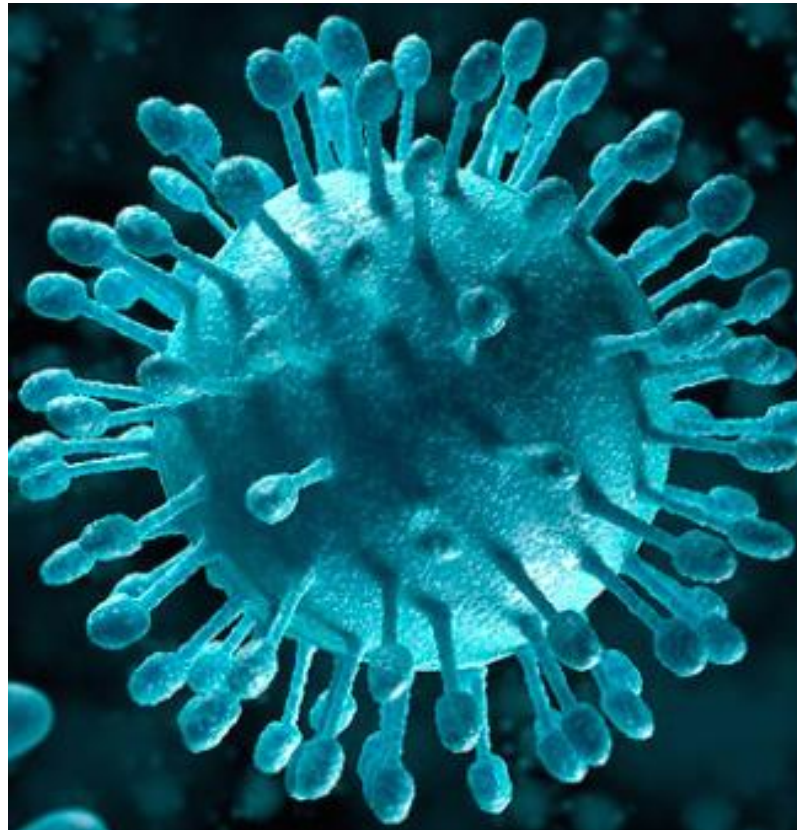


**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS ANTIVIRALES DE ACCIÓN
DIRECTA DE ÚLTIMA GENERACIÓN EN UNA SERIE DE
PACIENTES CON HEPATITIS C CRÓNICA**



Alumno: Alicia Aguado de Benito

Tutor: Rocío Aller de la Fuente

1. RESUMEN

2. INTRODUCCIÓN

A. Generalidades sobre la hepatitis C

- Definición
- Transmisión
- Diagnóstico
- Pruebas de valoración de la fibrosis
- Prevención

B. Tratamiento

- Panorama actual
- Nuevos fármacos y estrategias para el tratamiento contra la hepatitis C
- Resultados posibles en el tratamiento contra la hepatitis C
- Estrategias terapéuticas recomendadas por la asociación española para el estudio del hígado

3. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

- Participantes
- Lugar de realización
- Objetivos
- Material y variables
- Efectos secundarios
- Fechas relevantes

4. RESULTADOS DEL ESTUDIO

- Características basales de importancia para el tratamiento de la hepatitis C crónica
- Tratamientos previos en relación con la hepatitis C
- Niveles de PCR VHC a lo largo del tratamiento
- Efectos secundarios del tratamiento con los nuevos antivirales de acción directa
- Efectos secundarios en función del sexo
- Efectos secundarios en función del genotipo

5. CONCLUSIONES DEL ESTUDIO

6. DISCUSIÓN

7. BIBLIOGRAFÍA

1. RESUMEN

- Introducción

La infección crónica por el VHC constituye un problema de salud de primer nivel. En los últimos años se ha experimentado una revolución en el tratamiento de la hepatitis C pasando a disponer de los nuevos antivirales de acción directa (AAD). Esta terapia ha resultado efectiva, con porcentajes de tasa de respuesta viral sostenida cercana al 95% y efectos adversos leves; por ello se sitúan como tratamiento de primera elección.

- Objetivo

Describir la eficacia de los nuevos tratamientos AAD en una muestra de pacientes con hepatitis crónica C y describir los efectos secundarios asociados al tratamiento.

- Material y métodos

Estudio observacional retrospectivo. Se seleccionó de forma consecutiva una muestra que incluyó los 11 primeros pacientes que comenzaron el tratamiento con los AAD, tras su autorización, en el mes de abril de 2015. Se valoraron parámetros analíticos, clínicos, y virológicos asociados al tratamiento.

- Resultados

De los 11 pacientes tratados se obtuvieron tasas de respuesta virológica final (RVF) a las 24 semanas y de respuesta virológica sostenida (RVS) a los 3 y 6 meses tras suspender el tratamiento del 100%.

