 4.2 Pacientes trasplantados

De los 18 pacientes trasplantados el 88,9% eran hombres, la edad media fue de  $57,06 \pm 10,14$ . El 89% fueron tratados con SIMEPREVIR-SOFOSBUVIR  $\pm$  RBV, el 6% con DACLATASVIR-SOFOSBUVIR  $\pm$  RBV y el 5% con VIEKIRAX-EXVIERA  $\pm$  RBV (Figura 6).

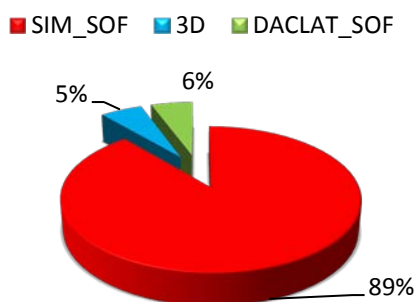


Figura 6. Distribución de los pacientes trasplantados según el tratamiento recibido



El 5,9% F2, el 5,9% F3 y el 88,2% F4. Siendo la media del fibroscan de un  $17,47 \pm 7,53$  (Figura 7).

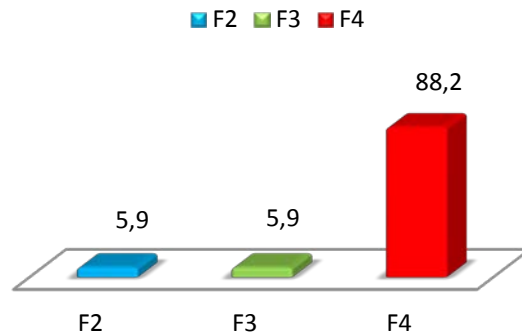


Figura 7. Distribución de los pacientes trasplantados según nivel de fibrosis

El 94.1% de los pacientes fueron genotipo 1, de ellos 70% 1b y el 18% era 1a y el 6% genotipo 4 (Figura 8).

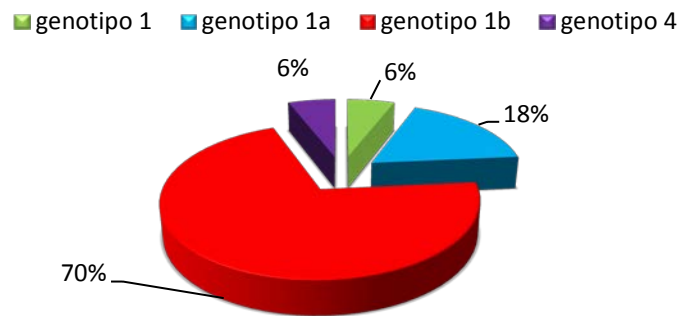


Figura 8. Distribución de los pacientes trasplantados según el genotipo

De todos los pacientes, el 72,2% fue tratado previamente con tratamientos basados en IFN (Figura 9).

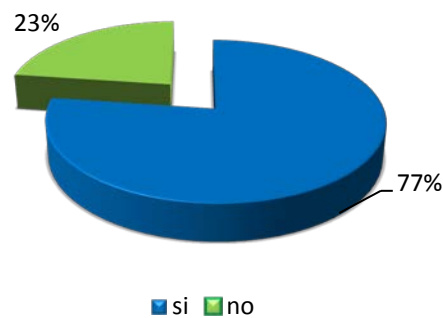


Figura 9. Distribución de los pacientes según el tratamiento previo

Todos los pacientes fueron tratados durante 12 semanas.

La RVS GLOBAL fue de 88,89%. Se muestra en la Tabla 5.

RSV12					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	2	11,11	11,11	11,11
	<b>RVS</b>	16	88,89	<b>88,89</b>	100,0
	Total	18	100,0	100,0	

Tabla 5: Respuesta viral sostenida en pacientes trasplantados

No hubo diferencias significativas en tasa de RVS en función del tipo de tratamiento llevado a cabo. Al igual que en el grupo de no trasplantados, la RVS no mostró diferencias significativas entre las terapéuticas con o sin RBV. Tampoco hubo diferencias significativas en la RVS según el grado de fibrosis, los diferentes genotipos (75% en el genotipo 1b, 66% en genotipo 1a, no hay genotipo 3 en la muestra de trasplantados y un 100% en genotipo 4 con  $p=0,852$ ), la edad, el sexo y las distintas combinaciones de tratamiento (SOF-SIM  $\pm$  RBV 81.3%, VIEKIRAX-EXVIERA  $\pm$  RBV 100%, VIEKIRAX  $\pm$  RBV 100%, DACL-SOF  $\pm$  RBV 100% con  $p=0,142$ ).

Los efectos adversos fueron leves, tales como anemia, cefaleas y prurito.

Todos los pacientes, tanto no trasplantados como trasplantados estaban vivos al final del tratamiento.

## **5.- DISCUSIÓN**

Datos obtenidos en diferentes estudios demuestran que los antivirales de acción directa (AAD) tratan eficazmente la infección crónica por el VHC, con datos de RSV12 a las 12 semanas postratamiento superiores al 90% [3,6,8,11,15]. Estos datos coinciden con los resultados obtenidos en nuestro estudio, siendo nuestra RVS a las 12 semanas postratamiento en el grupo de no trasplantados de un 97,9%.