Los efectos secundarios que observamos fueron leves: anemia, astenia, cefalea, exantema, prurito e insomnio y no hay asociación significativa entre éstos y el sexo ni tampoco con el genotipo. En ningún caso estos efectos adversos motivaron la suspensión del tratamiento.

- Conclusiones

En nuestro estudio los AAD han demostrado una alta eficacia. Todos los pacientes que estudiamos presentaron RVF y RVS de 0 copias/ml por lo que la tasa de eficacia es del 100%.

Los nuevos AAD tienen escasos efectos adversos, son leves y no suponen la interrupción del tratamiento por lo que presentan un buen perfil de tolerancia.

2. INTRODUCCIÓN

A. Generalidades de la hepatitis C

La hepatitis C es una enfermedad infecciosa causada por el virus del mismo nombre (VHC) y que afecta principalmente al hígado. La infección puede ser aguda que suele cursar de forma asintomática o crónica afectando al hígado y a la larga puede causar patologías como cirrosis, varices esofágicas, insuficiencia hepática, hepatocarcinoma, etc...siendo una enfermedad crónica y potencialmente grave.

Según datos de la OMS en todo el mundo hay entre 130 y 150 millones de personas infectadas por el virus de la hepatitis C. Aproximadamente un 15-45% de las personas infectadas elimina el virus espontáneamente en un plazo de seis meses, sin necesidad de tratamiento alguno. El restante 55-85% de las personas desarrollará la infección crónica. De esas personas, el 15-30% tiene riesgo de desarrollar cirrosis hepática en un plazo de 20 años.

El virus de la hepatitis C se transmite por vía parenteral, sexual o vertical. Los factores de riesgo habituales para la transmisión son: prácticas de inyección con jeringuillas poco seguras, realizar tatuajes o piercing con material sin esterilizar, ser adicto a drogas por vía parenteral, el uso de material médico no esterilizado, recibir una transfusión no testada previamente (en especial antes de 1992 o

algún producto sanguíneo antes de 1985), relaciones sexuales sin protección, etc.

Cuando se sospecha la infección por el VHC ya sea por la clínica o por la elevación de las enzimas hepáticas, se lleva a cabo la determinación de anticuerpos contra el virus. Si son positivos los anticuerpos contra el virus de la hepatitis C, se debe realizar una determinación para detectar el ARN viral en suero mediante la técnica de PCR; con ello se puede confirmar el diagnóstico de infección activa. Es imprescindible determinar la carga viral y el genotipo del virus.

La historia natural de la hepatitis C sigue el curso paralelo al acúmulo de fibra colágena en el hígado y por tanto, al grado de fibrosis. Se debe evaluar el estadio de fibrosis en todos los pacientes con VHC ya que es relevante para el pronóstico, el tratamiento y el seguimiento. Tenemos al alcance dos tipos de procedimientos para la estimación del grado de fibrosis:

- Procedimientos invasivos: biopsia hepática.
- Procedimientos no invasivos y de elección: evaluación clínica, marcadores séricos, métodos radiológicos clásicos y elastográficos (fibroscan).

Hoy en día no existe vacuna para la hepatitis C por lo tanto la única prevención primaria que se puede hacer es evitar las situaciones de exposición al virus. Como prevención secundaria o terciaria se recomienda que los infectados con VHC se informen y asesoren sobre el tratamiento y las atenciones, que se inmunicen con vacunas contra la hepatitis A y B para evitar coinfecciones, reciban un tratamiento médico temprano y adecuado y que tengan un seguimiento periódico para el diagnóstico precoz de la enfermedad hepática crónica y de sus complicaciones.

B. Tratamiento de la hepatitis C

En estos últimos años el gran avance que se ha hecho en el estudio del ciclo vital del virus del VHC y en sus características estructurales como las proteínas que lo forman han hecho posible el desarrollo de nuevos medicamentos que han dado un vuelco a las posibilidades terapéuticas de dichos pacientes.

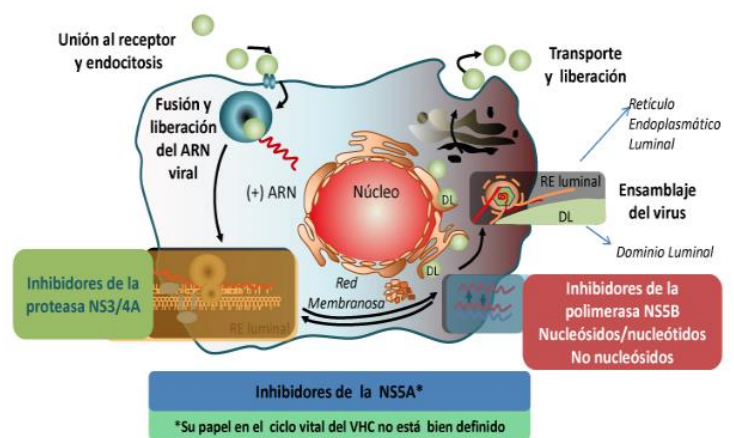
Hasta el momento se usaba:

- Biterapia con Interferón-Pegilado (PegINF) más Ribavirina (RBV) para los genotipos 1, 2, 3, 4, 5 y 6.
- Triple Terapia (PegINF, RBV y un inhibidor de la proteasa del VHC antiviral de acción directa de primera generación Boceprevir o Telaprevir solo para el genotipo 1 del VHC. Esta triple terapia con antivirales de acción directa (AAD) incrementó la efectividad pero a expensas de muchos efectos secundarios, algunos de ellos graves.

Estos fármacos exigían inyecciones semanales durante al menos 48 semanas y tenían muchas reacciones adversas algunas incluso mortales.

Los hepatólogos han pasado de tener un arsenal terapéutico cuya eficacia en términos de respuesta viral sostenida apenas alcanzaba el 50% a tener un variedad de AAD capaces de eliminar de forma sostenida la replicación viral entre el 85%-100% de los casos, teniendo en cuenta siempre el genotipo y el grado de fibrosis. Estos nuevos fármacos reducen la duración del tratamiento generalmente a 12 semanas, a penas requieren monitorización, son más seguros, eficaces y casi no tienen efectos adversos.

Por el momento están disponibles tres familias (hay algunas familias más, en fases muy precoces del desarrollo). Estos actúan en diferentes puntos de la replicación del virus a diferencia de los fármacos que teníamos antes que actuaban potenciando la inmunidad.



Adaptada de Manns MP, et al. Nat Rev Drug Discov. 2007;6:991-1000.

1. Inhibidores de la proteasa NS3: terminación en “previr”: Simeprevir, Paritaprevir.
2. Inhibidores de la polimerasa: terminación en “buvir”: Sofosbuvir, Dasabuvir.
3. Inhibidores de la proteína NS5A: terminación en “asvir”: Daclatasvir, Ombitasvir, Ledispavir

Tipos de respuesta al tratamiento

RVR	Respuesta virológica rápida: Una carga viral indetectable tras <u>4 semanas</u> de tratamiento.
RVP	Respuesta virológica precoz: Una carga viral indetectable o un descenso del 99% tras <u>12 semanas</u> de tratamiento.
RVF	Respuesta virológica final: Una carga viral indetectable <u>al final</u> del tratamiento. No es útil para predecir la respuesta a largo plazo.
RVS	Respuesta virológica sostenida: Una carga viral indetectable <u>12 semanas</u> (RVS12) o <u>24 semanas</u> (RVS24) después de acabar el tratamiento. La RVS24 se considera la curación. Las tasas de RVS suelen ser los resultados más importantes a tener en cuenta en un ensayo clínico. Con los nuevos tratamientos, RVS12 se considera, en la práctica, sinónimo de RVS24 y, por lo tanto, de curación.

Tipos de tratamientos aprobados por el grupo de trabajo de hepatitis C de Sacyl

- Genotipo 1

Naive	F2-F3	LDV/SOF
		OBV/PTV/rtv + DSV
	Cirróticos	OBV/PTV/rtv + DSV + RBV
		LDV/SOF + RBV
Pretratados	F2-F3	OBV/PTV/rtv + DSV
		LDV/SOF + RBV
	Cirróticos	OBV/PTV/rtv + DSV + RBV
		LDV/SOF + RBV

* *RBV: Ribavirina, SOF: Sofosbuvir, OBV/PTV/rtv: Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, DSV: Dasabuvir, LDV/SOF: Ledipasvir/ Sofosbuvir*

- Genotipo 2

Naive F2-F3	SOF + RVB
Pretratados y/o cirróticos	SOF + RVB + PegIFN, si tolera

*

* *RBV: Ribavirina, SOF: Sofosbuvir, PegIFN: Peginterferón*

- Genotipo 3

Naive	SOF + LDV + RVB	DCV + SOF
	SOF + RVB + Peg INF	
Pretratados F2-F3	DCV + SOF	
	SOF + RVB + PegIFN	
Pretratados cirróticos	SOF + RVB + PegIFN	

* *RBV: Ribavirina, SOF: Sofosbuvir, PegIFN: Peginterferón, DCV: Daclatasvir, DSV, LDV: Ledipasvir*

- Genotipo 4

Naive y recaídas	OBV/PTV/rtv + RBV
	LDV/SOF
No respondedores	OBV/PTV/rtv + RBV
	LDV/SOF +/- RBV

* *RBV: Ribavirina, OBV/PTV/rtv: Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir*

Aunque en la primera fase del plan estratégico Nacional sólo se incluyen los pacientes con un grado de fibrosis significativa (\geq F2), hay algunas excepciones que permiten tratar a los pacientes con grados de fibrosis F0 y F1