En otras series se obtuvieron resultados de curación con diferencias significativas en función del genotipo, siendo significativamente menor la RVS

en el genotipo 3 en comparación con otros genotipos, como el 1 y el 2<sup>[3,8]</sup>. Si lo comparamos con los resultados obtenidos en nuestro estudio, la RVS12 fue del 96,9% en el genotipo 1b y del 100% en el resto de genotipos, no hallándose diferencias significativas en relación al tipo de genotipo aunque probablemente por el escaso número de pacientes de genotipos distintos al 1 incluidos.

Existen otras publicaciones en las que se observan diferencias en función del nivel de fibrosis, siendo de nuevo el genotipo 3 el que peor RVS12 tenía con una diferencia significativamente menor en relación al grado de fibrosis. Entre los pacientes con infección por VHC genotipo 3, las tasas de respuesta fueron del 91% y el 68% entre los que no tienen y los que tienen cirrosis, respectivamente tras 24 semanas de tratamiento (SOF+RBV)<sup>[6.]</sup>. En otro estudio con una terapia basada en SOF-LDV± RBV, con pacientes genotipo 1, también se hallaron diferencias significativas con tasas menores de RVS12 en aquellos pacientes con fibrosis grado 4 ( $p < 0,001$ )<sup>[7]</sup>. En nuestro estudio no se encontraron diferencias significativas según el grado de fibrosis, siendo la RVS12 igual de efectiva incluso en pacientes cirróticos.

En relación a las diferentes combinaciones de tratamiento no existen estudios que comparen directamente la tasa de RVS, aunque si comparamos la tasa obtenida en los estudios de cada combinación de fármacos, no se hallaron diferencias entre ellos ni tampoco en la adicción o no de ribavirina en términos de RVS a las 12 semanas postratamiento<sup>[7]</sup>. Todo ello coincide con los resultados que se obtuvieron en nuestro estudio dentro del grupo de pacientes no trasplantados.

También se ha observado que los pacientes no cirróticos con el VHC ARN  $< 6.000.000$  UI/ml tenían menos probabilidades de alcanzar la RVS con 8 semanas en comparación con 12 semanas de tratamiento, aunque la diferencia numérica en las tasas de RVS era pequeña<sup>[7,9]</sup>. En nuestro estudio, en el grupo de pacientes no trasplantados, tanto los pacientes no cirróticos como los cirróticos con el VHC ARN  $< 6.000.000$  UI / ml tratados durante 6-8 semanas tuvieron una RVS12 del 100%, pero eran un número muy pequeño de pacientes. Aunque observamos que los pacientes tratados durante 24 semanas

respondieron en una proporción mayor frente a los tratados solo 12 semanas, estas diferencias numéricas no alcanzaron significación estadística.

Los efectos adversos observados en otros estudios, en la mayoría de los casos fueron de carácter leve a moderado, siendo tratamientos muy bien tolerados, reportándose manifestaciones tales como fatiga, dolor de cabeza, náuseas, diarrea e insomnio <sup>[9]</sup>. También se ha descrito que en los pacientes con disfunción renal severa (tasa de filtración glomerular estimada < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y en hemodiálisis están contraindicados los regímenes que contienen sofosbuvir.

Debido al coste de las nuevas terapias, su uso ha sido priorizado en pacientes con fibrosis significativa, es decir por encima de F2, posponiendo el tratamiento de los F0-1 ya que la progresión lenta de la enfermedad permite esperar, para poder tratar con mayor rapidez sobre todo a los pacientes con más riesgo de complicaciones y descompensación, que son los F3 y F4 <sup>[2,17]</sup>. En nuestro estudio no sólo se incluyeron a pacientes con F3-F4 sino que también se aceptaron aquellos que tenían F2 y algunos F0-1.

Diferentes series han mostrado peor supervivencia en los pacientes trasplantados por Virus C frente a pacientes sin VHC, por causas relacionadas con la acelerada fibrosis y la falta de terapias eficaces y bien tolerados para la hepatitis C. Desde 2013, todos los agentes antivirales de acción directa por vía oral para la VHC tienen tasas de RVS constantemente por encima del 85-90% también en pacientes no trasplantados <sup>[4,16]</sup>. En nuestro estudio la RVS fue de un 88,89% en los pacientes trasplantados, cifra muy cercana al 90% que probablemente hubiésemos obtenido con una muestra mayor de pacientes.

Además, se ha demostrado que con una aplicación más amplia de la terapia de AAD en el marco del trasplante, en estadios de fibrosis más leves, se mejora la supervivencia del injerto y del paciente <sup>[18]</sup>. La disponibilidad de AAD, fármacos con alta potencia y con un perfil de seguridad excelente ha transformado la población trasplantada infectada por el VHC en un grupo que ya no es "difícil de tratar" <sup>[16]</sup>. Efectivamente los efectos secundarios derivados del tratamiento en los pacientes que han sido trasplantados en nuestro estudio han sido de

naturaleza leve, con una alta tolerancia a los AAD y ninguna suspensión del tratamiento.