- Excepciones F0-F1

Pacientes con manifestaciones extrahepáticas de la enfermedad	Tratamiento en función del genotipo	Duración en función del tratamiento prescrito	Tratamiento preferente con una combinación libre de interferón
Pacientes con alta carga viral y con alto nivel de contagio, en función de su situación personal/ profesional			
Mujeres jóvenes con deseo de procrear			

La problemática actual de estos nuevos fármacos se basa en dos pilares. Por un lado, la falta de políticas de detección de la enfermedad hace que se infradiagnostique la enfermedad de la hepatitis C y por tanto no pueden ser tratados todos los pacientes infectados. Por otro lado, es que el precio inicial fijado por los fabricantes es muy elevado y dificulta el acceso a ellos. Es necesario que la negociación de precios entre las compañías farmacéuticas propietarias de los fármacos y las autoridades sanitarias de los diversos países conduzcan a precios que permitan usar estos medicamentos en pacientes que cumplan criterios más allá de los casos que tienen enfermedad hepática más avanzada y sin comprometer la sostenibilidad de los sistemas sanitarios. Si esto no se consigue el impacto de la aprobación no sería optimizado y nunca se llegará a revertir la situación de la Hepatitis C en España.

Actualmente, todos los esfuerzos deberán concentrarse en mejorar el diagnóstico, evaluación y tratamiento de pacientes infectados por el VHC. Por lo tanto diagnosticar y tratar es la clave, siempre priorizando el tratamiento a los paciente más graves como son los que se encuentra en estadio de cirrosis (F4).

El objetivo de este estudio es demostrar la eficacia y seguridad de los AAD de última generación en una serie de pacientes con hepatitis crónica C. Para ello vamos a describir de forma retrospectiva mediante la revisión de historias clínica la eficacia de los nuevos tratamientos AAD en pacientes con hepatitis crónica C tratados durante el primer mes tras su aprobación (abril de 2015) por lo que ya disponemos de la respuesta virológica sostenida a los 6 meses de suspender el tratamiento en todos los pacientes en el momento de realizar el presente trabajo.

3. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

- Participantes

Alumno: Alicia Aguado de Benito

Tutor: Rocío Aller de la Fuente

- Lugar de realización:

Consulta de Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario de Valladolid

- Objetivos
 - Describir de forma retrospectiva mediante la revisión de historias clínicas la eficacia de los nuevos tratamientos antivirales de acción directa en pacientes con hepatitis crónica C.
 - Determinar la tasa de respuesta tanto al final del tratamiento como la respuesta viral sostenida.
 - Describir los efectos secundarios asociados a la medicación.

- Material y métodos

Se han seleccionado 11 pacientes que comenzaron el tratamiento antiviral en el mes de abril del 2015. Se han estudiado las siguientes variables:

- Epidemiológicas: sexo, edad, vía de contagio, comorbilidades asociadas, otros tratamientos previos de la hepatitis C y tratamientos pautados para otras patologías al comienzo del tratamiento antiviral.
- Analíticas: bilirrubina, GOT- GPT basal, a las 4, 8 y 12 semanas, GGT y FA basales y a las 12 semanas, hemoglobina, leucocitos y plaquetas.
- Viroológicas: genotipo, carga viral (PCR-VHC) al inicio, RVR, RVP, RVF, RVS a los 3 y 6 meses tras la finalización del tratamiento.
- Fibrosis hepática: determinada mediante fibroscan.

* *RVR: respuesta viral a las 4 semanas, RVP: respuesta viral a las 12 semanas, RVF: respuesta viral final a las 24 semanas, RVS: respuesta viral sostenida.*

Las variables analíticas y virológicas se determinan al comienzo del tratamiento, a las 4 semanas, al final del tratamiento (12 o 24 semanas según el caso) así como a los 3 meses y los 6 meses de completar el tratamiento (respuesta viral sostenida a los 3 meses y a los 6 meses). Una PCR del VHC a los 6 meses de completar el tratamiento se definirá como la respuesta viral sostenida que equivale a la curación de la infección de VHC.

- Efectos adversos del tratamiento.
- Estadística

La recogida de datos se ha realizado a partir de las historias clínicas de cada paciente, posteriormente se ha preparado una base de datos en el programa de Excel Mac 2011 y por último se ha realizado el análisis estadístico con el programa estadístico SPSS versión 20.00. Los datos se expresan como media

+/- desviación estándar. Para analizar la asociación entre variables continuas con respecto a una variable dicotómica se empleó la t student y la chi X² para establecer asociación entre variables categóricas. Una p < 0,05 fue considerado como significativo.