## **6.- CONCLUSIONES**

- La eficacia de los tratamientos antivirales de acción directa para el virus de la hepatitis C es muy elevada. En nuestra serie la RVS fue del 97.9% con cualquier combinación en los pacientes no trasplantados y de un 88,89% en los trasplantados.
- Se observaron diferencias significativas en los valores de bilirrubina, GOT y GPT basales y al final del tratamiento y a las 12 semanas postratamiento en los 98 pacientes no trasplantados.
- No hubo diferencias significativas en la tasa de RVS de unas combinaciones de terapia sobre otras, ni según el nivel de fibrosis o el tipo de genotipo.
- Son tratamientos seguros ya que se observaron pocos efectos adversos y la mayoría leves en ambos grupos.

## **7.- BIBLIOGRAFÍA**

1. Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el sistema nacional de salud. 21 de mayo de 2015. MSSSI: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [Internet]. Disponible en: [http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/docs/plan\\_estrategico\\_hepatitis\\_C.pdf](http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/docs/plan_estrategico_hepatitis_C.pdf) (visto el 15 de Mayo de 2016).
2. B.M Attar, D.H. Van Thiel. Hepatitis C virus: A time for decisions. Who should be treated and when? WJGPT(USA). 2016;Vol 7(1):33-40.
3. G. R. Foster, W. L. Irving, M. C.M. Cheung, A.J. Walker, B.E. Hudson, S. Verma. Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. JHepatol.2016;Vol 64(6):1224–1231.
4. A.T. Song , R. Sobesky, C.Vinaixa, J. Dumortier, S. Radenne, F. Durand. Predictive factors for survival and score application in liver retransplantation for hepatitis C recurrence. WJG(USA). 2016; 22(18): 4547-4558.
5. K.Ara, J. P.Paul. New Direct-Acting Antiviral Therapies for Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection. G&H(NY). 2015;11(7):458-66.
6. S. Zeuzem, G.M. Dusheiko, R. Salupere, A. Mangia, R. Flisiak, R.H. Hyland. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. NEJM(USA). 2014;22;370(21):1993-2001.
7. L.I. Backus, P.S. Belperio, T.A. Shahoumian, T.P. Loomis, L.A. Mole. Real World Effectiveness of Ledipasvir/Sofosbuvir in 4365 Treatment-Naïve Genotype 1 Hepatitis C Infected Patients. Hepatology(USA). 2016.
8. A. Majumdar, M.T. Kitson, S.K. Roberts. Systematic review: current concepts and challenges for the direct-acting antiviral era in hepatitis C cirrhosis. Aliment. Pharmacol. Ther.(England). 2016;43(12):1276-92.
9. C.M. Jensen, L.M. Holle. Ledipasvir–Sofosbuvir: A Once-Daily Oral Treatment Option for Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection. Pharmacotherapy(USA).2016;36(5):562-74.
10. B. Lin, S. He, H.J. Yim, T.J. Liang, Z. Hu. Evaluation of antiviral drug synergy in an infectious HCV system. Antivir Ther (England). 2016; 1.
11. A. Aghemo, E. Degaspero, S.D. Nicola, P. Bono, A. Orlandi, R. D'Ambrosio. Quantification of Core Antigen Monitors Efficacy of Direct-Acting Antiviral Agents in Patients With Chronic Hcv Infection. Clin. Gastroenterol. Hepatol (USA). 2016;1(16):30010-6.
12. Tamori, M. Enomoto, N. Kawada. Recent Advances in Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis C. Mediators Inflamm (USA). 2016;2016:6841628.

13. T. Chen, N.A. Terrault. Perspectives on treating hepatitis C infection in the liver transplantation setting. *Organ transplantation (USA)*. 2016;21(2):111-9.
14. D. Suraweera, E.G. Saab, M.J. Tong, S. Saab. Timing of Hepatitis C Antiviral Therapy in Liver Transplant Recipients With Direct-acting Agents. 2016 Feb 26.
15. H. Dahari, L. Canini, F. Graw, S.L. Uprichard, E.S. Araújo, G. Penaranda, et al. HCV kinetic and modeling analyses indicate similar time to cure among sofosbuvir combination regimens with daclatasvir, simeprevir or ledipasvir. *J Hepatol (Netherlands)*. 2016;64(6):1232-9.
16. R.B Perumpail, T.A. Hahambis, A. Aggarwal, M. Z. Younossi, A. Ahmed. Treatment strategies for chronic hepatitis C prior to and following liver transplantation. *WJH (USA)*. 2016; 8(1): 69-73.
17. J. Crespo, J. Cabezas, B. Sacristán, J.L. Olcoz, R. Pérez, J. De la Vega, et al. Barriers to HCV treatment in the era of triple therapy: a prospective multi-centred study in clinical practice. *Liver Int*. 2015 Feb;35(2):401-8.
18. F. G. Pajares, C. Almohalla, S.L.Pelayo, R.R.Zorrilla, P. Pinto, C. Ramos, et al. Early and extended therapy for recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2012;44(6):1571-3.