- Cronograma
- Abril – junio/ septiembre: tiempo del tratamiento (Dra. Rocío Aller)
- Noviembre 2015: revisión bibliográfica
- Diciembre 2015: revisión de las historias clínicas
- Enero-febrero 2016: realización de la base de datos
- Marzo-Abril: análisis de los resultados, discusión, conclusiones y preparación del trabajo

4. RESULTADOS DEL ESTUDIO

Características basales de los pacientes tratados (Tabla 1)

Tabla 1	
CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES (n=11)	
Edad (años)	58,36 +/- 8,47
Sexo (H/M)	8/3
Grado de fibrosis	F0-F1 (1) F3 (1) F3-F4 (1) F4 (8)
Genotipo	1a (3) 1b (6) 3(2)
GOT (UI/l)	95,30 +/- 50,34
GPT (UI/l)	98,55 +/- 50, 59
GGT (UI/l)	119,90 +/- 148,50
FA (UI/L)	80,40 +/- 22,52
Plaquetas (/mm ³)	144,36 · 10 ³ +/- 52,15 · 10 ³
PCR-VHC (nº de copias/ml)	2092993,64 +/- 1840699,408
Enfermedad autoinmune	1
Enfermedad psiquiátrica	1
<i>Excepción por F0-F1</i>	1

* GOT: Transaminasa Glutámico-oxalacética, GPT: Transaminasa Glutamicopirúvica, GGT: Gamma glutamil transpeptidasa, FA: fosfatasa alcalina, PCR: Polymerase Chain Reaction (reacción en cadena de la polimerasa)

- De los pacientes seleccionados para el estudio 8 eran hombres y 3 mujeres. La edad media es de 58,36 +/- 8,47 años. Ninguno de ellos era adicto a drogas parenterales, desconocían cómo y cuando se habían contagiado y ninguno tiene hábito enólico activo. La mayoría de los pacientes se encuentran en estadio de fibrosis F4. El sujeto con F0-F1 en principio no es susceptible de tratamiento según el plan estratégico nacional, pero fue tratado como una excepción ya que el paciente es personal sanitario y hay un alto riesgo de contagio. En cuanto al genotipo, 9 pacientes son genotipo 1 (3 (27%) son 1a y 6 (55%) 1b) y 2 pacientes son genotipo 3 (18%). La GOT basal media es de 95,30 +/- 50,34 UI/L, la GPT basal media es de 98,55 +/- 50,59 UI/L, la GGT basal media es de 119,90 +/- 148,50 UI/L, la FA basal media es de 80,40 +/- 22,52 UI/L, plaquetas medias son de $144,36 \cdot 10^3 \pm 52,15 \cdot 10^3/\text{mm}^3$ y la PCR del VHC media al inicio del tratamiento es de 2.092.993,64 +/- 1.840.699,408 copias/ml. En lo referente a las transaminasas observamos que estaban moderadamente elevadas al comienzo del tratamiento pero a medida que avanzaba las semanas de tratamiento se fueron normalizando en todos los pacientes.

De los pacientes estudiados uno de ellos tenía como antecedente médico relevante una enfermedad autoinmune y otro una enfermedad psiquiátrica mayor (depresión mayor) que es contraindicación absoluta para tratar la hepatitis C con regímenes que incluían el PegINF por riesgo de agravar dicha patología.

- Tratamientos previos en relación con la hepatitis C (Tabla 2)

TABLA 2	
TRATAMIENTO PREVIOS EN RELACIÓN CON LA HVC	EN FRECUENCIA
Naive	6
Null responder	4
PEG + RIB suspendido por efectos secundarios psiquiátricos	1

* Naive: pacientes que nunca han recibido tratamiento previo. Null responder: pacientes que no han respondido al tratamiento previo de la hepatitis C. PEG + RIB: PEG interferón + Rivabirina

De los 11 pacientes seleccionados, 6 de ellos nunca habían recibido tratamiento frente a la hepatitis C y 4 de ellos no habían respondido al tratamiento previo con la triple terapia (Interferón Pegilado, Ribavirina y Boceprevir o Telaprevir). Uno de los pacientes en tratamiento con la doble terapia PegINF + RIB tuvo que interrumpirlo debido a efectos secundarios psiquiátricos.

Las pautas de tratamiento fueron:

- SIMEPREVIR + SOFOSBUVIR 12 semanas (genotipo 1a y 1b)
 - SOFOSBUVIR+LEDIPAVIR 12 semanas + RIVABIRINA (genotipo 3)
 - SOFOSBUVIR+DACLATASVIR 12 semanas (genotipo 3)
- Evolución de la PCR VHC durante y después del tratamiento (Tabla 3)

TABLA 3

PACIENTE	PCR4	PCR12	PCR24 (RVF)	PCR3MES (RVS3)	PCR6MES (RVS6)
1	116	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0
7	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0
9	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0
11	0	0	0	0	0

* *PCR: Polymerase Chain Reaction (reacción en cadena de la polimerasa), PCR4: PCR a las 4 semanas*

PCR12: PCR a las 12 semanas, PCR 24: PCR a las 24 semanas, RVF: respuesta viral final

Todos los pacientes comenzaron el tratamiento con una carga viral alta (media de 2092993,64 +/- 1840699,408 copias) y a la semana 4 tan sólo uno continuaba con carga viral detectable; la carga viral del resto de los pacientes era 0, (indetectable). Podemos decir por ello que la respuesta viral final (a las 24 semanas) y la respuesta viral sostenida (a los 6 meses) es del 100%, es decir, todos los pacientes de nuestro estudio se curaron con los nuevos ADD.

- Efectos secundarios al tratamiento con fármacos AAD (Tabla 4)

TABLA 4	
EFECTOS SECUNDARIOS	FRECUENCIA
Anemia secundaria a Ribavirina	1
Astenia	2
Cefalea	3
Exantema	1
Prurito e insomnio	1
No	4

En cuanto a los efectos secundarios derivados de los nuevos AAD para la hepatitis C tan solo 7 pacientes presentaron efectos secundarios, todos ellos leves como cefalea, astenia, exantema, anemia, prurito e insomnio. Solo un paciente presentó anemia secundaria a Ribavirina que obligó a trasfundir pero ninguno de ellos supuso la interrupción del tratamiento. Podemos concluir entonces que estos fármacos presentan buen perfil de tolerancia.

- En las tablas 5 y 6 se presentan los efectos secundarios en función del sexo (Tabla 5) y del genotipo (Tabla 6).

TABLA 5		EFECTOS SECUNDARIOS EN FUNCIÓN DEL SEXO					
	ANEMIA HEMOLÍTICA	ANEMIA SECUNDARIA RIBAVIRINA	ASTENIA	CEFALEA	EXANTEMA	PRURITO E INSOMNIO	NO
H	1	1	2	2	1	0	3
M	0	0	0	1	0	1	1

* H: hombre. M: mujer

En nuestro estudio observamos un paciente con anemia hemolítica, uno con anemia secundaria a RBV, 2 con astenia, 2 con cefalea, uno con exantema y 3 sin ningún efecto secundario. En cuanto a las mujeres sólo presentó una paciente cefalea, otra prurito e insomnio y otra no experimentó ningún efecto adverso. No hay asociación significativa entre el sexo y la presencia de efectos secundarios.

TABLA 6		EFECTOS SECUNDARIOS EN FUNCIÓN DEL GENOTIPO					
	ANEMIA HEMOLÍTICA	ANEMIA SECUNDARIA RIBAVIRINA	ASTENIA	CEFALEA	EXANTEMA	PRURITO E INSOMNIO	NO
1a	0	0	1	1	1	1	0
1b	1	1	0	1	0	0	3
3	0	0	1	0	0	0	1

Los efectos secundarios de los nuevos ADD que observamos en función del genotipo son: astenia, cefalea, exantema prurito e insomnio con el genotipo 1a, anemia hemolítica, anemia secundaria a Ribavirina, cefalea en el genotipo 1b y por último con el genotipo 3 únicamente astenia. Tampoco se observó asociación significativa ente los efectos secundarios y el genotipo.

- Relación entre el Sexo y el genotipo

TABLA 7 RELACIÓN ENTRE GENOTIPO Y SEXO			
	1a	1b	3
H	2	4	2
M	1	2	0

* H: hombre. M: mujer

El genotipo predominante es el 1b (4 hombres y 2 mujeres), seguido del genotipo 1a (2 hombres y 1 mujer) y el último en frecuencia es el genotipo 3 (2 hombres y ninguna mujer). Esta diferencia no es significativa.

- A continuación se establece la asociación entre el tratamiento previo, el sexo (tabla 8) y el genotipo del VHC (tabla 9)

TABLA 8 RELACIÓN ENTRE EL TRATAMIENTO PREVIO RECIBIDO Y EL SEXO		
TRATAMIENTO PREVIO	NO	SI
H	3	5
M	3	0

* H: hombre. M: mujer

De todos los pacientes que han sido seleccionados en el estudio tan sólo 5 habían sido tratados previamente y todos eran hombres. Del resto de pacientes que no habían sido tratados 3 eran hombres y 3 mujeres. No hay asociación significativa.

TABLA 9 RELACIÓN ENTRE EL TRATAMIENTO PREVIO RECIBIDO Y EL GENOTIPO		
TRATAMIENTO PREVIO	NO	SI
1a	2	1
1b	3	3
3	1	1

De los 11 pacientes del estudio 3 tienen genotipo 1a, 2 de ellos no fueron tratados previamente y uno sí, 6 pacientes tienen genotipo 1b, 3 de ellos no recibieron tratamiento y los otros 3 fueron tratados; por último 2 pacientes tienen genotipo 3, 1 de ellos es null responder y el otro es naïve. No hay asociación significativa del genotipo con el tratamiento previo de la hepatitis C.

5. CONCLUSIONES DEL ESTUDIO

En nuestro estudio hemos observado que los AAD son muy eficaces. Todos los pacientes de nuestro estudio se curan al presentar tasas de RVF y de RVS del 100%.

Los nuevos ADD tienen escasos efectos adversos, son leves y no suponen la interrupción del tratamiento por lo que presentan un buen perfil de tolerancia.

6. DISCUSIÓN

La hepatitis C es un grave problema de salud pública mundial siendo actualmente la primera causa de hepatopatía crónica y trasplante hepático en países occidentales. En España se estima que hay más de medio millón sin diagnosticar y existe un porcentaje significativo de los pacientes que pueden desarrollar cirrosis y hepatocarcinoma. Por ello existe la necesidad de seguir realizando esfuerzos para identificar individuos infectados a través de cribado selectivo y monitorizar y tratar a las personas en riesgo de complicaciones derivadas de la hepatitis C.

A lo largo de los últimos años se ha dado un vuelco al tratamiento de la hepatitis C, creando nuevos fármacos conocidos como AAD. En España se utilizan desde hace un año y están logrando una tasa de curación del 96%, según los datos de un trabajo del Grupo de Estudio de Hepatitis (GEHEP) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Los AAD han causado una auténtica revolución ya que como concluimos en nuestro estudio su eficacia y seguridad son muy altas y se está demostrando práctica clínica real.

Como refleja la guía de hepatitis C de la AASLD (Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas) el tratamiento antiviral con los AAD está recomendado en todos los pacientes con hepatitis C, excepto en aquellos cuya esperanza de vida es corta. Al ser los recursos limitados es más apropiado tratar a aquellos pacientes que tienen un riesgo mayor de sufrir complicaciones antes de comenzar el tratamiento. Este riesgo puede estratificarse en función del grado de fibrosis usando test no invasivos o biopsia hepática.

Los regímenes de tratamiento se adecúan al tipo de genotipo, si han recibido o no tratamiento con anterioridad o si presentan complicaciones como cirrosis descompensada o insuficiencia renal. Estas pautas son las mismas que las de la AEEH (Asociación Española del Estudio del Hígado) que están explicadas con anterioridad.

Aunque los regímenes que contienen INF-peg, RBV y AAD están aprobados por la FDA para muchos genotipos, el régimen inicial de los pacientes por lo general únicamente incluye los nuevos AAD, aunque en el caso de genotipo 3 y grados leves de fibrosis las mejores tasas de respuesta se alcanzan con regímenes que incluyen INF-peg asociado a un AAD. Los tratamientos establecidos son equivalentes en cuanto a tasas de respuesta y efectos secundarios, pero hay que tener en cuenta las interacciones medicamentosas con los AAD que varían según el tipo de régimen empleado.

Según afirma la Sociedad Española de Patología Digestiva alrededor de 51.000 enfermos han recibido este tratamiento desde su aprobación y en la Comunidad de Castilla y León la cifra de tratados alcanza los 2.800 a fecha de 31 de marzo por lo que se han cumplido con holgura las expectativas del plan estratégico Nacional y de nuestra Comunidad.

En las siguientes fases del plan Nacional se incluye el screening de la infección por el VHC a grupos de riesgo así como la inclusión de pacientes con grados más leve de fibrosis (F0-F1) pero siempre de forma estratificada, priorizando el tratamiento a los paciente más graves con mayor grado de fibrosis, especialmente los F4 (cirrosis).

Aunque todavía no hay datos publicados de la eficacia de los AAD en práctica clínica real en nuestra Comunidad, este pequeño estudio pone de manifiesto que los AAD son altamente eficaces, muy bien tolerados incluso en

pacientes con grados avanzados de fibrosis. Son por lo tanto necesarios más estudios en práctica clínica real y con mayor número de paciente que confirmen estos excelentes resultados.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Documento del II Consenso español sobre tratamiento de la hepatitis C, asociación española para el estudio del hígado, 12 abril del 2015
- Nota descriptiva n ° 164 sobre la Hepatitis C del centro de prensa de la OMS, julio 2015.
- ASSCAT: associació catalana de malalts d'hepatitis [internet] <http://asscat-hepatitis.org/tratamiento-hepatitis-c/nuevas-estrategias-investigacion-nuevos-farmacos-contra-hepatitis-c/>
- Jason Grebely, B.Sc., Ph.D, y Gregory J. Dore, M.B.B.S., PhD., F.R.A.C.P., M.P .H., ¿Qué está matando a las personas infectadas con el virus de la hepatitis C,05/03/2012
- Hepatitis C Guidance: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Adults Infected With Hepatitis C Virus, american association for the study of the lives. February 24, 2016.
- Singal AG, Volk ML, Jensen D, Di Bisceglie AM, Schoenfeld PS. A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(3):280-8, 288.
- Abergel A, Loustaud-Ratti V, Metivier S et al. Ledipasvir/sofosbuvir for the treatment of patients with chronic genotype 4 or 5 HCV infection. 50th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL). April 22-26, 2015; Vienna, Austria.
- Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, editores. Harrison principios de medicina interna. Vol 2. 18a ed. México: McGraw-Hill; 2012.

- Zeuzem S, et al. Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naive Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2015;163(1):1-13
- Feld JJ, Moreno C, Trinh R, et al. Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12weeks. *J Hepatol.* 2016;64(2):301-7.

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS NUEVOS ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA DE ÚLTIMA GENERACIÓN EN UNA SERIE DE PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA C



A Aguado, R Aller, Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. España

INTRODUCCIÓN

La hepatitis C es una enfermedad infecciosa producida por el VHC que afecta principalmente al hígado y que causa una gran morbilidad. En España existen alrededor de 800.000 pacientes infectados.

En el 2015 hemos pasado de un arsenal terapéutico escaso a disponer de una gran variedad de fármacos antivirales capaces de eliminar de forma sostenida el virus con una eficacia entre el 85 y el 100% y la duración del tratamiento se ha reducido considerablemente al igual que los efectos adversos de la medicación.

OBJETIVOS

Describir la eficacia de los nuevos tratamientos antivirales de acción directa (AAD) en pacientes con hepatitis crónica C y describir los efectos secundarios asociados al tratamiento.

RESULTADOS

Tabla 1. Características basales

CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES (n=11)	
Edad (años)	58,30 ± 8,47
Sexo (H/M)	8/3
Grado de fibrosis	F0-F1 (1) F3 (1) F3-F4 (1) F4 (8)
Genotipo	1a (3) 1b (8) 3(2)
GOT (U/L)	95,30 ± 59,34
GPT (U/L)	98,55 ± 50, 59
GGT (U/L)	119,90 ± 148,50
FA (U/L)	60,40 ± 22,52
Plaquetas (mm ³)	144,36 · 10 ³ ± 32,15 · 10 ³
PCR (nº de copias/ml)	2082903,64 ± 1040099,408
Enfermedad autoinmune	1
Enfermedad psiquiátrica	1
Excepción por F0-F1 por el alto riesgo de contagio por ser personal sanitario	1

CONCLUSIONES

- En nuestro estudio los AAD de nueva generación presentan una eficacia del 100% en términos de respuesta virológica sostenida (PVR-VHC negativa a las semana 12 tras finalizar el tratamiento)
- Los nuevos ADD tienen escasos efectos adversos, son leves y no suponen la interrupción del tratamiento.
- No hay asociación significativa entre el sexo o el genotipo y los efectos adversos

PACIENTES Y MÉTODOS

Se analizó una muestra de los 11 primeros pacientes que fueron atendidos en la consulta de aparato digestivo del HCUV durante el primer mes tras la autorización de los AAD de última generación en un estudio observacional retrospectivo. Se analizaron parámetros analíticos, clínicos y virológicos y se realizó una base de datos con Excel Mac 2011 y se hizo un análisis estadístico de los datos con el paquete estadístico SPSS v. 20.00

Variables analizadas:

- Epidemiológicas: sexo, edad, comorbilidades asociadas, otros tratamientos previos de la hepatitis C y tratamientos pautados para otras patologías al comienzo del tratamiento antiviral.
- Analíticas: hemoglobina, leucocitos, plaquetas bilirrubina, GOT,GPT, GGT y FA basales, a la semana 4 y 12 y final del tratamiento y, Virológicas: genotipo y carga viral (PCR-VHC) al inicio, así como a la semana 4, 12, final del tratamiento y a los 3 y 6 meses tras el tratamiento.
- Fibrosis hepática: determinada mediante fibroscan.
- Efectos adversos del tratamiento

Tabla 2. Evolución de la PCR-VHC antes, durante y después del tratamiento

PACIENTE	PCR4	PCR12	PCR24 (RVF)	PCR 3MES	PCR 6MES
1	116	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0
7	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0
9	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0
11	0	0	0	0	0

Tabla 3. Efectos secundarios del tratamiento y su distribución por sexo (3.a) y genotipo (3.b)

EFFECTOS SECUNDARIOS	FRECUENCIA
Anemia hemolítica autoinmune	1
Anemia secundaria a Ribavirina	1
Astenia	2
Cefalea	3
Exantema	1
Prurito e insomnio	1
No	4

3.a.

	ANEMIA HEMOLITICA	ANEMIA SECUNDARIA RIBAVIRINA	ASTENIA	CEFALEA	EXANTEMA	PRURITO E INSOMNIO	NO
H	1	1	2	2	1	0	3
M	0	0	0	1	0	1	1

3.b.

	ANEMIA HEMOLITICA	ANEMIA SECUNDARIA RIBAVIRINA	ASTENIA	CEFALEA	EXANTEMA	PRURITO E INSOMNIO	NO
1a	0	0	1	1	1	1	0
1b	1	1	0	1	0	0	3
3	0	0	1	0	0	0	1